

Целиакия и мужское бесплодие. Аутоиммунные механизмы взаимосвязи

В.П.Новикова^{1,2}, С.В.Лапин²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Учитывая социальную значимость репродуктивного здоровья молодежи, особое внимание уделяется влиянию целиакии на фертильность пациентов. Представлены данные литературы, посвященные влиянию целиакии на мужскую репродуктивную функцию. Ее снижение объясняют тканевой резистентностью к циркулирующему в плазме тестостерону у мужчин с глютеновой энтеропатией, гипоталамо-гипофизарными дисфункциями, а также развитием аутоиммунного гипофизита и/или аутоиммунного орхита, приводящими к аутоиммунному бесплодию. Есть данные, что частота аутоиммунных сопутствующих заболеваний при целиакии составляет 30,7%, в т.ч. 4% с аутоиммунным бесплодием. Рассматриваются общие патогенетические механизмы целиакии и аутоиммунного орхита. Показано, что целиакия диагностируется у 1–19% бесплодных мужчин. Рекомендовано проведение скрининга целиакии у женщин и мужчин в бесплодном браке в случае отсутствия очевидной причины бесплодия. Отмечено, что выявленные признаки гипогонадизма, сексуальной дисфункции и нарушения качества спермы у больных целиакией исчезали после проведения безглютеновой диеты. Исследования, посвященные взаимосвязи аутоиммунного орхита и целиакии особенно актуальны у подростков, поскольку ранее начало лечения может предотвратить у них нарушение репродуктивной функции.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, целиакия, бесплодие, аутоиммунный орхит, безглютеновая диета

Для цитирования: 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

Coeliac disease and male infertility. Autoimmune mechanisms of interrelationship

V.P.Novikova^{1,2}, S.V.Lapin²

¹St.Petersburg State Paediatric Medical University, St.Petersburg, Russian Federation;

²I.P.Pavlov First St.Petersburg State Medical University, St.Petersburg, Russian Federation

Taking into account social significance of reproductive health of young people, special attention is paid to the impact of coeliac disease on fertility of patients. Literature data are presented dealing with the effect of coeliac disease on male reproductive function. Its decrease is accounted for by tissue resistance to circulating plasma testosterone in men with gluten-sensitive enteropathy, hypothalamic-pituitary dysfunctions, and also by the development of autoimmune hypophysitis and/or autoimmune orchitis, resulting in autoimmune infertility. There is evidence that the incidence of concurrent autoimmune disorders in coeliac disease amounts to 30.7%, including 4% with autoimmune infertility. General pathogenetic mechanisms of coeliac disease and autoimmune orchitis are discussed. As has been shown, coeliac disease is diagnosed in 1–19% of infertile men. Screening for coeliac disease among women and men in infertile couples is recommended in the absence of an evident cause of infertility. As has been noted, the revealed signs of hypogonadism, sexual dysfunction and semen quality impairment in patients with coeliac disease disappeared after they followed a gluten-free diet. Studies dealing with interrelationships between autoimmune orchitis and coeliac disease are especially topical in adolescents, since starting treatment early might prevent disorders of reproductive functions in them.

Key words: reproductive health, coeliac disease, infertility, autoimmune orchitis, gluten-free diet

For citation: Novikova V.P., Lapin S.V. Coeliac disease and male infertility. Autoimmune mechanisms of interrelationship. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2018; 16(2): 36–41. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-36-41

Для корреспонденции:

Новикова Валерия Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, профессор кафедры детских болезней с курсом неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Телефон: (812) 295-0646

E-mail: novikova-vp@mail.ru

Статья поступила 08.02.2018 г., принята к печати 24.04.2018 г.

For correspondence:

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, professor, head of the laboratory of medico-social problems in paediatrics, St.Petersburg State Paediatric Medical University, professor at the department of paediatric diseases with the course of neonatology, I.P.Pavlov First St.Petersburg State Medical University

Address: 2 Litovskaya str., St.Petersburg 194100, Russian Federation

Phone: (812) 295-0646

E-mail: novikova-vp@mail.ru

The article was received 08.02.2018, accepted for publication 24.04.2018

Согласно Всероссийскому консенсусу по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых (2016), целиакия – это иммуноопосредованное, генетически детерминированное 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]. Описаны неврологические, гематологические, нефрологические проявления заболевания [1–4], поражение других органов пищеварительной системы [5–8] и широкий спектр поражения эндокринных органов [9–11].

Учитывая социальную значимость репродуктивного здоровья молодежи [12], особое внимание уделяется влиянию целиакии на фертильность пациентов [13, 14], причем наиболее изучено репродуктивное здоровье женщин и девушек [13–18]. В то же время, ряд исследований посвящены влиянию целиакии на мужскую репродуктивную функцию [13]. Так, в одной из самых ранних работ было проведено измерение концентрации плазменных андрогенов и гонадотропина у 23 мужчин с глютенной энтеропатией до и после безглютеновой диеты [19]. До лечения было выявлено заметное повышение общего тестостерона в плазме, концентрации свободного тестостерона и лютеинизирующего гормона, а концентрация 5-альфа-дигидротестостерона была ниже нормы. При контрольном исследовании после восстановления архитектоники тонкой кишки по результатам гистологического обследования все показатели гормонального статуса были в норме. Эти данные согласуются с обратимостью тканевой резистентности к циркулирующему в плазме тестостерону у мужчин с глютенной энтеропатией и субтотальной атрофией ворсинок [19]. В более позднем исследовании изучались взаимосвязи уровней тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола и лютеинизирующего гормона в сыворотке крови 41 мужчины с целиакией и морфологической картиной тощей кишки, бесплодием, качеством спермы и сексуальной функцией [20]. Группа сравнения включала мужчин аналогичного трофологического статуса с болезнью Крона и группу пациентов с ревматоидным артритом и болезнью Ходжкина. Показано, что только при целиакии были увеличены в плазме уровень тестостерона, индекс свободного тестостерона и уровень лютеинизирующего гормона, снижен уровень дигидротестостерона, что характерно для резистентности к андрогенам, причем при улучшении гистологической картины тощей кишки уровень гомонов нормализовался. В группах сравнения подобных изменений не выявлялось, что позволило авторам предположить, что резистентность к андрогенам и связанные с ней гипоталамо-гипофизарные дисфункции являются относительно специфическими для целиакии и не могут быть объяснены наличием белково-калорийной недостаточности или тяжелой хронической болезнью. При этом связи между наличием целиакии и нарушениями сперматогенеза не обнаружено [20]. Эти же авторы изучали уровни гонадотропинов в группе мужчин с целиакией. Концентрация гонадотропных гормонов не была связана с плазменной концентрацией тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола и индекса свободного тестостерона. Обнаруживались повышенные

уровни пролактина у больных целиакией, однако они не были связаны с импотенцией или бесплодием. Авторы предполагают, что нарушение функции половых желез при целиакии у мужчин связано с нарушением центральных механизмов регуляции эндокринной функции при этом заболевании [21]. Аналогичные результаты были получены у мужчин с герпетиформным дерматитом – заболеванием, ассоциированным с целиакией [22].

Небольшое число исследований посвящено сексуальному поведению мужчин с целиакией. Показано, что сексуальное удовлетворение, включая частоту полового акта, при целиакии уменьшено, однако через год безглютеновой диеты улучшается без дополнительного лечения [23, 24].

Иммунологическое и гистологическое исследования, проведенные у 99 пар, страдающих бесплодием, показали, что глютенная энтеропатия выявлялась как у женщин, так и у мужчин. Распространенность целиакии у женщин из этих пар составила 3,03%, что больше, чем в популяции (17 из 1607, 1,06%), и особенно в подгруппе с необъяснимым бесплодием (2 из 25, 8%, $p < 0,03$). У мужчин целиакия диагностирована у 1 из 99 обследованных (около 1%). Авторы рекомендуют проводить скрининг целиакии у женщин и мужчин в бесплодном браке, в случае отсутствия очевидной причины бесплодия [25]. В другом исследовании при целиакии обнаружено 19% бесплодных браков; при этом 7% мужчин с целиакией имели признаки гипогонадизма; в группе сравнения (мужчины с болезнью Крона) подобных признаков не обнаружено. При целиакии выявлены также заметные нарушения морфологии сперматозоидов и их подвижности. Выявленные признаки гипогонадизма, сексуальной дисфункции и нарушения качества спермы исчезали после проведения безглютеновой диеты [26].

Эффективность диеты в лечении бесплодия у мужчин продемонстрирована также на клиническом примере [27].

Сообщалось также о наличии олигоспермии при целиакии [26]. Предполагается, что качество спермы при целиакии не связано с белково-калорийной недостаточностью или дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Патогенез нарушений объясняли преимущественно эндокринными дисфункциями, однако не исключалось влияние дефицита других микронутриентов или антиспермальных аутоантител [25, 28, 29].

В качестве причины эндокринных дисфункций рассматривается аутоиммунное поражение гипофиза при целиакии [30]. Так, при обследовании 119 детей с установленным диагнозом целиакии антигипофизарные антитела были обнаружены у 50 пациентов (42,0%), 15 из них с высоким титром (30%) и 35 с низким титром (70%), причем инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) у серонегативных пациентов был выше, чем у серопозитивных. Установлено, что высокие титры антигипофизарных аутоантител связаны с нарушениями роста, вероятно, опосредованными снижением ИФР-1, тем самым предположено, что аутоиммунный процесс может вызвать ухудшение линейного роста [30]. В некоторых исследованиях уровень пролактина был увеличен у детей с впервые выявленной целиакией, что авторы связывали с аутоиммунным поражением гипофиза. В течение нескольких месяцев безглютеновой диеты показатели пролактина снизились. Это существенно, поскольку известно, что гипер-

пролактинемия тоже может быть причиной репродуктивных нарушений [31, 32].

Учитывая широкий спектр аутоиммунной патологии при целиакии [30–36], в том числе наличие аутоиммунного поражения половых желез у женщин [17, 18], можно предположить, что и у мужчин возможен аутоиммунный механизм бесплодия в структуре коморбидной аутоиммунной патологии при глютеновой энтеропатии [28, 29, 37]. В недавнем исследовании среди 166 мужчин, страдающих бесплодием, обнаружено 9% больных, имеющих антиспермальные аутоантитела, при этом у 7,8% диагностирована целиакия и 4,2% имели сочетание целиакии и антиспермальных аутоантител [37].

Распространенность антиспермальных аутоантител в общей популяции колеблется от 0% до 2%; в целой серии исследований показано, что их частота значительно возрастает у мужчин, страдающих бесплодием (от 7% до 26%) [38–41]. Известно, что антиспермальные аутоантитела вызывают иммобилизацию и/или агглютинацию сперматозоидов, которые могут блокировать взаимодействие спермы и яйцеклетки и приводить к бесплодию [42–48]. Недавний обзор и мета-анализ, включивший 238 случаев серопозитивного мужского бесплодия и 929 серонегативных контрольных лиц, показал, что антиспермальные аутоантитела оказывают негативное влияние на концентрацию и плотность спермы и подвижность сперматозоидов, не влияя на объем спермы, ее жизнеспособность и морфологию [49].

Факторами риска для развития аутоантител считают перекрут яичка, варикоцеле, крипторхизм, вазэктомию и инфекции половых путей [46, 50]; показано, что уже в детском возрасте, например при перекруте яичка, выявляется аутоиммунный антиспермальный ответ [51]. Триггерная роль глютена в запуске выработки антиспермальных аутоантител на сегодня не доказана, однако имеются многочисленные свидетельства того факта, что безглютеновая диета улучшает репродуктивное здоровье и восстанавливает фертильность мужчин с целиакией [19, 20, 23, 24, 26, 27, 52], в т.ч. снижая уровень антиспермальных аутоантител.

Впервые возможность существования антиспермальных аутоантител продемонстрировали И.И.Мечников [53] и Ландштайнер [54]; в дальнейшем была разработана концепция иммунологического бесплодия [55], изучены типы антиспермальных аутоантител (спермагглютинины, спермиммобилизины и спермцитотоксины [47–49]) и методы их определения (спермоагглютинации [56], спермоиммобилизации [57], MAR (mixed agglutination reaction) – теста [58], иммуноферментного анализа [59] и IBT (immunobead) – теста [60], иммунофлуоресценции [51] и иммуноблоттинга [62]). Сегодня наличие антиспермальных аутоантител связывают с наличием органоспецифического аутоиммунного заболевания – аутоиммунного орхита [63]. Описаны его варианты, клинические проявления; предложены критерии диагностики и современные диагностические тесты [50, 63]. Имеется экспериментальная модель заболевания у мышей [64].

Органоспецифические аутоиммунные заболевания часто возникают в виде кластеров, одновременно встречаясь у самих пациентов и/или членов их семей [65]. Число таких совместно встречающихся аутоиммунных заболеваний растет; это связывают с общностью патогенеза различных ауто-

иммунных заболеваний, объединяемых в аутоиммунные полигландулярные синдромы нескольких типов [66, 67]. Целиакия также входит в подобные кластеры: известны ассоциации с сахарным диабетом 1 типа (7%) [68], аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [69, 70], болезнью Аддисона [71, 72], первичным билиарным циррозом (около 3%) [73], аутоиммунным гастритом [8], аутоиммунным оофоритом [18, 74, 75], аутоиммунным орхитом (4,2%) [37], гипопаратиреоидизмом [76], аутоиммунным гипофизитом [30] и другими заболеваниями. Описана целиакия в составе полиэндокринных аутоиммунных синдромов I и II типа [77, 78]. Есть данные, что частота аутоиммунных сопутствующих заболеваний при целиакии составляет 30,7%, в т.ч. 4% с аутоиммунным орхитом, а 41% больных имеют родственников первой степени с целиакией [37].

Объясняют эти данные взаимосвязью генов, ответственных за наличие целиакии и тех, которые отвечают за коэкспрессию аутоиммунных заболеваний и/или влиянием типичной целиакии на барьерную функцию кишечника, что ведет к началу другого аутоиммунного заболевания [33]. Последняя концепция подразумевает, что аутоиммунный ответ теоретически может быть остановлен и, возможно, восстановится, если взаимодействие между предрасполагающими к аутоиммунным реакциям генами и триггером (глютеном) будет предотвращено или устранено путем своевременной диагностики и лечения.

В основе иммунопатогенеза целиакии лежат несколько взаимосвязанных событий, которые, отчасти, могут объяснять развитие аутоиммунного бесплодия у мужчин на ее фоне. Прежде всего, при целиакии отмечается нарушение целостности эпителиального барьера тонкого кишечника, которое делает возможным проникновение нерасщепленных фрагментов белков злаковых в подслизистую. Дезаминированные пептиды глиаина имеют высокое сродство с HLA-DQ2/8 молекулами антиген-презентирующих клеток, что ведет как к появлению патогенных аутоантител [79], так и к индукции выраженного Т-клеточного ответа [80]. Нарушение функций глиадин-специфических CD4⁺CD25⁺ FoxP3 позитивных Т-регуляторных клеток играет большую роль в индукции цитотоксических иммунных ответов [81]. Иммунный ответ в слизистой кишечника при целиакии характеризуется преобладанием синтеза ИФН-гамма, TGFβ и IL-17A, а также других провоспалительных цитокинов, в том числе IL-12, IL-21, IL-23 и IL-15 [82]. Интраэпителиальные CD4-позитивные Т-клетки при целиакии секретируют преимущественно IL-17A [83], причем в крови у больных целиакией отмечается повышенная концентрация этого цитокина, продукция которого индуцируется пептидами глиаина [84]. Основной функцией IL-17 является привлечение в очаг воспаления моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов, контроль проницаемости барьеров, индукция провоспалительных цитокинов и цитотоксических клеточных ответов [85].

При аутоиммунном орхите Т-клеточные ответы также играют важнейшую роль [86], а спектр синтезируемых цитокинов при аутоиммунном орхите очень близок целиакии. Несмотря на наличие антиспермальных аутоантител, снижающих подвижность сперматозоидов, основой аутоиммунного орхита является апоптоз сперматоцитов и сперматид под действием провоспалительных цитокинов и цитотокси-

ческих лимфоцитов. Нарушение функций Т-регуляторных клеток доказано при аутоиммунном орхите [87] и целиакии. При орхите в воспалительном инфильтрате отмечается значительно число Тх1 и Тх17, а также преобладают Т-клеточные цитокины, такие как IL-12, IL-21, IL-23 и IL-15, а также воспалительные медиаторы IL-6 и TNFα [88].

Важным механизмом действия IL-17 является контроль экспрессии белка окклюдина и ряда белков плотных контактов эпителиальных тканей. Этот механизм позволяет контролировать проницаемость эпителиальных барьеров, что позволяет этому цитокину и вырабатывающим его клеткам беспрепятственно проходить через гемато-тканевые барьеры. Патологическая экспрессия IL-17 с разрушением функций плотных контактов эпителиальных тканей показана при синдроме Шегрена [89], псориазе [90], а также аутоиммунной и инфекционной патологии ЖКТ [85]. При экспериментальном орхите у крыс, вызванном иммунизацией тестикулярным гомогенатом, инфильтрирующие Т-клетки имеют фенотип Тх1 и Тх17 и секретируют значительное количество проапоптотических цитокинов. Исследование этой экспериментальной модели указывают на ведущую роль IL-17A в нарушении функций межклеточных контактов клеток Сертоли, разрушении гемато-тестикулярного барьера и непосредственной индукции апоптоза предшественников сперматогенеза [91]. Таким образом, повышенная активность Тх17 на фоне снижения функций Т-регуляторных лимфоцитов может являться одним из патогенетических мостиков между аутоиммунным воспалением в различных эпителиальных органах.

В заключение следует отметить, что дальнейшие исследования, посвященные взаимосвязи аутоиммунного орхита и целиакии особенно актуальны у подростков, поскольку ранее начало лечения может предотвратить у них нарушение репродуктивной функции.

Финансирование

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Парфенов АИ, Маев ИВ, Баранов АА, Бакулин ИГ, Сабельникова ЕА, Крумс ЛМ, и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых (Принят на 42-й научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии; Москва, 2–3 марта 2016 г.). Альманах клинической медицины. 2016;44(6):661-88. / Parfenov AI, Maev IV, Baranov AA, Bakulin IG, Sabel'nikova EA, Krums LM, et al. The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults (accepted at 42nd Scientific Session of the Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow, March 2–3, 2016). Medical Almanac. 2016;44(6):661-88. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688 (In Russian).
2. Arnone JM, Conti RP. Neuropsychiatric Features of Celiac Disease. International Journal of Celiac Disease. 2015;3(3):77-83.
3. Семенова ЕВ, Бельмер СВ, Казанец ЕГ, Карамян НА, Карпина ЛМ, Сметанина НС. Анемия при целиакии у детей. Детская больница. 2012;1:44-49. / Semenova EV, Bel'mer SV, Kazanets EG, Karamyun NA, Karpina LM, Smetanina NS. Anemiya pri tseliakii u detei. Detskaya bol'nitsa. 2012;1:44-49 (In Russian).
4. Малкоч АВ, Бельмер СВ. Непропатии при целиакии. Лечащий врач. 2012;8:19. / Malkoch AV, Bel'mer SV. Nefropatii pri tseliakii. Lechaschi Vrach Journal. 2012;8:19. (In Russian).
5. Мухина ЮГ, Бельмер СВ, Бубнова ЛВ, Калинин В.А. Состояние печени и желчевыводящих путей при целиакии у детей. Лечащий врач. 2011;2:69. / Mukhina YuG, Bel'mer SV, Bubnova LV, Kalintseva V.A. Sostoyanie pecheni i zhelcheyvodyashchikh putei pri tseliakii u detei. Lechaschi Vrach Journal. 2011;2:69. (In Russian).
6. Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. Dig Liver Dis. 2016 Feb;48(2):112-9. DOI: 10.1016/j.dld.2015.11.013.
7. Ревнова МО, Новикова ВП, Шаповалова НС, Азанчевская СВ, Лапин СВ, Холопова ИВ. Распространенность антипариетальных антител среди детей с целиакией. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Под ред. Новиковой ВП, Косенковой ТВ. СПб., 2016, с. 269-70. / Revnova MO, Novikova VP, Shapovalova NS, Azanchevskaya SV, Lapin SV, Kholopova IV. Rasprostranennost' antiparietal'nykh antitel sredi detei s tseliakiei. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detei. Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii. Edited by Novikova VP, Kosenkova TV. St.Petersburg, 2016, pp. 269-70. (In Russian).
8. Ревнова МО, Новикова ВП, Шаповалова НС, Калинина ЕЮ, Лапин СВ, Гусева ВИ. Распространенность аутоиммунного гастрита у детей с целиакией по данным ИФА и реакции непрямой иммунофлюоресценции. Вопросы детской диетологии. 2017;15(2):55-56. / Revnova MO, Novikova VP, Shapovalova NS, Kalinina EYu, Lapin SV, Guseva VI. Rasprostranennost' autoimmunnogo gastrita u detei s tseliakiei po dannym IFA i reaktcii nepryamoi immunofluoresentsii. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2017;15(2):55-56. (In Russian).
9. Ревнова МО, Шаповалова НС. Целиакия как аутоиммунное заболевание. Вопросы детской диетологии. 2015;13(3):33-39. / Revnova MO, Shapovalova NS. Tseliakiya kak autoimmunnoe zabolevanie. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2015;13(3):33-39. (In Russian).
10. Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, Withoff S, Wijmenga C, Visschedijk MC, et al. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease – A cohort study in the Netherlands. Dig Liver Dis. 2016 May;48(5):499-505. DOI: 10.1016/j.dld.2016.01.006
11. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. World J Gastroenterol. 2016;22(38):8472-9. DOI: 10.3748/wjg.v22.i38.8472
12. Симаходский АС, Ипполитова МФ. Репродуктивное здоровье подростков: проблемы сохранения. Российский педиатрический журнал. 2016;19(6):373-380. / Simakhodskiy AS, Ippolitova MF. Reproductive health of adolescents: problems and solutions. Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal). 2016;19(6):373-380. (In Russian).
13. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. World J Gastroenterol. 2010 Dec 14;16(46):5810-4.
14. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. Hum Reprod. 1999;14:2759-61.
15. Freeman HJ. Infertility and ovarian failure in celiac disease. World J Obstet Gynecol. 2015;4:72-6.
16. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Celiac Disease in Women With Infertility: A Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol. 2016 Jan;50(1):33-9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000285.
17. Абдулзаде ИЭ, Новикова ВП, Орешко ЛС. Антиовариальные антитела у девочек-подростков и женщин, страдающих целиакией. Журнал акушерства и женских болезней. 2008;LVII(4):60-63. / Abdulzade IE, Novikova VP, Oresko LC. Antiovarian antibodies in girls and women with coeliac disease. Journal of Obstetrics and Woman Disease. 2008;LVII(4):60-63. (In Russian).
18. Новикова ВП, Абдул-заде ИЭ, Гуркин ЮА, Орешко ЛС, Калинина ЕЮ. К вопросу об аутоиммунном оофорите при целиакии у подростков и взрослых.

- Российский иммунологический журнал. 2008;2:2-3 (11):236-237. / Novikova VP, Abdul-zade IE, Gurkin YuA, Oreshko LS, Kalinina EYu. K voprosu ob autoimmunom ooforite pri tseliakii u podrostkov i vzroslykh. Russian Journal of Immunology. 2008;2:2-3 (11):236-237. (In Russian).
19. Green JR, Goble HL, Edwards CR, Dawson AM. Reversible insensitivity to androgens in men with untreated gluten enteropathy. *Lancet*. 1977;1:280-2.
 20. Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones. *Gut*. 1983;24:127-35.
 21. Farthing MJ, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: III. Pituitary regulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;19:661-71.
 22. Gawkrödger DJ, Sweeting VM, Edwards CR, Barnetson RS. Male sex hormone status in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1985;112:57-61.
 23. Ciacci C, De Rosa A, de Michele G, Savino G, Squillante A, Iovino P, et al. Sexual behaviour in untreated and treated coeliac patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:649-51.
 24. Ciacci C, Iovino P, Amoruso D, Siniscalchi M, Tortora R, Di Gilio A, et al. Grown-up coeliac children: the effects of only a few years on a gluten-free diet in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:421-9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02345.x
 25. Farthing MJ, Edwards CR, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: 1. Sexual dysfunction, infertility, and semen quality. *Gut*. 1982;23:608-14.
 26. Farthing MJ, Dawson AM. Impaired semen quality in Crohn's disease--drugs, ill health, or undernutrition? *Scand J Gastroenterol*. 1983;18:57-60.
 27. Baker PG, Read AE. Reversible infertility in male coeliac patients. *Br Med J*. 1975 May 10;2(5966):316-7.
 28. Morgan H, Stedronska J, Hendry WF, Chamberlain GF, Dewhurst CJ. Sperm/cervical-mucus crossed hostility testing and antisperm antibodies in the husband. *Lancet*. 1977 Jun 11;1(8024):1228-30.
 29. Heidenreich A, Bonfij R, Wilbert DM, Strohmaier WL, Engelmann UH. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. *Am J Reprod Immunol* 1994;31:69-76.
 30. Delvecchio M, De Bellis A, Francavilla R, Rutigliano V, Predieri B, Indrio F, et al. Anti-pituitary antibodies in children with newly diagnosed celiac disease: a novel finding contributing to linear-growth impairment. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):691-6. DOI: 10.1038/ajg.2009.642
 31. Kapur G, Patwari AK, Narayan S, Anand VK. Serum prolactin in celiac disease. *J Trop Pediatr*. 2004 Feb;50(1):37-40
 32. Delvecchio M, Faienza MF, Lonero A, Rutigliano V, Francavilla R, Cavallo L. Prolactin may be increased in newly diagnosed celiac children and adolescents and decreases after 6 months of gluten-free diet. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(5):309-13. DOI: 10.1159/000357064.
 33. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Nov;22(6):674-9.
 34. Miśkiewicz P, Kępczyńska-Nyk A, Bednarczuk T. Coeliac disease in endocrine diseases of autoimmune origin. *Endokrynol Pol*. 2012;63(3):240-9.
 35. Discepolo V, Troncone R. The clinical spectrum of coeliac disease: beyond autoimmunity. *Acta Paediatr*. 2017 Jun;106(6):973. DOI: 10.1111/apa.13855.
 36. Hardy MY, Tye-Din JA. Coeliac disease: a unique model for investigating broken tolerance in autoimmunity. *Clin Transl Immunology*. 2016 Nov 2;5(11):e112. DOI: 10.1038/cti.2016.58
 37. Ali NH. Celiac Disease Occurrence with Autoimmune Infertility in Infertile Men. *Fam Med Med Sci Res* 2016, 5:4
 38. Kovacs M, Hartwig M, Aleksza M, Tihanyi M, Nagy T, Gasztonyi B. Searching for autoimmune diseases in sterile/infertile couples. *Magyar Reumatol*. 2009, 50 (4), 196-202.
 39. Kovacs M, Szenes M, Horvath T, Vajda Gy, Gasztonyi B. Celiac disease in the background of reproductive disorders. *Magyar Belorv Arch*. 2011;64(4):225-30.
 40. Kovacs M, Farkas A, Hartwig M, Aleksza M, Tihanyi M, Nagy T, et al. Antibodies and autoimmune diseases in the background of sterility/infertility. *Magyar Belorv Arch*. 2008; Suppl. 61 (3):76-7.
 41. Kovacs M, Szenes M, Gasztonyi B. Celiac disease in the background of reproductive disorders. *Magyar Belorv Arch*. 2010; Suppl. 62(2):73.
 42. Jacobo P, Guazzone VA, Theas MS, Lustig L. Testicular autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2011 Feb;10(4):201-4.
 43. Райцина СС. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. М.: Наука, 1985, 276 с. / Raitsina SS. Spermatogenez i strukturnye osnovy ego regulyatsii. Moscow: "Nauka" Publ., 1985, 276 p. (In Russian).
 44. Райцина СС. Аутоантигены клеток сперматогенного эпителия и аутоиммунный орхит. В кн. Сперматогенез и его регуляция. Под ред. Габер ЕС, и др. М.: Наука, 1983, с. 30-64. / Raitsina SS. Autoantigeny kletok spermatogennogo epiteliya i autoimmunnyi orkhit. V kn. Spermatogenez i ego regulyatsiya. Edited by Gaber ES, et al. Moscow: "Nauka" Publ., 1983, pp. 30-64. (In Russian).
 45. Restrepo B, Cardona-Maya W. Antisperm antibodies and fertility association. *Actas Urol Esp*. 2013 Oct;37(9):571-8. DOI: 10.1016/j.acuro.2012.11.003
 46. Ali NH. Auto- and Iso immunity in couples with immunological infertility. Ph.D. thesis in College of Medicine – Al-Mustansiriyah University. 2006.
 47. Божедомов ВА, Лоран ОБ, Сухих ГТ. Влияние антиспермальных антител на мужскую репродуктивную функцию. Андрология и генитальная хирургия. 2000;2:25-33. / Bozhedomov VA, Loran OB, Sukhikh GT. Vliyaniye antispermal'nykh antitel na muzhskuyu reproduktivnyuyu funktsiyu. Andrology and Genital Surgery. 2000;2:25-33. (In Russian).
 48. Божедомов ВА, Гузов ИИ, Теодорович ОВ. Иммунологические причины бездетного брака (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2004;10(6):57-62. / Bozhedomov VA, Guzov II, Teodorovich OV. Immunologicheskie prichiny bezdetnogo braka. Problemy reproduksii (Russian Journal of Human Reproduction). 2004;10(6):57-62. (In Russian).
 49. Cui D, Han G, Shang Y, Liu C, Xia L, Li L, et al. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2015 Apr 15;444:29-36. DOI: 10.1016/j.cca.2015.01.033.
 50. Гзгзян АМ. Аутоиммунный гипогонадизм: патогенез, диагностика, принципы лечения. Международный эндокринологический журнал. 2008;5(17). / Gzgzyan AM. Autoimmunnyi gipogonadizm: patogenez, diagnostika, printsipy lecheniya. Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal. 2008;5(17). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7475>
 51. Болотов ЮН, Минаев СВ, Байчоров ММ, Доронин ФВ. Перекрыт яичка у детей и аутоиммунное бесплодие. Сборник научных работ «Современные медицинские технологии». Ставрополь. 2004, с. 96-100. / Bolotov YuN, Minaev SV, Baichorov MM, Doronin FV. Perekrut yaichka u detei i autoimmunnoe besplodie. Sbornik nauchnykh rabot «Sovremennyye meditsinskie tekhnologii». Stavropol'. 2004, pp. 96-100. (In Russian).
 52. Morris JS, Adjukiewicz AB, Read AE. Coeliac infertility: an indication for dietary gluten restriction? *Lancet*. 1970 Jan 31;1(7640):213-4.
 53. Metchnikoff, E. Études sur la résorption des cellules. *Annl. Inst. Pasteur. Paris*, 1899;13:727-70.
 54. Landsteiner, K. Zur Kenntnis der spezifisch auf blutkörperchen wirkenden Sera. *Zentrbl. Bakt. Parasitkde*. 1899; 25:546-549.
 55. Snow K, Ball GD. Characterization of human sperm antigens and antisperm antibodies in infertile patients. *Fertil Steril*. 1992; 58(5):1011-9.
 56. Friberg J. Autoagglutination in ejaculates caused by sperm-agglutinating antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 1980;1:44-8.
 57. Paschke R, Schulze-Bertelsbeck D, Heinecke A. Significance of sperm antibodies detected by the mixed antiglobulin reaction and the tray agglutination test. 1994;26(5):263-9.
 58. Meinertz H, Hjort T. Detection of autoimmunity to sperm: mixed antiglobulin reaction (MAR) test or sperm agglutination? A study on 537 men from infertile couples. *Fertil Steril*. 1986;46:86-91.
 59. Kalaidzhiev S, Dimitrova D, Nakov L. The use of SIT and ELISA to detect serum sperm antibodies in infertile patients. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2000;39(2):28-31.
 60. Pattinson HA, Mortimer D. Prevalence of sperm surface antibodies in the male

- partners of infertile couples as determined by immunobead screening. *Fertil Steril*. 1987;48:466-9.
61. Cross NL, Moore S. Regional binding of human anti-sperm antibodies assessed by indirect immunofluorescence. *Hum Reprod*. 1990;5(1):47-51.
 62. Chiu WWC, Chamley LWC. Use of antisperm antibodies in differential display Western blotting to identify sperm proteins important in fertility. *Hum Reprod*. 2002;17(4):984-9.
 63. Silva CA, Cocuzza M, Carvalho JF, Bonfá E. Diagnosis and classification of autoimmune orchitis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):431-4. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.024
 64. Hirai S, Naito M, Terayama H, Hatayama N, Qu N, Musha M, et al. Serum auto-antibodies in mice immunized with syngeneic testicular germ cells alone. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Dec;70(6):509-17. DOI: 10.1111/aji.12145.
 65. Mohan MP, Ramesh TC. Multiple autoimmune syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:298-9.
 66. Somers EC, Homas SL, Smeeth L, Hall AJ. Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families: a systematic review. *Epidemiology* 2006;17:202-217.
 67. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology. *Front Immunol*. 2017 May 31;8:603. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00603
 68. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekblom A. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care*. 2006; 29:2483-8. DOI: 10.2337/dc06-0794
 69. Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3915-21. DOI: 10.1210/jc.2008-0798
 70. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol* 2005;62(3):303-6. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02214.x
 71. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 1995;8:121-30.
 72. Myhre AG, Aarsetoy H, Undlien DE, Hovdenak N, Aksnes L. High frequency of coeliac disease among patients with autoimmune adrenocortical failure. *Scand J Gastroenterol* 2003;38: 511-515.
 73. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A. Prevalence of celiac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult celiac disease patients in Italy. *Digest Liver Dis* 2002;34:258-61.
 74. Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:118-22.
 75. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Celiac Disease in Women With Infertility: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jan;50(1):33-9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000285.
 76. Saha S, Saini S, Makharia GK, Datta Gupta S, Goswami R. Prevalence of coeliac disease in idiopathic hypoparathyroidism and effect of gluten-free diet on calcaemic control. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Apr;84(4):578-86. DOI: 10.1111/cen.12850.
 77. Lakhota M, Pahadia HR, Kumar H, Singh J, Tak S. A Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) Type II with Hypothyroidism, Hypoadrenalism, and Celiac Disease - A Rare Combination. *J Clin Diagn Res*. 2015 Apr;9(4):OD01-3. DOI: 10.7860/JCDR/2015/10755.5748.
 78. Hrubisková K, Jackuliak P, Vanuga P, Pura M, Payer J. Autoimmune polyendocrine syndrome type 2 associated with autoimmune hypophysitis and coeliac disease. *Vnitř Lek*. 2010;56:1169-76
 79. Kalliokoski S, Piqueras VO, Frias R, Sulic AM, Määttä JA, Kähkönen N, et al. Transglutaminase 2-specific coeliac disease autoantibodies induce morphological changes and signs of inflammation in the small-bowel mucosa of mice. *Amino Acids*. 2017 Mar;49(3):529-540. DOI: 10.1007/s00726-016-2306-0
 80. Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2012 Jul;34(4):551-66. Doi: 10.1007/s00281-012-0316-x
 81. Cook L, Munier CML, Seddiki N, van Bockel D, Ontiveros N, Hardy MY, et al. Circulating gluten-specific FOXP3+CD39+ regulatory T cells have impaired suppressive function in patients with celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;140(6):1592-1603.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.015
 82. Ortega C, Fernández S, Estévez OA, Aguado R, Molina IJ, Santamaría M. IL-17 producing T cells in celiac disease: angels or devils? *Int Rev Immunol*. 2013 Oct-Dec;32(5-6):534-43. DOI: 10.3109/08830185.2013.834898.
 83. Lahdenperä AI, Hölttä V, Ruotula T, Salo HM, Orivuori L, Westerholm-Ormio M, et al. Up-regulation of small intestinal interleukin-17 immunity in untreated coeliac disease but not in potential coeliac disease or in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2012 Feb;167(2):226-34. Doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04510.x.
 84. Yuksel M, Kaplan M, Ates I, Kilic ZM, Kilic H, Suna N, et al. The role of soluble tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis and interleukin-17A in the etiopathogenesis of celiac disease: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(26):e3937. DOI: 10.1097/MD.0000000000003937.
 85. Lee J.S, Tato CM, Joyce-Shaikh B, Gulen MF, Cayatte C, Chen Y, et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity*. 2015 Oct 20;43(4):727-38. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.003
 86. Silva CA, Cocuzza M, Carvalho JF, Bonfá E. Diagnosis and classification of autoimmune orchitis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):431-4. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.024
 87. Rival C, Wheeler K, Jeffrey S, Qiao H, Luu B, Tewalt EF, et al. Regulatory T cells and vasectomy. *J Reprod Immunol*. 2013 Nov;100(1):66-75. DOI: 10.1016/j.jri.2013.08.004
 88. Jacobo P, Guazzone VA, Theas MS, Lustig L. Testicular autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2011 Feb;10(4):201-4. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.09.026
 89. Zhang LW, Cong X, Zhang Y, Wei T, Su YC, Serrão AC, et al. Interleukin-17 Impairs Salivary Tight Junction Integrity in Sjögren's Syndrome. *J Dent Res*. 2016 Jul;95(7):784-92. DOI: 10.1177/0022034516634647.
 90. Donetti E, Cornaghi L, Gualerzi A, Baruffaldi Preis FW, Prignano F. An innovative three-dimensional model of normal human skin to study the proinflammatory psoriatic effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-17. *Cytokine*. 2014 Jul;68(1):1-8. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.03.003.
 91. Pérez CV, Pellizzari EH, Cigorraga SB, Galardo MN, Naito M, Lustig L, et al. IL17A impairs blood-testis barrier integrity and induces testicular inflammation. *Cell Tissue Res*. 2014 Dec;358(3):885-98. DOI: 10.1007/s00441-014-1995-5

Информация о соавторе:

Лалин Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова
 Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
 Телефон: (812) 338-7895
 E-mail: svlapin@mail.ru

Information about co-author:

Sergey V. Lapin, MD, PhD, head of the laboratory diagnostics of autoimmune diseases, I.P.Pavlov First St.Petersburg State Medical University
 Address: 6-8 L'va Tolstogo str., St.Petersburg, 197022, Russian Federation
 Phone: (812) 338-7895
 E-mail: svlapin@mail.ru