

© Коллектив авторов, 2022

Н.В. ДОЛГУШИНА, А.А. ДОВГАНЬ, Ю.С. ДРАПКИНА, Т.Ю. ИВАНЕЦ,  
В.В. ВТОРУШИНА, А.И. ГУС, Г.Т. СУХИХ

## ВЛИЯНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ВЕКТОРНОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ SARS-COV-2, НА ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ И МЕНСТРУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

**Актуальность:** Несмотря на широкое применение вакцинации от COVID-19 во всем мире в научной литературе имеется ограниченное количество исследований о влиянии различных видов вакцин на репродуктивное здоровье женщин. В 2021 г. были впервые опубликованы предварительные результаты исследования, свидетельствующие о том, что вакцинация отечественной вакциной Гам-КОВИД-Вак не оказывает негативного влияния на овариальный резерв и уровень антифосфолипидных антител у пациенток репродуктивного возраста.

**Цель:** Оценить влияние отечественной комбинированной векторной вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, на показатели овариального резерва и менструальную функцию у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы:** В проспективное интервенционное исследование было включено 220 женщин, которым была проведена иммунизация Гам-КОВИД-Вак – комбинированной векторной вакциной для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 49 лет, сохраненная менструальная функция, отсутствие в анамнезе COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на антитела IgG и IgM к SARS-CoV-2 перед вакцинацией, отсутствие беременности и серьезных соматических заболеваний. Обследование пациенток проводилось дважды – непосредственно перед вакцинацией и через 90–100 дней после введения 1-го компонента вакцины. Оценивалось количество антральных фолликулов (КАФ) при УЗИ органов малого таза. Проводилось определение уровня АМГ, ФСГ и эстрадиола в крови на 2–5-й день менструального цикла, а также IgG антител к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа.

**Результаты:** Эффективность и безопасность отечественной комбинированной векторной вакциной от COVID-19 была высокой. Специфическая гуморальная иммунная реакция (специфические IgG к SARS-CoV-2) сформировалась у 98,6% вакцинированных пациенток. Не было отмечено ни одного случая серьезного побочного проявления после иммунизации. Не было отмечено значимого изменения уровня гормонов, КАФ и менструальной функции до и после вакцинации, в том числе у пациенток позднего репродуктивного возраста ( $\geq 37$  лет).

**Заключение:** Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцинация Гам-КОВИД-Вак – комбинированной векторной вакциной для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, является эффективной, безопасной и не оказывает негативного эффекта на овариальный резерв и менструальную функцию у женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** векторная вакцина, COVID-19, SARS-CoV-2, Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), овариальный резерв, антимюллеров гормон (АМГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

**Вклад авторов:** Долгушина Н.В. – сбор и анализ литературных данных, редактирование текста статьи, статистический анализ данных; Довгань А.А., Драпкина Ю.С. – написание статьи, ведение пациенток, принимающих участие в исследовании; Иванец Т.Ю. – определение уровня АМГ, ФСГ и эстрадиола у пациенток, включенных в исследование; Вторушина В.В. – определение уровня антител IgG и IgM к SARS-CoV-2; Гус А.И. – проведение УЗИ малого таза у пациенток, включенных в исследование, подсчет количества антральных фолликулов; Сухих Г.Т. – редактирование и утверждение публикации.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке благотворительного фонда «Вклад в будущее» в рамках программы-акции «Остановим коронавирус вместе».

**Одобрение Этического комитета:** Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России.

**Согласие пациентов на публикацию:** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Обмен исследовательскими данными:** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Долгушина Н.В., Довгань А.А., Драпкина Ю.С., Иванец Т.Ю., Вторушина В.В., Гус А.И., Сухих Г.Т. Влияние отечественной комбинированной векторной вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, на овариальный резерв и менструальную функцию у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2022; 4: 115-122  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.115-122>

©A group of authors, 2022

N.V. DOLGUSHINA, A.A. DOVGAN, YU.S. DRAPKINA, T.YU. IVANETS,  
V.V. VTORUSHINA, A.I. GUS, G.T. SUKHIKH

## THE EFFECT OF THE RUSSIAN COMBINED VECTOR VACCINE AGAINST THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION CAUSED BY SARS-COV-2 ON OVARIAN RESERVE AND MENSTRUAL FUNCTION IN REPRODUCTIVE-AGED WOMEN

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,  
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Relevance:** Despite the widespread use of COVID-19 vaccination worldwide, the number of studies on the impact of various types of vaccines on women's reproductive health is limited in the scientific literature. The preliminary results of the study on the negative effect of vaccination with the Russian Gam-COVID-Vac vaccine on the ovarian reserve and the level of antiphospholipid antibodies in reproductive-aged women were first published in 2021.

**Objective:** To evaluate the effect of the Russian combined vector vaccine against the novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 on the parameters of ovarian reserve and menstrual function in reproductive-aged women.

**Materials and methods:** A prospective interventional study included 220 women vaccinated with a combined vector vaccine Gam-COVID-Vac for the prevention of a novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. The inclusion criteria were age from 18 to 45, preserved menstrual function, no history of COVID-19, negative PCR test result for SARS-CoV-2 and negative SARS-CoV-2 IgG antibody test before vaccination, no pregnancy, and no history of serious illnesses. The patients were examined twice: immediately before vaccination and 90 days after the first dose was injected. Antral follicle count was determined during the ultrasound examination of the pelvic organs. Serum levels of AMH, FSH, estradiol on the 2nd–5th day of the menstrual cycle, as well as IgG antibodies to SARS-CoV-2 were measured using enzyme immunoassay.

**Results:** The efficacy and safety of the Russian combined vector vaccine against COVID-19 was high. The humoral immune response (specific IgG to SARS-CoV-2) was detected in 98.6% of vaccinated patients. There were no cases of severe side effects after vaccination. There were no significant changes in the hormone levels, antral follicle counts and menstrual function before and after vaccination; women of advanced reproductive age ( $\geq 37$  years) did not show considerable changes either.

**Conclusion:** The results of the study indicate that vaccination with a combined vector vaccine Gam-COVID-Vac against a novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 is effective and safe; it does not have a negative effect on ovarian reserve and menstrual function in reproductive-aged women.

**Keywords:** vector vaccine, COVID-19, SARS-CoV-2, Gam-COVID-Vac (Sputnik V), ovarian reserve, anti-Müllerian hormone (AMH), follicle-stimulating hormone (FSH).

**Authors' contributions:** Dolgushina N.V. – collection and analysis of the literature data, writing the article, statistical data processing; Dovan A.A., Drapkina Yu.S. – writing the article, management of patients taking part in the study; Ivanets T.Yu. – measuring the level of AMH, FSH and estradiol in the patients included in the study; Vtorushina V.V. – assessment of the level of IgG and IgM antibodies to SARS-CoV-2; Gus A.I. – performing ultrasound examination, measuring antral follicle count; Sukhikh G.T. – editing and approval of the publication.

**Conflicts of interest:** The authors declare that there are no conflicts of interests.

**Funding:** The study was supported by the Charitable Foundation 'Contribution to the Future' within the framework of the special program 'Let's Stop the Coronavirus Together'.

**Ethical Approval:** The study was approved by the Ethical Review Board of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia.

**Patient Consent for Publication:** All patients provided informed consent for the publication of their data.

**Authors' Data Sharing Statement:** The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Dolgushina N.V., Dovan A.A., Drapkina Yu.S., Ivanets T.Yu., Vtorushina V.V., Gus A.I., Sukhikh G.T. The effect of the Russian combined vector vaccine against the novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 on ovarian reserve and menstrual function in reproductive-aged women. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2022; 4: 115-122 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.115-122>

На протяжении нескольких десятилетий выявляются и изучаются различные штаммы коронавирусов, однако ни один из них до сих пор не приводил к столь значительным осложнениям и такой высокой летальности, как SARS-COV-2, а вызванное им заболевание не достигало масштабов пандемии.

В настоящее время одним из наиболее эффективных способов первичной профилактики новой коронавирусной инфекции является вакцинация. Доля вакцинированного населения сильно различается в разных странах, например, в Объединенных Арабских Эмиратах (ОАЭ) она составляет 94,9%, а

в Южном Судане – 2,7%. В России доля вакцинированного населения на 03.03.2022 составила 49,0% (<https://yandex.ru/covid19/stat>).

Вакцины от COVID-19, применяемые в настоящее время, классифицируются на комбинированные векторные вакцины, содержащие рекомбинантные аденовирусные частицы, содержащие ген белка S SARS-CoV-2, мРНК вакцины, однокомпонентные адьювантные пептидные вакцины и цельные инактивированные вакцины. Первой в мире зарегистрированной вакциной от COVID-19 стала вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), одобренная 11.09.2020 Министерством здравоохранения Российской Федерации, на основании результатов I и II фазы клинических исследований. Безопасность Гам-КОВИД-Вак также была подтверждена промежуточными результатами III фазы исследований, а затем результатами мониторинга здоровья вакцинированного населения в России и в других странах (от нескольких тысяч до нескольких миллионов человек) [1].

Несмотря на широкое применение вакцинации от COVID-19 во всем мире в научной литературе имеется ограниченное количество исследований о влиянии различных видов вакцин на репродуктивное здоровье человека [2–8]. В опубликованных исследованиях не было выявлено негативного влияния вакцины от COVID-19 на репродуктивное здоровье, а также не было отмечено взаимосвязи между вакцинацией, снижением антимюллерова гормона (АМГ) или нарушением менструального цикла. Стоит отметить, что в литературе описаны данные исследований на животных моделях и единичные данные клинических исследований о возможном негативном влиянии адьювантных вакцин на репродуктивную функцию через аутоиммунный генез [9–14].

В рамках данного исследования были опубликованы предварительные результаты по влиянию вакцины Гам-КОВИД-Вак на репродуктивную функцию у женщин. В проспективное исследование были включены 51 женщины, которым была проведена вакцинация от COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Результаты исследования на данной выборке пациенток не показали негативного влияния вакцинации на показатели овариального резерва [8].

Учитывая, что изучение влияния вакцинации от COVID-19 на репродуктивное здоровье является важным вопросом, требующим понимания, обсуждения и выработки адекватных и полезных практических рекомендаций, на первом этапе было решено проанализировать влияние вакцины Гам-КОВИД-Вак на показатели гормонального профиля, отражающие состояние овариального резерва, и количество антральных фолликулов (КАФ).

Таким образом, цель данного исследования заключалась в оценке влияния комбинированной векторной вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, на показатели овариального резерва и менструальную функцию у женщин репродуктивного возраста.

## Материалы и методы

В проспективное интервенционное исследование было включено 250 женщин, которым была проведена иммунизация Гам-КОВИД-Вак – комбинированной векторной вакциной для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Из 250 женщин 30 не пришли на повторное обследование (точка 2). Таким образом, полное обследование было сделано у 220 (88%) женщин. Все пациентки, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие на участие. 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 в течение 3 месяцев до включения в исследование. В исследование не были включены женщины с выраженным снижением овариального резерва ( $\text{ФСГ} > 12$  мМЕ/мл и  $\text{КАФ} < 6$  в обоих яичниках), а также пациентки с морбидным ожирением (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup>). Критериями исключения были COVID-19 в период вакцинации, серьезное побочное проявление после иммунизации (ПППИ), требующее отмены ввода 2-го компонента вакцины, отказ пациентки от дальнейшей вакцинации.

Обследование пациенток проводилось дважды – перед вакцинацией и через 90–100 дней после введения 1-го компонента вакцины: проводился осмотр врачом акушером-гинекологом, взятие крови на 2–5-й день менструального цикла, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с оценкой КАФ. Всем пациенткам до начала исследования был проведен анализ крови на бета-субъединицу хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГ), положительный результат соответствовал уровню  $\beta$ -ХГ более 35 МЕ/л.

На 2–5-й день менструального цикла был проведен анализ уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), АМГ и эстрадиола (Е2) в сыворотке крови с помощью электрохемилюминесцентного метода. Состояние овариального резерва у женщин оценивалось на основании определения уровня АМГ, ФСГ и КАФ. Овариальный резерв считали нормальным при уровне АМГ  $\geq 1,2$  нг/мл, уровне ФСГ  $< 12$  МЕ/л, КАФ  $\geq 5$  фолликулов в обоих яичниках.

Идентификация SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки проводилась методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР).

До вакцинации определение антител классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 проводили с помощью иммунохроматографического метода. Через 90–100 дней после вакцинации у пациенток, включенных в исследование, была выполнена количественная оценка уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 с помощью иммуноферментного анализа.

Вакцинация проводилась в специально оборудованном прививочном кабинете. 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.

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

### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью таблиц Microsoft Excel и пакета статистической программы Statistica V10 (США). Для оценки качественных данных вычислялись доли (%). Для сравнения связанных бинарных данных в одной группе пациентов до и после вакцинации использовался критерий Мак-Немара. Для анализа количественных данных в группах сравнения определялся вид распределения данных (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). Так как данные были распределены ненормально, то применялись методы непараметрической статистики: определялись медианы с интерквартильным размахом ( $Me(Q_{25}-Q_{75})$ ), критерий знаков для сравнения связанных непараметрических данных в связанных совокупностях. Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 33 года, при этом 1/3 пациенток были позднего репродуктивного возраста ( $\geq 37$  лет). Средний ИМТ составил  $22,4 \text{ кг/м}^2$ . Все включенные в исследование пациентки соответствовали критериям включения, распространенность вредных привычек была невысокой, распространенность гинекологических заболеваний не превышала 10%, из соматических заболеваний наиболее часто встречались аллергические заболевания (табл. 1).

Вакцинация переносилась пациентками хорошо, не было отмечено ни одного серьезного ПППИ. Реакция на введение вакцины чаще отмечалась после введения 2-го компонента и была кратковременной (1–2 дня).

Специфические IgG антитела к SARS-CoV-2 были выявлены у 98,6% вакцинированных женщин.

Овариальный резерв пациенток был проанализирован дважды – до вакцинации и через 90–100 дней после введения 1-го компонента вакцины (табл. 2). Величина КАФ была преобразована в категориальную величину, где 3 – КАФ  $> 15$  в обоих яичниках (избыточный овариальный резерв), 2 – КАФ = 5–15 в обоих яичниках (нормальный овариальный резерв), 1 – КАФ  $< 5$  в обоих яичниках (сниженный овариальный резерв). Также овариальный резерв был проанализирован отдельно у пациенток позднего ( $\geq 37$  лет) (ПРВ) и раннего ( $< 37$  лет) (РРВ) репродуктивного возраста (табл. 3, 4).

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

При более детальном анализе изменения параметров овариального резерва было выявлено, что после вакцинации уменьшение КАФ было отмечено только у 1 (0,4%) пациентки.

Увеличение уровня ФСГ более чем на 30% (негативный тренд) отмечался у 52/220 (23,6%) пациенток, из них у 21/52 (9,5%) женщин ПРВ и у 31/52 (14,1%) женщин РРВ. Снижение уровня ФСГ более чем на 30% (позитивный тренд) отмечалось у 38/220 (17,3%) пациенток, из них у 12/38 (5,4%) женщин ПРВ и у 26/38 (11,9%) женщин РРВ. Снижение уровня АМГ более чем на 30% (негативный тренд) отмечалось у 27/220 (12,3%) пациенток, из них у 15/27 (6,8%) женщин ПРВ и у 12/27 (5,5%) женщин РРВ. Повышение уровня АМГ более чем на 30% (позитивный тренд) отмечалось у 35/220 (15,9%) пациенток, из них у 20/35 (9,1%) женщин ПРВ и у 15/35 (6,8%) женщин РРВ.

У 30/220 (13,6%) пациенток отмечалось одновременное повышение уровня ФСГ и снижение уровня АМГ (негативный тренд), но только у 6/220 (2,7%) – одновременное повышение уровня ФСГ и снижение уровня АМГ больше чем на 30%. Все 6 пациенток находились в ПРВ. У 28/220 (12,7%) пациенток отмечалось одновременное снижение уровня ФСГ и повышение уровня АМГ (позитивный тренд), у 9/220 (4,1%) – одновременное снижение уровня ФСГ и повышение уровня АМГ больше чем на 30%. Из этих 9 пациенток 6 (2,7%) женщин находились в ПРВ.

Таким образом, вакцинация не оказывала негативный эффект на овариальный резерв пациенток. В группе вакцинированных отмечалась незначительная доля женщин как с ухудшением гормональных параметров, отражающих овариальный резерв, так и с их улучшением, примерно в равных долях. У 2,7% пациенток ПРВ (6 человек) отмечалось одновременное негативное изменение ФСГ и АМГ более чем на 30%, при этом у такой же доли женщин ПРВ отмечалось одновременное позитивное изменение ФСГ и АМГ более чем на 30%. Средний возраст этих женщин составил 44 года, что соответствует времени менопаузального перехода и вариабельности гормональной

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование, n=220

Параметр	Показатель	
Возраст, лет*	33 (26–39)	
Возраст ≥37 лет**	72 (32,7%)	
Рост, м*	1,67 (1,63–1,70)	
Масса тела, кг*	62 (55–70)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	22,4 (19,9–25,0)	
ИМТ≥25 кг/м <sup>2</sup> **	56 (25,4%)	
Курение <½ пачки в день**	31 (14%)	44 (20%)
Курение ½–1 пачка в день**	13 (6%)	
Алкоголь >1 раза в неделю**	25 (11,4%)	
Длительность менструального цикла*	28 (26–28)	
Число беременностей***	0 (0–5)	
Гравидарность ≥1**	107 (48,6%)	
Число родов***	0 (0–3)	
Паритет ≥1**	96 (43,6%)	
Эндометриоз**	22 (10%)	
Миома матки**	19 (8,6%)	
Хронический эндометрит**	13 (5,9%)	
СПКЯ**	6 (2,7%)	
Предраковые заболевания ШМ**	11 (5%)	
Бесплодие**	6 (2,7%)	
Хронические заболевания легких**	9 (4%)	
Сердечно-сосудистые заболевания**	15 (6,8%)	
Артериальная гипертензия**	3 (1,4%)	
Хронические заболевания ЖКТ**	43 (19,5%)	
Хронические урологические заболевания**	13 (5,9%)	
ЛОР-заболевания**	30 (13,6%)	
Эндокринные заболевания**	15 (6,8%)	
Аллергические заболевания**	66 (30%)	
ТЭО в анамнезе**	3 (1,4%)	

Примечание. \* – Me (X–Y), \*\* – абс (%), \*\*\* – Me (min–max); СПКЯ – синдром поликистозных яичников, ШМ – шейка матки, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ТЭО – тромбоемболические осложнения.

Таблица 2. Параметры овариального резерва и менструальной функции пациенток до и после вакцинации

Параметр	До вакцинации	Через 90–100 дней после вакцинации	p	
ФСГ, МЕ/л*	6,22 (4,07–7,63)	6,30 (4,99–8,12)	0,105	
Число женщин с ФСГ>10 МЕ/л**	18 (8,2%)	20 (9,1%)	0,850	
АМГ, нг/мл*	2,80 (1,23–4,58)	2,81 (1,18–4,21)	0,763	
Число женщин с АМГ<1,2 нг/мл**	7 (3,2%)	3 (1,4%)	0,220	
Е2, пмоль/л*	275,4 (140,2–586,6)	234,3 (147,3–435,1)	0,202	
КАФ***	>15	161 (73,2%)	163 (74,1%)	0,592
	5–15	37 (16,8%)	34 (15,4%)	
	<5	22 (10%)	23 (10,5%)	
Длительность менструального цикла, дней*	28 (26–28)	28 (26–28)	1,00	
Продолжительность менструации, дней*	5 (4–6)	5 (4–6)	1,00	

Примечание. \* – Me (X–Y), критерий знаков; \*\* – абс (%), критерий Мак-Немара; \*\*\* – абс (%), критерий знаков.

Таблица 3. Параметры овариального резерва и менструальной функции пациенток ПРВ до и после вакцинации (n=72)

Параметр	До вакцинации	Через 90–100 дней после вакцинации	p
ФСГ, МЕ/л*	6,72 (4,92–9,55)	6,84 (5,72–9,84)	0,297
Число женщин с ФСГ>10 МЕ/л**	11 (15,3%)	13 (18%)	0,802
АМГ, нг/мл*	1,08 (0,53–2,31)	1,01 (0,59–2,20)	0,794
Число женщин с АМГ<1,2 нг/мл**	7 (9,7%)	3 (4,2%)	0,220
Е2, пмоль/л*	311,7 (195,2–655,5)	312,0 (194,2–478,3)	0,068
КАФ***	>15	28 (38,9%)	28 (38,9%)
	5–15	25 (34,7%)	25 (34,7%)
	<5	19 (26,4%)	19 (26,4%)
Длительность менструального цикла, дней*	27 (26–28)	27 (26–28)	1,00
Продолжительность менструации, дней*	4 (4–6)	4 (4–6)	1,00

Примечание. \* – Ме (X–Y), критерий знаков; \*\* – абс (%), критерий Мак-Немара; \*\*\* – абс (%), критерий знаков.

Таблица 4. Параметры овариального резерва и менструальной функции пациенток РРВ до и после вакцинации (n=148)

Параметр	До вакцинации	Через 90–100 дней после вакцинации	p
ФСГ, МЕ/л*	5,67 (3,73–7,30)	6,10 (4,60–7,60)	0,110
Число женщин с ФСГ>10 МЕ/л**	7 (4,7%)	7 (4,7%)	0,772
АМГ, нг/мл*	3,89 (2,48–5,30)	3,60 (2,24–5,21)	0,519
Е2, пмоль/л*	241,5 (112,1–508,7)	218,0 (137,4–361,7)	0,854
КАФ***	>15	133 (89,9%)	135 (91,2%)
	5–15	12 (8,1%)	9 (6,1%)
	<5	3 (2,0%)	4 (2,7%)
Длительность менструального цикла, дней*	28 (26–28)	28 (26–28)	1,00
Продолжительность менструации, дней*	5 (5–6)	5 (5–6)	1,00

Примечание. \* – Ме (X–Y), критерий знаков; \*\* – абс (%), критерий Мак-Немара; \*\*\* – абс (%), критерий знаков.

функции яичников и гипофиза. Также в исследовании не было зарегистрировано ни одного случая нарушения менструального цикла у женщин после вакцинации.

## Обсуждение

Несмотря на то, что в 2021 г. в рамках данного исследования была опубликована статья, в которой было показано отсутствие влияния вакцины Гам-КОВИД-Вак на репродуктивную функцию женщин, для подтверждения полученных предварительных данных требовалось исследование на большой выборке пациентов [8]. На сегодняшний день данное исследование является первой научной работой, подтверждающей отсутствие негативного влияния отечественной комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак на овариальную функцию у женщин репродуктивного возраста.

При этом необходимо знать, что заболевание COVID-19 может оказывать негативное влияние на

состояние репродуктивной системы у женщин. Так, в ряде работ выявлена широкая представленность рецепторов SARS-CoV-2 (ангиотензин превращающего фермента (ACE2), трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), CD147 (басигина)) в репродуктивных органах и тканях человека. Основным клеточным рецептором для S-гликопротеина SARS-CoV-2 является ACE2, который экспрессируется преимущественно пневмоцитами типа II, а также клетками эндотелия, миокарда и слизистой оболочки кишечника [15]. Было также выявлено, что данный рецептор представлен в яичниках, матке, и плаценте [16, 17]. В исследовании Ding T. et al. у пациенток, перенесших COVID-19, наблюдалось снижение овариального резерва (снижение уровня АМГ), особенно в группе женщин ПРВ [18]. Наиболее вероятно, нарушения в женской репродуктивной системе после инфицирования COVID-19 происходят в результате поражения SARS-CoV-2 ткани яичников, ооцитов и клеток эндометрия. Вышеописанные изменения могут приводить к нарушению овуля-

торной функции, получению инфицированных или анеуплоидных ооцитов со сниженным потенциалом к фертилизации, а также к нарушению имплантации эмбрионов [19]. Учитывая потенциальное негативное влияние COVID-19 на показатели овариального резерва, вакцинация в период коронавирусной пандемии еще раз подтверждает свою целесообразность и необходимость.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование является первым, посвященным изучению влияния отечественной комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак на показатели овариального резерва и менструальную функцию у женщин. Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцина не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин, в том числе у пациенток ПРВ. Отсутствие изменений гормонального профиля, КАФ и параметров менструального цикла после проведения вакцинации у пациенток, включенных в исследование, позволяет сделать вывод об отсутствии негативного влияния Гам-КОВИД-Вак — комбинированной векторной вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, на показатели овариального резерва и менструальной функции у женщин.

## Литература/References

1. Logunov D.Y., Dolzhevikova I., Shecheblyakov D., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharrullaeva A.S. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397(10275): 671-81. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
2. 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. <https://dx.doi.org/10.1186/s12958-021-00757-6>.
3. Bentov Y., Beharier O., Moav-Zafir A., Kabessa M., Godin M., Greenfield C.S. et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Hum. Reprod.* 2021; 36(9): 2506-13. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab182>.
4. Lifshitz D., Haas J., Lebovitz O., Raviv G., Orvieto R., Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine detrimentally affect male fertility, as reflected by semen analysis? *Reprod. Biomed. Online.* 2022; 44(1): 145-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.09.021>.
5. Gonzalez D.C., Nassau D.E., Khodamoradi K., Ibrahim E., Blachman-Braun R., Ory J. et al. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA.* 2021; 326(3): 273-4. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.9976>.
6. Mohr-Sasson A., Haas J., Abuhasira S., Sivan M., Doitch Amdurski H., Dadon T. et al. The effect of Covid-19 mRNA vaccine on serum anti-Müllerian hormone levels. *Hum. Reprod.* 2022; 37(3): 534-41. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab282>.
7. Драккина 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: 88-94. [Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V., Shatylo T.V., Nikolaeva M.A., Menzhinskaya I.V., Ivanets T.Yu., Krechetova L.V., Krasnyi A.M., Gamidov S.I., Bairamova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on spermatogenesis in men. *Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology.* 2021; 7: 88-94 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.88-94>.
8. Долгушина Н.В., Драккина 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: 81-6. [Dolgushina N.V., Drapkina Yu.S., Krechetova L.V., Ivanets T.Yu., Menzhinskaya I.V., Gus A.I., Bairamova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on the ovarian reserve in reproductive-age women. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2021; 7: 81-6 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.81-86>.
9. Guimarães L.E., Baker B., Perricone C., Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol. Res.* 2015; 100(January): 190-209. <https://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.003>.
10. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. "ASIA" — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.* 2011; 36(1): 4-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>.
11. Watad A., Bragazzi N.L., 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.007>.
12. Carp H.J.A., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun.* 2012; 38(2-3): J266-74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.016>.
13. Cruz-Tapias P., Blank M., Anaya J.M., Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24(4): 389-93. <https://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835448b8>.
14. Zivkovic I., Stojanovic M., Petrusic V., Inic-Kanada A., Dimitrijevic L. Induction of APS after TTd hyper-mmunization has a Different Outcome in BALB/c and C57BL/6 Mice. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 65(5): 492-502. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00922.x>.
15. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4): 586-90. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
16. Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C., Pinheiro S.V.B., Silva D.A., Silva A.L. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reprod. Sci.* 2009; 16(3): 247-56. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719108327593>.
17. Valdés G., Neves L.A.A., Anton L., Corthorn J., Chacón C., Germain A.M. et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2006; 27(2-3): 200-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.015>.
18. Ding T., Wang T., Zhang J., Cui P., Chen Z., Zhou S. et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: An observational study. *Front. Med.* 2021; 8: 635255. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.635255>.
19. Долгушин Г.О., Романов А.Ю. Влияние SARS-CoV-2 на репродукцию человека. *Акушерство и гинекология.* 2020; 11: 6-12. [Dolgushin G.O., Romanov A.Yu. Impact of SARS-CoV-2 on human reproduction. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2020; 11: 6-12 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.6-12>.

Поступила 16.03.2022

Принята в печать 26.03.2022

Received 16.03.2022

Accepted 26.03.2022

**Сведения об авторах:**

*Долгушина Наталья Витальевна*, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, n\_dolgushina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1116-138X>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Довгань Алина Анатольевна*, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(929)910-46-00, lina.dovgan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4927-3590>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Драпкина Юлия Сергеевна*, к.м.н., н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, yu\_drapkina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Иванец Татьяна Юрьевна*, д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, t\_ivanets@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Вторушина Валентина Валентиновна*, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, vtorushina@inbox.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Гус Александр Иосифович*, д.м.н., профессор, главный н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1377-3128>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Сухих Геннадий Тихонович*, академик РАН, д.м.н., профессор, Директор, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, g\_sukhikh@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

**Authors' information:**

*Nataliya V. Dolgushina*, MD, PhD, Professor, Deputy Director – Chief of the Department for Scientific Projects Organization, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, n\_dolgushina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1116-138X>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

*Alina A. Dovgan*, MD, Postgraduate Student, Prof. B.V. Leonov Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(929)910-46-00, lina.dovgan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4927-3590>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

*Yuliya S. Drapkina*, MD, PhD, Prof. B.V. Leonov Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, yu\_drapkina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

*Tatyana Yu. Ivanets*, MD, PhD, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, t\_ivanets@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

*Valentina V. Vtorushina*, PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, vtorushina@inbox.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

*Alexander I. Gus*, MD, PhD, Professor, Chief Researcher at the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1377-3128>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

*Gennady T. Sukhikh*, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, g\_sukhikh@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.