

ТЕОРІЯ ІМУННИХ АКЦЕНТУАЦІЙ: КЛІНІЧНІ ДОКАЗИ

Б.В. Донської¹, В.П. Чернишов¹, І.О. Судома², Я.О. Гончарова², Д.В. Осипчук¹

¹Лабораторія імунології ДУ «ІПАГ НАМН України», м. Київ

²Клініка «НАДІЯ», м. Київ

Резюме

У роботі наведено результати експериментальних клінічних досліджень, що послуговували фактичним підґрунтям окремих тез теорії імунних акцентуацій. Таким чином, теорія отримала експериментальне підтвердження й набула форми загальноклінічної теорії. Вона описує зв'язок стану окремих імунних параметрів та їх асоціацій на успішність перебігу репродуктивного процесу. Пацієнтки із порушенням репродуктивного процесу мають несприятливу комбінацію імунних чинників, що створює імунологічно несприятливий фенотип. На нашу думку, так само може бути описаний зв'язок імунних акцентуацій із будь-яким іншим клінічним процесом, де імунна система виконує провідну роль.

Ключові слова

Теорія імунних акцентуацій, імунні параметри, асоціації, репродуктивний процес.

Загальна теорія імунної відповіді описує роль різних імунологічних процесів як у процесах фізіологічного імунного нагляду, так і в «імуноафектованих» станах. Такі «імуноафектовані» стани характеризуються аномальністю певних імунних параметрів (кількість або функціональний стан). Імунодефіцитні стани (первинні або вторинні) пов'язані з ураженням певних ланок імунної системи, тоді як іменокомпроментовані стани характеризуються частіше вичерпанням ресурсу (внаслідок запалення, кахексії) або екзогенними чинниками, що знижують ефективність імунної відповіді (імунотоксичні речовини) і частіше є зворотними. Власне, норми імунних параметрів, що використовуються в імунодіагностиці, й створені для визначення імунологічно нормальних та імуноафектованих станів. Одна із фундаментальних проблем імунологічної діагно-

тики полягає в тому, що імунологічно нормальні рівні діагностичних параметрів не виключають імовірність розвитку імунопатологічного процесу у найближчому майбутньому (ризик інфекцій, онкологічних процесів, аутоімунних захворювань). Тобто нормальність імунних параметрів часто не свідчить про нормальність прогнозу щодо розвитку того чи іншого захворювання. Універсальної оптимальної норми імунних параметрів не існує. У працях А.Е. Веєг вперше [4] було показано, що пацієнтки із високим, проте в межах фізіологічної норми, рівнем НК-клітин мають набагато вищий ризик спонтанного переривання вагітності порівняно з тими, у кого цей показник є більш низьким.

У вищезгаданих наукових працях вперше продемонстровано, що фізіологічно нормальні параметри імунної системи в певних межах є небезпечними для перебігу репродуктивного процесу. Також Веєг зазначав, що пацієнтки із високими



рівнями НК-клітин не мають будь-яких імунологічних проблем, окрім невиношування вагітності, і, навпаки, вони, на його думку, вирізнялися та кож кращими показниками здоров'я.

Таким чином, можна зауважити, що один параметр кількості НК-клітин може мати дві різні оптимальні зони. Верхня зона норми є оптимальною для протиінфекційного і, як потім з'ясувалося, протипухлинного захисту та одночасно є несприятливою для виношування вагітності. Нижня зона норми є несприятливою для протиінфекційного та протипухлинного захисту, проте більш оптимальна для репродуктивних процесів.

Цікавим є й те, що жінки взагалі мають нижчі рівні НК-лімфоцитів порівняно з чоловіками. Слід зазначити, що суперечки й дискусії стосовно клінічної ролі НК-клітин тривають дотепер. Більшість проведених досліджень підтверджують такі результати, хоча й у них багато розходжень щодо конкретних параметрів і значень [14, 16]. Проте у деяких клінічних експериментах автори не віднаходять підтвердженень цим результатам [15]. Імовірним поясненням такої ситуації, з нашої точки зору, є те, що рівень НК-клітин у периферійній крові є не єдиним несприятливим чинником у процесах репродукції. У низці робіт продемонстровано більше клінічне значення рівня НК-цитотоксичності для нормального перебігу вагітності [5, 14]. В інших дослідженнях автори демонструють роль експресії активаційних маркерів CD69, HLA-DR на T- і НК-клітинах, рівнів експресії KIR-рецепторів і кількості регуляторних T-клітин, а також продукції INF γ і TNF α T-хелперами [6, 15, 17]. Однак щодо всіх цих чинників також немає однастайності в результатах і розумінні їх ролі в нормальному та патологічному репродуктивному процесі. Це наводить на невтішну для діагностики думку про те, що єдиного чинника, параметра чи функції, які відповідали б за порушення імплантації та невиношування вагітності, просто не існує. Вагітність — феномен із безліччю невідомих та із непрогнозованою варіативністю: HLA-системи мати-плід, функціонального балансу KIR-рецепторів у матері та компліментарних HLA в матері та плода, комбінації особливостей адгезивних молекул і хемокінових рецепторів тощо.

За останні 15 років нами було проведено імунологічне обстеження понад 12 000 пацієнток із клінічними ознаками порушень репродуктивного процесу. Одним із головних висновків цих досліджень є те, що ніякого порушення в імунологіч-

них ланках, а тим більше імунопатології в цих пацієнток не визначається. Виняток — окрема невелика група пацієнток із вторинними порушеннями репродукції, що викликані автоімунними захворюваннями (переважно автоантитільні стани, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром тощо).

Для пояснення цього феномену нами була висунута ідея щодо існування специфічного «сприятливого коридору» та, відповідно, наявності несприятливих «імуних акцентуацій». Ця теорія базується на таких чинниках.

Стан імуного параметра за фізіологічної норми може бути більш оптимальним (сприятливим) або менш оптимальним (акцентованим) для успішного перебігу певного фізіологічного процесу (в нашій моделі це репродуктивний процес — імплантація та перебіг вагітності). Оскільки задіяних у репродукції імуних ланок багато, то кожна окрема з них та її акцентуація не може бути критичною для всього процесу (може бути компенсована). Проте системну акцентуацію (неоптимальність цілої низки параметрів) компенсувати важче, при цьому її вплив на загальний клінічний процес буде вірогідно несприятливим [5, 11].

Наші багаторічні дослідження, результати яких наведені нижче, були спробами експериментально довести обґрунтованість цієї теорії.

Аналіз імуних параметрів

На першому етапі досліджень ми ретроспективно проаналізували величезний спектр імуних параметрів щодо асоціації їх акцентуацій із неуспішністю імплантації або втратою вагітності. Були проаналізовані: субпопуляції лейкоцитів та лімфоцитів, експресія активаційних та апоптозних молекул, хемокінових та KIR-рецепторів, внутрішньоклітинна продукція цитокінів та НК-цитотоксичність (усього 114 параметрів). Окрім вивчення широкого спектра вищезазначених параметрів, якісною відмінністю нашого дослідження було те, що ми аналізували імуні параметри напередодні ембріопереносу. Це давало змогу оцінити актуальний стан імуної системи, що сприяє нормальній імплантації та вагітності. Таким чином, проаналізована група у подальшому розділялася на пацієнток, що завагітніли, та тих, у кого вагітність не настала природним шляхом. Натомість у більшості клінічних досліджень переважає підхід до формування клінічних груп

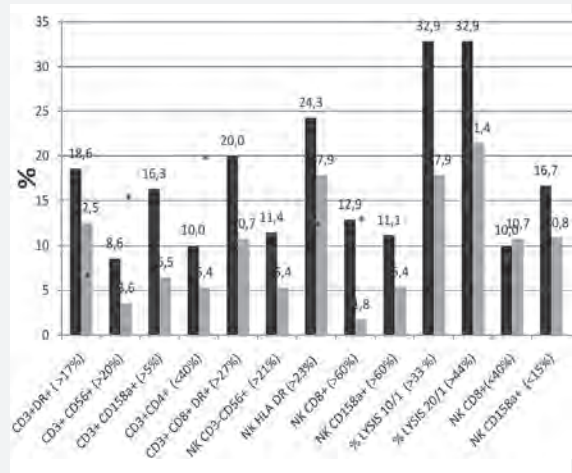
за анамнезом — жінки з наявністю в анамнезі репродуктивних втрат (дослідницька група) та їх відсутністю (здоровий фертильний контроль). На нашу думку, різниця у підходах є принциповою, оскільки фертильність не завжди є перманентним клінічним статусом, особливо це стосується допоміжних репродуктивних технологій. Фертильність визначається та характеризується актуальним станом організму та імунної системи. Тому здатність ендометрія до імплантації є, швидше, характеристикою конкретного циклу і може бути підтверджена лише настанням вагітності саме в цьому циклі. Таким чином, параметри імунної системи, що формували цикл, в якому відбулася імплантація із подальшим успішним перебігом вагітності, є такими, що безпосередньо та актуально асоціюються із фертильністю. Ті ж параметри, що характеризували неуспішний цикл, є непрямими та умовними ознаками, оскільки фізіологічна причина неуспіху репродуктивного процесу може полягати і не в імунних чинниках. Тобто причин неуспіху може бути багато, проте причина успіху завжди одна — це фізіологічно гармонійне поєднання сприятливих чи скомпенсованих чинників (імунних і неімунних).

Проаналізувавши 95 випадків, ми знайшли низку параметрів, що характеризували сприятливий прогноз вагітності, при цьому їх акцентуація асоціювалася із погіршенням рівнів імплантації ембріона. Деякі з цих акцентуацій — високий рівень НК-клітин, підвищення НК-цитотоксичності та експресії HLA-DR на Т-клітинах, зниження експресії KIR-рецепторів CD158a на НК-клітинах — були очікуваними. Проте такі акцентуації, як експресія CD8 та HLA-DR на НК-клітинах, зниження рівня CD4 та підвищення CD158a на Т-лімфоцитах, були описані нами вперше (рис. 1). Зазначені акцентуації вірогідно асоціювалися з неуспіхом імплантації [1, 5].

Надзвичайно важливим результатом цього дослідження була виявлена нами значущість асоціації імунних акцентуацій. Пацієнтки, які увійшли в дослідження, мали обтяжений репродуктивний анамнез, і тому у значної їх частини були високі показники НК-цитотоксичності. Коли ми виокремили групу пацієнток із цією акцентуацією, то, зрозуміло, рівень успішної імплантації в цій групі був вірогідно зниженим. Ми розділили пацієнток даної групи на тих, у кого висока НК-цитотоксичність була єдиною акцентуацією, та тих, у кого мали місце й інші акцентуації імунних параметрів. За відсутності інших

Рисунок 1

Частота виявлення обраних маркерів серед пацієнток з успішною (сірий) та неуспішною (чорний) імплантацією (* $p < 0,05$) (5)



акцентуацій, окрім НК-цитотоксичності, рівень імплантації був майже таким, як і у пацієнток із нормальною НК-цитотоксичністю. Водночас у випадках, коли до високої НК-цитотоксичності приєднувалися інші акцентуації, рівень імплантації драматично знижувався. Таким чином, ми показали, що акцентовані параметри у поєднанні значно підвищують імовірність несприятливого клінічного прогнозу (*патент на корисну модель 54560*) [18]. З іншого боку, це демонструє те, що ізольована акцентуація (навіть така значуща, як висока НК-цитотоксичність) може бути скомпенсована нормальною функцією інших ланок імунної системи. Ізольована акцентуація може бути також транзиторною флуктуацією, що не репрезентує перманентний статус імунного параметра, або навіть результатом методичної похибки. Іншими словами, одинична акцентуація може не мати помітного впливу, а їх комбінації можуть мати критичне значення. Це, у свою чергу, може пояснювати постійні суперечності, що виникають при дослідженнях ролі та значення одиничних ізольованих параметрів як чинників ризику.

Приклади ізольованих акцентуацій

Рівень експресії CD158a на НК-лімфоцитах

Причиною особливої уваги до цього параметра послугувало контраверсійне значення його експресії в різних дослідженнях. У працях Coulam [7] було продемонстровано зниження цього KIR-рецептора на НК-клітинах за несприятливого пе-



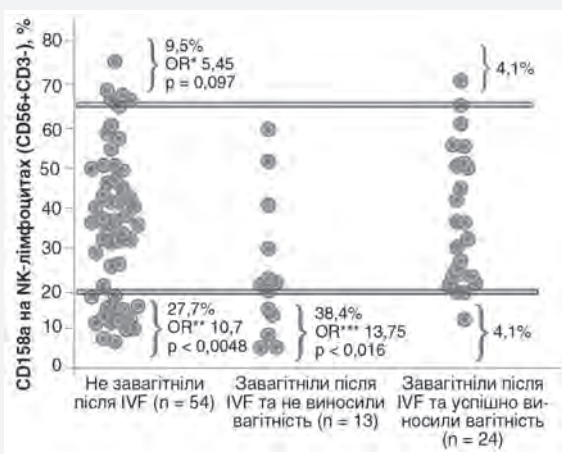
ребігу вагітності, проте в інших, зокрема наших, дослідженнях такі дані не підтвердилися [3, 5]. Проаналізувавши рівні CD158a на НК-клітинах у пацієнок з/без наявності в подальшому успішної імплантації, а також у жінок, у яких у майбутньому вагітність розвивалася успішно або ж мала місце її втрата, ми виявили дуже цікаву картину розподілу. Пацієнтки з несприятливим перебігом репродуктивного процесу частіше мали акцентовану знижену або підвищену експресію CD158a на НК-клітинах порівняно з жінками, в яких настала й успішно проходила вагітність (рис. 2), тобто ця акцентуація мала двобічний характер розподілу (надмірність та дефіцит експресії були однаково несприятливі) [1]. Парадоксально, що середні рівні експресії у групах при цьому були однакові. Це частково пояснює дискусії щодо клінічного значення зниження чи підвищення цього чинника й одночасно засвідчує непридатність методу порівняння середньостатистичних значень, якщо параметр має двобічно акцентований розподіл.

Активаційний потенціал НК-клітин. Оскільки функція НК-лімфоцитів є надзвичайно важливою для перебігу репродукції, її характеристики, що можуть бути визначені, є ключем для розуміння цих процесів. Додатково до класичного методу визначення НК-цитотоксичності ми розробили метод визначення НК-активаційного потенціалу (*патент на корисну модель 80095*) [18]. Ми виявили, що НК-клітини після інкубації із пухлинною HLA-дефіцитною лінією K562 активу-

ються та експресують активаційний ліганд CD69. Власне, це було раніше продемонстровано [15], проте саме у наших дослідженнях ми виявили, що ступінь активації НК-клітин (частка активованих після стимуляції) є індивідуальною характеристикою і не залежить ані від кількості стимулюючих клітин, ані від часу стимуляції. Інакше кажучи, вона характеризує певний активаційний потенціал — частину популяції, що на даний момент готова до активації [9]. Цей параметр вірогідно корелює з цитотоксичним потенціалом, проте оскільки він є незалежним від загальної кількості НК-лімфоцитів, то більш тонко характеризував саме актуальний функціональний стан цієї популяції (функціонально-популяційний баланс) [10]. Ми провели подвійне сліпе дослідження, в якому визначали НК-активаційний потенціал у пацієнок у день переносу ембріона. Ми побачили подібний до експресії CD158a білатеральний розподіл, який у цьому був лише більш контрастно і вірогідно вираженим. Пацієнтки із надмірною НК-активністю, подібно до тих, у кого ця активність була знижена, мали вірогідно гірші результати імплантації ембріона порівняно з жінками зі збалансованим, нормальним рівнем активації (рис. 3). Таким чином, нормальна активність НК-клітин створювала «сприятливий коридор» для успішної імплантації ембріона [8] й одночасно була сприятливим чинником клініч-

Рисунок 2

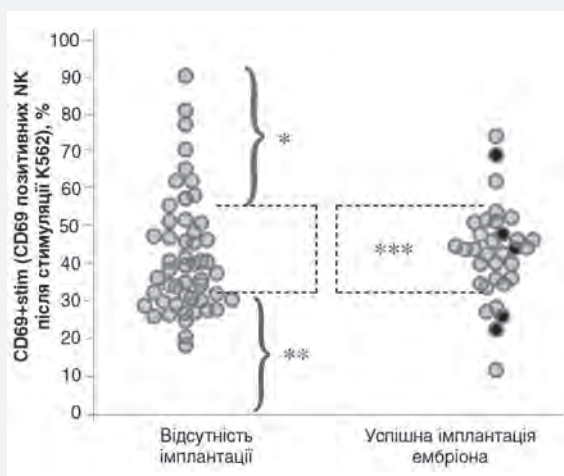
Розподіл рівнів експресії CD158a на НК-лімфоцитах у клінічних групах відповідно до подальшого настання та перебігу вагітності (1)



* та ** OR для настання імплантації.
*** OR для втрати вагітності.

Рисунок 3

Розподіл рівнів експресії CD69 на НК-лімфоцитах після стимуляції клітинами K562 у клінічних групах відповідно до подальшого настання вагітності. Чорні маркери позначають випадки, коли вагітність у подальшому завмерла в I триместрі



*Вірогідно прогностично для неуспіху імплантації.
**Вірогідно прогностично для настання імплантації «сприятливий коридор» [8, 10].

ного прогнозу (*патент на винахід 101821*). Середні рівні НК-активації також були однакові у двох групах.

Рівень експресії CD8 на НК-лімфоцитах

Ще одним цікавим параметром НК-популяції став для нас рівень експресії CD8. Функція цього маркера на НК-лімфоцитах незрозуміла. Він є ко-рецептором до Т-клітинного рецептора на Т-клітинах. При цьому його роль на НК-клітинах залишається невідомою. Ми вивчали цей ліганд на групі 155 пацієток, які проходили обстеження під час IVF-циклу. Було відмічено подібне до НК-активаційного потенціалу розподілення з певними особливостями. Пацієтки із гіперекспресією CD8 мали вірогідно нижчі рівні імплантації, у випадку гіпоекспресії цих клітин — підвищені ризики втрати вагітності (рис. 4).

Іншими словами, врівноважений баланс CD8+ та CD8- НК-лімфоцитів створював сприятливий оптимальний коридор для успішної імплантації та подальшого виношування вагітності [11, 12].

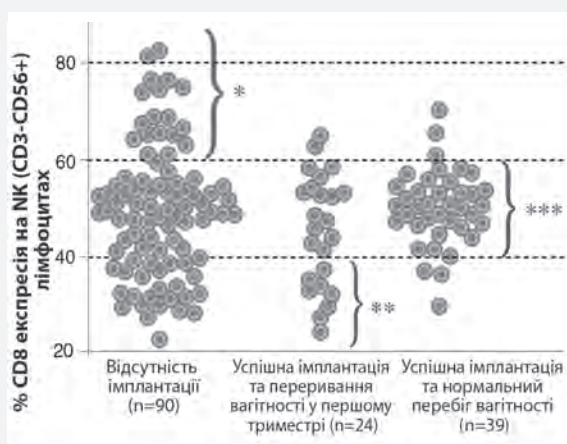
Різниця у клінічних проявах гіпо- та гіперекспресії CD8 викликала велику цікавість до цього параметра. Важко уявити, що рівень його експресії може сам по собі бути відповідальним за такі різні клінічні прояви. За участю 1045 пацієток ми провели ретроспективний аналіз асоціацій рівня CD8 на НК-клітинах із рівнями інших імунних параметрів. Поділивши учасниць на групи гіпер-, гіпо- та нормоекспресію, ми виявили, що у жінок зі зниженим рівнем CD8 виявлена

підвищена експресія маркера активації HLA-DR на обох популяціях Т-лімфоцитів та НК-клітинах. Пацієтки із підвищеною експресією CD8 на НК-лімфоцитах мали натомість більшу загальну кількість НК-клітин, вищі рівні НК-цитотоксичності, KIR-експресії на НК-клітинах та нижчий рівень НК-клітин (табл.). Цікаво, що обидві акцентовані популяції мали нижчий рівень Т- та НК(bright)-клітин (CD56+ клітин). Вважається, що саме популяція НК(bright)-клітин є гілкою попередників ендометріальних децидуальних НК-лімфоцитів. Таким чином, за балансом CD8 на НК-клітинах можна розрізнити дві акцентовані популяції з різними фенотиповими характеристиками. Це ніби два контрастні несприятливі фенотипи, один з яких несприятливий для ембріоімплантації, а інший — для перебігу I триместру вагітності. Крайнощі сходяться.

Нами продемонстровано, що під час імплантаційного вікна акцентований імунотип зумовлює формування статусу як несприятливого, так і сприятливого до імплантації, проте одночасно несприятливого для подальшого успішного перебігу вагітності [12].

Рисунок 4

Розподіл рівнів експресії CD8 на НК-лімфоцитах у клінічних групах відповідно до подальшого настання та перебігу вагітності



*Вірогідно прогностично для неуспіху імплантації.

**Вірогідно прогностично для перебігу вагітності та загального репродуктивного успіху.

***Вірогідно прогностично для настання імплантації та подальшого успішного перебігу вагітності «сприятливий коридор» [11, 12].

Таблиця

Відмінності у параметрах між пацієнтами, що мають гіпер- або гіпоакцентовану CD8 експресію на НК-лімфоцитах

	Знижена CD8 експресія на НК <40% (n=341), %	Збалансовано нормальна CD8 експресія на НК (>40 проте <60) (n=562), %	Підвищено на CD8 експресія на НК >60% (n=142), %
%CD3	73,3*	74,1	72,8*
%CD3+CD8+CD56+	4,31	4,71	3,97*
CD3+HLA-DR+	13,8**	12,5	12,6
CD3+CD4+HLA-DR+	7,39**	6,8	6,7
CD3+CD8+HLA-DR+	24,0**	21,3	21,6
CD3-CD56+	12,4	12,0	13,5*
CD3-CD56+HLA-DR+	17,6*	14,3	13,7
CD3-CD56+CD158a+	31,4	30,1	36,6*
CD3-CD56++bright	7,85*	8,56	7,87*
НК-лізис за Е/Т співвідношення 20/1, %	27,6	26,6	30,9*
Підвищена НК-цитотоксичність, %	19,9 (68/341)	22,9 (129/562)	33,8 (48/142)**

*Вірогідна відмінність порівняно до пацієток зі збалансованою CD8 експресією.

**Вірогідна відмінність порівняно до пацієток зі збалансованою та протилежно акцентованою CD8 експресією [12].

Іншим важливим висновком цієї роботи є факт фізіологічної асоціативності акцентуацій. Несприятлива акцентуація підвищує шанси наявності інших несприятливих чинників. Це підтверджує нашу ідею про системний вплив акцентуацій на клінічну картину, про формування ними репродуктивно несприятливого фенотипу.

Прогностична модель

З описаних акцентуацій ми сформували експериментально-діагностичний протокол, що включав 12 лабораторних імунних параметрів. Нами було проведено обстеження 123 пацієток у циклі IVF, що мали репродуктивні втрати у минулому, та проаналізовано діагностичну значущість одиничних та множинних акцентуацій. Всі акцентуації у підрахунку дорівнювали 1, проста сума підраховувалась для кожної пацієтки. Групи аналізували відповідно до подальшого клінічного результату: імплантація ембріона відбулася у 48 жінок, у 30 — вагітність закінчилася успішно, у 18 — мала місце втрата вагітності. У пацієток із трьома і більше імунними акцентуаціями виявлено вірогідно знижений рівень імплантації ембріона порівняно з тими, хто мав меншу кількість акцентуацій (рис. 5). В осіб із множинними акцентуаціями спостерігався драматично знижений рівень загального репродук-

тивного успіху, оскільки втрат вагітності у цій групі також було більше. Пацієтки, які мали дві акцентуації, демонстрували дещо знижені показники імплантації та загального репродуктивного успіху порівняно з тими, хто мав лише ізольовані, проте різниця не досягала статистичної вірогідності (рис. 5).

Отже, ми довели, що саме множинні системні акцентуації (комбінації акцентуацій) є тим імунним несприятливим чинником, що порушує нормальний перебіг репродуктивного процесу. Вчасна діагностика цього чинника може надати прогностичну інформацію щодо ризиків репродуктивних втрат (*патент на винахід 104806*).

Висновки

Запропонована теорія імунних акцентуацій набула фактичних клінічних доказів на прикладі успішності перебігу репродуктивного процесу, що описується так:

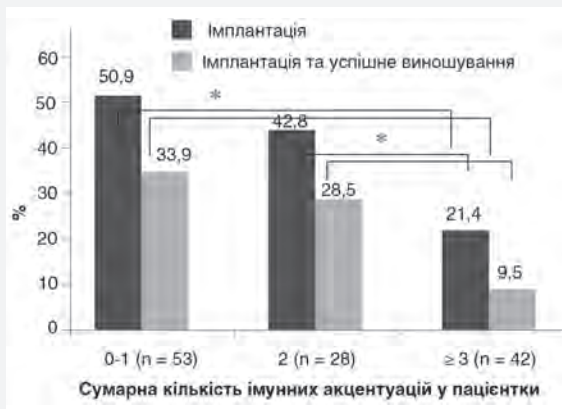
1. Імунні параметри (ланки) мають зону, сприятливу для перебігу репродуктивного процесу, та акцентовану (несприятливу для репродукції).
2. Акцентуації можуть бути двобічними (гіпо- та гіпер-), при цьому несприятливими в обох випадках.
3. Ізольовані акцентуації в кожному індивідуальному фенотипі можуть бути скомпенсованими і не мати клінічного прояву.
4. Системні поєднання імунних акцентуацій призводять до формування імунологічно несприятливого фенотипу, що спричиняє високий рівень клінічної несприятливості.

Запропонована діагностична модель ще далека від оптимальності й потребує подальшого вивчення та аналізу. Необхідне проведення масштабніших рандомізованих досліджень. Це, швидше, модельний експеримент, що довів обґрунтованість запропонованої теорії та значущість такої діагностичної системи у випадках прогнозування репродуктивних порушень. З іншого боку, виявлення й аналіз акцентованих несприятливих станів може бути дуже корисним при вивченні інших процесів, що мають імунологічну складову, й стати додатковими діагностичними маркерами прогнозу.

Надійшла до редакції 01.06.2016 р.

Рисунок 5

Рівні настання імплантації (синім) та народження живої дитини (червоним) на цикл IVF у пацієток із різною кількістю акцентованих параметрів



*Вірогідна різниця $p < 0,05$ [3, 6].

Список використаної літератури

1. Донської Б.В., Чернишов І.О., Судома І.О., Гончарова Я.О. Прогностичне значення акцентованої експресії CD158a рецептора на NK-лімфоцитах у пацієнток з репродуктивними втратами // Лікарська справа. — 2013. — № 1. — С. 86-93.
2. Донської Б.В., Чернишов В.П., Осипчук Д.В. Акцентована гіпо- та гіперактивність NK-лімфоцитів створює несприятливі умови для імплантації ембріона. Імунофенотипова характеристика двох функціонально різних субпопуляцій натуральних кілерних клітин периферійної крові людини // Фізіол. журн. — 2014.
3. Чернишов В.П., Судома І.А., Донської Б.В., Гончарова Я.А. Множественные иммунные акцентуации при неудачах имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения и эффективность применения внутривенного иммуноглобулина // Журнал НАМН України. — 2013. — № 2. — С. 212-218.
4. Beer A.E., Kwak J.Y., Ruiz J.E. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles // Am. J. Reprod. Immunol. — 1996. — Vol. 35. — P. 376-382.
5. Chernyshov V.P., Sudoma I.O., Dons'koi B.V., Kostyuchuk A.A., Masliy Y.V. Elevated NK cell cytotoxicity, CD158a expression in NK cells and activated T lymphocytes in peripheral blood of women with IVF failures // Am. J. Reprod. Immunol. — 2010. — Vol. 64. — P. 58-67.
6. Chernyshov V.P., Dons'koi B.V., Sudoma I.O., Goncharova Y.O. Comparative study of immune accentuations predicting IVF failure and IVIG therapy success // J. Reprod. Immunol. — 2014. — Vol. 101. — P. 37-38.
7. Coulam C.B., Roussev R.G. Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer // J. Assist. Reprod. Genet. — 2003. — Vol. 20. — P. 58-62.
8. Dons'koi B.V., Chernyshov V.P., Sirenko V.Y., Strelko G.V. Peripheral blood natural killer cells activation status determined by CD69 upregulation predicts implantation outcome in IVF // Immunobiology. — 2014.
9. Dons'koi B.V., Chernyshov V.P., Osypchuk D.V. Measurement of NK activity in whole blood by the CD69 up-regulation after co-incubation with K562, comparison with NK cytotoxicity assays and CD107a degranulation assay // J. Immunol. Methods. — 2011. — Vol. 30. — P. 187-195.
10. Dons'koi B.V., Chernyshov V.P., Osypchuk D.V. The immunophenotypic characteristics of two functionally different subpopulations of natural killer cell in human peripheral blood // Int. J. of Phys. and Path. — 2011. — Vol. 2. — P. 327-334.
11. Dons'koi B.V. Conditionally Normal NK lymphocyte CD8 Expression is Predictive for Reproductive Success, Compared to Accentuated Hypo and Hyper States // Am. J. Reprod. Immunol. — 2012. — Vol. 23. — P. 51-52.
12. Dons'koi B.V., Chernyshov V.P., Sudoma I.O., Osypchuk D.V. Accentuated Hypo and Hyper NK lymphocyte CD8 Expression is a marker of NK subsets misbalance and Predictive for Reproductive failures // J. of Reprod. Immunol. — 2014. — Vol. 101. — P. 25.
13. Roussev R.G., Dons'koi B.V., Stamatkin C. Preimplantation factor inhibits circulating natural killer cell cytotoxicity and reduces CD69 expression: implications for recurrent pregnancy loss therapy // Reprod. Biomed. Online. — 2013 Jan. — Vol. 26 (1). — P. 79-87.
14. Matsubayashi H., Hosaka T., Sugiyama Y., Suzuki T. Increased natural killer-cell activity is associated with infertile women // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 46. — P. 318-322.
15. Ntrivals E.I., Bowser C.R., Kwak-Kim J., Beaman K.D. Expression of killer immunoglobulin-like receptors on peripheral blood NK cell subsets of women with recurrent spontaneous abortions or implantation failures // Am. J. Reprod. Immunol. — 2005. — Vol. 53. — P. 215-221.
16. Yamada H., Kato E.H., Kobashi G., Ebina Y., Shimada S. High NK cell activity in Early Pregnancy correlates with subsequent abortion with normal chromosomes in women with recurrent abortion // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 46. — P. 132-136.
17. Winger E.E., Reed J.L., Ashoush S., El-Toukhy T. Elevated Preconception CD56(+) 16(+) and/or Th1: Th2 Levels Predict Benefit from IVIG Therapy in Subfertile Women Undergoing IVF // Am. J. Reprod. Immunol. — 2011. — Vol. 66. — P. 394-403.
18. Патенти на корисну модель: 54560 від 10.11.2010, 52649 від 12.08.2013, 80095 від 13.05.2013.
19. Патенти на винахід: 101821 від 13.05.2013 та 104806 від 11.03.2014.

Theory of immune accentuation: clinical background

B.V. Dons'koi, V.P. Chernyshov, I.O. Sudoma, Y.O. Goncharova

Summary

NK frequency and NK cytotoxicity are significant parameters for clinical outcome. In our previous study we showed prognostic clinical significance of immune parameters when they out of favorable corridor (accentuated). We showed associations between immune accentuations and negative IVF and pregnancy outcome. We also fined that combination of immune accentuations increased negative clinical significance. Demonstrating phenomena support our idea about clinical significance of Immune Accentuation. Our data approve immuno-accentuation theory. This approach is also significant for specific clinical favorable prognostic values formation.

Keywords: immune accentuations, immune perimeters, reproductive failures.