

ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19 НА ИММУННЫЙ СТАТУС И ПРОФИЛЬ АУТОАНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Довгань А.А., Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Менжинская И.В., Инвиева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Сухих Г.Т.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. В условиях пандемии COVID-19 растет научный интерес к изучению влияния предлагаемой вакцинации на репродуктивное здоровье женщин. Как известно, изменение состояния иммунной системы и активация аутоиммунного ответа могут привести к нарушению репродуктивной функции у женщин и потенциальным осложнениям последующей беременности. Цель – оценить влияние вакцины «Гам-КОВИД-Вак» на показатели иммунного статуса, связь их изменений и специфического иммунного ответа на вакцинацию с динамикой уровня аутоантител у женщин репродуктивного возраста.

В проспективное исследование включили 120 женщин, которым проводилась вакцинация от COVID-19 вакциной «Гам-КОВИД-Вак». Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 49 лет, отсутствие в анамнезе COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на антитела классов G и M к SARS-CoV-2 перед вакцинацией, отсутствие беременности и серьезных соматических заболеваний. Обследование пациентов проводилось дважды: непосредственно перед вакцинацией и через 90-100 дней после введения 1-го компонента вакцины. Уровень IgG-антител к SARS-CoV-2 после вакцинации оценивали с помощью ИФА. До и после вакцинации определяли уровни антифосфолипидных, антиядерных, органоспецифических и антигормональных аутоантител, проводили иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови с определением основных субпопуляций (CD3, CD4, CD8, CD19, CD5, CD16, CD56), а также экспрессии активационных маркеров лимфоцитов (HLA-DR, CD25, CD147) с использованием моноклональных антител.

Эффективность и безопасность комбинированной векторной вакцины от COVID-19 были высокими. Специфические IgG-антитела к SARS-CoV-2 продуцировались у 98,3% вакцинированных женщин, не наблюдалось серьезных побочных реакций. После вакцинации отмечалось повышение уровня некоторых аутоантител в пределах референсных диапазонов, только IgM-антитела к фосфатидилэтаноламину (ФЭ) и IgG-антитела к ДНК повысились выше референсных значений. Однако это повышение было транзиторным. После вакцинации наблюдались изменения параметров иммуно-

Адрес для переписки:

*Менжинская Ирина Владимировна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4.
Тел.: 8 (495) 438-11-83.
Факс: 8 (495) 438-49-65.
Email: i_menzinskaya@oparina4.ru*

Address for correspondence:

*Menzhinskaya Irina V.
V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
117997, Russian Federation, Moscow, Acad. Oparin str., 4.
Phone: 7 (495) 438-11-83.
Fax: 7 (495) 438-49-65.
Email: i_menzinskaya@oparina4.ru*

Образец цитирования:

А.А. Довгань, Ю.С. Драпкина, Н.В. Долгушина, И.В. Менжинская, Е.В. Инвиева, В.В. Вторушина, Л.В. Кречетова, Г.Т. Сухих «Влияние вакцинации от COVID-19 на иммунный статус и профиль аутоантител у женщин репродуктивного возраста» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 979-992. doi: 10.15789/1563-0625-EOC-2515

© Довгань А.А. и соавт., 2022

For citation:

A.A. Dovgan, Yu.S. Drapkina, N.V. Dolgushina, I.V. Menzhinskaya, E.V. Inviyaeva, V.V. Vtorushina, L.V. Krechetova, G.T. Sukhikh "Effect of COVID-19 vaccination on the immune status and autoantibody profile in women of reproductive age", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 979-992. doi: 10.15789/1563-0625-EOC-2515

DOI: 10.15789/1563-0625-EOC-2515

граммы: повышение содержания в периферической крови клеток с фенотипом CD3⁺CD25⁺, CD19⁺ и уменьшение содержания клеток с фенотипом CD56⁺CD16⁺ в пределах референсных диапазонов, снижение показателя CD147⁺/CD3⁺. Между данными изменениями показателей иммунограммы и уровнем некоторых аутоантител была отмечена слабая корреляционная связь. Специфический противовирусный иммунный ответ на вакцинацию не коррелировал с аутоиммунным ответом.

Вакцинация «Гам-КОВИД-Вак» является эффективной, безопасной и не приводит к нарушениям в иммунной системе. Наблюдаемое повышение уровня аутоантител к ФЭ и ДНК носит транзиторный характер. Изменения параметров иммунного статуса в пределах референсных диапазонов могут быть обусловлены вакцинацией и выработкой специфического противовирусного иммунного ответа.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, вакцинация от COVID-19, иммунный статус, профиль аутоантител

EFFECT OF COVID-19 VACCINATION ON THE IMMUNE STATUS AND AUTOANTIBODY PROFILE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Dovgan A.A., Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V., Menzhinskaya I.V., Inviyaeva E.V., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Sukhikh G.T.

V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Abstract. In the context of the COVID-19 pandemic, scientific interest is growing in studying the impact of the proposed vaccination on women's reproductive health. As is known, alterations in the state of the immune system and activation of an autoimmune response can lead to reproductive failure in women and potential complications of subsequent pregnancy. Objective: to evaluate the effect of the "Gam-COVID-Vac" on the immune status parameters, the relationship of their changes and the specific immune response to vaccination with the dynamics of the level of autoantibodies in women of reproductive age.

The prospective study included 120 women who were vaccinated against COVID-19 with the "Gam-COVID-Vac". The criteria for inclusion in the study were: the age from 18 to 49 years, the absence of COVID-19 in the anamnesis, a negative result of a study on SARS-CoV-2 by PCR and negative results of tests for antibodies of classes G and M to SARS-CoV-2 before vaccination, the absence of pregnancy and serious somatic diseases. The patients were examined twice: immediately before vaccination and 90-100 days after the introduction of the 1st component of the vaccine. The level of IgG antibodies to SARS-CoV-2 after vaccination was assessed using ELISA. Before and after vaccination, the levels of antiphospholipid, anti-nuclear, organ-specific and antihormonal autoantibodies were determined, peripheral blood lymphocytes were immunophenotyped to determine the main subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD19, CD5, CD16, CD56), as well as the expression of activation markers of lymphocytes (HLA-DR, CD25, CD147) using monoclonal antibodies.

The effectiveness and safety of the combined vector vaccine against COVID-19 were high. Specific IgG antibodies to SARS-CoV-2 were produced in 98.3% of vaccinated women, no serious adverse reactions were observed. After vaccination, there was an increase in the level of some autoantibodies within the reference ranges, only IgM antibodies to phosphatidylethanolamine (PE) and IgG antibodies to DNA increased above the reference values. However, this increase was transient. After vaccination, the following changes in the parameters of the immunogram were observed: an increase in the content of cells with CD3⁺CD25⁺, CD19⁺ phenotype in peripheral blood and a decrease in the content of cells with CD56⁺CD16⁺ phenotype within the reference ranges, a decrease in CD147⁺/CD3⁺. Weak correlations were noted between these changes in immunogram parameters and the levels of some autoantibodies. The specific antiviral immune response to vaccination did not correlate with the autoimmune response.

Vaccination with "Gam-COVID-Vac" is effective and safe and does not lead to disorders in the immune system. The observed increase in the level of autoantibodies to PE and DNA is transient. Changes in the parameters of the immune status within the reference ranges may be due to vaccination and the development of a specific antiviral immune response.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, COVID-19 vaccination, immune status, autoantibody profile

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования № АААА-А20-120111790057-6.

Введение

COVID-19 («Coronavirus disease 2019») является тяжелой острой респираторной вирусной инфекцией, вызываемой РНК-вирусом SARS-CoV-2, распространение которой в мире за 2 года приобрело характер пандемии, охватившей более 508 миллионов человек [35]. Однако, как показали экспериментальные исследования, вирус SARS-CoV-2 может поражать не только пневмоциты, клетки эндотелия сосудов, миокарда и слизистой кишечника, но и другие клетки, на которых представлены специфические рецепторы, а именно ангиотензин превращающий фермент (ACE2), TMPRSS2 и CD147, включая клетки яичников, эндометрия и плаценты [14, 32, 33]. Вследствие этого у женщин могут наблюдаться нарушения репродуктивной функции, связанные с развитием инфицированных или анеуплоидных ооцитов со сниженным потенциалом к оплодотворению, нарушениями овуляции и имплантации эмбрионов [1].

Наиболее эффективным методом борьбы с COVID-19 является вакцинопрофилактика. В настоящее время в мире находят применение более 20 вакцин от COVID-19, около 150 вакцин проходят клинические испытания [36]. Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 («Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»); НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва), стала первой в мире зарегистрированной вакциной от COVID-19, одобренной Министерством здравоохранения Российской Федерации [15]. По данным мета-анализа, обобщающего результаты исследования эффективности и безопасности отечественной вакцины «Гам-КОВИД-Вак», вакцинация имеет высокую эффективность в отношении профилактики симптоматического COVID-19 (97,8%) и COVID-19 тяжелого течения (100%) [18]. По результатам другого исследования, специфические антитела вырабатываются у 99% пациентов, вакцинированных «Гам-КОВИД-Вак» [12].

Несмотря на доказанную эффективность вакцины «Гам-КОВИД-Вак», важным остается вопрос безопасности вакцинации в отношении репродуктивного здоровья мужчин и женщин. До пандемии COVID-19 действие вакцин на репродуктивную систему мало изучалось, проводились единичные исследования, оценивающие влияние

разных вакцин на фертильность и репродуктивные исходы у животных [19, 30] и человека [21, 34]. В условиях массовой вакцинопрофилактики населения научный интерес к изучению влияния вакцин от COVID-19 на репродуктивное здоровье значительно возрос. К настоящему времени опубликованы результаты нескольких исследований, выполненных на небольших выборках пациентов, которые не подтвердили негативное влияние вакцинации от COVID-19 на сперматогенез у мужчин, гормональный профиль и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин [2, 3, 4, 9, 20].

Одним из возможных механизмов нарушения репродуктивной функции под действием вакцинации может быть развитие аутоиммунного процесса с вовлечением гонад, других эндокринных органов или антифосфолипидного синдрома (АФС) [6]. Избыточный аутоиммунный ответ был описан, главным образом, при применении вакцин, содержащих адьюванты, которые используются для стимулирования иммунной системы и повышения эффективности вакцинации [22, 24]. Эффект адьювантов достигается через разные механизмы воздействия на врожденный и адаптивный иммунный ответ, некоторые из них способны стимулировать гуморальный иммунный ответ Th2-типа. Имеются данные, полученные на животных моделях и в единичных клинических исследованиях, о потенциальном негативном влиянии адьювантных вакцин на репродуктивную функцию, опосредованном аутоиммунными механизмами.

Так как развитие аутоиммунных реакций связано с нарушениями функции иммунной системы и изменением цитокинового статуса в сторону преобладания провоспалительных цитокинов, исследование иммунного статуса до и после вакцинации позволяет выявить изменения, которые могут способствовать развитию аутоиммунных процессов у предрасположенных людей. Для оценки иммунного статуса, отражающего содержание, состав и функциональную активность иммунных клеток периферической крови, проводят иммунофенотипирование лейкоцитов [28], которое заключается в определении экспрессируемых поверхностных и цитоплазматических маркеров дифференциации (CD-антигенов), уникальных для разных типов и субпопуляций клеток и стадий развития.

Результаты предварительного исследования, полученные на небольшой выборке и опубликованные в 2021 году, впервые показали, что отечественная комбинированная векторная вакцина

«Гам-КОВИД-Вак» не оказывает негативного влияния на параметры овариального резерва и уровень антифосфолипидных антител (аФЛ) у женщин репродуктивного возраста [2]. Для более полной оценки воздействия вакцинации от COVID-19 на иммунную систему было проведено настоящее исследование.

Цель исследования – оценить влияние вакцины «Гам-КОВИД-Вак» на показатели иммунного статуса, связь их изменений и специфического иммунного ответа на вакцинацию с динамикой уровня аутоантител у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

В проспективное интервенционное исследование было включено 120 женщин, которым была проведена вакцинация от SARS-CoV-2, вакциной «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»). Все пациентки, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 49 лет, сохраненная менструальная функция, отрицательный результат исследования на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и 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. Критериями невключения были противопоказания к вакцинации, согласно инструкции к препарату, беременность и период лактации, острые воспалительные и инфекционные заболевания, ревматические болезни, онкологические заболевания любой локализации, гормональная терапия, влияющая на менструальный цикл, иммуномодулирующая терапия, вакцинация от других инфекций в течение 3 месяцев до включения в исследование. Критериями исключения выступали заболевание COVID-19 в период вакцинации, серьезные побочные проявления после иммунизации (ПППИ), требующие отмены введения 2-го компонента вакцины, отказ пациентки от дальнейшей вакцинации.

Вакцинация пациенток проводилась в специально оборудованном прививочном кабинете, согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19». Перед каждым этапом вакцинации все участницы исследования были осмотрены врачом, им была

выполнена термометрия, измерение сатурации, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), проведена аускультация дыхательной и сердечно-сосудистой системы, а также осмотр зева. Подготовка вакцины к использованию осуществлялась в строгом соответствии с официальной инструкцией к препарату. Обследование пациенток проводилось дважды: перед вакцинацией и через 90-100 дней после введения 1-го компонента вакцины.

Идентификация SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки проводилась 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).

До вакцинации определение антител классов М и G к SARS-CoV-2 проводили с помощью иммунохроматографического теста «ХЕМАТест анти-SARS-CoV-2» производства ООО «ХЕМА» (Россия). Через 90-100 дней после введения 1-го компонента вакцины у пациенток, включенных в исследование, была выполнена количественная оценка уровня антител класса G к SARS-CoV-2 с помощью набора «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G(S)» производства НПО «Диагностические системы» (Россия).

В исследовании до и после вакцинации с использованием ИФА определяли профиль аутоиммунных антител в сыворотке крови у 120 женщин: критериальных аФЛ класса М и G (к кардиолипину (аКЛ), 2-гликопротеину-I (а 2-ГП-I)), некритериальных аФЛ (к аннексину V (аАн V), фосфатидилсерину (аФС) с использованием наборов ORGENTEC Diagnostika GmbH (Германия), антител к фосфатидилэтаноламину (аФЭ) и комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/ПТ) с помощью наборов AESKU Diagnostics (Германия); антител класса G к тиреоглобулину (аТГ) и тиреопероксидазе (аТПО) (ORGENTEC Diagnostika), рецептору ТТГ (аРТТГ) (Medipan GmbH, Германия); антинуклеарных антител класса G (АНА), антител к двухспиральной ДНК (аДНК), рибонуклеопротеину (аRNP-70), цитоплазматическим антигенам SSA(RO) (aRo/SSA) и SSB(La) (aLa/SSB) (ORGENTEC Diagnostika GmbH); антиовариальных антител (АОА) (DRG, Германия), антитрофобластических антител (АТА) и антител к зоне пеллюцида (аЗР) (QAYEE-BIO for Life Science, Китай); антител к гормонам ФСГ (аФСГ) и прогестерону (аПГ) с использованием реагентов ООО ХЕМА (Россия).

У пациенток также были проанализированы параметры иммунограммы в крови, взятой из периферической вены натощак, как до вакцинации, так и через 90-100 дней после вакцинации. Проводили оценку клеточного состава (иммунофенотипирование) лимфоцитов с фенотипами CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD19⁺, CD19⁺CD5⁺, CD3⁺CD56⁺CD16⁺, CD3⁺CD56⁺CD16⁺, CD56⁺, а также экспрессию маркеров активации CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD25⁺, CD25⁺, CD3⁺CD147⁺, CD19⁺CD147⁺. Фенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось на проточном цитофлуориметре Gallios (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител, меченных флуоресцеина изотиоцианатом (FITC), фикоэритрином (PE) или аллофикоцианином (APC), против антигенов CD3(FITC), CD4(PE), CD5(PE), CD8(PE), CD16⁺CD56(PE), CD19(FITC), CD56(PE), CD25(FITC), HLA-DR(FITC), CD147(APC) (Becton Dickinson и eBioscience, США).

Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью таблиц Microsoft Excel и пакетов прикладных программ MedCalc v. 12, Statistica v. 10. Нормальность распределения количественных данных в выборках определяли с использованием тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка. Качественные данные оценивали путем вычисления долей (%). Связанные бинарные данные в одной группе до и после вмешательства сравнивали с помощью критерия Мак-Немара. При нормальном распределении данные представляли средним арифметическим и стандартным отклонением ($M \pm SD$). При отклонении от нормального распределения определяли медианные значения с интерквартильным размахом – $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$, применяли методы непараметрической статистики, результаты измерений до и после вакцинации в одной группе сравнивали с использованием критерия знаков (Sign-теста). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Все включенные в исследование женщины соответствовали критериям включения, средний возраст женщин составлял $33,3 \pm 7,7$ года, средний индекс массы тела – $23,1 (20,1-25,0)$ кг/м².

Распространенность вредных привычек среди женщин была невысокой: курение по –1 пачке в день отмечалось у 3 (2,5%) женщин, употребление алкоголя более 1 раза в неделю – у 11 (9,2%) женщин. Из гинекологических заболеваний у женщин наиболее часто диагностировалась миома матки (у 13 (10,8%) женщин), а также наружный и внутренний генитальный эндометриоз (у 12 (10%) женщин). Из соматических заболеваний у женщин наиболее часто отмечались аллергические заболевания (у 36 (30%)), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (у 26 (21,7%)) и ЛОР-органов (у 18 (15%)).

Вакцинация переносилась женщинами хорошо, не было отмечено ни одного серьезного поствакцинального побочного проявления после иммунизации (ПППИ). Наиболее часто наблюдалась лихорадка (после введения 1-го компонента у 48 (40%), 2-го компонента у 46 (38,3%), реже системные реакции в виде головной боли и миалгии (соответственно, у 26 (21,7%) и 30 (25%)) и местные реакции, такие как боль, отек и краснота (соответственно, у 20 (16,7%) и 32 (26,7%) женщин). ПППИ выявлялись одинаково часто после введения 1-го и 2-го компонента вакцины (у 53 (44,2%) и 49 (40,8%) женщин; $p = 0,158$), однако местные реакции чаще наблюдались после 2-го компонента ($p = 0,011$). Реакции на введение компонентов вакцины были кратковременными (1-2 дня).

Специфические IgG-антитела к SARS-CoV-2 были выявлены в сыворотке крови у 98,3% вакцинированных женщин, только у 2 (1,7%) пациенток уровень антител не достиг порогового значения позитивности. При определении IgG-антител к SARS-CoV-2 у большинства женщин были получены высокие значения индекса позитивности в ИФА, средний показатель индекса позитивности составлял 9,6 (4,8-11,6). В течение всего периода наблюдений не было зафиксировано ни одного случая заболевания COVID-19.

При исследовании профиля аутоантител в сыворотке крови женщин позитивность хотя бы на один вид аутоантител до вакцинации была выявлена у 85 (70,8%) женщин, после вакцинации – у 90 (75%). Позитивность на 2 и более вида аутоантител до вакцинации наблюдалась у 46 (38,3%) женщин, после вакцинации – у 55 (45,8%).

Исходно аФЛ с уровнем выше референсных значений (P3) были найдены у 30 (25%) женщин, после вакцинации повышенный уровень аФЛ отмечался у 28 (23,3%) женщин. Анти-ФЭ IgM-антитела после вакцинации выявлялись значимо чаще (у 20 (16,7%) женщин), чем до вакцинации

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН ДО И ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})
TABLE 1. LEVEL OF AUTOANTIBODIES IN THE BLOOD SERUM OF WOMEN BEFORE AND AFTER VACCINATION AGAINST COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Вид антител Type of antibodies	Единицы измерения Units of measurement	Референсные значения Reference values	До вакцинации Before vaccination	После вакцинации After vaccination	Значение p Value of p
аКЛ IgM aCL IgM	MPL-Ед/мл MPL-U/mL	< 7	2,2 (1,4-3,5)	2,3 (1,7-3,1)	0,575
аКЛ IgG aCL IgG	GPL-Ед/мл GPL-U/mL	< 10	2,9 (2,0-4,1)	2,4 (1,8-3,3)	< 0,001
аβ2-ГП-1 IgM аβ2-GP-I IgM	Ед/мл U/mL	< 5	2,6 (1,7-3,5)	2,3 (1,7-3,2)	0,022
аβ2-ГП-1 IgG аβ2-GP-I IgG	Ед/мл U/mL	< 5	1,8 (1,3-2,9)	1,7 (1,3-2,3)	0,003
аФС IgM aPS IgM	Ед/мл U/mL	< 10	2,5 (1,8-3,4)	2,5 (1,9-3,2)	0,630
аФС IgG aPS IgG	Ед/мл U/mL	< 10	2,6 (2,0-3,4)	3,5 (2,8-4,6)	< 0,001
аФЭ IgM aPE IgM	Ед/мл U/ml	< 12	5,2 (2,6-10,4)	6,1 (3,4-13,4)	< 0,001
аФЭ IgG aPE IgG	Ед/мл U/mL	< 12	1,0 (1,0-1,3)	1,5 (1,2-2,1)	< 0,001
аАн V IgM aAn V IgM	Ед/мл U/mL	< 5	2,9 (2,2-4,1)	3,4 (2,6-4,4)	< 0,001
аАн V IgG aAn V IgG	Ед/мл U/mL	< 5	2,3 (1,7-3,0)	4,0 (2,2-4,8)	< 0,001
аФС/ПТ IgM aPS/PT IgM	Ед/мл U/mL	< 12	1,9 (1,3-2,8)	1,9 (1,3-3,2)	0,949
аФС/ПТ IgG aPS/PT IgG	Ед/мл U/mL	< 12	2,3 (1,7-3,3)	2,8 (1,9-3,7)	0,002
АНА IgG ANA IgG	ИП PI	< 1	0,5 (0,4-0,7)	0,45 (0,40-0,65)	< 0,001
аSS-A IgG	МЕ/мл IU/mL	< 15	3,3 (2,6-5,3)	3,0 (2,6-4,3)	0,032
аSS-B IgG	МЕ/мл IU/mL	< 15	3,2 (2,1-4,8)	3,3 (2,3-5,1)	0,038
аДНК IgG aDNA IgG	МЕ/мл IU/mL	< 20	11,8 (9,3-14,7)	15,3 (12,8-18,1)	< 0,001
аRNP-70 IgG	Ед/мл U/mL	< 25	4,1 (2,8-5,6)	2,3 (1,7-3,1)	< 0,001
аТПО IgG aTPO IgG	МЕ/мл IU/mL	< 50	12,2 (8,7-18,7)	12,4 (9,5-18,9)	1,00
аРТТГ IgG aTSHR IgG	МЕ/л IU/L	≤ 1	0,5 (0,3-0,6)	0,3 (0,2-0,5)	< 0,001
аТГ IgG aTG IgG	МЕ/мл IU/mL	< 100	19,4 (15,0-28,5)	20,7 (14,8-31,5)	0,227
аZP IgG	нг/мл ng/mL	< 250	156 (126,5-183,5)	157 (133,7-218,2)	0,114
аТБ IgG aTB IgG	нг/мл ng/mL	< 150	101,7 (84-117)	127,2 (106-137)	< 0,001
аОВ IgG aOV IgG	Ед/мл U/mL	< 10	4,0 (3,3-5,1)	4,8 (4,0-5,7)	< 0,001
аПГ IgM aPG IgM	ед. ОП un. of OD	< 0,4	0,28 (0,22-0,40)	0,29 (0,23-0,35)	0,302
аПГ IgG aPG IgG	ед. ОП un. of OD	< 0,4	0,28 (0,20-0,37)	0,33 (0,25-0,44)	0,002
аФСГ IgM aFSH IgM	ед. ОП un. of OD	< 0,4	0,29 (0,20-0,38)	0,25 (0,19-0,30)	< 0,001
аФСГ IgG aFSH IgG	ед. ОП un. of OD	< 0,4	0,27 (0,20-0,34)	0,29 (0,23-0,35)	0,575

Примечание. Sign тест; ИП – индекс позитивности; ОП – оптическая плотность.
Note. Sign test; PI, positivity index; OD, optical density.

ТАБЛИЦА 2. ПАРАМЕТРЫ ИММУНОГРАММЫ У ЖЕНЩИН ДО И ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. IMMUNOGRAM PARAMETERS IN WOMEN BEFORE AND AFTER VACCINATION AGAINST COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

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

Примечание. Sign тест; MFI – средняя интенсивность флуоресценции.

Note. Sign test; MFI, mean fluorescence intensity.

(у 15 (12,5%) женщин) ($p = 0,043$). У 7 (5,8%) женщин повышенный уровень аФЛ был впервые выявлен после вакцинации, у 9 (7,5%) женщин исходно повышенный уровень аФЛ после вакцинации нормализовался. После вакцинации значительно снизились средние показатели уровня критерияльных аФЛ (IgG аКЛ, IgM и IgG а 2-ГП-I) и повысились средние показатели уровня не критерияльных аФЛ, а именно антител (М, G) к ФЭ и аннексину V, IgG-антител к ФС и комплексу ФС/ПТ (табл. 1).

Кроме аФЛ, в сыворотке крови женщин определяли содержание аутоантител другой специфичности, включая органоспецифические (к антигенам щитовидной железы, яичников, трофобласта, зоне пеллюцида), антитела к ядерным антигенам и гормонам, до и после вакцинации (табл. 1). После вакцинации наблюдалось разнонаправленное изменение уровня аутоантител разной специфичности в пределах референсных значений: значительно снизились средние показатели уровня IgG-антител к РТТГ, SS-A, RNP-70, АНА, IgM-антител к ФСГ, в то же время повысились средние уровни антиовариальных антител, IgG-антител к ТБ, ПГ, SS-B. IgG-антитела к двуспиральной ДНК были единственным видом аутоантител, повышение которых выявлялось после вакцинации значительно чаще (у 18 (15%) женщин), чем до вакцинации (у 4 (3,3%) женщин) ($p = 0,003$).

Повторное исследование содержания антител к ФЭ и ДНК у серопозитивных женщин, выполненное через 3 месяца, показало нормализацию уровня данных антител, что подтвердило транзиторный характер их повышения после вакцинации.

У женщин, включенных в исследование, было проведено иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови и проанализирован субпопуляционный состав лимфоцитов до и после вакцинации (табл. 2).

При сравнении показателей иммунограммы у женщин до и после вакцинации отмечались следующие изменения: повышение относительного содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), повышение абсолютного и относительного содержания активированных Т-лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD25^+$ и В-лимфоцитов ($CD19^+$), снижение абсолютного и относительного содержания субпопуляций клеток-натуральных киллеров (НК-клеток, $CD3^+CD56^+CD16^+$) и натуральных киллеров/Т-лимфоцитов (НКТ-клеток, $CD3^+CD56^+CD16^+$, $CD3^+CD56^+$), а также снижение экспрессии ре-

цептора $CD147$ на Т-лимфоцитах ($CD3^+$). Однако все изменения содержания клеток не выходили за рамки референсных диапазонов. Особо следует отметить, что у вакцинированных женщин не наблюдалось повышения абсолютного и относительного содержания В1-лимфоцитов ($CD19^+CD5^+$), продуцирующих аутоантитела. При этом были выявлены слабые прямые или обратные корреляционные связи между уровнем некоторых аутоантител и показателями иммунограммы, включая содержание В-лимфоцитов, В1-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов, НК- и НКТ-клеток. Проведенный сравнительный анализ иммунограмм, полученных у женщин с возросшим после вакцинации числом позитивных тестов на аутоантитела ($n = 12$) и у женщин с неизменившимся или снизившимся показателем позитивности ($n = 108$), не выявил статистически значимых различий между параметрами иммунограмм и дельтами этих параметров до и после вакцинации в этих группах.

При исследовании возможной связи между уровнями специфических противовирусных антител и аутоиммунных антител значимых корреляционных связей не было выявлено, что свидетельствует об отсутствии влияния специфического противовирусного иммунного ответа на усиление аутоиммунного ответа у женщин.

Таким образом, проведенный анализ показал изменения параметров иммунограммы у женщин после вакцинации по сравнению с исходными в виде повышения содержания активированных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и снижения содержания НК- и НКТ-клеток, при этом отмечались слабые корреляционные связи данных изменений с уровнем ряда аутоантител. Выявлено снижение у вакцинированных женщин экспрессии рецепторов $CD147$ на Т-лимфоцитах. Кроме этого, показано, что специфический противовирусный иммунный ответ на вакцинацию не коррелировал с аутоиммунным ответом.

Обсуждение

Результаты экспериментов и ряда клинических исследований показали, что вакцинация потенциально может стать причиной аутоиммунного/воспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (англ. Autoimmune / Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA)), проявлениями которого являются ревматические заболевания, а также СКВ и АФС, которые в свою очередь могут привести к нарушению репродуктивной функции [8, 16]. Введение в организм

адьювантов, являющихся необходимым компонентом вакцин, усиливающим иммунный ответ на антиген, способствует стимуляции образования аутоантител на фоне вакцинации [31]. Кроме того, показано, что молекулярная мимикрия, обусловленная гомологией экзогенных и собственных антигенов, является одним из важных механизмов, ответственных, в частности, за развитие АФС [29].

Следует отметить, что данное исследование является первым, посвященным изучению влияния иммунизации отечественной вакциной «Гам-КОВИД-Вак» на иммунный статус и аутоиммунный ответ у женщин репродуктивного возраста. По опубликованным в 2021 году предварительным данным, полученным на небольшой выборке женщин, вакцинация не оказывает негативного влияния на показатели овариального резерва, а также на уровень аФЛ [2]. Исследование было продолжено на большей группе женщин репродуктивного возраста, соответствующих критериям включения, при этом специальные методы исследования предусматривали определение у женщин не только профиля аутоантител, но и иммунного статуса до и после вакцинации.

Как известно, Т-лимфоциты являются наиболее быстро реагирующими на воспалительный процесс иммунокомпетентными клетками. Поэтому оценка их содержания в периферической крови является одним из наиболее информативных показателей состояния иммунной системы [26]. Учитывая, что изменения иммунного статуса и иммунный ответ на вакцинацию могут ассоциироваться с развитием аутоиммунного ответа, параметры иммунограммы у женщин до и после вакцинации и содержание противовирусных специфических антител анализировались в сравнении с динамикой изменения уровня аутоантител.

Результаты исследования показали, что специфический противовирусный иммунный ответ на вакцинацию не был связан с аутоиммунным ответом, что косвенно свидетельствовало об отсутствии влияния вакцинации на развитие аутоиммунных реакций, способных вызвать нарушение репродуктивной функции у женщин. Высокая эффективность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» подтверждалась образованием специфических противовирусных антител класса G к SARS-CoV-2 у 98,3% пациенток и полученными высокими показателями индекса позитивности в ИФА.

При анализировании параметров иммунного статуса у женщин до и после вакцинации были

выявлены наиболее выраженные изменения, такие как повышение абсолютного и относительного содержания активированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, снижение содержания НК- и НКТ-клеток, снижение экспрессии рецепторов CD147 на Т-лимфоцитах.

Следует отметить, что антиген CD25, представляющий собой цепь рецептора IL-2, является маркером ранней активации лимфоцитов, экспрессируется на Т-лимфоцитах и регуляторных Т-лимфоцитах, отражает способность лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке, характеризует функциональное состояние активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺CD25⁺). В клинической практике часто определяют содержание субпопуляции активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD25⁺ в периферической крови. С одной стороны, повышение их количества, а также общей популяции лимфоцитов с фенотипом CD25⁺ может свидетельствовать о ранней стадии воспалительного процесса любой природы [11], а с другой стороны, о формировании минорной субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов с естественной регуляторной функцией, экспрессирующих транскрипционный фактор Foxp3, и о затухании (супрессии) воспалительного процесса. Учитывая, что исследование проводилось через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины, повышение содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD25⁺ может указывать на формирование субпопуляции супрессорных Т-лимфоцитов, способствующих снижению интенсивности воспалительного процесса, вызванного вакцинацией.

Поскольку вакцинация вызывает в организме процесс, аналогичный вирусному инфекционному процессу, то уменьшение в периферической крови вакцинированных через два-три месяца после вакцинации содержания субпопуляций с естественной киллерной активностью (с фенотипом CD56⁺CD16⁺) может свидетельствовать о снижении поствакцинальной реакции организма.

Обращает на себя внимание выявленное снижение экспрессии CD147 на лимфоцитах CD3⁺ после вакцинации, что является положительным трендом. CD147 является рецептором, трансмембранным гликопротеином, принадлежащим к суперсемейству иммуноглобулинов, и экспрессируется как на клетках эпителиального барьера, так и на иммунных клетках Т-клеточной линии [13, 25]. Установлено, что CD147 облегчает инвазию SARS-CoV-2 в клетки хозяина, а также вирусов атипичной пневмонии, кори, HIV-1 и

малярийного плазмодия. Измененная экспрессия этих рецепторов, связанная с возрастом, полом, ожирением и курением или заболеваниями, в частности бронхиальной астмой, хроническими обструктивными заболеваниями легких, может способствовать заболеваемости и тяжести COVID-19. В связи с этим снижение экспрессии CD147 имеет важное значение для защиты клеток хозяина от проникновения SARS-CoV-2.

В эксперименте на культуре клеток почки человека показано, что антитела к CD147 способны блокировать распространение вируса между клетками, а при концентрации антител 3 мкг/мл удается достичь практически стопроцентной остановки распространения вируса между клетками. Препарат гуманизированных моноклональных антител против CD147 (меплазумаб), блокирующих инфекцию SARS-CoV-2 *in vitro*, уже прошел клинические испытания на пациентах с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [5].

Следует отметить, что у значительной части женщин после вакцинации отмечалось повышение уровня антител к ФЭ и ДНК, которое носило транзиторный характер, так как при повторном исследовании через 3 месяца уровень этих антител нормализовался. При этом в периферической крови не наблюдалось изменения содержания (абсолютного и относительного) субпопуляции В1-лимфоцитов (CD5⁺CD19⁺), продуцирующих поликлональные аутоантитела к собственным антигенам, что также может свидетельствовать о транзиторном характере повышения уровня аутоантител. Повышение антител к ФЭ, роль которых в патогенезе АФС до конца не установлена, может быть следствием любого инфекционно-воспалительного процесса, развивающегося в том числе при вакцинации или активации очагов хронической инфекции в организме.

По данным обзора Toplak N. и соавт (2015), у здоровых людей наблюдалась индукция образования аутоантител в ответ на вакцинацию от гепатита А и В, гриппа, при этом выявлялось транзиторное повышение антинуклеарных и антифосфолипидных антител, однако ни у одного вакцинированного в течение периода наблюдения не было зафиксировано развитие аутоиммунного заболевания. Предполагается, что транзиторное повышение некоторых аутоантител может быть связано с неспецифической активацией Т-лимфоцитов в ответ на вакцинацию [33].

Образованию аутоантител может способствовать предрасположенность женщин репродуктивного возраста к развитию аутоиммунных реакций, которая отчасти обусловлена иммуно-

стимулирующим действием женских половых гормонов, прежде всего эстрогенов и пролактина [17, 23]. Как известно, эстрогены стимулируют быстрое созревание Т- и В-лимфоцитов [10], способствуют экстремедулярному гемопоэзу, избеганию негативной селекции аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, развивающихся вне костного мозга, и их накоплению, выживанию аутореактивных В-лимфоцитов на периферии [27].

Кроме того, вакцинация 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, т. е. возможна стимуляция аутореактивных В-клеток. Важно отметить, что при нормальном иммунном ответе могут включиться механизмы эпитопного распространения с расширением специфичности иммунного ответа, вовлечением собственных эпитопов, высвобожденных в результате повреждения клеток или воспаления, а также поликлональной активации В-лимфоцитов, вовлекающей аутореактивные клоны [22].

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, действующий при сходстве антигенных компонентов вакцины и специфических белков человека, может запустить в организме аутоиммунные реакции [7]. Однако для развития аутоиммунного заболевания необходимо наличие у вакцинированного генетической предрасположенности.

Таким образом, изменения в иммунной системе у вакцинированных женщин носили транзиторный характер и не приводили к запуску аутоиммунных реакций, способных повлиять на репродуктивную функцию женщин. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности вакцины и безопасности «Гам-КОВИД-Вак» для репродуктивного здоровья женщин и целесообразности проведения вакцинации для предупреждения негативного влияния COVID-19 на репродуктивную функцию женщин.

Заключение

Впервые проведено исследование влияния отечественной комбинированной векторной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» на иммунный статус и профиль аутоиммунных антител у женщин репродуктивного возраста. Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность вакцинации, образование достаточного количества специфических противовирусных антител практически у всех вакцинированных женщин, снижение

экспрессии клеточного рецептора CD147, способствующего проникновению вируса в клетки хозяина, а также отсутствие влияния специфического противовирусного иммунного ответа на аутоиммунный ответ. Выявленное после вакцинации повышение абсолютного и относительного содержания в периферической крови активированных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и снижение содержания НК- и НКТ-клеток в пределах референсных диапазонов может быть следствием самой вакцинации и выработки специфического противовирусного иммунного ответа. Транзиторный характер подъема уровня аутоантител к ФЭ и двухспиральной ДНК подтверждается отсутствием повышения содержания В1-лимфоцитов в периферической крови. Таким образом, выявленные изменения параметров иммунной системы после вакцинации отмечались в пределах референсных диапазонов и носили транзиторный характер, не наблюдалось запуска аутоиммунных реакций, способных повлиять на репродуктивное здоровье женщин.

Список литературы / References

1. Долгушин Г.О., Романов А.Ю. Влияние SARS-COV-2 на репродукцию человека // *Акушерство и гинекология*, 2020. № 11. С. 6-12. [Dolgushin G.O., Romanov A.Yu. The influence of SARS-COV-2 on human reproduction. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2020, no. 11, pp. 6-12. (In Russ.)]
2. Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Менжинская И.В., Гус А.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология*, 2021. № 7. С. 81-86. [Dolgushina N.V., Drapkina Yu.S., Krechetova L.V., Ivanets T.Yu., Menzhinskaya I.V., Gus A.I., Bayramova G.R., Sukhikh G.T. The Gum-COVID-Vac vaccine (Sputnik V) does not have a negative effect on the ovarian reserve in women of reproductive age. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2021, Vol. 7, pp. 81-86. (In Russ.)]
3. Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин // *Акушерство и гинекология*, 2021. № 7. С. 88-93. [Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V., Shatylo T.V., Nikolaeva M.A., Menzhinskaya I.V., Ivanets T. Yu., Krechetova L.V., Krasny A.M., Gamidov S.I., Bayramova G.R., Sukhikh G.T. The Gum-COVID-Vac vaccine (Sputnik V) does not have a negative effect on spermatogenesis in men. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2021, no. 7, pp. 88-93. (In Russ.)]
4. Bentov Y., Beharier O., Moav-Zafir A., Kabessa M., Godin M., Greenfield C.S., Ketzinel-Gilad M., Broder E.A., Holzer H.E.G., Wolf D., Oiknine-Djian E., Barghouti I., Goldman-Wohl D., Yagel S., Walfisch A., Klement A.H. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Hum. Reprod.*, 2021, Vol. 36, no. 9, pp. 2506-2513.
5. Bian H., Zheng Z.H., Wei D., Wen A., Zhang Z., Lian J.Q., Kang W.Z., Hao C.Q., Wang J., Xie R.H., Dong K., Xia J.L., Miao J.L., Kang W., Li G., Zhang D., Zhang M., Sun X.X., Ding L., Zhang K., Jia J., Ding J., Li Z., Jia Y., Liu L.N., Zhang Z., Gao Z.W., Du H., Yao N., Wang Q., Wang K., Geng J.J., Wang B., Guo T., Chen R., Zhu Y.M., Wang L.J., He Q., Yao R.R., Shi Y., Yang X.M., Zhou J.S., Ma Y.N., Wang Y.T., Liang X., Huo F., Wang Z., Zhang Y., Yang X., Zhang Y., Gao L.H., Wang L., Chen X.C., Tang H., Liu S.S., Wang Q.Y., Chen Z.N., Zhu P. Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2021, Vol. 6, no. 1, 194. doi: 10.1038/s41392-021-00603-6.
6. Carp H.J.A., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J. Autoimmun.*, 2012, Vol. 38, no. 2-3, pp. J266-J274.

7. Chen Y., Xu Z., Wang P., Li X.M., Shuai Z.W., Ye D.Q., Pan H.F. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*, 2022, Vol. 165, no. 4, pp. 386-401.
8. Cruz-Tapias P., Blank M., Anaya J.M., Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2012, Vol. 24, no. 4, pp. 389-393.
9. Gonzalez D.C., Nassau D.E., Khodamoradi K., Ibrahim E., Blachman-Braun R., Ory J., Ramasamy R. Sperm parameters before and after COVID-19 mRNA vaccination. *JAMA*, 2021, Vol. 326, no. 3, pp. 273-274.
10. Hill L., Jeganathan V., Chinnasamy P., Grimaldi C., Diamond B. Differential roles of estrogen receptors α and β in Control of B-Cell maturation and selection. *Mol. Med.*, 2011, Vol. 17, no. 3-4, 211. doi: 10.2119/molmed.2010.00172.
11. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003, Vol. 299, no. 5609, pp. 1057-1061.
12. Jones I., Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*, 2021, Vol. 397, no. 10275, pp. 642-643.
13. Li K., Nowak R.A. The role of basigin in reproduction. *Reproduction*, 2020, Vol. 159, no. 2, pp. R97-R109.
14. 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, Vol. 9, no. 1, 45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
15. Logunov D.Y., Dolzhenkova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Gushchin V.A., Smolyarchuk E.A., Zyryanov S.K., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L., Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group 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, Vol. 397, no. 10275, pp. 671-681.
16. Meroni P.L. Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): old truths and a new syndrome? *J. Autoimmun.*, 2011, Vol. 36, no. 1, pp. 1-3.
17. Moulton V.R. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2279. doi: 10.3389/fimmu.2018.02279.
18. Nogrady B. Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and effective. *Nature*, 2021, Vol. 595, no. 7867, pp. 339-340.
19. Nusinovici S., Seegers H., Joly A., Beaudeau 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, Vol. 101, no. 1-2, pp. 42-50.
20. 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, Vol. 19, no. 1, 69. doi: 10.1186/s12958-021-00757-6.
21. Panagiotou O.A., Befano B.L., Gonzalez P., Rodríguez A.C., Herrero R., Schiller J.T., Kreimer A.R., Schiffman M., Hildesheim A., Wilcox A.J., Wacholder S., Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group (see end of manuscript for full list of investigators) Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. *BMJ*, 2015, Vol. 351, h4358. doi: 10.1136/bmj.h4358.
22. Pellegrino P., Clementi E., Radice S. On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun. Rev.*, 2015, Vol. 14, no. 10, pp. 880-888.
23. Pennell L.M., Galligan C.L., Fish E.N. Sex affects immunity. *J. Autoimmun.*, 2012, Vol. 38, no. 2-3, pp. J282-J291.
24. Perricone C., Colafrancesco S., Mazar 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, Vol. 47, pp. 1-16.
25. Radzikowska U., Ding M., Tan G., Zhakparov D., Peng Y., Wawrzyniak P., Wang M., Li S., Morita H., Altunbulakli C., Reiger M., Neumann A.U., Lunjani N., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K.C., O'Mahony L., Akdis C., Sokolowska M. 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*, 2020, Vol. 75, no. 11, pp. 2829-2845.
26. Read K.A., Powell M.D., Sreekumar B.K., Oestreich K.J. *In vitro* Differentiation of Effector CD4⁺ T Helper Cell Subsets. *Methods Mol. Biol.*, 2019, Vol. 1960, pp. 75-84.

27. Recalde G., Moreno-Sosa T., Yúdica F., Quintero C.A., Sánchez M.B., Jahn G.A., Kalergis A.M., Mackern-Oberti J.P. Contribution of sex steroids and prolactin to the modulation of T and B cells during autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2018, Vol. 17, no. 5, pp. 504-512.
28. Sattler S. The role of the immune system beyond the fight against infection. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, Vol. 1003, pp. 3-14.
29. Sciascia S., Radin M., Bazzan M., Montaruli B., Cosseddu D., Norbiato C., Bertero M.T., Carignola R., Bacco B., Cassarino S.G., Roccatello D. Antiphospholipid Antibodies and infection: non nova sed nove. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 687534. doi: 10.3389/fimmu.2021.687534.
30. 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, Vol. 31, no. 1, pp. 111-120.
31. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. "ASIA" – autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.*, 2011, Vol. 36, no. 1, pp. 4-8.
32. 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, Vol. 114, no. 1, pp. 33-43.
33. Toplak N., Avčin T. Autoantibodies induced by vaccine. In: *Vaccines and Autoimmunity*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2015, pp. 93-102.
34. Wacholder S., Chen B.E., Wilcox A., Macones G., Gonzalez P., Befano B., Hildesheim A., Rodríguez A.C., Solomon D., Herrero R., Schiffman M., CVT group. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010, Vol. 340, c712. doi: 10.1136/bmj.c712.
35. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>.
36. WHO. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_02April2022.pdf.

Авторы:

Довгань А.А. – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Драпкина Ю.С. – к.м.н., врач – акушер-гинеколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Долгушина Н.В. – д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Менжинская И.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Dovgan A.A., Postgraduate Student, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Drapkina Yu.S., PhD (Medicine), Obstetrician-Gynecologist, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Dolgushina N.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Organization of Scientific Activities, Deputy Director, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Menzhinskaya I.V., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Ивьяева Е.В. — к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Вторушина В.В. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Кречетова Л.В. — д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Сухих Г.Т. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Inviyaeva E.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Vtorushina V.V., PhD (Medicine), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Krechetova L.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Clinical Immunology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Sukhikh G.T., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Поступила 12.05.2022
Принята к печати 22.05.2022

Received 12.05.2022
Accepted 22.05.2022