

ТЕРПИЛЯК О. І.^{1✉}, ЗАСТАВНА Д. В.¹, СОСНІНА К. О.¹, ФІЛЕНКО О. Л.²

¹ ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»,

Україна, 79008, м. Львів, вул. Лисенка, 31а, ORCID: 0001-6274-8362, 0000-0002-3858-7180, 0000-0003-4527-2010

² ДУ «Інститут харчових біотехнологій і геноміки НАН України»,

Україна, 04123, м. Київ, вул. Осіповського, 2А, ORCID: 0009-0002-7160-2546

✉ oresta.terp@gmail.com

HLA-МАРКЕРИ ЦЕЛІАКІЇ У ЧОЛОВІКІВ ЯК ГЕНЕТИЧНА КОМПОНЕНТА РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ НЕЗ'ЯСОВАНОГО ГЕНЕЗУ

Мета. Дослідити наявність *HLA-DQ2.5* (*HLA-DQA1*05:01* + *HLA-DQB1*02*) та *HLA-DQ8* (*HLA-DQB1*03:02*) генотипів у чоловіків з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого генезу. **Методи.** PCR-SSP (polymerase chain reaction with sequence-specific primers). **Результати.** Встановлено асоціацію репродуктивних втрат нез'ясованого генезу з носійством у чоловіків *DQ2.5* – генотипу предрисповищеності до целіакії ($\chi^2=6,79$, $P<0,01$). Показник OR (коефіцієнт шансів) засвідчує, що ризик репродуктивних втрат нез'ясованого генезу при наявності генотипу *DQ2.5* у чоловіків зростає у 5 разів. Результати роботи свідчать про рівнозначний внесок чоловіків з целіакійним генотипом як можливої причини репродуктивних втрат нез'ясованого генезу. **Висновки.** Вивчення *HLA*-маркерів схильності до целіакії у подружніх пар (як у жінок, так і у чоловіків) з репродуктивними втратами нез'ясованого генезу надзвичайно важливе та має велике практичне значення з метою прекоцепційної профілактики таких втрат.

Ключові слова: ідіопатичні повторні втрати вагітності, целіакія, *HLA*-генотипування.

В останні роки досить широко дискутується питання зв'язку ідіопатичних репродуктивних втрат з целіакією. Целіакія – це аутоімунна хвороба, яка характеризується запальним процесом тонкого кишківника внаслідок несприйняття продуктів харчування, що містять глютен (зокрема гліадинової фракції глютену). Частота целіакії в Європі та США становить 1:100. Перші клінічні прояви хвороби починаються у ранньому дитинстві. Причому, дівчатка хворіють у 2 рази частіше, ніж хлопчики [1]. У зрілому віці целіакія у жінок призводить до порушення репродуктивної функції, зокрема, непліддя нез'ясованого генезу, передчасного переривання вагітності, завмирання вагітності, ендометріозу [2, 3]. Питання впливу целіакії на репродуктивну функцію чоловіків на сьогодні все ще є дискусійним, хоча має довгу історію. Так, ще в 1975 році американські дослідники Baker і Read [4] повідомляли про 2 випадки чоловічого непліддя, яке відновилося після безглютенової дієти. У 1982 році Farthing та ін. [5] встановили зниження спермальної рухливості в 12-ти з 16-ти чоловіків з целіакією, однак виключення глютену не вплинуло на ці зміни. У 2011 році італійські дослідники разом зі шведськими колегами [6], вивчаючи фертильність у чоловіків з підтвердженою целіакією, не встановили якихось порушень в цій групі пацієнтів. У 2015 турецькі дослідники [7], досліджуючи зв'язок між непліддям нез'ясованого генезу і нерозпізнаною целіакією встановили, що целіакія понижує фертильність у чоловіків, впливаючи на спермальну рухливість та андрогенний рівень. Вони вважають, що обстеження на предмет целіакії подружніх пар з діагнозом непліддя нез'ясованого генезу може проливати світло на етіологію такого порушення. Навпроти, у 2018 році група вчених з Данії [8] провела скринінгове дослідження по встановленню нерозпізнаної целіакії серед подружніх пар з непліддям. Вони не встановили різниці з загальною популяцією та не вбачають необхідності рутинного скринінгу целіакії серед пацієнтів з непліддям, проте наголошують на несподіваній знахідці: чоловіків, в яких виявили целіакію було більше, ніж жінок. Проте більшість досліджень підтверджують вплив целіакії на фертильність чоловіків. Проблема розглядається під кутом зору асоціації целіакії з ендокринними порушеннями та з дефіцитом мікроелементів. Вказується, що чоловіки з целіакією мають тканинну резистентність до андрогенів. Більше того, звертається увага на підвищення рівнів фолікулостимулюю-

вання вагітності, завмирання вагітності, ендометріозу [2, 3]. Питання впливу целіакії на репродуктивну функцію чоловіків на сьогодні все ще є дискусійним, хоча має довгу історію. Так, ще в 1975 році американські дослідники Baker і Read [4] повідомляли про 2 випадки чоловічого непліддя, яке відновилося після безглютенової дієти. У 1982 році Farthing та ін. [5] встановили зниження спермальної рухливості в 12-ти з 16-ти чоловіків з целіакією, однак виключення глютену не вплинуло на ці зміни. У 2011 році італійські дослідники разом зі шведськими колегами [6], вивчаючи фертильність у чоловіків з підтвердженою целіакією, не встановили якихось порушень в цій групі пацієнтів. У 2015 турецькі дослідники [7], досліджуючи зв'язок між непліддям нез'ясованого генезу і нерозпізнаною целіакією встановили, що целіакія понижує фертильність у чоловіків, впливаючи на спермальну рухливість та андрогенний рівень. Вони вважають, що обстеження на предмет целіакії подружніх пар з діагнозом непліддя нез'ясованого генезу може проливати світло на етіологію такого порушення. Навпроти, у 2018 році група вчених з Данії [8] провела скринінгове дослідження по встановленню нерозпізнаної целіакії серед подружніх пар з непліддям. Вони не встановили різниці з загальною популяцією та не вбачають необхідності рутинного скринінгу целіакії серед пацієнтів з непліддям, проте наголошують на несподіваній знахідці: чоловіків, в яких виявили целіакію було більше, ніж жінок. Проте більшість досліджень підтверджують вплив целіакії на фертильність чоловіків. Проблема розглядається під кутом зору асоціації целіакії з ендокринними порушеннями та з дефіцитом мікроелементів. Вказується, що чоловіки з целіакією мають тканинну резистентність до андрогенів. Більше того, звертається увага на підвищення рівнів фолікулостимулюю-

© ТЕРПИЛЯК О. І., ЗАСТАВНА Д. В., СОСНІНА К. О., ФІЛЕНКО О. Л.

чого гормону і пролактину. Все це не веде безпосередньо до неплоддя чи імпотенції, проте може свідчити про дисбаланс на гіпоталамо-гіпофізарному рівні з загальним впливом на здоров'я, наприклад підвищення ризику остеопорозу у чоловіків. Остеопороз пов'язаний з дефіцитом вітаміну Д і кальцію, які в свою чергу є необхідними для органогенезу, сперматогенезу і кісткової структури. Крім цього, остеопороз асоціюється з дефіцитом гормону росту і гіпогонадізмом. Недостатність фолієвої кислоти при целіакії може впливати на тканини, які швидко проліферують, зокрема на епітеліальні клітини сім'яних каналців. Звертається увага і на дефіцит вітамінів А та Е, що також спостерігається при целіакії. Так, вітамін А є важливим як для функціонування клітин Сертолі, так і для ранніх фаз сперматогенезу. Вітамін Е підтримує коректну диференціацію і функціонування епідидимального епітелію, дозрівання сперматидів і білкову секрецію простати. Взагалі, порушення фертильності розглядається в тісному зв'язку з ендокринопатіями, які супроводжують целіакію, а також з аутоімунними порушеннями, одним з яких також є целіакія [9, 10]. Цікавими є дані американських вчених, які досліджували взаємозв'язок нейроендокринних механізмів і репродукції [11]. Вони наголошують, що недостатність гонадотропінового гормону може приводити до втрати чи відсутності клітин Сертолі, а в окремих випадках до дефектів розвитку, пухлин мозку і целіакії. Окрім того, треба звернути увагу на недавні дослідження групи італійських та американських вчених [12], які наводять цілий ряд сексуальних порушень у чоловіків з целіакією, а такі порушення не можуть не впливати на репродуктивний стан.

Генетично обумовлена схильність до целіакії окреслюється специфічним алейним поліморфізмом *DQA1*- та *DQB1* – генів головного комплексу гістосумісності II-го класу [1, 13]. До 95 % пацієнтів з встановленою целіакією несуть *DQ2.5* гетеродимер, що кодується *DQA1*05* та *DQB1*02* аелями, як в транс-, так і в цис-конфігурації (позиції), а у решти 5-10 % наявна молекула *DQ8*, що кодується *DQB1*03:02* переважно в комбінації з *DQA1*03* алейним варіантом [1, 2]. При цьому слід наголосити, що наявність у індивіда вищенаведених генотипів не передбачає однозначний ризик розвитку хвороби, проте їх відсутність свідчить про майже 100 % виключення целіакії.

Целіакія є одним з небагатьох аутоімунних захворювань з відомою етіологією. Ключовим моментом в патогенезі целіакії є презентація білка гліадину як ключового компонента глютену і активація Т-лімфоцитів. Внаслідок цього процесу утворюються високо імуногенні білки p57-73, p31-43/49. Останні можуть безпосередньо індукувати продукцію ІІ-15. Ці змодифіковані пептиди характеризуються високою афінністю до антигенів *HLA*, а саме до *HLA-DQ2.5* та *HLA-DQ8*. Вони зв'язуються до пептид-зв'язуючої боріздки цих рецепторів *HLA* і потім розпізнаються CD4+ Т-лімфоцитами, що приводить до індукції прозапальних цитокінів, зокрема визначну роль тут відіграють IFN- γ та TNF- α . Як наслідок, продукція прозапальних цитокінів Т-лімфоцитами та макрофагами, як і продукція аутоантитіл, таких як антиглютамінази, -ендомізіальні, -гліадинові приводить до гістологічних змін, а саме до пошкодження щільності епітелію кишківника. Подальша присутність глютену в харчуванні веде до персистенції хронічного запалення кишківника [2]. Очевидно, що такого роду хронічний запальний процес є прогностично негативним фактором нормальної фертильності. Розвиток целіакії дуже часто (21 %) протікає безсимптомно [2], проте для імунного гомеостазу людини такі імунні порушення можуть бути критичними, особливо у носіїв вище згаданих целіакійних *HLA*-маркерів, а саме *HLA-DQ2.5* та/чи *HLA-DQ8*.

Метою роботи було дослідити наявність *HLA-DQ2.5* (*HLA-DQA1*05:01* + *HLA-DQB1*02*) та *HLA-DQ8* (*HLA-DQB1*03:02*) генотипів у чоловіків з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого ґенезу.

Матеріали і методи

Матеріалом дослідження була ДНК, виділена з периферичної крові чоловіків та жінок з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого ґенезу. ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові методом висолування [14]. Типування алелей *HLA-DQA1* та *HLA-DQB1* проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з алель специфічними праймерами (від англ. *PCR-SSP polymerase chain reaction with sequence-specific primers*). Для внутрішнього контролю використовували фрагмент величиною 350 п. н. гена альбуміну людини. Перелік алелей та їх поєднання подані в таблиці 1.

Таблиця 1. Перелік алельних варіантів *HLA-DQA1* та *HLA-DQB1* та їх поєднання, що асоціюються з ризиком розвитку целиакії.

Алельні варіанти, що ампліфікуються та розмір ПЛР продукту	Поєднання алельних варіантів	<i>DQ</i> – генотип	Ступінь ризику целиакії
1. <i>DQA1*05:01</i> – 186 п. н.	<i>DQA1*05:01 + DQB1*02, DQB1*03:02</i>	<i>DQ2.5 + DQ8</i>	високий
2. <i>DQB1*02:01-02:03</i> – 205 п. н.			
3. <i>DQB1*03:02</i> – 120 п. н.	<i>DQA1*05:01 + DQB1*02</i>	<i>DQ2.5</i>	середньо-високий
	<i>DQB1*03:02</i>	<i>DQ8</i>	низький

Праймери синтезувала фірма «Neogen» (м. Київ, Україна), умови реакції згідно з інструкцією фірми-виробника.

Типування алелей базувалося на присутності або відсутності ПЛР-продукту, який рееструвався за допомогою елеткрофорезу в 2 % агарозному гелі, забарвленому бромистим етидієм в УФ-світлі при довжині хвилі 302 нм. За наявності або відсутності специфічного фрагмента ампліфікації певного розміру відповідної алель-специфічної або групо-специфічної суміші праймерів проводили типування відповідних алелей. Статистичне опрацювання результатів проводили з використанням критерію Пірсона χ^2 . Для всіх видів аналізу критичний рівень значущості для статистичних критеріїв приймався рівень $p < 0.05$. Асоціацію генотипів та алелів з ризиком репродуктивних втрат оцінювали за допомогою розрахунку коефіцієнта шансів (Odds ratio, OR) з 95 % довірчим інтервалом.

Результати та обговорення

У результаті проведених досліджень було встановлено розподіл алелей *DQA1*05:01*,

*DQB1*02* та *DQB1*03:02* в дослідній групі чоловіків з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого генезу у порівнянні з контрольною групою чоловіків. У таблиці 2 представлено розподіл та частоту *DQ*-генотипів, відповідальних за целиакію у дослідній та контрольній групах.

Як видно з представлених результатів (табл. 2), 83,3 % репродуктивно здорових чоловіків (контрольна група) не несуть жодного з целиакійних генотипів. У групі чоловіків з подружніх пар з репродуктивними втратами целиакійний генотип відсутній у майже 43 % чоловіків. Статистичні обрахунки засвідчили вірогідно значиме підвищення частоти носійства целиакійних генотипів у чоловіків з групи подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого генезу у порівнянні з контролем при показниках $\chi^2 = 11,91$ і $P < 0,01$. Показник OR (коефіцієнт шансів) засвідчує, що ризик репродуктивних втрат при наявності у чоловіків целиакійних генотипів зростає майже в 7 разів.

Таблиця 2. Розподіл та частота *DQ*-генотипів серед чоловіків з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого генезу

<i>DQ</i> -генотип	Контрольна група, N=30		Дослідна група, N=40		χ^2	p	OR (CI 95 %)
	Кількість носіїв	%	Кількість носіїв	%			
–	25	83,3	17	42,5	11,91	<0,01	6,76 (2,15-21,29)
<i>DQ2.5+DQ8</i>	–	0	1	2,5	0,76	>0,05	–
<i>DQ2.5</i>	3	10	15	37,5	6,79	<0,01	5,4 (1,39-20,91)
<i>DQ8</i>	2	6,7	7	17,5	1,79	>0,05	2,97 (0,57-15,47)

Як зазначено вище (табл. 1), целіакійні генотипи нами були поділені на генотипи: високого ступеня ризику з алельним варіантом *DQA1*05:01+DQB1*02, DQB1*03:02*, що відповідає генотипу *DQ2.5 + DQ8*, середньо-високого ступеня ризику з алельним варіантом *DQA1*05:01+DQB1*02*, що відповідає генотипу *DQ2.5* та низького ступеня ризику з алельним варіантом *DQB1*03:02*, що відповідає генотипу *DQ8*. Згідно з цим поділом, як видно з таблиці 2, чоловіки з подружніх пар з репродуктивними втратами вірогідно значимо не відрізняються від контрольної групи за целіакійними генотипами високого та низького ступеня ризику ($\chi^2=0,76$ та $1,79$, відповідно, $P>0,05$), проте обрахунок OR (коефіцієнту шансів) засвідчує, що ризик репродуктивних втрат при наявності у чоловіків генотипу низького ступеня ризику зростає майже до 3-х разів. Що ж стосується генотипу середньо-високого ступеня ризику (*DQ2.5* – генотип), то його носіями є 37,5 % чоловіків з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого ґенезу при контрольних показниках 10 %. Статистичні обрахунки показали вірогідно значиме підвищення частоти генотипу *DQ2.5* в даній дослідній групі у порівнянні з контролем: $\chi^2=6,79$ $P<0,01$. Окрім того, показник OR (коефіцієнт шансів) засвідчує, що ризик репродуктивних втрат нез'ясованого ґенезу при наявності генотипу *DQ2.5* у чоловіків зростає у 5 разів.

Окрім вище описаного, в результаті проведених досліджень нами було встановлено розподіл алелей *DQA1*05:01, DQB1*02* та *DQB1*03:02* в дослідній групі чоловіків з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого ґенезу у порівнянні з жінками з

цих же подружніх пар, так як відомо, що жінки з целіакією мають ризик непліддя чи втрати вагітності на ранніх термінах [2, 3]. У таблиці 3 представлено розподіл та частоту *DQ*-генотипів, відповідальних за целіакію у групі чоловіків з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого ґенезу (дослідна група) та у групі жінок з цих же пар (група порівняння).

Як видно з представлених результатів (табл. 3), 42,5 % чоловіків з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого ґенезу не несуть жодного з целіакійних генотипів. У групі жінок з цих же пар цей відсоток становить 62,5 і наближається до статистично вірогідних значень.

Як вже було зазначено вище (табл. 1), целіакійні генотипи були поділені на генотипи: високого ступеня ризику з алельним варіантом *DQA1*05:01+DQB1*02, DQB1*03:02*, що відповідає генотипу *DQ2.5 + DQ8*, середньо-високого ступеня ризику з алельним варіантом *DQA1*05:01+DQB1*02*, що відповідає генотипу *DQ2.5* та низького ступеня ризику з алельним варіантом *DQB1*03:02*, що відповідає генотипу *DQ8*. Згідно з цим поділом, як видно з таблиці 3, чоловіки з подружніх пар з репродуктивними втратами вірогідно значимо не відрізняються від групи жінок з цих же подружніх пар. Проте, що стосується генотипу середньо-високого ступеня ризику (*DQ2.5* – генотип), то його носіями є 37,5 % чоловіків з групи подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого ґенезу при відповідних показниках у жінок з цієї ж групи 25 %.

Таблиця 3. Розподіл та частота *DQ*-генотипів серед чоловіків та жінок з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого ґенезу

<i>DQ</i> -генотип	Дослідна група, N=40		Група порівняння, N=40		χ^2	P	OR (CI 95%)
	Кількість носіїв	%	Кількість носіїв	%			
–	17	42,5	25	62,5	3,21	>0,05	0,44 (0,18-1,08)
<i>DQ2.5+DQ8</i>	1	2,5	–	–	1,01	>0,05	–
<i>DQ2.5</i>	15	37,5	10	25	1,45	>0,05	1,8 (1-4)
<i>DQ8</i>	7	17,5	5	12,5	0,39	>0,05	1,5 (0,42-5,14)

Статистичні обрахунки не показали вірогідно значимого підвищення частоти цього генотипу в даній групі чоловіків у порівнянні з жінками: $\chi^2=1,45$, $P>0,05$. Проте показник OR (коефіцієнт шансів) засвідчує, що ризик репродуктивних втрат нез'ясованого генезу при наявності генотипу *DQ2.5* у чоловіків зростає майже у 2-а рази (1,8). Слід також наголосити, що за нашими попередніми результатами встановлено, що підвищений ризик репродуктивних втрат I-го триместру нез'ясованого генезу у жінки асоціюється з *DQ2.5* – генотипом предрисповиції до целиакії. Показник OR (коефіцієнт шансів) засвідчив, що ризик таких репродуктивних втрат при наявності генотипу *DQ2.5* у жінок зростає у 4-и рази. В нашому теперішньому дослідженні згідно з даними, представленими таблиці 3 не встановлено статистично вірогідної різниці в наявності целиакійних маркерів у чоловіків з подружніх пар з репродуктивними втратами нез'ясованого генезу у порівнянні з жінками з цих же пар, що може якраз і свідчити про рівно-

значний внесок чоловіків з целиакійним генотипом як можливої причини репродуктивних втрат нез'ясованого генезу.

Висновки

1. Підвищений ризик репродуктивних втрат нез'ясованого генезу асоціюється з носійством у чоловіків *DQ2.5* – генотипу предрисповиції до целиакії, а показник OR (коефіцієнт шансів) засвідчує, що ризик таких втрат при наявності генотипу *DQ2.5* у чоловіків зростає у 5 разів.

2. Результати роботи свідчать про рівнозначний внесок чоловіків з целиакійним генотипом як можливої причини репродуктивних втрат нез'ясованого генезу.

3. *HLA* – генотипування подружніх пар (як жінок, так і чоловіків) при репродуктивних втратах має велике практичне значення з метою прекоцепційної профілактики таких втрат.

References

1. Megiorni F., Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: Practical implications of the HLA molecular typing. *Journal of Biomedical Science*. 2012. Vol. 19 (1). P. 254–258. doi: 10.1186/1423-0127-19-88.
2. Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D., De Giorgio R., Catassi C. and Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 2019. Vol. 17. P. 142–162. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
3. Saccone G., Berghella V., Sarno L et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 2014 (2). P. 225–234. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.080. Epub 2015 Oct 9.
4. Baker P., Read A. Reversible infertility in male coeliac patients. *Br Med J*. 1975. Vol. 2. P. 316–317.
5. Farthing M. J., Edwards C. R., Rees L. H. et al. Male gonadal function in celiac disease: I. Sexual dysfunction, infertility and semen quality. *Gut*. 1982. Vol. 23. P. 608–614.
6. Zugna D., Richiardi L., Akre O., Stephansson O., Ludvigsson J. F. Celiac disease is not a risk factor for infertility in men. *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95 (5). P. 1709–1713. e1-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.132. Epub 2011 Feb 21.
7. Nilay Karaca, Rabiye Yılmaz, Lebriz Hale Aktun, Gonca Batmaz, Çetin Karaca. Is there any relationship between unrecognized Celiac disease and unexplained infertile couples? *Turk. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 26 (6). P. 484–486. doi: 10.5152/tjg.2015.0123. Epub 2015 Oct 26.
8. Grode L. B., Agerholm I. E., Humaidan P., Parkner T., Bech B. H., Ramlau-Hansen C.H., Jensen T.M.. Unrecognised coeliac disease among men and women undergoing fertility treatment: A screening study *United European Gastroenterol. J.* 2018. Vol. 6 (10). P. 1477–1484. doi: 10.1177/2050640618796750. Epub 2018 Aug 24.
9. Vipin Gupta, Alka Singh, Rajesh Khadgawat, Ashish Agarwal, Asif Iqbal, Wajiha Mehtab, Chaturvedi P. K., Vineet Ahuja, Govind K. Makharia. The spectrum of clinical and subclinical endocrinopathies in treatment-naïve patients with celiac disease. *Indian J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 38 (6). P. 518–526. doi: 10.1007/s12664-019-01006-w. Epub. 2019. Dec 26.
10. Finelli R., Leisegang K., Finocchi, S.F., De Masi, Agarwal A., Damiani G.. The impact of autoimmune systemic inflammation and associated medications on male reproductive health in patients with chronic rheumatological, dermatological, and gastroenterological diseases: A systematic review. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2021. Vol. 85 (5). e13389. doi: 10.1111/aji.13389. Epub. 2021. Jan 27.
11. Deepika Garg, Sarah L Berga. Neuroendocrine mechanisms of reproduction. *Handb Clin. Neurol.* 2020. Vol. 171. P. 3–23. doi:10.1016/B978-0-444-64239-4.00001-1.
12. Romano L., Pellegrino R., Sciorio C., Barone B., Gravina A. G., Santonastaso A., Mucherino C., Astretto S., Napolitano L., Aveta A., Pandolfo S. D., Loizzo D., Del Giudice F., Ferro M., Imbimbo C., Romano M., Crocetto F. Erectile and sexual dysfunction in male and female patients with celiac disease: A cross-sectional observational study. *Andrology*. 2022. Vol. 10 (5). P. 910-918. doi: 10.1111/andr.13186. Epub 2022 Apr 26.
13. Effelsberg N. M., Thiel J., Driever S., Neagu M., Salzer U., Koehn C., Warnatz K., Voll R. E., Goldacker S., Kollert F., Rizzi M., Venhoff N., Kreisel W., Emmerich F. The Role of HLA-DQ2 and DQ8 in Dissecting Celiac-Like Disease in Common Variable Immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 2013. Vol. 33 (5). P. 909–916. doi: 10.1007/s10875-013-9892-3.

14. Makukh H. V., Zastavna D. V., Tyrkus M. J., Tretiak B. I., Chorna L. B. Sposib vydilennia DNK z leukocytiv peryferijnoi krovi: pat. 32044 Ukraina: MPK G01N33/49 (2006.01); No u200801896; appl. 14.02.2008; publ. 25.04.2008, bul. No 8. [in Ukrainian]

TERPYLYAK O. I.¹, ZASTAVNA D. V.¹, SOSNINA K. O.¹, FILENKO O. L.²

¹ State Institution "Institute of Hereditary Pathology NAMNS of Ukraine",
Ukraine, 79008, Lviv, M. Lysenko str., 31a

² State Institution "Institute of Food Biotechnology and Genomics NAN of Ukraine",
Ukraine, 04123, Kyiv, Osypovskogo str., 2a

CELIAC DISEASE HLA-MARKERS IN MEN AS A GENETIC COMPONENT OF IDIOPATHIC REPRODUCTIVE LOSSES

Aim. To investigate distribution of *HLA-DQ2.5* (*HLA-DQA1*05:01* + *HLA-DQB1*02*) and *HLA-DQ8* (*HLA-DQB1*03:02*) genotypes among men from couples with idiopathic reproductive losses. **Methods.** PCR-SSP (polymerase chain reaction with sequence-specific primers). **Results.** An association of idiopathic reproductive losses with the carrier of *DQ2.5* – the celiac disease predisposition genotype in men ($\chi^2=6.79$, $P<0.01$) was established. The OR indicator (odds ratio) proves that the risk of idiopathic reproductive losses in the presence of the *DQ2.5* genotype in men increases 5 times. The results of the work indicate an equal contribution of men with the celiac genotype as a possible cause of reproductive losses of unknown origin. **Conclusions.** The study of *HLA*-markers of susceptibility to celiac disease in couples (both in women and in men) with reproductive losses of unknown origin is extremely important and of great practical importance for the purpose of preconceptional prevention of such losses.

Keywords: idiopathic recurrent pregnancy loss, celiac disease, *HLA* genotyping.