<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-119-124>

Репродуктивное здоровье женщин при целиакии

Карпеева Ю. С.¹, Балукова Е. В.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, литера Ж, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., 7/9, Россия

Для цитирования: Карпеева Ю. С., Балукова Е. В. Репродуктивное здоровье женщин при целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 119–124. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-119-124

Карпеева Юлия Сергеевна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог

Балукова Екатерина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Резюме

В настоящее время глютеновая энтеропатия (целиакия) относится к числу наиболее актуальных заболеваний с генетически-детерминированным, аутоиммунным профилем, значительно снижающих социальную адаптацию и качество жизни пациентов. В последние годы усилился интерес к изучению связи целиакии с нарушением репродуктивной функции женщин, но имеющиеся данные противоречивы. Необходимо дальнейшее изучение распространенности и механизмов патогенеза заболевания, диагностических возможностей и профилактических мероприятий при целиакии у женщин с репродуктивной недостаточностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-119-124>

Reproductiv health of women with celiac diseases

Karpeeva Yu.S.¹, Balukova E.V.²¹ Saint Petersburg State Pediatrics Medical University, 2, letter Zh, st. Litovskaya, 194100, St. Petersburg, Russia² Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg 199034, Russia

For citation: Karpeeva Yu.S., Balukova E.V. Reproductiv health of women with celiac diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;196(12): 119–124. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-119-124

Yulia S. Karpeeva, MD, PhD, Gastroenterologist

Ekaterina V. Balukova, MD, PhD, Assistant professor

Summary

Currently, gluten enteropathy (celiac disease) is one of the most urgent diseases with a genetically determined, autoimmune profile, which significantly reduces the social adaptation and quality of life of patients. In recent years, there has been increased interest in studying the relationship between celiac disease and female reproductive dysfunction, but the available data are contradictory. It is necessary to further study the prevalence and mechanisms of the disease pathogenesis, diagnostic capabilities and preventive measures for celiac disease in women with reproductive insufficiency.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Обсуждение

В настоящее время глютеновая энтеропатия (целиакия) относится к числу наиболее актуальных проблем в гастроэнтерологии, при котором значительно снижается социальная адаптация и качество жизни пациентов. Заболевание занимает ведущее место по генетическому и клиническому полиморфизму, сложностям патогенеза и диагностики.

Целиакия – это генетически детерминированное, иммуно-опосредованное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов и характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и широким спектром глютензависимых клинических проявлений [1]. Для развития заболевания необходимо наличие двух основных факторов – глютена и «генов целиакии», а именно HLA – галлотипов DQ2 и в меньшей степени DQ8. Современные исследования показали, что ген, ответственный за предрасположенность к целиакии, встречается довольно часто.

Распространенность целиакии в Европе составляет около 1% (1:100–1:300), при этом почти 80% больных с глютеновой энтеропатией – женщины [2]. В России точные эпидемиологические данные отсутствуют. Мы можем говорить о предполагаемых цифрах, это приблизительно 1:100–1:250 [3, 4, 5].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что при длительном течении нераспознанной целиакии к поражениям желудочно-кишечного тракта присоединяются симптомы поражения других органов и систем: сахарный диабет 1 типа,

аутоиммунный гастрит, ревматоидный артрит, тиреоидит, недостаточность надпочечников, стоматиты, язвы кишечника [6], что говорит об аутоиммунном характере заболевания [7].

В последние годы усилился интерес к изучению связи целиакии с нарушением репродуктивной функции женщин, что проявляется в задержке полового развития, бесплодии, привычном невынашивании беременности, аменорее, преждевременной менопаузе. Некоторые клинические и эпидемиологические исследования продемонстрировали высокий риск спонтанных аборт [8], низкого веса новорожденных [9, 10] и уменьшения периода лактации при целиакии [11, 12, 13].

Распространенность целиакии среди женщин с репродуктивными дисфункциями находится в пределах от 1,7% до 8% в разных странах мира. Среди женщин с бесплодием частота выявления целиакии достигает 8%, с невынашиванием беременности – 3,7% [14, 15]. В работе Быковой С.В. показано, что у женщин, страдающих целиакией, достоверно чаще, чем у женщин с функциональной патологией кишечника, наблюдаются нерегулярные менструации в 61,4%, самопроизвольное прерывание беременности в 47%, периоды аменореи в 29,5% и бесплодие в 15% случаев [16]. Показано, что средний возраст начала менструации у больных глютеновой энтеропатией несколько больше, чем у здоровых женщин, и составляет 13,6 и 12,7 года соответственно [17, 18]. Хотя полученные данные несколько противоречивы, поскольку ряд ученых считает, что причиной задержки

менархе является не скрытые формы целиакии, а наследственный фактор – возраст возникновения менархе у матери [19].

В ряде работ продемонстрирована взаимосвязь целиакии с первичной аменореей. Аменорея была обнаружена в 38,8% случаев женщин с целиакией, в 9,2% случаев контрольной группы [20]. В качестве возможной причины предполагается нарушение всасывания некоторых элементов, что может повлиять на функционирование гипоталамо-гипофизарной системы, в связи с чем, целесообразно исключение данного диагноза у пациенток с первичной аменореей [21]. Кроме того, селективное нарушение всасывания пищевых нутриентов, таких как фолиевая кислота, железо, витамин К, селен влияет на полноценный стероидогенез и метаболизм белковых носителей рецепторов половых гормонов [22]. R. Eliakim и D. M. Sherer (2001 г) подчеркнули, что при целиакии у женщины чаще регистрировались вторичная аменорея, бесплодие, спонтанные аборт и отметили, что при строгом соблюдении аглютеновой диеты частота этих нарушений снижалась [23].

У женщин с целиакией часто наблюдается бесплодие. Еще в 1996 году Collin P. и соавт. обследовали 150 женщин, страдавших бесплодием. У 98 из них причину нарушения репродуктивной функции установить не удалось, у 4 (2,7%) обнаружена скрытая форма целиакии. Симптомов мальабсорбции при этом не наблюдалось, но у двух женщин была железодефицитная анемия [24]. В другом исследовании H. Shamaly и соавт. (2004) было обследовано 192 женщины с бесплодием неясного генеза. У 5 (2,6%) выявлена целиакия, протекающая с гастроэнтерологическими симптомами и анемией. В контрольной группе, состоявшей из 210 здоровых женщин, целиакия выявлена лишь у одной (0,5%) [25]. Но уже в 2016 году Singh et показали, что у женщин с бесплодием вероятность наличия целиакии в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе [26]. Тем не менее, эти данные так же противоречивы, так как другие исследования не обнаружили связи между целиакией и репродуктивной функцией [27, 28].

Обсуждается взаимосвязь глютеновой энтеропатии с привычным невынашиванием беременности и спонтанными абортами [29, 30]. В исследовании, проведенном в Италии в 2002 г, было обследовано 184 женщины со спонтанным аборт в анамнезе. У 5 женщин (2,7%) была обнаружена целиакия, подтвержденная иммунологическими методами и дуоденобиопсией [31]. В большинстве исследований отмечается существенный положительный эффект аглютеновой диеты у женщин, имеющих в анамнезе привычное невынашивание беременности. Так, A. Tursi и G. Giorgetti установили, что из 13 пациенток с целиакией в возрасте от 22 до 38 лет забеременели 6 женщин (46,15%): одна (7,69%) – после соблюдения диеты в течение года, три (23,07%) – в течение двух лет, одна (7,69%) – после трех лет соблюдения диеты и еще одна (7,69%) – на протяжении четырех лет. Кроме того, 2 из наблюдавшихся женщин (16,69%) имели повторные беременности: у одной – две беременности, а у другой – три на фоне соблюдения АГД в течение 7 лет [32].

Изучается связь целиакии и сопутствующего ей аутоиммунного оофорита в генезе нарушений репродуктивной функции [33]. При целиакии у девочек достоверно чаще регистрировался как умеренно повышенный (21,7% и 3,3%, $p < 0,05$), так и значительно повышенный уровень антиовариальных аутоантител (34,8% и 6,6%, $p < 0,05$). У большинства женщин с целиакией антиовариальные аутоантитела отсутствовали, что достоверно чаще, чем при целиакии у девочек (43,5% и 90%, $p < 0,01$). Таким образом, возрастная динамика репродуктивного здоровья при целиакии проявляется прогрессированием функционально-морфологических изменений яичников у женщин и приводит к бесплодию, возникновению внематочной беременности и привычным выкидышам. При этом соблюдение безглютеновой диеты сопровождается понижением уровня антиовариальных аутоантител [34, 35].

Патогенез расстройств репродуктивной функции при целиакии недостаточно ясен. Учитывая ассоциацию целиакии с аутоиммунными заболеваниями, в том числе и с репродуктивной аутоиммунной патологией, некоторые исследователи полагают, что пусковым механизмом в нарушении имплантации эмбриона и развитии плаценты является связывание антител к тканевой транслугтаминазе (анти-ТТГ) с трофобластом [36]. Одним из возможных механизмов может являться перекрестная реакция анти-ТТГ и активированных Т-лимфоцитов с аутоантигенами организма. Под действием тканевой транслугтаминазы может происходить деамидирование пептидов в структуре различных органов и тканей, что ведет к образованию неоантигенов и провоцирует развитие реакций иммунного ответа за пределами кишечника [37]. Образующиеся иммунные комплексы анти-ТТГ с самим ферментом могут быть выявлены как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг, лимфатические узлы, почки, кожу. Имеются данные, что у беременных женщин анти-ТТГ способны проникать через плаценту и нарушать нормальное течение беременности, приводя к внутриутробной гибели плода или повторным выкидышам [38].

Согласно еще одной гипотезе в основе эндокринных нарушений при целиакии лежит селективное нарушение всасывания микронутриентов, необходимых для обеспечения метаболизма носителей белковых рецепторов половых гормонов [39]. Мальабсорбция приводит к дефициту железа, фолиевой кислоты, витамина К и других факторов, необходимых для органогенеза [40]. Аналогичный потенциальный механизм возникновения бесплодия при целиакии высказывают и другие авторы. R. Pellicano и соавт. (2007 г) исследовали уровень пролактина у 48 женщин с целиакией и у 65 лиц контрольной группы. Уровень пролактина оказался выше у больных целиакией и коррелировал со степенью выраженности атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и с уровнем антител к эндомизию. Авторы высказали мнение, что пролактин как гормон, влияющий на репродуктивную функцию и участвующий в иммунной регуляции, может служить маркером активности глютеновой энтеропатии. [41].

В настоящее время активно изучается ассоциация полиморфизма гена TNF в развитии аутоиммунного процесса при целиакии. Как известно, фактор некроза опухоли альфа представляет собой мощный противовоспалительный и иммунорегуляторный цитокин, который, опосредуя цитокиновый каскад, вызывает воспаление, регулирует дифференциацию, пролиферацию и гибель клеток. Ген TNF имеет тесную связь с генами HLA I и II класса [42]. Расположение гена в основном комплексе гистосовместимости и предполагаемое влияние полиморфизма гена TNF (rs1800629) на промоторную активность повышают вероятность того, что этот полиморфизм может оказывать воздействие на иммунологический гомеостаз и способствовать нарушениям репродуктивной функции. В ряде работ получены данные о связи полиморфизма гена TNF (rs1800629) у женщин монголоидной популяции

с привычным невынашиванием беременности [43]. Другие полиморфные варианты этого гена также имеют высокий потенциал, связанный с нарушениями фертильности у женщин. Варианты гена TNF –1031T>C и –238G>A способствуют увеличению риска повторных спонтанных аборт [44]. Продукция TNF в периферической крови и децидуальных тканях у пациенток с привычным невынашиванием беременности значительно выше, чем в группе контроля. У пациенток, перенесших спонтанный аборт дважды, уровень TNF был сходным с таковым у женщин с тремя спонтанными абортами в анамнезе, но был значительно ниже, чем у пациенток, перенесших спонтанный аборт более трех раз. Уровень TNF у пациенток, впервые перенесших спонтанный аборт, был статистически значимо ниже, чем у женщин с двумя спонтанными абортами в анамнезе [45].

Заключение

Анализируя данные литературы, описывающие различные результаты у женщин с репродуктивными дисфункциями при целиакии, мы понимаем, что абсолютно необходимо дальнейшее изучение данного заболевания. Актуальной задачей является уточнение взаимосвязи целиакии и репродуктивного

здоровья, ранняя диагностика проблемы для разработки персонализированных программ терапии и профилактики. Это позволит не только улучшить качество жизни, но и минимизировать социальные потери, связанные с бесплодием, привычным невынашиванием, самопроизвольными абортами.

Литература | References

1. Parfenov A.I., Maev I. V., Baranov A. A., et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults (Adopted at the 42nd scientific session of the Central Research Institute of Gastroenterology; Moscow, March 2–3, 2016). *Almanac of Clinical Medicine*. 2016; 44 (6): 661–88. (in Russ.)
Парфенов А. И., Маев И. В., Баранов А. А., Бакулин И. Г., Сабельникова Е. А., Крумс Л. М., и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых (Принят на 42-й научной сессии Центрального научноисследовательского института гастроэнтерологии; Москва, 2–3 марта 2016 г.). *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):661–88.
2. Novikova V.P., Shapovalova N. S., Revnova M. O., et al. The stomach as the target organ of celiac disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):64–72. (in Russ.) doi: 10.17816/PED9464–72.
Новикова В. П., Шаповалова Н. С., Ревнова М. О., и др. Желудок как орган-мишень целиакии. *Педиатр*. 2018; 9(4):64–72. doi: 10.17816/PED9464–72.
3. Lazebnik L.B., Tkachenko Y. I., Oreshko L. S., et al. [GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CELIAC DISEASE]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(5):3–12. Russian. PMID: 26387169.
Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;5(117): 3–12.
4. Baranov A.A. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with celiac disease]. 2015. 22 P. (in Russ.)
Баранов А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. 2015:22.
5. Shapovalova N. S., Novikova V. P., Revnova M. O., Lapin S. V., Kholopova I. V., Khavkin A. I. The role of HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11): 19–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-159–11–19–23
Шаповалова Н. С., Новикова В. П., Ревнова М. О., Лапин С. В., Холопова И. В., Хавкин А. И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;159(11): 19–23. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-159–11–19–23.
6. Revnova M.O., Shapovalova N. S. Celiac disease as an autoimmune disease. *Questions of children's dietetics*. 2015; 13 (3): 33–40. (in Russ.)
Ревнова М. О., Шаповалова Н. С.. Целиакия как аутоиммунное заболевание. *Вопросы детской диетологии*. 2015;13(3):33–40.
7. Novikova V.P., Lapin S. V. Celiac disease and male infertility. Autoimmune mechanisms of the relationship. *Questions of children's dietetics*. 2018; 16 (2): 36–41. (in Russ.) doi: 10.20953 / 1727–5784–2018–2–36–41
Новикова В. П., Лапин С. В. Целиакия и мужское бесплодие. Аутоиммунные механизмы взаимосвязи. *Вопросы детской диетологии*. 2018; 16(2): 36–41. doi: 10.20953/1727–5784–2018–2–36–41.
8. Tersigni C., Castellani R., De waure C., et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20:582–593. doi: 10.1093/humupd/dmu007.
9. Ludvigsson J.F., Montgomery S. M., Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:454–63. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.065.

10. Grode L., Bech B. H., Plana-Ripoll O., Bliddal M., et al. Reproductive Life in Women With Celiac Disease. A Nationwide, Population-based Matched Cohort Study. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1538–1547. doi: 10.1093/humrep/dey214.
11. Stazi A.V., Trinti B. Reproductive aspects of celiac disease. *Ann Ital Med Int.* 2005 Jul-Sep;20(3):143–57.
12. De Carolis S., Botta A., Fatigante G., et al. Celiac disease and inflammatory bowel disease in pregnancy. *Lupus.* 2004;13(9):653–58. doi: 10.1191/0961203304lu1096oa.
13. Gasbarrini A., Torre E.S., Trivellini C., et al. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet.* 2000 Jul 29;356(9227):399–400. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02535-6.
14. Collin P., Vilska S., et al. Infertility and celiac disease. *Gut.* 1996 Sep;39(3):382–4. doi: 10.1136/gut.39.3.382.
15. Ciacci C., Cirillo M., Auriemma G., et al. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am. J. Gastroenterol.* 1996 Apr;91(4):718–22.
16. Bykova S.V., Sabel'nikova E.A., Parfenov A.I., Gudkova R.B., Krums L.M., Chikunova B.Z. [Reproductive disorders in women with celiac disease. Effect of the etiotropic therapy]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011;(3):12–8. Russian. PMID: 21695947.
Быкова С. В., Сабельникова Е. А., Парфенов А. И., Гудкова Р. Б., Крумс Л. М., Чикунова Б. З. Репродуктивные расстройства у женщин с целиакией. Влияние этиотропной терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;3:12–18.
17. Sher K.S., Mayberry J. F. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease. A case control study. *Digestion.* 1994;55(4):243–6. doi: 10.1159/000201155.
18. Molteni N., Bardella M. T., Bianchi P. A. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J. Clin. Gastroenterol.* 1990 Feb;12(1):37–9. doi: 10.1097/00004836-199002000-00010.
19. Sferlazzas C., Arrigo T., Salzano G., et al. Menarcheal age in celiac disease may not be delayed and may be irrespective of age at diagnosis and dietary management. *J. Endocrinol. Invest.* 2008 May;31(5):432–5. doi: 10.1007/BF03346387.
20. Rujner J. Age at menarche in girls with celiac disease. *Ginekol. Pol.* 1999 May;70(5):359–62.
21. Pradhan M., Singh R., Dhingra S. Celiac disease as a rare cause of primary amenorrhea: a case report. *J. Reprod. Med.* 2007 May;52(5):453–5.
22. Rutz R., Ritzler E., Fierz W., Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss.Med.Wkly.* 2002 Jan 26;132(3–4):43–7.
23. Eliakim R., Sherer D. M. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2001;51(1):3–7. doi: 10.1159/000052881.
24. Collin P., Vilska S., Heinonen P.K., et al. Infertility and coeliac disease. *Gut.* 1996 Sep;39(3):382–4. doi: 10.1136/gut.39.3.382.
25. Shamaly H., Mahameed A., Sharony A., et al. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004 Dec;83(12):1184–8. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00592.x.
26. Singh P., Arora S., Lal S., Strand T. A., Makharia G. K. Celiac disease in women with infertility: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:33–39. doi: 10.1097/MCG.0000000000000285.
27. Sharshiner R., Romero S. T., Bardsley T. R., Branch D. W., Silver R. M. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2013;100:104–8. doi: 10.1016/j.jri.2013.09.006.
28. Dhalwani N., West J., Sultan A., Ban L., Tata J. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. *Gastroenterology.* 2014;147:1267–74. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.025.
29. Karpeev S.A., Karpeeva Yu. S. The role of microbiota in shaping future reproductive problems. In the collection: Modern problems of adolescent medicine and reproductive health of young people. Krotinskies readings. *Proceedings of the 2nd All-Russian Scientific and Practical Conference.* 2018: 87–92. (in Russ.)
Карпеев С. А., Карпеева Ю. С. Роль микробиоты в формировании будущих репродуктивных проблем. В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения. Сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции // Под редакцией А. С. Симаходского, В. П. Новиковой, М. Ф. Ипполитовой. 2018: 87–92.
30. Tetrushvili N.K., Agadzhanova A. A. Gluten-sensitive celiac disease as one of the rare causes of recurrent miscarriage. *Obstetrics and gynecology.* 2014; 11: 57–61. (in Russ.)
Тетруашвили Н. К., Агаджанова А. А. Глютеновая чувствительная целиакия как одна из редких причин привычного выкидыша. Акушерство и гинекология. 2014;11:57–61.
31. Foschi F., Diani F., Zardini E., et al. Celiac disease and spontaneous abortion. *Ginecol.* 2002 Apr;54(2):151–9.
32. Tursi A., Giorgetti G., Brandimarte G., et al. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig. Dis. Sci.* 2008 Nov;53(11):2925–8. doi: 10.1007/s10620-008-0242-x.
33. Bannatyne P., Russell P., Shearman R. P. Autoimmune oophoritis: a clinico-pathologic assessment of 12 cases. *Int; J. Gynecol. Pathol.* 1990;9(3):191–207. doi: 10.1097/00004347-199007000-00001.
34. Novikova V.P., Abdul-zade I.E., Gurkin Yu.A., Oreshko L. S., Kalina E. Yu. On the question of autoimmune oophoritis in celiac disease in adolescents and adults. *Russian journal of immunology.* 2008; 2 (2–3) 11: 236–237. (in Russ.)
Новикова В. П., Абдул-заде И. Э., Гуркин Ю. А., Орешко Л. С., Калинина Е. Ю. К вопросу об аутоиммунном оофорите при целиакии у подростков и взрослых. Российский иммунологический журнал. 2008; 2 (2–3) 11:236–237.
35. Novikova V. P. Celiac disease and male reproductive health // In the collection: Modern problems of adolescent medicine and reproductive health of young people. *Collection of Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference.* 2017: 32–42. (in Russ.)
Новикова В. П. Целиакия и мужское репродуктивное здоровье // В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. 2017:32–42.
36. Simone N., Silano M., et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am. J. Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2254–61. doi: 10.1038/ajg.2010.233.

37. Collin P., Kaukinen K., Välimäki M., et al. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. *Endocrine Reviews*. 2002;23(4):464–83. doi: 10.1210/er.2001–0035.
38. Li S., Wang L., Xing Z., Huang Y., Miao Z. Expression level of TNF- α in decidual tissue and peripheral blood of patients with recurrent spontaneous abortion. *Cent Eur J Immunol*. 2017;42(2):156–60. doi: 10.5114/ceji.2017.69357.
39. Bona G., Marinello D., Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:63–5. doi: 10.1159/000058103.
40. Corrado F., Magazzu G., Sferlazzas C. Diagnosis of celiac disease in pregnancy and puerperium: think about it. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2002 Feb;81(2):180–1. doi: 10.1034/j.1600–0412.2002.810219.x.
41. Pellicano R., Astegiano M., Bruno M., et al. Women and celiac disease: association with unexplained infertility. *Minerva Med*. 2007 Jun;98(3):217–9.
42. Lahat N., Shapiro S., Karban A., Gerstein R., Kinarty A., Lerner A. Cytokine profile in coeliac disease. *Scand J Immunol*. 1999;49(4):441–6. doi: 10.1046/j.1365–3083.1999.00523.x.
43. Liu R.X., Wang Y., Wen L.H. Relationship between cytokine gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9786–92.
44. Lee B.E., Jeon Y.J., Shin J.E., et al. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in Korean patients with recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci*. 2013;20(4):408–13. doi: 10.1177/1933719112459237.
45. Li S., Wang L., Xing Z., Huang Y., Miao Z. Expression level of TNF- α in decidual tissue and peripheral blood of patients with recurrent spontaneous abortion. *Cent Eur J Immunol*. 2017;42(2):156–60. doi: 10.5114/ceji.2017.69357.