

ВЛИЯНИЕ ВЕКТОРНОЙ ВАКЦИНЫ ОТ COVID-19 НА ПРОФИЛЬ АУТОАНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова, Москва, Россия

Один из механизмов негативного влияния вакцин на репродуктивное здоровье женщин носит аутоиммунный характер. Целью работы было оценить влияние иммунизации отечественной комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на уровень аутоантител и гормонов, отражающих овариальный резерв, и связь между ними у женщин репродуктивного возраста. В проспективное исследование было включено 120 женщин в возрасте 18–49 лет, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак. Овариальный резерв определяли перед вакцинацией и через 90 дней после введения первого компонента. С помощью ИФА изучали профиль антифосфолипидных антител, антител к ядерным антигенам, антигенам щитовидной железы, антиовариальных, антитрофобластических антител, к зоне пеллюцида, ФСГ, прогестерону. После вакцинации не обнаружено повышения уровня аутоантител, за исключением анти-ФЭ IgM и анти-дсДНК IgG-антител, которое носило транзитный характер. Доля позитивных женщин до вакцинации составляла 70,8%, после вакцинации — 75%. Не выявлено корреляционной связи между уровнем аутоантител и гормонов, отражающих овариальный резерв. Согласно результатам, вакцинация Гам-КОВИД-Вак не оказывает негативного влияния на овариальный резерв, не вызывает развития аутоиммунных реакций и ассоциированного с ними снижения репродуктивного потенциала у женщин.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), репродукция, профиль аутоантител

Финансирование: работа выполнена при поддержке благотворительного фонда «Вклад в будущее» в рамках программы-акции «Остановим корона-вирус вместе».

Вклад авторов: А. А. Довгань, Ю. С. Драпкина — ведение пациенток, принимающих участие в исследовании, написание статьи; Н. В. Долгушина — сбор и анализ литературных данных, редактирование рукописи, статистический анализ данных; И. В. Менжинская, Л. В. Кречетова — выполнение лабораторной части исследования, редактирование рукописи; Г. Т. Сухих — редактирование и утверждение рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова (протокол № 12 от 26 ноября 2020 г.); все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Алина Анатольевна Довгань
ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117198, Россия; lina.dovgan@gmail.com

Статья получена: 30.03.2022 **Статья принята к печати:** 14.04.2022 **Опубликована онлайн:** 21.04.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.016

EFFECTS OF COVID-19 VECTOR VACCINE ON AUTOANTIBODY PROFILE IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN

Dovgan AA ✉, Drapkina YuS, Dolgushina NV, Menzhinskaya IV, Krechetova LV, Sukhikh GT

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Autoimmune mechanisms have been implicated in the negative effects of vaccines on female reproductive health. This study evaluates the endogenous levels of self-reactive antibodies and ovarian reserve-associated hormones before and after immunization with the domestically developed Gam-COVID-Vac combined vector vaccine to check for possible reproductive sequelae. The prospective study enrolled 120 women aged 18–49, subject to vaccination with Gam-COVID-Vac. Ovarian reserve was assessed prior to vaccination and 90 days after the first component injection. Profiles of specific antibodies to self-antigens, including phospholipids, nuclear antigens, FSH, progesterone, and also thyroid, ovarian, trophoblast, and zona pellucida antigens, were assessed at the same time points by enzyme immunoassay. Overall, the vaccination had no effect on the levels of ovarian reserve-associated hormones and autoantibodies, apart from a transient increase in positivity for anti-phosphatidylethanolamine IgM and anti-dsDNA IgG. Seroprevalence of elevated serum autoantibodies constituted 70.8% before and 75% after vaccination. According to the results, immunization with Gam-COVID-Vac does not affect ovarian reserve or autoimmune status, thus being safe for the female reproductive potential.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine, reproduction, autoantibody profile

Funding: the study was supported by the “Investment to the Future” Sberbank Charitable Foundation within the framework of “Stop the Coronavirus Together” initiative.

Author contributions: Dovgan AA, Drapkina YuS — patient management, manuscript writing; Dolgushina NV — literature research, manuscript editing, statistical analysis; Menzhinskaya IV, Krechetova LV — laboratory research, manuscript editing; Sukhikh GT — conclusive editing and approval of the manuscript.

Compliance with ethical standards: the study was approved by Ethical Review Board at Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Protocol No. 12 of November 26, 2020). All participants provided informed consent for the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alina A. Dovgan
Oparina, 4, Moscow, 117198, Russia; lina.dovgan@gmail.com

Received: 30.03.2022 **Accepted:** 14.04.2022 **Published online:** 21.04.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.016

Действие большинства вакцин от COVID-19 основано на выработке иммунного ответа против вирусного гликопротеина S (Spike) SARS-CoV-2 [1]. В настоящее время зарегистрировано несколько видов вакцин от COVID-19: цельные инактивированные вакцины, комбинированные векторные вакцины, содержащие рекомбинантные аденовирусные частицы и ген S-белка SARS-CoV-2, мРНК-вакцины и рекомбинантные белковые вакцины. Первой в мире зарегистрированной вакциной

от COVID-19, одобренной Минздравом России, стала комбинированная векторная вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), включающая аденовирусный вектор со встроенным фрагментом генетического материала SARS-CoV-2, содержащим информацию о структуре S-белка шипа вируса [2]. С появлением вакцин от COVID-19 и их повсеместным масштабным применением возрос интерес к изучению влияния этих вакцин на репродуктивное здоровье человека [3–7].

В ранее проведенных исследованиях воздействия вакцин от других инфекционных заболеваний на животных и человека были получены данные о потенциальном негативном влиянии адъювантных вакцин на репродуктивную функцию путем запуска аутоиммунных процессов [8]. Точный механизм действия многих адъювантов до конца не изучен. Предполагается, что адъюванты повышают врожденные иммунные ответы путем имитирования эволюционно консервативных молекул, например липополисахаридов (ЛПС), и связывания с Толл-подобными рецепторами (англ. toll-like receptor, TLR), повышают активность дендритных клеток, лимфоцитов, макрофагов и активируют внутриклеточную систему инфламмосом, продукцию провоспалительных цитокинов и экспрессию молекул, важных для представления антигена [9].

При нормальном иммунном ответе могут развиваться аутоиммунные реакции с участием различных механизмов: вовлечением криптоэпителиальных антигенов с последующей активацией аутореактивных Th1-клеток; распространением эпитопов, основанным на повреждении и высвобождении аутоантигенов во время воспаления, в результате распространения иммунного ответа и вовлечения эпитопов аутоантигенов; молекулярной мимикрией, основанной на сходстве между чужеродными и собственными антигенными эпитопами, что приводит к активации перекрестно-реактивных Т-клеток и неспецифической активации аутореактивных Th1-клеток через Т-клеточный рецептор (англ. TCR) — зависимые и независимые механизмы [9]. В 2011 г. был впервые введен термин «аутоиммунный / воспалительный синдром, индуцированный адъювантами» (англ. autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA) [10]. По данным метаанализа, с 2016 по 2019 г. в мире было зарегистрировано 500 случаев синдрома ASIA, который наиболее часто наблюдали при применении вакцин от гепатита В, гриппа и ВПЧ [11].

В другом метаанализе оценка зависимости развития системной красной волчанки (СКВ) и ревматоидного артрита от вакцинации показала, что вакцинация значительно увеличивает риск возникновения СКВ [12], при которой у женщин часто можно наблюдать развитие аутоиммунного оофорита, и, как следствие, преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). Показано, что бесплодие может быть вторичным состоянием на фоне развития ревматических заболеваний. Кроме того, у трети женщин с СКВ развивается антифосфолипидный синдром (АФС), проявляющийся рецидивирующей потерей плода, тромбозом, тромбозом, тромбозом и персистенцией антифосфолипидных антител (АФА). Было доказано, что молекулярная мимикрия, основанная на гомологии экзогенных агентов и аутоантигенов, является одним из механизмов, ответственных за развитие АФС. Например, IgM-антитела, вырабатываемые после введения столбнячного анатоксина, взаимодействуют как с токсинном, так и с кардиолипином через β 2-гликопротеин-1 (β 2-ГП-1) [13].

Следует отметить, что вакцина Гам-КОВИД-Вак является комбинированной векторной вакциной и не содержит адъюванты. В рамках данного исследования были опубликованы предварительные данные по влиянию вакцины Гам-КОВИД-Вак на уровень АФА классов М и G к кардиолипину (анти-КЛ), β 2-ГП-1 (анти- β 2-ГП-1), аннексину V (анти-АнV), фосфатидилсерину (анти-ФС). По результатам, полученным при обследовании 51 вакцинированной женщины, вакцинация Гам-КОВИД-Вак

(Спутник V) не вызывала повышения уровня изученных АФА [6]. При этом не было выявлено корреляционной связи между уровнем АФА, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и антимюллерова гормона (АМГ), что косвенно свидетельствовало об отсутствии негативного влияния вакцинации, опосредованного запуском продукции данных аутоантител, на репродуктивную функцию женщин.

Однако для более полного изучения безопасности вакцинации от COVID-19 для репродуктивного здоровья женщин возникла необходимость проведения исследования широкого спектра аутоантител, участвующих в развитии ряда системных аутоиммунных заболеваний, до и после вакцинации на более репрезентативной выборке пациенток репродуктивного возраста.

Целью настоящего исследования было оценить влияние иммунизации отечественной комбинированной векторной вакциной против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на уровень аутоантител и гормонов, отражающих овариальный резерв, и связь между ними у женщин репродуктивного возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проводили на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» (Москва, Россия). Пациенток ($n = 120$) отбирали в период с декабря 2020 г. по декабрь 2021 г.; всем им была проведена иммунизация комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Критерии включения в исследование: возраст 18–49 лет; сохраненная менструальная функция; отрицательный результат исследования на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, отрицательные результаты тестов на антитела классов М и G к SARS-CoV-2 (перед вакцинацией); отсутствие в анамнезе заболевания COVID-19; отсутствие контакта с заболевшими COVID-19 в течение не менее 14 дней до начала исследования. Критерии невключения: 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 или вакцинация в течение последних трех месяцев до включения в исследование. В исследование не были включены женщины с выраженным снижением овариального резерва (ФСГ > 12 мМЕ/мл и количество антральных фолликулов (КАФ) менее шести в обоих яичниках), а также пациентки с морбидным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $\geq 40,0$ кг/м²). Критерии исключения: COVID-19 в период вакцинации; серьезные побочные эффекты иммунизации, требующие отмены введения второго компонента вакцины; отказ пациентки от дальнейшей вакцинации.

Обследование пациенток проводили дважды: перед вакцинацией и через 90–100 дней после введения первого компонента вакцины. У пациенток с повышением уровня аутоантител выше референсных значений (РЗ) было проведено дополнительное исследование их уровня через шесть месяцев после введения первого компонента вакцины. Уровень ФСГ и АМГ определяли в сыворотке крови с помощью электрохемилюминесцентного метода на второй–пятый день менструального цикла.

До и после вакцинации с помощью иммуноферментного анализа анализировали уровни аутоиммунных антител:

антифосфолипидных (классов М, G) критериальных (анти-КЛ и анти- β 2-ГП-I) и некритериальных антител (анти-АнV, анти-ФС) — с помощью специальных наборов (ORGENTEC Diagnostika GmbH; Германия), фосфатидилэтаноламину (анти-ФЭ) и комплексу фосфатидилсерин/ протромбин (анти-ФС/ПТ) — с использованием наборов (AESKU Diagnostics; Германия); к ядерным антигенам класса G (антинуклеарных антител (АНА), антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), рибонуклеопротеину RNP-70 (анти-RNP-70), к цитоплазматическим антигенам SS-A(Ro) (анти-SS-A) и SS-B(La) (анти-SS-B)) — с помощью наборов (ORGENTEC Diagnostika; GmbH); антител к антигенам щитовидной железы класса G (к тиреоглобулину (анти-ТГ) и тиреопероксидазе (анти-ТПО)) — с использованием наборов (ORGENTEC Diagnostika GmbH; Германия) к рецептору ТТГ (анти-рТТГ) — с помощью набора (Medipan GmbH; Германия); органоспецифичных антител класса G к трофобласту (анти-ТБ) и зоне пеллюцида (анти-ZP) — с помощью набора (QAYEE-BIO for Life Science; Китай), овариальным антигенам (анти-ОВ) — с помощью набора (DRG, Германия); антител классов М и G к гормонам ФСГ (анти-ФСГ) и прогестерону (анти-ПГ) с использованием реагентов (ХЕМА; Россия).

Пациенток вакцинировали согласно методическим рекомендациям Минздрава России [14]. Подготовку вакцины к использованию осуществляли в строгом соответствии с официальной инструкцией к препарату.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы «Statistica V10» (ПБСО; США). Для оценки качественных данных вычисляли доли (%). Для сравнения связанных бинарных данных в одной группе пациентов до и после вакцинации использовали критерий Мак-Немара. Для анализа количественных данных в группах сравнения определяли вид распределения данных (тест Колмогорова–Смирнова; графический анализ данных). Так как распределение данных не соответствовало нормальному, применяли методы непараметрической статистики: определяли медианы с интерквартильным размахом (Me (Q25–Q75)), критерий знаков (Sign тест) для сравнения связанных непараметрических данных в связанных совокупностях. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1. Уровень антифосфолипидных антител в сыворотке крови у женщин до и после вакцинации

Параметр	Референсные значения	До вакцинации	Через 90 дней после вакцинации	Значение p
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)	< 0,001
анти- β 2-ГП-1 IgM, Ед/мл	< 5 Ед/мл	2,6 (1,7–3,5)	2,3 (1,7–3,2)	0,022
анти- β 2-ГП-1 IgG, Ед/мл	< 5 Ед/мл	1,8 (1,3–2,9)	1,7 (1,3–2,3)	0,003
анти-АнV IgM, Ед/мл	< 5 Ед/мл	2,9 (2,2–4,1)	3,4 (2,6–4,4)	< 0,001
анти-АнV IgG, Ед/мл	< 5 Ед/мл	2,3 (1,7–3,0)	4,0 (2,2–4,8)	< 0,001
анти-ФС IgM, Ед/мл	< 10 Ед/мл	2,5 (1,8–3,4)	2,5 (1,9–3,2)	0,63
анти-ФС IgG, Ед/мл	< 10 Ед/мл	2,6 (2,0–3,4)	3,5 (2,8–4,6)	< 0,001
анти-ФЭ IgM, Ед/мл	< 12 Ед/мл	5,2 (2,6–10,4)	6,1 (3,4–13,4)	< 0,001
анти-ФЭ IgG, Ед/мл	< 12 Ед/мл	1,0 (1,0–1,3)	1,5 (1,2–2,1)	< 0,001
анти-ФС/ПТ IgM, Ед/мл	< 12 Ед/мл	1,9 (1,3–2,8)	1,9 (1,3–3,2)	0,949
анти-ФС/ПТ IgG, Ед/мл	< 12 Ед/мл	2,3 (1,7–3,3)	2,8 (1,9–3,7)	0,002

Примечание: Me (X–Y), Sign тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 33 года. Средний ИМТ — 22,4 кг/м². Все участники исследования соответствовали критериям включения, распространенность гинекологических заболеваний не превышала 10%, из соматических заболеваний наиболее часто встречались аллергические заболевания (у 30% пациенток). Овариальный резерв оценивали на основании определения уровней ФСГ, АМГ и КАФ до и после вакцинации. Значимых изменений гормональных параметров и КАФ у наблюдаемых пациенток не отмечено. Средние значения с интерквартильным размахом всех исследуемых гормонов были в пределах P3, а число пациенток с повышением уровня ФСГ выше P3 и снижением уровня АМГ ниже P3 не различалось до и после вакцинации.

Исследование сывороточного уровня антифосфолипидных антител выявило снижение среднего уровня критериальных антител и повышение среднего уровня некритериальных антител класса G (табл. 1).

У 30 (25%) женщин уровень АФА был изначально выше P3. После вакцинации повышенный уровень АФА был отмечен у 28 (23,3%) женщин (табл. 2). Наиболее часто наблюдалось 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 достиг нормального уровня после вакцинации. У 2 (1,7%) женщин с аутоиммунным тиреоидитом и аллергическими заболеваниями в анамнезе после вакцинации была найдена персистенция АФА. Следует отметить, что у обеих пациенток параметры овариального резерва соответствовали нормальным значениям, и не снижались после вакцинации.

Для оценки связи динамики АФА и гормонов были заданы дельты (Δ) данных параметров. Положительное значение Δ всегда свидетельствовало о негативном тренде, например, Δ АМГ = АМГ1–АМГ2, Δ ФСГ = ФСГ2–ФСГ1 (рис. 1). Слабая отрицательная корреляционная связь была отмечена лишь между повышением уровня АМГ на фоне повышения уровня анти-ФС/ПТ IgM-антител, что не имеет клинического значения.

У 7 пациенток с повышением уровня АФА выше P3 во второй точке исследования при повторном определении,

Таблица 2. Частота выявления АФА с уровнем выше референсных значений у женщин до и после вакцинации

Параметр	До вакцинации	Через 90 дней после вакцинации	Значение <i>p</i>
анти-КЛ IgM, Ед/мл	4 (3,3%)	4 (3,3%)	0,683
анти-КЛ IgG, Ед/мл	4 (3,3%)	1 (0,8%)	0,248
анти-β2-ГП-1 IgM, Ед/мл	0	1 (0,8%)	–
анти-β2-ГП-1 IgG, Ед/мл	4 (3,3%)	2 (1,7%)	0,479
анти-АнV IgM, Ед/мл	3 (2,5)	5 (4,2%)	0,723
анти-АнV IgG, Ед/мл	3 (2,5)	3 (2,5)	0,617
анти-ФС IgM, Ед/мл	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1
анти-ФС IgG, Ед/мл	0	1 (0,8%)	–
анти-ФЭ IgM, Ед/мл	15 (12,5%)	20 (16,7%)	0,043
анти-ФЭ IgG, Ед/мл	0	2 (1,7%)	–
анти-ФС/ПТИgM, Ед/мл	1 (0,8%)	0	–
анти-ФС/ПТИgG, Ед/мл	0	1 (0,8%)	–
Наличие хотя бы одного АФА выше РЗ	30 (25%)	28 (23,3%)	0,802

Примечание: *p* — критерий Мак-Немара, РЗ — референсные значения.

проведенном через шесть месяцев после введения первого компонента вакцины, уровень всех АФА был в пределах РЗ.

Таким образом, средние значения и интерквартильные интервалы АФА находились в пределах РЗ. После вакцинации не выявлено значимого увеличения частоты обнаружения АФА с уровнем выше РЗ, за исключением анти-ФЭ IgM-антител. У пациенток, у которых отмечен рост уровня АФА во второй точке исследования выше РЗ, при повторном исследовании через три месяца он был в пределах РЗ. Не выявлена корреляционная связь между динамикой уровня гормонов, отражающих овариальный резерв яичников, и динамикой уровня АФА.

Кроме АФА исследовали уровень аутоантител другой специфичности (органоспецифичных, антинуклеарных, антител к гормонам) до и после вакцинации (табл. 3). После вакцинации отмечено как снижение, так и повышение уровня аутоантител разной специфичности: значимо снизились средние уровни анти-ФСГ IgM, анти-рТТГ IgG, АНА IgG, анти-SS-A IgG, анти-RNP-70 IgG, в то же время повысились средние уровни анти-ТБ IgG, анти-ОВ IgG, анти-ПГ IgG, анти-SS-B IgG и анти-дсДНК IgG.

Данные тренды непоказательны, так как у большинства женщин уровень аутоантител находился в пределах РЗ, несмотря на их колебания в сторону как повышения, так и снижения. Более показательна оценка числа пациенток с уровнем аутоантител выше РЗ (табл. 4). Доля женщин

с позитивностью хотя бы на один вид аутоантител до вакцинации составила 70,8%, после вакцинации — 75%. Доля женщин с повышенным уровнем не менее двух видов аутоантител до вакцинации была 38,3%, после вакцинации — 45,8%. Следует также отметить, что после вакцинации снизилось число женщин с повышенным уровнем анти-ПГ и анти-ФСГ IgM-антител и увеличилось число женщин с повышенным уровнем IgG-антител этой специфичности. Единственным видом аутоантител, которые обнаруживали значимо чаще у женщин после вакцинации по сравнению с периодом до вакцинации, были анти-дсДНК IgG-антитела, при этом их уровень у большей части женщин незначительно превышал РЗ.

Не было выявлено значимой корреляционной связи между изменением до и после вакцинации уровней гормонов и аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам, антигенам щитовидной железы, трофобласта, яичников и гормонов (рис. 2).

Таким образом, персистенция аутоантител в сыворотке крови у женщин является достаточно частым явлением. После вакцинации у женщин было отмечено значимое повышение сывороточного уровня только анти-дсДНК IgG-антител. У пациенток, у которых отмечался подъем уровня аутоантител во второй точке исследования выше РЗ, через шесть месяцев после введения первого компонента вакцины

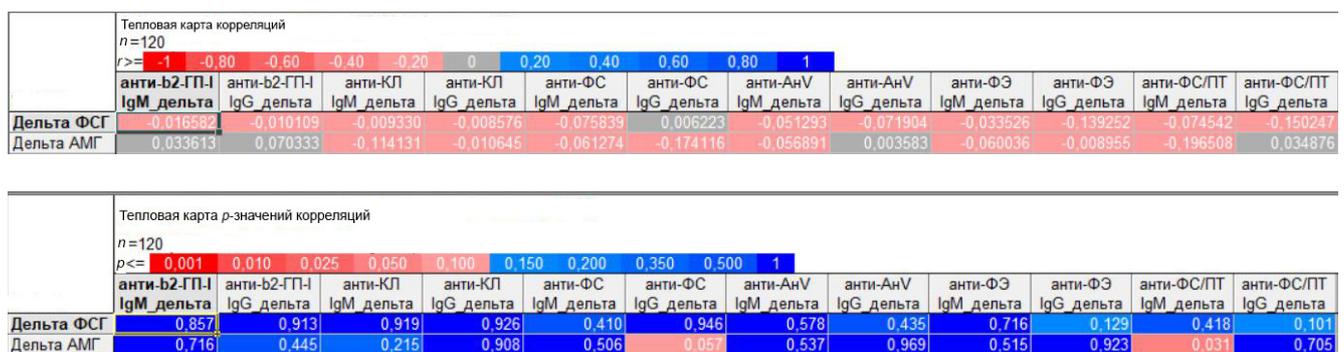


Рис. 1. Корреляционные связи между изменением уровня гормонов и антифосфолипидных антител в крови у женщин до и после вакцинации (ΔФСГ и ΔАМГ с ΔАФА)

Таблица 3. Уровень сывороточных аутоантител у женщин до и после вакцинации

Параметр	Референсные значения	До вакцинации	Через 90 дней после вакцинации	Значение <i>p</i>
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)	< 0,001
анти-ОВ IgG	< 10 Ед/мл	4,0 (3,3–5,1)	4,8 (4,0–5,7)	< 0,001
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)	0,002
анти-ФСГ IgM, ед. ОП	< 0,4 ед. ОП	0,29 (0,22–0,38)	0,25 (0,19–0,30)	< 0,001
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
анти-ТТГ IgG, МЕ/л	≤ 1 МЕ/л	0,5 (0,3–0,6)	0,3 (0,2–0,5)	< 0,001
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)	< 0,001
анти-SS-A IgG, МЕ/мл	< 15 МЕ/мл	3,3 (2,6–5,3)	3,0 (2,6–4,3)	0,032
анти-SS-B IgG, МЕ/мл	< 15 МЕ/мл	3,2 (2,1–4,8)	3,3 (2,3–5,1)	0,038
анти-дсДНК IgG, МЕ/мл	< 20 МЕ/мл	11,8 (9,3–14,7)	15,3 (12,8–18,1)	< 0,001
анти-RNP-70 IgG, Ед/мл	< 25 Ед/мл	4,1 (2,8–5,6)	2,3 (1,7–3,1)	< 0,001

Примечание: Me (X–Y), Sign тест.

уровень антител был в пределах РЗ. Не было выявлено значимой корреляционной связи между изменением уровней гормонов, отражающих овариальный резерв, и аутоантител.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным экспериментов *in vivo* и единичных клинических исследований, вакцинация потенциально может стать причиной нарушения репродуктивной функции вследствие развития синдрома ASIA и некоторых аутоиммунных заболеваний, в том числе АФС и СКВ [12, 13, 15]. Известно, что АФА могут разрушать защитный слой аннексина V над отрицательно заряженной

поверхностью синцитиотрофобласта и эндотелия, что способствует активации коагуляции и развитию состояния гиперкоагуляции. АФА могут инициировать апоптоз в клетках трофобласта, нарушать пролиферацию клеток, экспрессию молекул адгезии и секрецию хорионического гонадотропина, а также вызывать развитие провоспалительной реакции [16].

Несмотря на то что персистенция аутоантител у женщин — достаточно частое явление, запуск образования ряда аутоиммунных антител может привести у генетически предрасположенных людей к развитию аутоиммунных заболеваний. В связи с этим в настоящем исследовании был проведен анализ широкого спектра аутоантител, как органоспецифичных, так и органонеспецифичных,

Таблица 4. Частота выявления сывороточных аутоантител с уровнем выше референсных значений у женщин до и после вакцинации

Параметр	Референсные значения	До вакцинации	Через 90 дней после вакцинации	Значение <i>p</i>
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
анти-ПГ IgM, ед.ОП	< 0,4 ед. ОП	32 (26,7%)	19 (15,8%)	0,012
анти-ПГ IgG ед.ОП	< 0,4 ед. ОП	21 (17,5%)	41 (34,2%)	< 0,001
анти-ФСГ IgM, ед. ОП	< 0,4 ед. ОП	23 (19,2%)	11 (9,2%)	0,006
анти-ФСГ IgG, ед. ОП	< 0,4 ед. ОП	14 (11,7%)	21 (17,5%)	0,19
анти-ТПО IgG, МЕ/мл	< 50 МЕ/мл	12 (10%)	13 (10,8%)	1
анти-ТТГ IgG, МЕ/л	≤ 1 МЕ/л	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1
анти-ТГ IgG, МЕ/мл	< 100 МЕ/мл	6 (5%)	7 (5,8%)	1
АНА IgG, ИП	< 1 ИП	11 (9,2%)	12 (10%)	1
анти-SS-A IgG, МЕ/мл	< 15 МЕ/мл	4 (3,3%)	7 (5,8%)	0,248
анти-SS-B IgG, МЕ/мл	< 15 МЕ/мл	1 (0,8%)	1 (0,8%)	–
анти-дсДНК IgG, МЕ/мл	< 20 МЕ/мл	4 (3,3%)	18 (15%)	0,003
анти-RNP-70 IgG, Ед/мл	< 25 Ед/мл	4 (3,3%)	0	–
Наличие хотя бы одного вида аутоАТ выше РЗ		85 (70,8%)	90 (75%)	0,423
Наличие аутоАТ выше РЗ >1		46 (38,3%)	55 (45,8%)	0,176

Примечание: *p* — критерий Мак-Немара, РЗ — референсные значения, ядерные антигены.

Тепловая карта корреляций												
n=120												
r>=												
антиZR_дельта а	антиТБ_дельта а	антиОВ_дельта а	антиИГ_дельта	антиИГ_дельта	антиФСГ_дельта	антиФСГ_дельта	АНА_дельта	антиSSA_дельта а	антиSSB_дельта	антиДНК_дельта а	антиRNP 70_дельта	
Дельта ФСГ	0.107914	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	-0.046261	0.009472	-0.111102	-0.077633	-0.040844	0.002070	-0.070587	0.058499	-0.143730	0.006783	0.024370

Тепловая карта р-значений корреляций												
n=120												
p<=												
антиZR_дельта а	антиТБ_дельта а	антиОВ_дельта а	антиИГ_дельта	антиИГ_дельта	антиФСГ_дельта	антиФСГ_дельта	АНА_дельта	антиSSA_дельта а	антиSSB_дельта	антиДНК_дельта а	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

Рис. 2. Корреляционные связи между изменениями уровня гормонов (ΔФСГ и ΔАМГ) и аутоантител (Δ аутоантител) у женщин до и после вакцинации

у женщин после вакцинации от COVID-19. Исследование критериальных и некритериальных АФА было выполнено для диагностики и оценки риска развития АФС, который может приводить не только к бесплодию, но и к тромбозам, тромбоцитопении и привычному выкидышу [17].

В обследование вакцинированных женщин было включено определение АНА, скрининг которых используют для диагностики аутоиммунных заболеваний соединительной ткани (СКВ, синдрома Шегрена, синдрома Шарпа, полимиозита/дерматомиозита и прогрессирующей системной склеродермии) [18]. АНА выполняют функцию биомаркера отдельных заболеваний соединительной ткани. Кроме определения АНА, вакцинированных женщин обследовали на антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) и антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (SS-A/Ro, SS-B/La, RNP-70). Ревматоидные аутоиммунные заболевания часто связаны с присутствием аутоантител к экстрагируемым ядерным и цитоплазматическим антигенам. Аутоантитела к SS-B обычно обнаруживают вместе с антителами к антигену SS-A при синдроме Шегрена [19]. У женщин было также проведено исследование сыворотки и плазмы крови на аутоантитела класса G к RNP-70. Определение данного вида антител используют в диагностике смешанных заболеваний соединительной ткани (MCTD, или синдром Шарпа) и связанных с ними аутоиммунных заболеваний [20].

У вакцинированных женщин определяли органо-специфичные антиовариальные и антитрофобластические аутоантитела, а также антитела к зоне пеллюцида, которые вследствие развития иммунологических нарушений могут привести к снижению фертильности и бесплодию или преждевременной недостаточности яичников. Было показано, что аутоантитела к антигенам ооцитов ассоциируются с плохим овариальным ответом при стимуляции яичников в программах ВРТ [21].

Было проведено определение антител к антигенам щитовидной железы, а именно к ТГ (тиреоглобулину), ТПО (тиреопероксидазе) и к рецептору ТТГ, которые имеют важное значение в диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Изучение профиля данных аутоантител используют при дифференциальной диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, например, тиреоидита Хашимото и болезни Грейвса [22].

С помощью разработанных новых модификаций иммуноферментного анализа у вакцинированных женщин определяли антитела к наиболее важным для осуществления репродуктивной функции женщин гормонам, а именно к ФСГ и прогестерону, которые могут нарушать функцию экзогенных и эндогенных гормонов, влиять на фолликулогенез, подготовку эндометрия к беременности и течение беременности на ранних сроках.

В исследовании отмечены значимое снижение критериальных антифосфолипидных антител классов M и

G (анти-КЛ и анти-β2-ГП-1) и повышение среднего уровня некритериальных антител (анти-Ан V, анти-ФС, анти-ФЭ и анти-ФС/ПТ). Данные изменения не показательны, так как у большинства пациенток уровень АФА находился в пределах РЗ, несмотря на их колебания как в сторону повышения, так и в сторону снижения.

Более показательной была оценка частоты выявления АФА у женщин до и после вакцинации от COVID-19. При этом у вакцинированных женщин было найдено значимое повышение частоты выявления анти-ФЭ IgM-антител, которое носило транзитный характер.

Необходимо отметить, что анти-ФЭ-антитела наиболее часто появляются при инфекционных процессах, как вирусной, так и бактериальной природы, и длительно сохраняют персистенцию в организме [23–24]. ФЭ является главным липидным компонентом микробных мембран и широко представлен в мембранах клеток организма. 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 транзитной или длительной персистенции. Инфекционные агенты способны запускать аутоиммунные реакции, а персистенция анти-ФЭ-антител может свидетельствовать о наличии очагов инфекции в организме и их возможной активации под влиянием вакцинации.

После вакцинации у женщин не было отмечено значимого изменения уровня других аутоантител, за исключением анти-дсДНК IgG-антител, которое носило транзитный характер. К повышению уровня анти-дсДНК-антител может приводить воздействие различных факторов (как внешнего, так и внутреннего происхождения), при котором происходит высвобождение ДНК и ее фрагментов. Так, ядерные антигены могут высвобождаться из клеток, подвергающихся апоптозу или некрозу. К продукции анти-дсДНК могут приводить бактериальные капсульные полисахариды [25]. Имеются данные об образовании антител к ДНК после введения липополисахарида бактериальной стенки. Эти эффекты могут быть причиной синтеза анти-ДНК-антител во время инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями [26].

В одном из обзоров о влиянии 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 (в том числе транзитное повышение антинуклеарных антител), однако ни у одного пациента в течение периода наблюдения не было зафиксировано развитие аутоиммунного заболевания. Авторы предполагают, что транзитное повышение некоторых аутоантител

может быть связано с неспецифической активацией Т- и В-лимфоцитов в ответ на вакцинацию [27].

Важно отметить, что у женщин не обнаружена корреляционная связь между динамикой уровня гормонов, отражающих овариальный резерв яичников, и динамикой уровня АФА и аутоантител другой специфичности, что свидетельствует об отсутствии изменений репродуктивной функции после вакцинации, обусловленных воздействием аутоиммунного фактора.

Проведение вакцинации становится еще более обоснованным с учетом последних данных о негативном влиянии заболевания COVID-19 на состояние репродуктивной системы у женщин. Так, у пациенток, перенесших COVID-19, наблюдали значительное снижение уровня АМГ [28]. Наиболее вероятно, нарушения в женской репродуктивной системе после инфицирования COVID-19 происходят в результате поражения SARS-CoV-2 ткани яичников, ооцитов и клеток эндометрия, что приводит к нарушению овуляторной функции, получению инфицированных или анеуплоидных

ооцитов со сниженным потенциалом к фертилизации, а также к нарушению имплантации эмбрионов [29].

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что вакцинация комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, не оказывает негативного влияния на уровень гормонов, отражающих овариальный резерв, и уровень аутоантител у женщин репродуктивного возраста, не вызывает развития аутоиммунных реакций и ассоциированного с ними снижения репродуктивного потенциала у женщин. Перспективным направлением является исследование механизмов специфического иммунного ответа на вакцинацию, особенности иммунного статуса вакцинированных с оценкой параметров клеточного звена иммунитета.

Литература

- Enjuanes L, Zúñiga S, Castaño-Rodríguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Adv Virus res.* 2016; 96: 245–86.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, 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.
- 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.
- Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A, Kabessa M, Godin M., Greenfield CS, 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.
- Drapkina YS, Dolgushina NV, Shatylo TV, Nikolaeva MA, Menzhinskaya IV, Ivanets TY, et al. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on spermatogenesis in men. *Akusherstvo i Ginekol.* 2021; 7: 88–94.
- Dolgushina NV, Drapkina YS, Krechetova LV, Ivanets TY, Menzhinskaya IV, Gus GAI, et al. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on ovarian reserve in reproductive-age women. *Akusherstvo i Ginekol.* 2021; 7: 81–6.
- Gonzalez DC, Nassau DE, 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.
- World Health Organization (WHO). Module 2: types of vaccine and adverse reactions. *WHO Vaccine Saf Basics.* 2013: 38–60.
- Pellegrino P, Clementi E, Radice S. On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (10): 880–8.
- Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res.* 2015; 100 (January): 190–209.
- Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood 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 (March): 1–8.
- 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.
- Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24 (4): 389–93.
- Письмо Министерства здравоохранения РФ от 30 октября 2021 г. N 30-4/И/2-17927 О направлении актуализированных временных методических рекомендаций «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19». Доступно по ссылке: https://base.garant.ru/403013668/#block_.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011; 36 (1): 4–8.
- Kraevaya EE, Dolgushina NV, Menzhinskaya IV, Shpilyuk MA, Beznoshchenko OS, Krechetova LV. Outcomes of assisted reproductive technologies in patients with persistence of antiphospholipid antibodies. *Akush Ginekol (Sofia).* 2020; 4: 97–103.
- Shoenfeld Y, Carp HJA, 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.
- Александрова Е. Н., Новиков А. А., Насонов Е. Л. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 3: 324–38.
- Pisetsky DS. Antinuclear Antibodies in Rheumatic Disease: A Proposal for a Function-Based Classification. *Scand J Immunol.* 2012; 76 (3): 223–8.
- Alves MR, Isenberg DA. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin Exp Med.* 2020; 20 (2): 159–66.
- Pires ES, Parikh FR, Mande PV, Uttamchandani SA, Savkar S, Khole VV. Can anti-ovarian antibody testing be useful in an IVF-ET clinic? *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28 (1): 55–64.
- Trimboli P, Rossi F, Condorelli E, Laurenti O, Ventura C, Nigri G, et al. Does Normal Thyroid Gland by Ultrasonography match with Normal Serum Thyroid Hormones and Negative Thyroid Antibodies? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009; 118 (09): 630–2.
- Bessis B, 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.
- Goodridge A, Zhang T, Miyata T, Lu S, Riley LW. Antiphospholipid IgM antibody response in acute and chronic Mycobacterium tuberculosis mouse infection model. *Clin Respir J.* 2014; 8 (2): 137–44.
- 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.
26. Fournié GJ, Lambert PH, Miescher PA. Release of DNA in circulating blood and induction of anti-DNA antibodies after injection of bacterial lipopolisaccharides. *J Exp Med.* 1974; 140 (5): 1189–206.
27. Toplak N, Avčin T. *Autoantibodies Induced by Vaccine.* In: *Vaccines and Autoimmunity.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2015; p. 93–102.
28. 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.
29. Dolgushin GO, Romanov AY. Effects of SARS-CoV-2 on human reproduction. *Akush Ginekol (Sofia).* 2020; 11: 6–12.
- ## References
- Enjuanes L, Zuñiga S, Castaño-Rodríguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Adv Virus res.* 2016; 96: 245–86.
 - Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, 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.
 - 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.
 - Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafirir A, Kabessa M, Godin M., Greenfield CS, 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.
 - Drapkina YS, Dolgushina NV, Shatylo TV, Nikolaeva MA, Menzhinskaya IV, Ivanets TY, et al. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on spermatogenesis in men. *Akusherstvo i Ginekol.* 2021; 7: 88–94.
 - Dolgushina NV, Drapkina YS, Krechetova LV, Ivanets TY, Menzhinskaya IV, Gus GA, et al. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on ovarian reserve in reproductive-age women. *Akusherstvo i Ginekol.* 2021; 7: 81–6.
 - Gonzalez DC, Nassau DE, 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.
 - World Health Organization (WHO). Module 2: types of vaccine and adverse reactions. *WHO Vaccine Saf Basics.* 2013: 38–60.
 - Pellegrino P, Clementi E, Radice S. On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (10): 880–8.
 - Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res.* 2015; 100 (January): 190–209.
 - Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood 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 (March): 1–8.
 - 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.
 - Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24 (4): 389–93.
 - Pis'mo Ministerstva zdravooxraneniya RF ot 30 oktyabrya 2021 g. N 30-4/1/2-17927 O napravlenii aktualizirovannykh vremennykh metodicheskix rekomendacij «Poryadok provedeniya vakcinacii vzroslogo naseleniya protiv COVID-19». Available from: https://base.garant.ru/403013668/#block_. Russian.
 - Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011; 36 (1): 4–8.
 - Kraevaya EE, Dolgushina NV, Menzhinskaya IV, Shpilyuk MA, Beznoshchenko OS, Krechetova LV. Outcomes of assisted reproductive technologies in patients with persistence of antiphospholipid antibodies. *Akush Ginekol (Sofia).* 2020; 4: 97–103.
 - Shoenfeld Y, Carp HJA, 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.
 - Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Sovremennyye podkhody k laboratornoj diagnostike revmaticheskix zabolevaniy: rol' molekulyarnyx i kletochnykh biomarkerov. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016; 3: 324–38. Russian.
 - Pisetsky DS. Antinuclear Antibodies in Rheumatic Disease: A Proposal for a Function-Based Classification. *Scand J Immunol.* 2012; 76 (3): 223–8.
 - Alves MR, Isenberg DA. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin Exp Med.* 2020; 20 (2): 159–66.
 - Pires ES, Parikh FR, Mande PV, Uttamchandani SA, Savkar S, Khole VV. Can anti-ovarian antibody testing be useful in an IVF-ET clinic? *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28 (1): 55–64.
 - Trimboli P, Rossi F, Condorelli E, Laurenti O, Ventura C, Nigri G, et al. Does Normal Thyroid Gland by Ultrasonography match with Normal Serum Thyroid Hormones and Negative Thyroid Antibodies? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009; 118 (09): 630–2.
 - 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.
 - Goodridge A, Zhang T, Miyata T, Lu S, Riley LW. Antiphospholipid IgM antibody response in acute and chronic Mycobacterium tuberculosis mouse infection model. *Clin Respir J.* 2014; 8 (2): 137–44.
 - 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.
 - Fournié GJ, Lambert PH, Miescher PA. Release of DNA in circulating blood and induction of anti-DNA antibodies after injection of bacterial lipopolisaccharides. *J Exp Med.* 1974; 140 (5): 1189–206.
 - Toplak N, Avčin T. *Autoantibodies Induced by Vaccine.* In: *Vaccines and Autoimmunity.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2015; p. 93–102.
 - 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.
 - Dolgushin GO, Romanov AY. Effects of SARS-CoV-2 on human reproduction. *Akush Ginekol (Sofia).* 2020; 11: 6–12.