

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2020

С.А. ЗАЙЦЕВСКАЯ<sup>1</sup>, Н.В. ДОЛГУШИНА<sup>2</sup>, Г.Т. СУХИХ<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ВАКЦИН НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

<sup>1</sup>ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

*Проведен систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о влиянии различных видов вакцин на репродуктивную систему мужчин и женщин. В обзор включены данные публикаций, представленных в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) по данной теме. Приведены сведения о видах вакцин. Описаны возможные нежелательные побочные явления (НПЯ) на введение вакцин, в частности, развитие аутоиммунных заболеваний и НПЯ, связанных с эффектом антитело-зависимого усиления. Особое внимание уделено анализу имеющихся данных о влиянии различных видов вакцин, в том числе вакцин от коронавирусов, на репродуктивную систему млекопитающих, включая человека, и генезу их возникновения, в частности, аутоиммуноопосредованному механизму поражения репродуктивных органов.*

**Заключение.** *Учитывая, что в литературе не описано ни одного проспективного исследования, в котором бы изучалось влияние вакцин на репродуктивную функцию человека, и данные о возможном негативном влиянии вакцин носят предположительный характер или основаны на катamnестических данных пациентов без предварительного обследования их репродуктивного статуса, необходимо проведение дальнейших исследований по изучению влияния различных видов вакцин на репродуктивную функцию.*

**Ключевые слова:** *вакцина, вакцинация, аутоиммунные заболевания, адъювант, антителозависимое усиление, репродуктивная система, яичники, яички, гонадотоксичность.*

**Вклад авторов:** Зайцевская С.А.: поиск литературных данных, написание текста статьи; Долгушина Н.В.: формирование плана статьи, поиск литературных данных, рецензирование и окончательное формирование статьи; Сухих Г.Т.: концепция и дизайн работы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Статья является обзорной, финансирование не требуется.

*Для цитирования:* Зайцевская С.А., Долгушина Н.В., Сухих Г.Т. Влияние вакцин на репродуктивную систему. Акушерство и гинекология. 2020; 9:5-10 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.5-10>

©A group of authors, 2020

S.A. ZAITSEVSKAYA<sup>1</sup>, N.V. DOLGUSHINA<sup>2</sup>, G.T. SUKHIKH<sup>2</sup>

## THE EFFECT OF VACCINES ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM

<sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

*The authors carried out a systematic analysis of the data available in the modern literature on the effect of different types of vaccines on the male and female reproductive system. The review includes data from publications presented in the PubMed database (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) on this topic. It gives information on the types of vaccines. The paper describes possible adverse events (AEs) due to vaccine administration, as well as the development of autoimmune diseases and AEs associated with the effect of antibody-dependent enhancement. Particular attention is paid to the analysis of the available data on the effect of different types of vaccines, including coronavirus vaccines, on the reproductive system of mammals, including humans, and the genesis of their occurrence, in particular the autoimmune-mediated mechanism of damage to the reproductive organs.*

**Conclusion.** *Taking into account that the literature does not describe a single prospective study that would investigate the effect of vaccines on human reproductive function, or data on the possible negative effect of vaccines are conjectural or based on the follow-up findings in patients without prior examination of their reproductive status, it is necessary to conduct further investigations of the effect of different types of vaccines on reproductive function.*

**Keywords:** *vaccine, vaccination, autoimmune diseases, adjuvant, antibody-dependent enhancement, reproductive system, ovaries, testes, gonadotoxicity.*

**Authors' contributions.** Zaitsevskaya S.A.: search for literature data; writing the text of the article; Dolgushina N.V.: designing the article; search for literature data; reviewing and final designing of the article; Sukhikh G.T.: ideology and design of the work.

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

**Financing.** The article is a review, no funding is required.

*For citation: Zaitsevskaya S.A., Dolgushina N.V., Sukhikh G.T.*

*The effect of vaccines on the reproductive system.*

*Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 9: 5-10 (in Russian).*

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.5-10>

## Виды вакцин

История вакцинации началась в 1796 г. и связана с именем Эдварда Дженнера [1]. Затем Луи Пастер, искусственно ослабляя патогенные штаммы куриной холеры, в 1880 г. показал, что при введении ослабленного штамма бактерии животным можно предотвратить их заражение [2]. Эти открытия положили начало развитию вакцинологии [2, 3]. В настоящее время созданы вакцины от десятков заболеваний. На основании используемого антигена и методов создания вакцин они классифицируются на четыре основных вида: живые аттенуированные (ослабленные) вакцины (ЖАВ), инактивированные цельноклеточные вакцины, субъединичные вакцины и вакцины на основе анатоксина.

## Новые методы создания вакцин

С развитием генной инженерии появилась возможность синтеза **рекомбинантных субъединичных вакцин**. В основе этого метода лежит встраивание генетической последовательности, кодирующей нужную субъединицу антигена, в ослабленный штамм вируса (вирусный вектор), в клетки аттенуированных бактерий или дрожжевые клетки [1, 2]. После репликации рекомбинантный белок экстрагируют, очищают и используют для вакцинации [4]. Примерами таких вакцин являются вакцина от гепатита В, вакцина от вируса папилломы человека (ВПЧ).

Другой новый подход к вакцинации заключается во введении в организм генетического материала с помощью определенного носителя. Так, **ДНК-плазмидные вакцины** содержат небольшой кольцевой фрагмент ДНК (плазмиду), который несет гены, кодирующие белки интересующего патогена [5]. Разработаны кандидатные ДНК-вакцины для борьбы с несколькими вирусными заболеваниями, включая коронавирус SARS (SARS-CoV) в 2003 г., птичий грипп H5N1 в 2005 г., пандемический грипп H1N1 в 2009 г. и вирус Зика в 2016 г.

С момента секвенирования генома первой бактерии в 1995 г. стала развиваться концепция **обратной вакцинологии**, в основе которой лежит скрининг всего генома патогена для выявления генов, кодирующих белки-мишени для вакцинации. Первое успешное применение метода обратной вакцинологии было зарегистрировано для менингококка группы В (MenB) [1].

**Структурная вакцинология** включает в себя рациональное конструирование иммуногенов с исполь-

зованием знаний в области иммунологии, структурной биологии и биоинформатики. Данный подход используется, например, в разработке вакцины от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [1].

С развитием технологий рекомбинантных ДНК появились методы делеции определенных участков генома микроорганизмов. Делеция гена путем гомологичной рекомбинации позволяет использовать мутантные микроорганизмы для функционального анализа конкретных генов и для их альтернативного использования в качестве вакцин, например, в отношении болезни Шагаса (*Trypanosoma cruzi*) и висцерального лейшманиоза (*Leishmania donovani*) [6, 7].

## Дополнительные компоненты вакцин

В состав вакцин в зависимости от метода их производства могут входить, кроме антигенов, различные стабилизаторы, адъюванты, антибиотики и консерванты. Кроме этого, вакцины могут содержать также остаточные побочные продукты производственного процесса [8].

## Нежелательные побочные явления на введение вакцин

Нежелательные побочные явления (НПЯ) после вакцинации подразделяют на 5 категорий [8]: обусловленные действием вакцинного препарата, возникающие по причине свойств, присущих вакцинному препарату; обусловленные нарушением качества вакцины в процессе ее производства; связанные с ненадлежащим обращением с вакциной; обусловленные беспокойством по поводу иммунизации.

Также НПЯ, обусловленные действием вакцины, подразделяют в зависимости от механизма их развития на 7 категорий: связанные с вирулентностью ЖАВ; связанные с иммунной супрессией на действие вакцины (например, вакцина против вируса, вызывающего вирусную диарею крупного рогатого скота, вызывает нейтро- и лимфоцитопению [9]); связанные с «цитокиновым штормом» вследствие реакции на вакцинные адъюванты (например, симптомы в виде острого локального воспаления в месте инъекции, лихорадки, гипогликемии, гиповолемического шока и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания после иммунизации от краснухи, ВПЧ и гепатита В [10]); связанные с гиперчувствительностью к вакцинным антигенам или к дополнительным компонентам вакцины [11]; НПЯ на введение ДНК-

вакцин вследствие включения чужеродной ДНК в геном хозяина и возникновения инсерционной мутации или мутации сдвига рамки, что может привести к нарушению или инактивации гена (например, гена-супрессора опухоли), или вследствие экспрессии ранее вставленных генов бактерий/паразитов, или вследствие продукции анти-ДНК-антител при использовании прокариотических ДНК-векторов [4]; связанные с эффектом антителозависимого усиления (antibody dependent enhancement – ADE) вирусной инфекции за счет облегчения проникновения вируса в организм при недостаточном иммунном ответе.

Таким образом, образование специфических антител после вакцинации усиливает тяжесть заболевания при контакте человека или животного с вирулентным вирусом. Такие НПЯ наблюдались при разработке вакцин от ВИЧ и кошачьего коронавируса [12].

### Аутоиммунные заболевания

В 2011 г. был впервые введен термин «аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адьювантами (Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants – ASIA)» [3]. В литературе это состояние также называют синдромом Шонфельда (Shoenfeld's syndrome) [13]. Синдром включает 5 аутоиммунных нарушений: поствакцинальный синдром, силиконозы, макрофагальный миофасциальный синдром, синдром Персидского залива и синдром «больных» зданий [14, 15].

Патогенез ASIA недостаточно понятен. Возможно, в основе патогенеза ASIA лежат иммунологические реакции, развивающиеся в ответ на воздействие адьювантов и приводящие к развитию аутоиммунных состояний у лиц с генетической предрасположенностью [16]. Среди механизмов, участвующих в развитии аутоиммунных реакций, вызванных адьювантами, можно выделить поликлональную активность В-лимфоцитов, взаимодействие с Toll-like-рецепторами, транслокацию антигенов и др. Kanduc D. et al. (2012) высказали предположение о том, что при нарушении иммунной толерантности под действием адьюванта возникает явление перекрестной реактивности (мимикрии) и аутоиммунитета [17]. Так, была доказана связь развития нарколепсии и синдрома Гийена–Барре после введения вакцины от гриппа (А-Н1N1), содержащей адьювант AS03 [18].

По данным метаанализа, в период с 2016 по 2019 гг. в мире было зарегистрировано 500 случаев этого синдрома [19]. Наиболее часто ASIA наблюдался при применении вакцины от гепатита В, гриппа и ВПЧ. Его возникновение связывают с применением в качестве адьюванта силикона (в 12,5% случаев), гиалуроновой кислоты (у 29,2% субъектов), минеральных масел (20,8% случаев) и полиакриламида (37,5% случаев) [19].

Другой метаанализ, оценивающий зависимость развития системной красной волчанки (СКВ) (12 исследований) и ревматоидного артрита (РА) (13 исследований) от вакцинации, показал, что вакцинация значительно увеличивает риск СКВ (ОР=1,50; 95% ДИ 1,05–2,12) и РА (ОР=1,32; 95%

ДИ 1,09–1,60), а также раннего развития СКВ (ОР=1,93; 95% ДИ 1,07–3,48) и РА (ОР=1,48; 95% ДИ 1,08–2,03) [20].

### Влияние вакцинации на репродуктивную систему

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

В исследовании Nusinović S. et al. (2011) изучалось влияние инактивированной вакцины от инфекционной катаральной лихорадки коров, введенной после искусственной инсеминации (ИИ), на наступление и вынашивание беременности. Было выявлено повышение (на 4,2% (1,5–7,3%),  $p=0,002$ ) доли потери беременности на 3-й неделе после ИИ у животных, вакцинированных от 2-го до 7-го дня до ИИ, в сравнении с невакцинированными животными. Исследователи предположили, что вакцинация нарушала фертильность вследствие гипертермии или стресса у животных [21].

В другом исследовании изучалось влияние вакцины от ВПЧ и адьюванта AS04 на фертильность крыс и выживаемость крысят. Результат показал, что введение самкам крыс бивалентной вакцины от ВПЧ и адьюванта AS04 за 30 дней до спаривания и в первые дни беременности не оказывало негативного влияния на фертильность. Точно так же не было выявлено каких-либо НПЯ у родившихся крысят. Исследователи считают, что эти результаты показывают благоприятный профиль безопасности вакцины от ВПЧ у женщин [22]. Данные нескольких рандомизированных клинических испытаний также свидетельствуют об отсутствии повышенного риска потерь беременности при вакцинации от ВПЧ [23]. Однако данные длительного обсервационного исследования, проведенного в Коста-Рике, показали наличие повышенного риска самопроизвольного выкидыша в 13–20 недель беременности у женщин, когда-либо вакцинированных бивалентной вакциной от ВПЧ (ОР=1,35; 95% ДИ 1,02–1,77) [24].

Было проведено 2 независимых исследования влияния вакцины от сибирской язвы на репродуктивную систему женщин и мужчин в армии США. В первом исследовании сравнивали показатели рождаемости у вакцинированных ( $n=3136$ ) и невакцинированных женщин ( $n=962$ ). Коэффициент вероятности наступления беременности при сравнении вакцинированных и невакцинированных женщин составил 0,94 (95% ДИ 0,8–1,2). Отношение шансов живорождения в зависимости от проведения вакцинации составило 0,9 (95% ДИ 0,5–1,4) [25]. Во втором исследовании сравнивали параметры спермограммы и необходимость проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий вследствие развития бесплодия у вакцинированных ( $n=254$ ) и невакцинированных мужчин ( $n=791$ ). По результатам исследования не обнаружилось отрицательного влияния вакцины от сибирской язвы на репродуктивную систему мужчин [26].

Возможным механизмом нарушения репродуктивной функции под действием вакцинации является

ся развитие аутоиммунного процесса с вовлечением гонад, других эндокринных органов или развитие антифосфолипидного синдрома (АФС). Также бесплодие может быть вторичным состоянием на фоне развития ревматических заболеваний в рамках ASIA [27]. Например, при СКВ у женщин часто наблюдается развитие аутоиммунного оофорита и, как следствие, преждевременной недостаточности яичников, у мужчин – нарушение сперматогенеза. У трети женщин с СКВ развивается АФС [27]. При развитии аутоиммунного тиреоидита нередко наблюдаются нарушения менструального цикла, бесплодие и повышенный риск репродуктивных потерь [27, 28].

Было доказано, что молекулярная мимикрия является одним из механизмов, ответственным за развитие АФС. АФС может быть ассоциирован с вакцинацией. Например, антитела IgM, вырабатываемые после введения столбнячного анатоксина, взаимодействуют как с токсином, так и с кардиолипином через кофактор b2-гликопротеин-I (b2-GPI) [29]. Кроме того, было экспериментально установлено, что введение столбнячного анатоксина вместе с адъювантами вызывает развитие АФС у предрасположенной линии мышей, ранее не имевших аутоиммунных заболеваний [30]. Другое исследование показало, что иммунизация мышей субъединичной вакциной на основе пептидов цитомегаловируса приводила к развитию подобного синдрома [31]. Соответственно, наличия гомологии между столбнячным анатоксином или другими антигенами, используемыми для вакцинации, и пептидами человека вместе с адъювантами может быть достаточно, чтобы вызвать развитие АФС и, соответственно, нарушение функции репродуктивной системы [29].

### Нежелательные побочные явления на вакцины от коронавирусов

Стратегии вакцинации, направленные на блокирование/ограничение заражения SARS-CoV, в основном направлены на вирусный гликопротеин Spike, один из четырех структурных белков вируса, который связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 и отвечает за проникновение SARS-CoV в клетки. На мышах и других животных были протестированы инактивированные вакцины, ЖАВ, рекомбинантные векторные вакцины, субъединичные вакцины и ДНК-вакцины. Большинство вакцин индуцировали появление специфических антител у животных и прошли фазу доклинических испытаний [32]. I фазу клинических испытаний на здоровых добровольцах успешно прошла инактивированная вакцина с гидроксидом алюминия в качестве адъюванта [33] и одноплазмидная ДНК-вакцина, кодирующая гликопротеин Spike (S) [34].

Для изучения возможных НПЯ после введения анти-SARS-CoV вакцин проводилось исследование, анализирующее вероятность возникновения ADE после вакцинации мышей от SARS-CoV. Для исследования использовали рекомбинантную и инактивированную вакцину. В качестве адъюванта добавляли гидроксид алюминия. Результаты пока-

зали, что почти во всех случаях возникало проникновение SARS-CoV в иммунные клетки после вакцинации. Кроме того, исследование показало, что путь проникновения вируса после вакцинации отличался от естественного механизма проникновения вируса [12].

Другое исследование на мышинных моделях показало, что 4 вида вакцин против SARS-CoV: инактивированная с адъювантом и без него и рекомбинантная на основе белка S с адъювантом и без него индуцировали образование антител и защиту от заражения SARS-CoV. Однако последующее заражение мышей, которым вводили любую из вакцин, приводило к возникновению эозинофильной инфильтрации ткани легких, что способствовало развитию индуцированной гиперчувствительности к SARS-CoV [35]. Аналогичное исследование показало, что эозинофилия была выше у более старых мышей, при этом иммунная защита от вируса обеспечивалась недостаточно. При использовании в составе вакцины гидроксида алюминия в качестве адъюванта увеличивалась степень эозинофилии, и только у 8 из 14 мышей был достаточный уровень нейтрализующих антител [36].

Другим НПЯ при введении вакцины от SARS-CoV оказался гепатит. У всех хорьков ( $n=12$ ), иммунизированных рекомбинантным модифицированным вирусом осповакцины Анкара, экспрессирующим белок SARS-CoV S, после внедрения вируса регистрировался повышенный уровень аланинаминотрансферазы, тяжелый перипортальный и панлобулярный моноклеарный гепатит, сопровождавшийся признаками очагового некроза клеток печени. Исследователи считают, что данные НПЯ были связаны с иммунопатологическим действием вируса [37].

На данный момент большинство разработанных вакцин от MERS-CoV находятся на доклинической стадии испытаний на животных моделях. Два вида вакцин (ДНК-вакцина и аденовирусная векторная вакцина) готовы к I фазе клинических испытаний, но ни одна вакцина не была одобрена для использования у людей. Основой большинства вакцин является поверхностный спайковый белок (S), связывающийся с рецептором DPP4 клеток человека, при этом используют либо полную последовательность белка, либо функциональный домен белка S, связывающийся с рецептором (RBD) или другие домены [38].

Использование векторных вакцин опасно наличием заранее существующего иммунитета от векторных вирусов, вследствие чего возникает быстрый иммунный ответ памяти против вектора, что может привести к патологическому иммунному ответу, стимулированию инфекционного процесса и, наоборот, увеличивает риск заражения. Данный феномен был выявлен при введении аденовирусной вакцины от ВИЧ, когда предшествующая аденовирусная инфекция повышала восприимчивость к ВИЧ-инфекции у вакцинированных субъектов [39].

Наиболее безопасными считаются субъединичные рекомбинантные вакцины на основе RBD, так как они не содержат ненейтрализующие эпитопы [38]. Эти вакцины показали ингибирование репликации

вируса у мышей и индукцию синтеза антител IgA и IgG. Однако субъединичные вакцины применяются с адьювантами для усиления иммунного ответа [40]. Использование адьювантов может сопровождаться НПЯ, которые были описаны ранее [16].

На данный момент на стадии клинических испытаний находится несколько десятков вакцин от нового коронавируса (SARS-CoV2) [41]. Основной опасностью быстрого внедрения вакцин от SARS-CoV2 является то, что до сих пор нет вакцин от других коронавирусов человека, прошедших III фазу клинических испытаний. Новая отечественная вакцина находится в настоящее время на этом этапе. Кроме того, не проводилось ни одного исследования, изучавшего влияние этих вакцин на репродуктивную функцию человека. Наличие феномена ADE у других коронавирусов свидетельствует об опасности возникновения такого осложнения и в случае нового коронавируса. Это может означать, что после введения вакцины при встрече организма человека с патогеном может развиться заболевание вследствие образования новых путей проникновения частиц в иммунные клетки через ненейтрализующие антитела. Клинические проявления ADE могут быть различными и затрагивать, в том числе, репродуктивную систему человека. Таким образом, необходимо проведение исследований по изучению влияния различных видов вакцин, в том числе от SARS-CoV-2, на репродуктивную функцию мужчин и женщин.

## Заключение

Таким образом, учитывая, что в литературе не описано ни одного проспективного исследования, в котором бы изучалось влияние вакцин на репродуктивную функцию человека, и данные о возможном негативном влиянии вакцин носят предположительный характер или основаны на катamnестических данных пациентов без предварительного обследования их репродуктивного статуса, необходимо проведение дальнейших исследований по изучению влияния различных видов вакцин на репродуктивную функцию.

## Литература/References

1. Loomis R.J., Johnson P.R. Emerging vaccine technologies. *Vaccines*. 2015; 3(2): 429-47. <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines3020429>.
2. Plotkin S.A. Vaccines, vaccination, and vaccinology. *J. Infect. Dis.* 2003; 187(9): 1349-59. <https://dx.doi.org/10.1086/374419>.
3. Guimarães L.E., Baker B., Perricone C., Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol. Res.* 2015; 100: 190-209. <https://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.003>.
4. Lee J., Arun Kumar S., Jhan Y.Y., Bishop C.J. Engineering DNA vaccines against infectious diseases. *Acta Biomater.* 2018; 80: 31-47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2018.08.033>.
5. Горяев А.А., Савкина М.В., Обухов Ю.И., Меркулов В.А., Олфир Ю.В. ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019; 19(2): 72-80. [Goryaev A.A., Savkina M.V., Obukhov Y.I., Merkulov V.A., Olefir Y.V. DNA and RNA vaccines: Current status, quality requirements and specific aspects of preclinical studies. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019; 19(2): 72-80. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>.
6. Fiuza J.A., Dey R., Davenport D., Abdeladhim M., Meneses C., Oliveira F. et al. Intradermal immunization of leishmania donovani centrin knock-out parasites in combination with salivary protein LJM19 from sand fly vector induces a durable protective immune response in hamsters. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(1): 1-17. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004322>.
7. Sánchez-Valdéz F.J., Pérez Brandán C., Ferreira A., Basombrio M.Á. Gene-deleted live-attenuated *Trypanosoma cruzi* parasites as vaccines to protect against Chagas disease. *Expert Rev. Vaccines*. 2015; 14(5): 681-97. <https://dx.doi.org/10.1586/14760584.2015.989989>.
8. World Health Organization. Module 2: types of vaccine and adverse reactions. *WHO Vaccine Safety Basics*. 2013: 38-60.
9. Roth J.A. Mechanistic bases for adverse vaccine reactions and vaccine failures. *Adv. Vet. Med.* 1999; 41: 681-700. [https://dx.doi.org/10.1016/S0065-3519\(99\)80053-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0065-3519(99)80053-6).
10. Stratton K., Ford A., Rusch E., Clayton E.W. Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. Washington, D.C.: National Academies Press; 2012. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/13164>
11. McNeil M.M., DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(2): 463-72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.971>.
12. Jaime M., Yip M.S., Kam Y.W., Cheung C.Y., Kien F., Roberts A. et al. SARS-CoV subunit vaccine: Antibody-mediated neutralisation and enhancement. *Hong Kong Med. J.* 2012; 18(Suppl 2): 31-6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22311359/>
13. 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>.
14. Carvalho J.F., Barros S.M., Branco J.C., Fonseca J.E. Asia or Shoenfeld's syndrome: highlighting different perspectives for diffuse chronic pain. *Acta Reumatol. Port.* 2011; 36(1): 10-2. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483274/>
15. Meroni P.L. Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): old truths and a new syndrome? *J. Autoimmun.* 2011; 36(1): 1-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2010.10.004>.
16. 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; 47: 1-16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2013.10.004>.
17. Kanduc D. Peptide cross-reactivity: the original sin of vaccines. *Front. Biosci. (Schol Ed)*. 2012; 4: 1393-401. <https://dx.doi.org/10.2741/s341>.
18. McGarvey P.B., Suzek B.E., Baraniuk J.N., Rao S., Konkright B., Lababidi S. et al. In silico analysis of autoimmune diseases and genetic relationships to vaccination against infectious diseases. *BMC Immunol.* 2014; 15: 61. <https://dx.doi.org/10.1186/s12865-014-0061-0>.
19. 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: 1-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.007>.
20. Wang B., Shao X., Wang D., Xu D., Zhang J. Autoimmunity reviews vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16(7): 756-65. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.012>.
21. Nusinovi S., Seegers H., Joly A., Beauudeau F., Fourichon C. A side effect of decreased fertility associated with vaccination against bluetongue virus serotype 8 in Holstein dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 2011; 101(1-2): 42-50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.05.011>.
22. Segal L., Wilby O.K., Willoughby C.R., Veenstra S., Deschamps M. Evaluation of the intramuscular administration of Cervarix™ vaccine on fertility, pre- and post-natal development in rats. *Reprod. Toxicol.* 2011; 31(1): 111-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.09.001>.

23. Wacholder S., Chen B.E., Wilcox A., Maccones G., Gonzalez P., Befano B. et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*. 2010; 340: c712. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c712>.
24. Panagiotou O.A., Befano B.L., Gonzalez P., Rodriguez A.C., Herrero R., Schiller J.T. et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. *BMJ*. 2015; 351: h4358. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.h4358>.
25. Wiesen A.R., Littell C.T. Relationship between prepregnancy anthrax vaccination and pregnancy and birth outcomes among US Army women. *JAMA*. 2002; 287(12): 1556-60. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.287.12.1556>.
26. Catherino W.H., Levi A., Kao T.C., Leondires M.P., McKeeby J., Segars J.H. Anthrax vaccine does not affect semen parameters, embryo quality, or pregnancy outcome in couples with a vaccinated male military service member. *Fertil. Steril.* 2005; 83(2): 480-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.965>.
27. Carp H.J.A., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J. Autoimmun.* 2012; 38(2-3): J266-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.016>
28. Перминова С.Г. Бесплодие у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы. *Медицинский совет*. 2012; 7: 40-4. [Perminova S.G. Infertility in women with autoimmune thyroid disease. *Medical Council*. 2012; 7: 40-4. (in Russian)].
29. 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>.
30. Zivkovic I., Stojanovic M., Petrusic V., Inic-Kanada A., Dimitrijevic L. Induction of APS after TTD hyper-immunization has a different outcome in BALB/c and C57BL/6 Mice. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 65(5): 492-502. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00922.x>.
31. Gharavi A.E., Pierangeli S.S., Espinola R.G., Liu X., Colden-Stanfield M., Harris E.N. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(2): 545-52. <https://dx.doi.org/10.1002/art.10130>.
32. 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: 245-286. <https://dx.doi.org/10.1016/bs.avir.2016.08.003>.
33. Lin J., Zhang J., Su N., Xu J., Wang N., Chen J. et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir. Ther.* 2007; 12(7): 1107-13. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18018769/>
34. Martin J.E., Louder M.K., Holman L.A., Gordon I.J., Enama M.E., Larkin B.D. et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine*. 2008; 26(50): 6338-43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.026>.
35. Tseng C., Sbrana E., Iwata-yoshikawa N., Newman P.C., Garron T., Atmar R.L. et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35421. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>.
36. Bolles M., Deming D., Long K., Agnihotram S., Whitmore A., Ferris M. et al. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J. Virol.* 2011; 85(23): 12201-15. <https://dx.doi.org/10.1128/JVI.06048-11>.
37. Weingartl H., Czub M., Czub S., Neufeld J., Marszal P., Gren J. et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J. Virol.* 2004; 78(22): 12672-6. <https://dx.doi.org/10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004>.
38. Zhou Y., Jiang S., Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert Rev. Vaccines*. 2018; 17(8): 677-86. <https://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1506702>.
39. Sekaly R. The failed HIV Merck vaccine study : a step back or a launching point for future vaccine development? *J. Exp. Med.* 2008; 205(1): 7-12. <https://dx.doi.org/10.1084/jem.20072681>.
40. Mubarak A., Alturaiki W., Hemida M.G. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Infection, immunological response, and vaccine development. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 6491738. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/6491738>.
41. Koirala A., Joo Y.J., Khatami A., Chiu C., Britton P.N. Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 35: 43-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2020.06.010>.

Поступила 26.08.2020

Принята в печать 28.08.2020

Received 26.08.2020

Accepted 28.08.2020

**Сведения об авторах:**

Зайцевская Софья Александровна, студентка факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Тел.: +7(916)215-97-13. E-mail: [sona-zait@mail.ru](mailto:sona-zait@mail.ru). 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 31, корп. 5.

Долгушина Наталья Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-49-77. E-mail: [n\\_dolgushina@oparina4.ru](mailto:n_dolgushina@oparina4.ru). 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

**Authors' information:**

Sofiya A. Zaycevskaia, student of Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University. Tel.: +7(916)215-97-13. E-mail: [sona-zait@mail.ru](mailto:sona-zait@mail.ru). 31-5 Lomonosovsky Prospekt, 117192, Moscow, Russia.

Nataliya V. Dolgushina, MD, PhD, MPH, Vice-director – Chief of R&D Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-49-77. E-mail: [n\\_dolgushina@oparina4.ru](mailto:n_dolgushina@oparina4.ru). 4 Academica Oparina st., 117997, Moscow, Russia.

Gennady T. Sukhikh, academician RAS, MD, PhD, Director of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 4 Academica Oparina st., 117997, Moscow, Russia.