

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Imunski sistem u trudnoći**  
Immune system in Pregnancy

**Milan Lacković<sup>1</sup>, Slađana Mihajlović<sup>1,2</sup>, Tamara Bakić<sup>3</sup>, Ljiljana Marina<sup>4,2</sup>, Antoan Stefan Šojat<sup>4</sup>, Miloš Ilić<sup>1</sup>, Marija Rovčanin<sup>5</sup>, Filip Mošković<sup>5</sup>, Ivana Filipović<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, KBC Dr Dragiša Mišović,

<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,

<sup>3</sup> Farmaceutski fakultet, Beograd,

<sup>4</sup> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije,

<sup>5</sup> GAK Narodni Front, Beograd

**Sažetak** **Uvod:** Trudnice se smatraju posebnom populacijskom grupom usled promene statusa imunološkog sistema uzrokovanog trudnoćom. Imunski sistem majke igra ključnu ulogu u razvoju deteta tokom trudnoće, ali promene u cirkulišućim imunološkim medijatorima kod majke i novorođenčeta mogu biti povezane sa komplikacijama trudnoće i podložnošću autoimunim i neurorazvojnim stanjima deteta. Bitno je istražiti ovu oblast koja predstavlja izazov za donošenje odluka o pristupu, sprečavanju i lečenju infektivnih i inflamatornih oboljenja kod trudnica, kako bi se izbegli neželjeni ishodi po majku i plod.

**Pregled:** U literaturi ne postoji konsenzus o shvatanju imunskog sistema trudnice kao proinflamatornog ili antiinflamatornog stanja. Međutim, većina autora se slaže da se trudnoća ne može posmatrati kao pojedinačni događaj i da zapravo ima tri različite faze, koje karakterišu različiti biološki i imunski procesi, koji odgovaraju aktuelnom stanju trudnice.

Svrha ovog rada je prikaz sistematskog pregleda dostupne literature zasnovane na dokazima, koja se odnosi na promene adaptivnog i stečenog imuniteta u trudnoći kao i postojanje "imunološkog sata" koji se smatra ključnim za traženje hronoloških odstupanja povezanih sa patološkim stanjima kod žena tokom trudnoće.

**Zaključak:** Ova analiza pruža informacije o imunskim promenama i disregulaciji tokom trudnoće, koja potencijalno može dovesti do neželjenih ishoda poput preeklampsije, usporavanja rasta fetusa i pobačaja.

**Ključne reči:** imunski sistem, trudnoća, proinflamatorno i antiinflamatorno stanje, imunološki sat

**Summary** **Introduction:** Pregnant women are considered as special population group due to a change in status of the immune system caused by pregnancy. The mother's immune system plays a key role in the development of the child during pregnancy, but changes in circulating immune mediators of mother and newborn are associated with complications of pregnancy as well as susceptibility to autoimmune and neurodevelopment conditions in the child. Therefore, it is important to explore this area that presents a challenge for decision making on how to access, prevent, and treat inflammatory and infectious diseases in pregnant women, to avoid adverse outcomes for both mother and child.

**Summary:** There is no consensus in the literature on the understanding of the pregnant woman's immune system as a pro-inflammatory or anti-inflammatory condition. However, there is agreement in all research articles that pregnancy cannot be viewed as a single event and that in reality there are three different stages that characterize different biological and immune processes that actually symbolize how a pregnant woman feels.

The purpose of this study is to present a systematic review of available evidence-based literature, concerning the changes in adaptive and acquired immunity in pregnancy, as well as the existence of an "immune clock" that is considered crucial for seeking chronological abnormalities associated with pregnancy pathologies.

**Conclusion:** This study informs us about neurological changes and dysregulation during pregnancy, which can potentially lead to outcomes such as preeclampsia, intrauterine growth restriction and miscarriage.

**Key words:** immune system, pregnancy, pro-inflammatory and anti-inflammatory condition, immune clock

**Uvod**

Trudnice se smatraju posebnom populacijskom grupom usled jedinstvenog imunskog stanja uzrokovanog trudnoćom. Fetus je genetski strano tkivo i predstavlja pravi imunološki izazov za imunski sistem majke.

Imunski sistem majke igra ključnu ulogu u razvoju deteta tokom trudnoće i njegovog ranog života. (1) Promene u cirkulišućim imunskim medijatorima kod majke i novorođenčeta mogu biti povezane sa komplikacijama u trudnoći, kao i podložnošću autoimunim i neurorazvojnim

stanjima u kasnijem životu. Žene doživljavaju dramatične promene statusa imunskog sistema tokom trudnoće. Tolerancija na fetoplacentni antigen, koji omogućava zdrav razvoj ploda, mora biti izbalansirana sasposobnošću majke da se bori protiv infekcije. Imunska disregulacija tokom trudnoće može dovesti i do ishoda kao što su preeklampsija, intrauterini zastoj u rastu ploda i pobačaj.(2,3) Stoga je izučavanje ove problematike od izuzetnog značaja i predstavlja izazov za donošenje odluka o tome kako pristupiti, sprečiti i lečiti infektivna i inflamatorna oboljenja kod trudnica, kako bi se izbegli neželjeni ishodi kako kod majke tako i kod deteta.(4,5)

### Uticaj estrogena na imunski sistem u trudnoći

Steroidni hormoni imaju pozadinsku ulogu u regulaciji imunskog sistema sa estrogenom, kao glavnim hormonom. Estrogen, vladar ženskog tela, ima sveobuhvatnu kontrolu nad njim, pošto su estrogeni receptori prisutni u skoro svim organima i tkivima. Uloga estrogena u regulisanju ćelija imunskog sistema dobro je demonstrirana i reguliše imunsku signalizaciju radi uspostavljanja povoljnog okruženja za razvoj fetusa. Estrogen je ključan za indukciju imunološke tolerancije: estrogeno reguliše različite imunске ćelije za proizvodnju citokina i drugih faktora koji su uslov za povoljno okruženje za uspešnu implantaciju embriona i tok trudnoće. (6,7,8)

Estrogen ispoljava svoj uticaj nad svim ćelijama imunog sistema, uključujući urođeni imunski sistem (dendritične ćelije (DC), neutrofile, prirodne ćelije ubice (NK), makrofage / monocite) i adaptivni imunski sistem (T i B ćelije) i skoro sve one imaju estrogene receptore (ER). (9,10)

### Imunski sistem u trudnoći

Osnovno svojstvo imunskog sistema je zaštita domaćina od patogena. Ova funkcija zavisi od sposobnosti urođenog imunskog sistema da koordinira migraciju ćelija radi prepoznavanja i reagovanja na invazivne mikroorganizme. (11,12) Tokom normalne trudnoće, ljudska decidua sadrži veliki broj imunskih ćelija, poput makrofaga, ćelija prirodnih ubica (NK) i regulatornih T ćelija (Treg). (13,14) Sedamdeset procenata decidualnih leukocita su NK ćelije, 20–25% su makrofagi i 1,7% su dendritične ćelije. Iz adaptivnog imunskog sistema B ćelije su odsutne, ali T limfociti čine oko 3–10% decidualnih imunskih ćelija. Tokom prvog trimestra, NK ćelije, dendritične ćelije i makrofage infiltriraju deciduu i nakupljaju se oko invazivnih ćelija trofoblasta. Brisanje makrofaga, NK ćelija ili dendritičnih ćelija (DC) ima štetne efekte. Neka ispitivanja pokazala su da u nedostatku NK ćelija, trofoblastne ćelije nisu u stanju da dostignu vaskularnost endometrija što dovodi do prekida trudnoće. Ove studije sugerišu da su ćelije uNK kritične za invaziju trofoblasta u maternicu. Prisustvo imunskih ćelija na mestu implantacije nije povezano sa odgovorom na plod već da olakša i zaštiti trudnoću. Dakle, imunski sistem na mestu implantacije nije potisnut, naprotiv, aktivan je, funkcionalan i pažljivo se kontroliše. (15,16)

Definicija trudnoće kao antiinflamatornog stanja bila je s oduševljenjem prihvaćena, a brojna istraživanja pokušala su dokažu i podrže ovu hipotezu. (17, 18) Ova teorija postulira da je trudnoća anti-upalno stanje, a promena vrste proizvedenih citokina dovela bi do pobačaja ili komplikacija u trudnoći. Iako su mnoge studije potvrdile ovu hipotezu, sličan broj studija argumentovao je ovu ideju. Razlog za ove kontradiktorne rezultate nastaje zbog previše pojednostavljena različitih opažanja izvedenih tokom trudnoće. U gore pomenutim studijama trudnoća je procenjena kao pojedinačni događaj, ali u stvarnosti ima tri različite imunološke faze koje karakterišu različiti biološki procesi i zapravo simbolizuju kako se trudnica oseća. Implantacija, placencija i prvo i rano drugo tromesečje trudnoće liče na "otvorenu ranu" koja zahteva snažan upalni odgovor. Tokom ove prve faze, blastocista mora da probije epitelnu sluznicu materice da bi se izvršila implantacija, oštetiti tkivo endometrija da bi se desila njena invazija; nakon čega sledi zamena trofoblasta endotela i vaskularnog glatkog mišića krvnih sudova majke kako bi se obezbedio adekvatni krvotok placente i fetusa. (19) Sve ove aktivnosti stvaraju istinsko „bojno polje“ invazivnih ćelija, odumirujućih ćelija i reparativnih ćelija. Potrebno je upalno okruženje da bi se osigurao adekvatan popravak epitela materice i uklanjanje ćelijskih otpadaka. U međuvremenu, majka se oseća bolesno jer joj se celo telo bori da se prilagodi prisustvu fetusa (pored hormonskih promena i drugih faktora, ovaj upalni odgovor je odgovoran i za „jutarnju mučninu“). Dakle, prvo tromesečje trudnoće je proinflamatorna faza. Druga imunološka faza trudnoće je na mnogo načina optimalno vreme za majku. Ovo je period brzog rasta i razvoja fetusa. Majka, posteljica i plod su simbiotični, a dominantna imunološka karakteristika je indukcija protivupalnog stanja. Žena više ne pati od mučnine i groznice kao u prvoj fazi, delom zato što imunološki odgovor više nije preovlađujuća endokrina karakteristika. Konačno, tokom poslednje imunološke faze trudnoće, fetus je završio svoj razvoj, svi organi su funkcionalni i pripremljeni za spoljni svet. Sada majka treba da rodi dete; ovo se postiže obnovljenom upalom. Rođenje karakteriše priliv imunskih ćelija u miometrijum da bi se pospešila rekurencija upalnog procesa. Ovo proinflamatorno okruženje pospešuje kontrakciju materice, proterivanje bebe i odbacivanje posteljice. Zato se može zaključiti da je trudnoća proinflamatorna i antiinflamatorna stanje, zavisno od stadijuma trudnoće. (20)

Genetički je plod pola majka, pola otac. Iz evolutivne perspektive, izloženost majke očinskim antigenima u plodu je relativno nov problem. Smatra se da inflamacija predstavlja normalan odgovor organizma majke na novonastalu trudnoću i jednu vrstu fiziološke adaptacije. Na to ukazuju i povišene vrednosti reaktanata akutne faze kao što su C-reaktivni protein, ukupan broj leukocita, snižene vrednosti albumina kao i stimulacija aktivacije sistema komplementa, trombocita, faktora koagulacije i markera endotelne aktivacije. Takođe su u normalnoj trudnoći povišene vrednosti IL-6 i tumor nekrotičnog faktora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Takođe, postoji sklonost predominacije aktivnosti podgrupe 2 pomoćnih T limfocita (Th2) u odnosu na

podgrupu 1 pomoćnih T limfocita (Th1), što deluje protektivno na održavanje trudnoće. Th2 ćelije imaju sposobnost regulacije i kontrole inflamatornih procesa putem promovisanja humoralnog imuniteta i sinteze Th2 specifičnih citokina-interleukina (IL): IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13. (21) Th1 ćelije imaju sposobnost indukcije inflamatornih procesa tako što promovišu ćelijski posredovani imunitet putem produkcije Th1 specifičnih citokina: IL-2 i interferon gama (IFN- $\gamma$ ) koji su odgovorni za odbacivanje stranog tkiva. Međutim, prethodno izneta hipoteza je samo delimično tačna jer se normalna trudnoća karakteriše niskim stepenom sistemske inflamacije. Inseminacija predstavlja prvo izlaganje ženskog imunskog sistema očinskim aloantigenima. Semena tečnost sadrži estrogen i testosteron, prostaglandine i različite signalne molekule, uključujući IL-8, TGF- $\beta$  i IFN- $\gamma$ , kao i bakterijski lipopolisaharid. (22) Stoga tokom trudnoće, majčin imuni sistem mora biti uravnotežen; uspostavlja se održavanje tolerancije na fetalni alograft uz očuvanje urođenih i adaptivnih imunoloških mehanizama za zaštitu od izazova mikroba. (23) Disregulacija imunskih mehanizama sve se više uključuje u patogenezu prevremenog porođaja i druge komplikacije povezane sa trudnoćom. Uočavanje takve disregulacije tokom trudnoće u npr. perifernoj krvi, je od velike kliničke važnosti, jer će omogućiti predviđanje i ublažavanje rizika. Zagovornici teorije o postojanju takozvanog „imunološkog sata“ u trudnoći, smatraju ga ključnim za traženje hronoloških odstupanja povezanih sa patologijama trudnoće, poput prevremenog rođenja. (24) Neki aspekti adaptivnog imuniteta su smanjeni tokom trudnoće, kao što su frekvencija T i B ćelija i sposobnost naivnih CD4+ T ćelija da proizvode T pomoćne ćelije 1 (Th1) i citokine tipa Th2. Suprotno tome, pogoršavaju se specifični urođeni imunski odgovori, poput reakcija na citokine prirodnih ubica (NK), monocita i plazmocitnih dendritičnih ćelija (pDC) kada su stimulisane virusnim česticama. Međutim, ograničeni ćelijski nivo informacija koje se pružaju proteomskim analizama, nedostaci korišćenja izolovanih ćelija uklonjenih iz njihovog prirodnog viševićijskog okruženja i statistička interpretacija visokodimenzionalnih imunoloških mreža do sada su sprečili karakterizaciju hronologije koja stoji u osnovi imunog sistema u trudnoći. Zbog toga se u novijim istraživanjima koristi masena citometrija, analiza koja omogućava istovremeno ispitivanje više puteva signala u različitim podskupovima ćelija koji pokrivaju ceo imunološki sistem, ikoja pruža mogućnosti za opisivanje ljudskog imunološkog sistema. (25) Fenotipske i unutarćelijske promene signalizacije svih glavnih urođenih i adaptivnih tipova imunih ćelija procenjene su kao odgovor na stimulaciju (npr. lipopolisaharidima (LPS), interferonom-alfa (IFN- $\alpha$ ), IL-2, IL-6). Studija je izvestila o progresivnom porastu cirkulišuće proizvodnje IL-2 tokom trudnoće, kao i aktiviranju pretvarača signala i aktivatora transkripcije STAT1 i STAT5a signalizacije u odgovoru na IFN- $\alpha$  u ćelijama prirodnih ubica (NK) ili dendritičnim ćelijama (DC) i u CD4+ T ćelijama, respektivno. (26) Aktivnost signala STAT5a u ovima ćelijama progresivno se povećava tokom trudnoće po preciznom rasporedu, dostižući nivoe mnogo veće nego kod

kontrolne grupe žena. STAT5a put je uključen u diferenciraju drugu grupu imunih ćelija, regulatornih T ćelija. Suprotno tome, Toll-like receptor 4 (TLR4) signalni odgovor na LPS u DC podvrstama ublažen je u ranoj trudnoći. Kolektivno, nalazi su doveli do predloga prediktivnog modela međusobno povezanih imunoloških puteva koji prikazuju hronologiju adaptacije majke na trudnoću. Metoda ne samo da je potvrdila različite karakteristike urođenog imunološkog odgovora tokom trudnoće (npr. povećana STAT1 signalizacija), već je ove karakteristike svrstala u kategorije dinamičkih promena koje se dešavaju tokom prilagođavanja imunološkog sistema majke tokom gestacijskog vremenskog perioda. Štaviše, nalazi ove studije pružili su odgovor na enigmnu decidualnog porekla NK ćelija; naime, povećani bazalni cAMP, odgovorni element koji se veže za protein (CREB) koji se ne opaža tokom rane trudnoće može da pruži prednost preživljavanju perifernih NK ćelija, tako da će posle biti dom decidua i doprineti decidualnom NK ćelijskom bazenu. Pored toga, u ovoj studiji su pružena i druga intrigantna otkrića, uključujući i zapažanje da se povećao broj tolerantnih, trudničkih zaštitnih Treg ćelija kao odgovor na povećani nivo cirkulišućih IL-2 koji potiču iz aktiviranih CD4+ T ćelija. Stoga je ovo istraživanje s pravom predložilo postojanje „imunološkog sata“ u trudnoći. (27,28,29)

## Zaključak

Generalizacija trudnoće kao stanja opšte supresije imunskog sistema ili povećanog rizika je pogrešna i sprečava određivanje adekvatnih smernica za lečenje trudnica tokom pandemije. Otkriće „imunološkog sata“ u trudnoći sada nudi mogućnost za ispitivanje da li se poremećaj ove hronologije može dijagnostički koristiti za predviđanje komplikacija u trudnoći. U sledećem koraku bi sprovođenje sličnih istraživanja koristeći uzorke krvi žena sa prevremenim porođajem omogućilo potvrdu ove teze.

## Literatura

1. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Environmental factors in the preconception and prenatal periods in relation to risk for ASD. In: Volkmar FR, Paul R, Rogers SJ, Pelphrey KA, editors. Handbook of autism and pervasive developmental disorders, fourth edition: assessment, interventions, policy, the future. Fourth ed. Hoboken: Wiley; 2014; 424–56.
2. Hsu P, Nanan RK. Innate and adaptive immune interactions at the fetal maternal interface in healthy human pregnancy and preeclampsia. Front Immunol. 2014;5:125.
3. Laloraya M, Padmanabhan AR. Forbearance of the Immune System during Pregnancy: Fetal Parasite Takes an Estrogenic Way Reproductive Immunol Open Acc 2016; 1:21.
4. Khan D, Ansar AS. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. Front Immunol 2016; 6: 635.
5. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG: Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. Nat Immunol 2004; 5:266–271.

6. Mor G, Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM: Macrophage-trophoblast interactions. *Methods Mol Med* 2006; 122:149–163.
7. Wicherek L, Basta P, Pitynski K, Marianowski P, Kijowski J, Wiatr J, Majka M: The characterization of the subpopulation of suppressive B7H4(+) macrophages and the subpopulation of CD25(+) CD4(+) and FOXP3(+) regulatory T-cells in decidua during the secretory cycle phase, Arias Stella reaction, and spontaneous abortion – a preliminary report. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61:303–312.
8. Greenwood JD, Minhas K, di Santo JP, Makita M, Kiso Y, Croy BA: Ultrastructural studies of implantation sites from mice deficient in uterine natural killer cells. *Placenta* 2000; 21:693–702.
9. Le Bouteiller P, Piccinni MP: Human NK cells in pregnant uterus: why there? *Am J Reprod Immunol* 2008; 59:401–406.
10. Wegmann T: Fetal protection against abortion: is it immunosuppression or immunostimulation? *Ann Immunol* 1984; 135D:309–312.
11. Szekeres-Bartho J, Wegmann TG: A progesterone dependent immunomodulatory protein alters the Th1 / Th2 balance. *J Reprod Immunol* 1996; 31:81–95.
12. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR: Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14:353–356.
13. Saito S, Miyazaki S, Sasaki Y: Th1 / Th2 Balance of the Implantation Site in Humans. Georgetown, TX, Landes Bioscience/Springer Science, 2006.
14. Mor G: Pregnancy reconceived. *Nat Hist* 2007; 116:36–41.
15. Mor G, Koga K: Macrophages and pregnancy. *Reprod Sci* 2008; 15:435–436.
16. Mor G, Abrahams V: Immunology of implantation. In *Immunology and Allergy Clinics*, A Arici (ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2002, pp 545–565.
17. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazer M: The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; 113(Suppl. 3):17–42.
18. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK: Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:317–326.
19. Romero R: Novel aspects of neutrophil biology in human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53:275.
20. Mor G: Inflammation and pregnancy: the role of toll like receptors in trophoblast-immune interaction. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127:121–128.
21. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 2013; 94(2):247-57.
22. Robertson SA. Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract. *Cell Tissue Res* 2005; 322:43–52.
23. Filipović, I., Filipović, Đ. 2010, "Fetus kao alograft", *Naučni časopis urgentne medicine - Halo* 94, vol. 16, no. 3, pp. 126-130.
24. Prabhu Das M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, Fisher S, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: Perspectives and challenges. *Nat. Immunol* 2015; 16, 328–334.
25. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science* 2014; 345, 760–765.
26. Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat. Med* 2013; 99, 548–556.
27. Aghaepour, N. et al. An immune clock of human pregnancy. *Sci. Immunol* 2017; 2: 2946.
28. Kay AW, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, Swan GE, Davis MM, Holmes S, Blish CA. Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2014; 111:14506–14511.
29. Le Gars M, Kay AW, Bayless NL, Aziz N, Dekker CL, Swan GE, Davis MM, Blish CA. Increased proinflammatory responses of monocytes and plasmacytoid dendritic cells to influenza A virus infection during pregnancy. *J Infect Dis* 2016; 214, 1666–1671.

---

Primljeno/Received: 10.02.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 06.03.2020.

---

---

**Correspondance to:**

Milan Lacković

Bolnica za ginekologiju i akušerstvo

KBC »Dr Dragiša Mišović«, Beograd, Srbija

e-mail: lackovic011@gmail.com

---