BG Pulse Journal USA
ISSN:1947-2536 http://www.bgpulseusa.com/index.php/bg

АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИДА ЙЎЛДОШНИНГ ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ПРОФИЛИ: КОМПЛЕМЕНТ КАСКАДИ (C4d, C3, C5b-9) ВА АННЕКСИН A5 НИНГ ҚАЙТА ТАҚСИМЛАНИШИ

Мамадалиев Хасанхон Улуғбек ўғли

Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти, Фарғона, Ўзбекистон

Doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.23437642

Аннотация: Кириш. Антифосфолипид синдроми (АФС)да акушерлик асоратларининг ривожланиши фақат тромбоз билан чекланмайди. Антифосфолипид антитаналарнинг трофобласт ва эндотелий билан ўзаро таъсири комплемент каскадининг фаоллашуви, иммун яллиғланиш ва плацентар антикоагулянт ҳимоянинг функционал бузилишига олиб келиши мумкин. Шу сабабли йўлдош тўқимасида комплемент компонентлари ва аннексин A5 нинг иммуногистокимёвий хусусиятларини баҳолаш АФС патогенезини морфологик даражада очиб беришда муҳимдир.

Мақсад. АФС билан кечган ҳомиладорликларда йўлдош тўқимасида C4d, C3, C5b-9 ва аннексин A5 маркерларининг экспрессия хусусиятларини баҳолаш ҳамда комплемент воситасидаги шикастланиш билан антикоагулянт қалқон дисфункцияси ўртасидаги иммуноморфологик боғлиқликни аниқлаш.

Материал ва усуллар. Иммуногистокимёвий текширув учун АФС билан кечган ҳомиладорликлардан олинган йўлдош тўқималари танланди. C4d ва C5b-9 экспрессияси 25 та ҳолатда ярим миқдорий баҳоланди; C3 ва аннексин A5 бўйича экспрессия локализацияси, тарқалиши ва интенсивлиги таҳлил қилинди. Реакция DAB-хромоген билан визуализация қилинди. Бўялиш интенсивлиги 0–3+ шкалада, мусбат тузилмалар улуши ва мембраноз/цитоплазматик жойлашуви ҳисобга олинди.

Натижалар. C4d бўйича 25 ҳолатдан 22 тасида (88,0%) юқори, 3 тасида (12,0%) ўртача позитив экспрессия аниқланди. C5b-9 маркери 20 ҳолатда (80,0%) юқори, 3 ҳолатда (12,0%) ўртача ва 2 ҳолатда (8,0%) паст позитив реакция кўрсатди. C4d терминал ва иккиламчи сўрғичлар синцитиотрофобласти бўйлаб диффуз-чизиқли, C5b-9 эса трофобласт ва қон томир деворларида кучли мембраноз-цитоплазматик экспрессия билан намоён бўлди. C3 сўрғичлар базал мембранаси, трофобласт ва децидуал томирларда донадор ва чизиқли депозитлар кўринишида аниқланди. Аннексин A5 нинг умумий экспрессияси кучайган бўлса-да, синцитиотрофобласт апикал мембранасидаги узлуксиз реакция узуқ-узуқ тус олди ва оқсилнинг асосий қисми цитоплазмада тўпланди.

Хулоса. АФСда йўлдош иммунопатологияси комплементнинг классик йўлдан бошланган ва терминал C5b-9 комплексигача давом этган фаоллашуви билан бир вақтда аннексин A5 антикоагулянт қалқонининг функционал қайта тақсимланиши билан характерланади. C4d ва C5b-9 нинг юқори экспрессияси, C3 депозитлари ҳамда аннексин A5 нинг мембранадан цитоплазмага силжиши плацентар иммунотромботик шикастланишни комплекс баҳолаш учун истиқболли иммуноморфологик панелни ташкил этади.

Калит сўзлар: антифосфолипид синдроми; йўлдош; иммуногистокимё; C4d; C3; C5b-9; аннексин A5; комплемент; трофобласт; иммунотромбоз.

Кириш

Антифосфолипид синдроми артериал ва веноз тромбозлар ҳамда акушерлик асоратлари билан кечувчи аутоиммун ҳолат бўлиб, унинг замонавий таснифида акушерлик ва микроциркулятор фенотипларга алоҳида аҳамият берилган [1]. Акушерлик АФСда йўлдош патогенетик жараённинг асосий нишон тўқималаридан бири ҳисобланади. Бироқ плацентар шикастланишни фақат гиперкоагуляция ва тромбоз билан тушунтириш ҳозирги маълумотларга тўлиқ мос келмайди. Антифосфолипид антитаналар трофобласт инвазиясига, эндотелий фаолиятига, комплемент тизимига ва ҳужайра мембранасининг прокоагулянт хусусиятларига бир вақтда таъсир кўрсатиши мумкин [2–6].

Комплемент каскади АФСда иммун яллиғланиш билан тромбоз ўртасидаги муҳим боғловчи тизимдир. C4d классик ва лектин йўллари фаоллашувининг тўқимада узоқ сақланувчи «изи» ҳисобланади. C3 комплемент каскадининг марказий компоненти бўлиб, унинг C3b/C3d фрагментлари тўқимадаги амплификация ва опсонизация жараёнларини акс эттиради. C5b-9 мембранага ҳужум комплекси эса комплемент фаоллашувининг терминал босқичини ва ҳужайра мембранаси шикастланишини кўрсатади [3–6]. АФС ва аФЛ-мусбат ҳомиладорликларда йўлдошда C4d депозитларининг ортиши, плазмада ва тўқимада комплемент фаоллашув маҳсулотлари кўпайиши аввалги тадқиқотларда кўрсатилган [7–9].

Аннексин A5 йўлдош синцитиотрофобласти апикал юзасида анион фосфолипидларни қоплаб, коагуляция комплексларининг мембранага бирикишини чекловчи антикоагулянт тўр ҳосил қилади. АФСда анти-β2-гликопротеин I комплекси аннексин A5 қалқонининг тузилишини бузиши ва прокоагулянт юзани очиб бериши мумкин [10–12]. Шу боис аннексин A5 ни фақат умумий экспрессия интенсивлиги бўйича эмас, балки унинг мембраноз ва цитоплазматик тақсимланиши нуқтаи назаридан ҳам баҳолаш муҳим.

Тадқиқот мақсади — АФС билан кечган ҳомиладорликларда йўлдош тўқимасида C4d, C3, C5b-9 ва аннексин A5 маркерларининг иммуногистокимёвий профилини аниқлаш ва ушбу маркерларнинг плацентар иммунотромботик шикастланиш патогенезидаги ўрнини комплекс талқин қилиш.

МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Тадқиқот учун АФС билан асоратланган ҳомиладорликлардан олинган йўлдош тўқималари қўлланилди. Иммуногистокимёвий таҳлилда комплемент фаоллашувининг турли босқичларини акс эттирувчи C4d, C3 ва C5b-9, шунингдек, трофобластнинг антикоагулянт ҳимоясини тавсифловчи аннексин A5 маркерлари баҳоланди. C4d ва C5b-9 бўйича ярим миқдорий таҳлил 25 та ҳолатда ўтказилди.

Парафин блоклардан тайёрланган кесмаларда антиген-антитана реакцияси DAB-хромоген ёрдамида визуализация қилинди. Экспрессия интенсивлиги 0 — реакция йўқ, 1+ — кучсиз, 2+ — ўртача ва 3+ — кучли тарзда баҳоланди. Маркерларнинг тўқима бўйича тарқалиши, сўрғичлар синцитиотрофобласти, цитотрофобласт, сўрғич стромаси, қон томир эндотелийси, базал пластинка ва децидуал тузилмалардаги локализацияси қайд этилди. Аннексин A5 учун умумий интенсивликдан ташқари, апикал мембранадаги узлуксизлик ва цитоплазматик қайта тақсимланиш алоҳида ҳисобга олинди.

Аннексин A5 экспрессияси ярим миқдорий усулда мусбат ҳужайралар улуши ва бўялиш интенсивлиги асосида баҳоланди: 0 — бўялиш йўқ ёки <5%; 1+ — 5–25%; 2+ — 26–50%; 3+ — >50%. Интенсивлик ва тарқалиш балларининг кўпайтмаси 0–9 оралиғидаги

якуний кўрсаткич сифатида қабул қилиниб, 0–2 паст, 3–5 ўртача ва 6–9 юқори экспрессия деб баҳоланди.

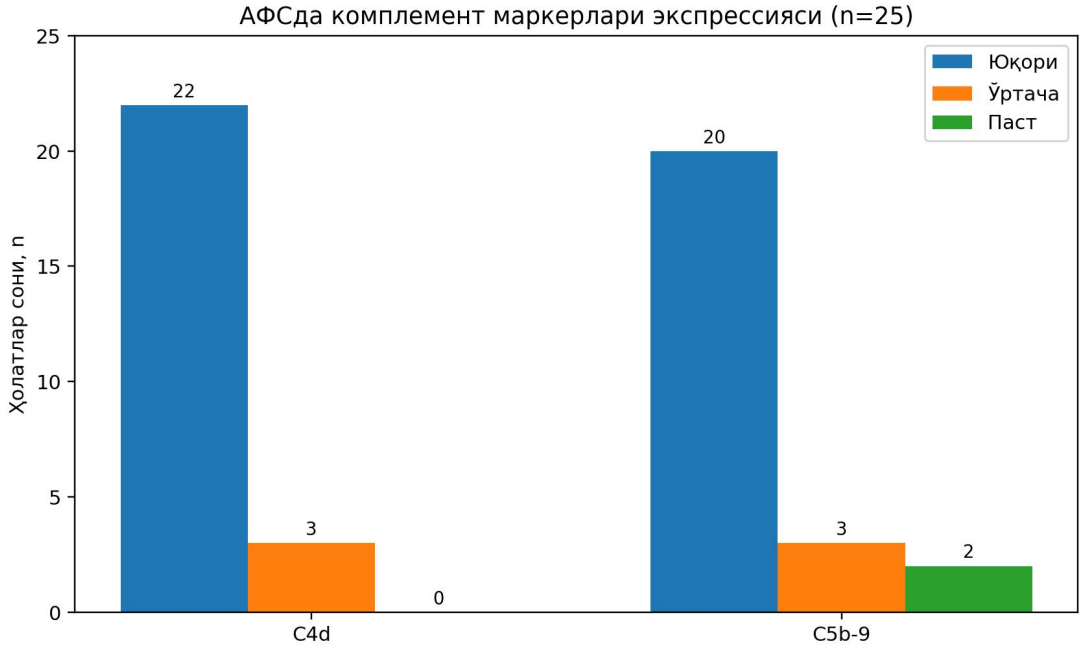
1-жадвал. АФСда йўлдош иммуногистокимёвий маркерларининг патогенетик ва морфологик тавсифи

Маркер	Патогенетик маъноси	Асосий локализация	АФСда аниқланган манзара
C4d	Классик/лектин комплемент йўлининг барқарор изи	Синцитиотрофобласт, децидуал томирлар	Диффуз-чизиқли кучли депозитлар; кўп ҳолатда юқори позитив экспрессия
C3	Комплемент амплификацияси ва опсонизация	Сўрғич базал мембранаси, трофобласт, децидуал томирлар	Донадор ва чизиқли C3b/C3d депозитлари
C5b-9	Терминал мембранага ҳужум комплекси	Трофобласт, базал мембрана, қон томир девори	Кучли мембраноз-цитоплазматик экспрессия; тўқима шикастланиши
Аннексин A5	Трофобласт антикоагулянт қалқони	Синцитиотрофобласт апикал мембранаси ва цитоплазма	Умумий экспрессия кучайган, аммо мембраноз узлуксизлик бузилган ва цитоплазматик қайта тақсимланиш устун

НАТИЖАЛАР

C4d маркерининг иммуногистокимёвий реакцияси АФС йўлдошларида асосан терминал ва иккиламчи сўрғичлар периметри бўйлаб кучли жигарранг чизиқли депозитлар кўринишида намоён бўлди. Айрим соҳаларда децидуал томир деворларида ҳам C4d чўкмалари қайд этилди. Баҳоланган 25 ҳолатнинг 22 тасида юқори позитив, 3 тасида ўртача позитив реакция аниқланди. Шундай қилиб, юқори экспрессия улуши 88,0% ни ташкил қилди.

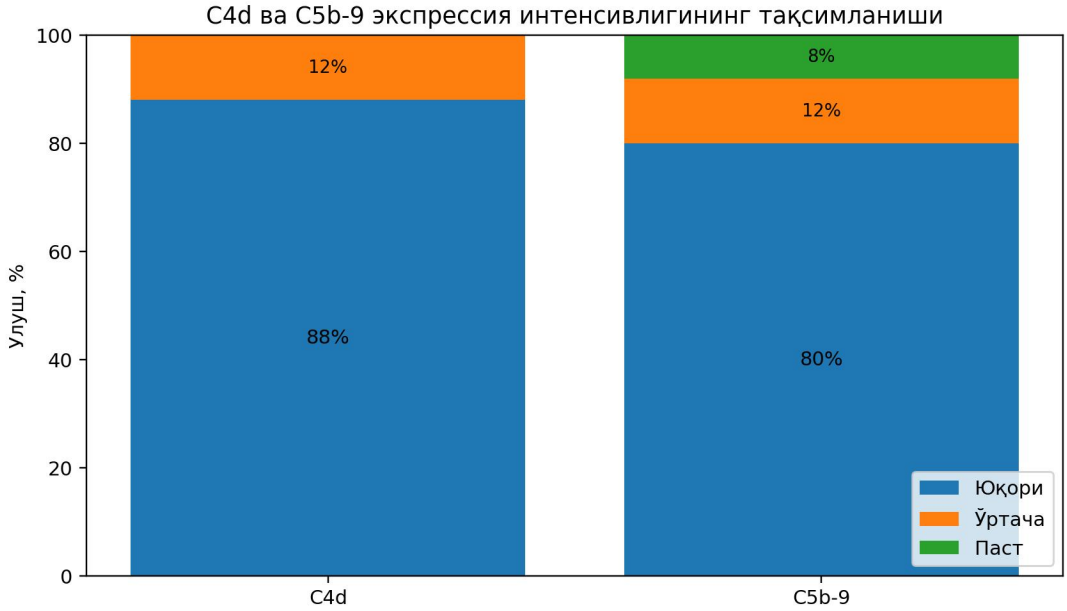
C5b-9 маркери трофобласт ва қон томир деворларида кучли экспрессия билан характерланди. Терминал сўрғичларда мембранага ҳужум комплекси жигарранг гомоген ёки донадор депозитлар шаклида кўринди. 25 ҳолатдан 20 тасида юқори позитив (80,0%), 3 тасида ўртача позитив (12,0%) ва 2 тасида паст позитив (8,0%) реакция кузатилди. C4d билан биргаликда C5b-9 нинг кучли экспрессияси комплемент каскади фақат бошланганини эмас, балки терминал босқичгача етганини кўрсатди.



1-расм. АФСда C4d ва C5b-9 маркерлари экспрессия даражасининг ҳолатлар сони бўйича тақсимланиши (n=25).

2-жадвал. C4d ва C5b-9 экспрессия интенсивлигининг тақсимланиши

Маркер	Юқори, n (%)	Ўртача, n (%)	Паст, n (%)	Жами
C4d	22 (88,0)	3 (12,0)	0 (0)	25
C5b-9	20 (80,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	25

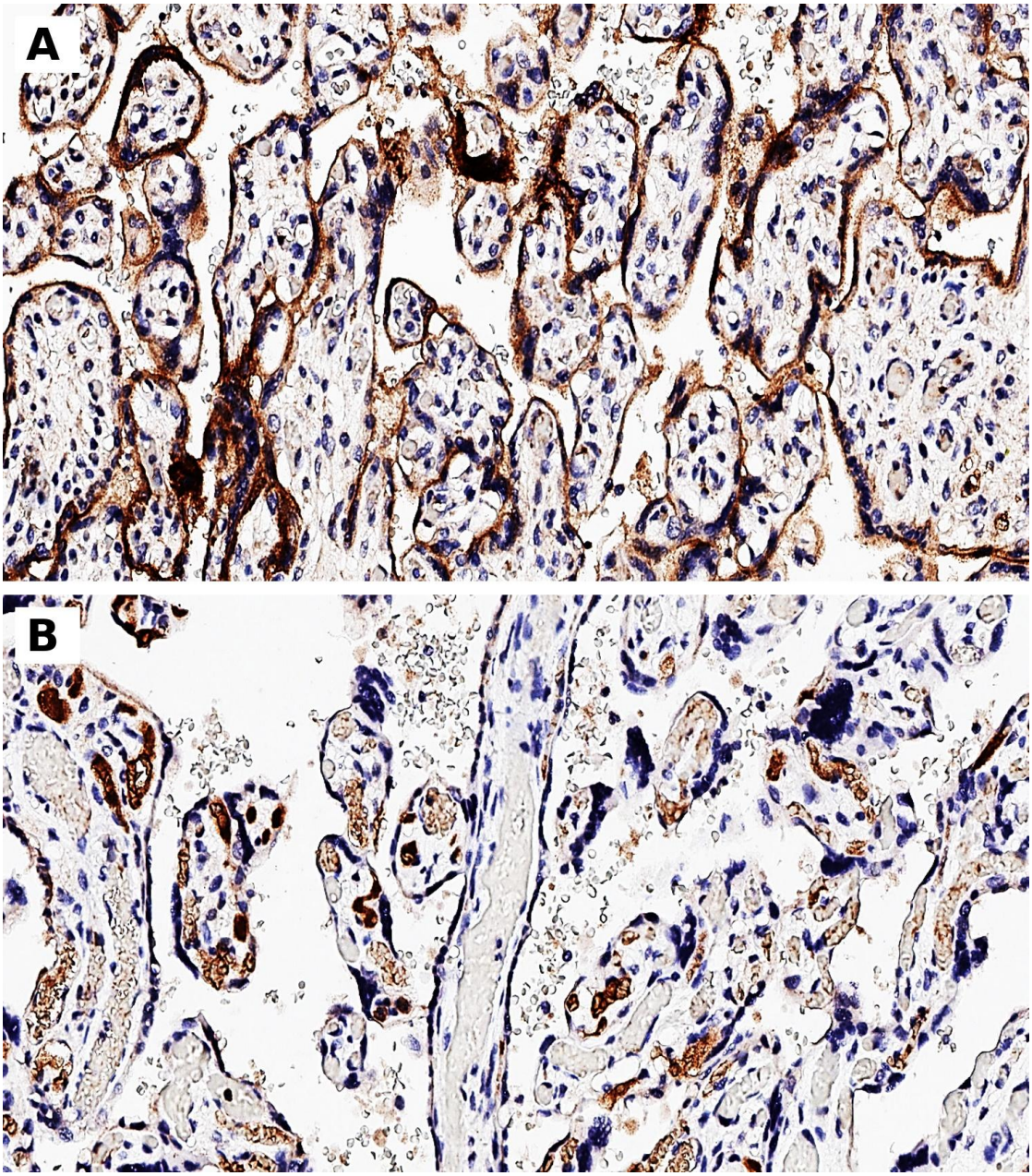


2-расм. C4d ва C5b-9 экспрессия интенсивлигининг фоизларда тақсимланиши.

C3 экспрессияси иккиламчи ва терминал сўрғичлар, трофобласт, базал мембрана ва децидуал қон томирларида кучли донадор ёки чизиқли депозитлар кўринишида аниқланди. Ушбу манзара C4d билан бошланган классик комплемент фаоллашувининг C3 даражасида кучайишини акс эттиради. C3 депозитлари кўп бўлган соҳаларда перивиллёз фибрин, сўрғичлар атрофида қалин фибриноид қатламлар ва васкуляр шикастланиш белгилари билан морфологик мослик кузатилди.

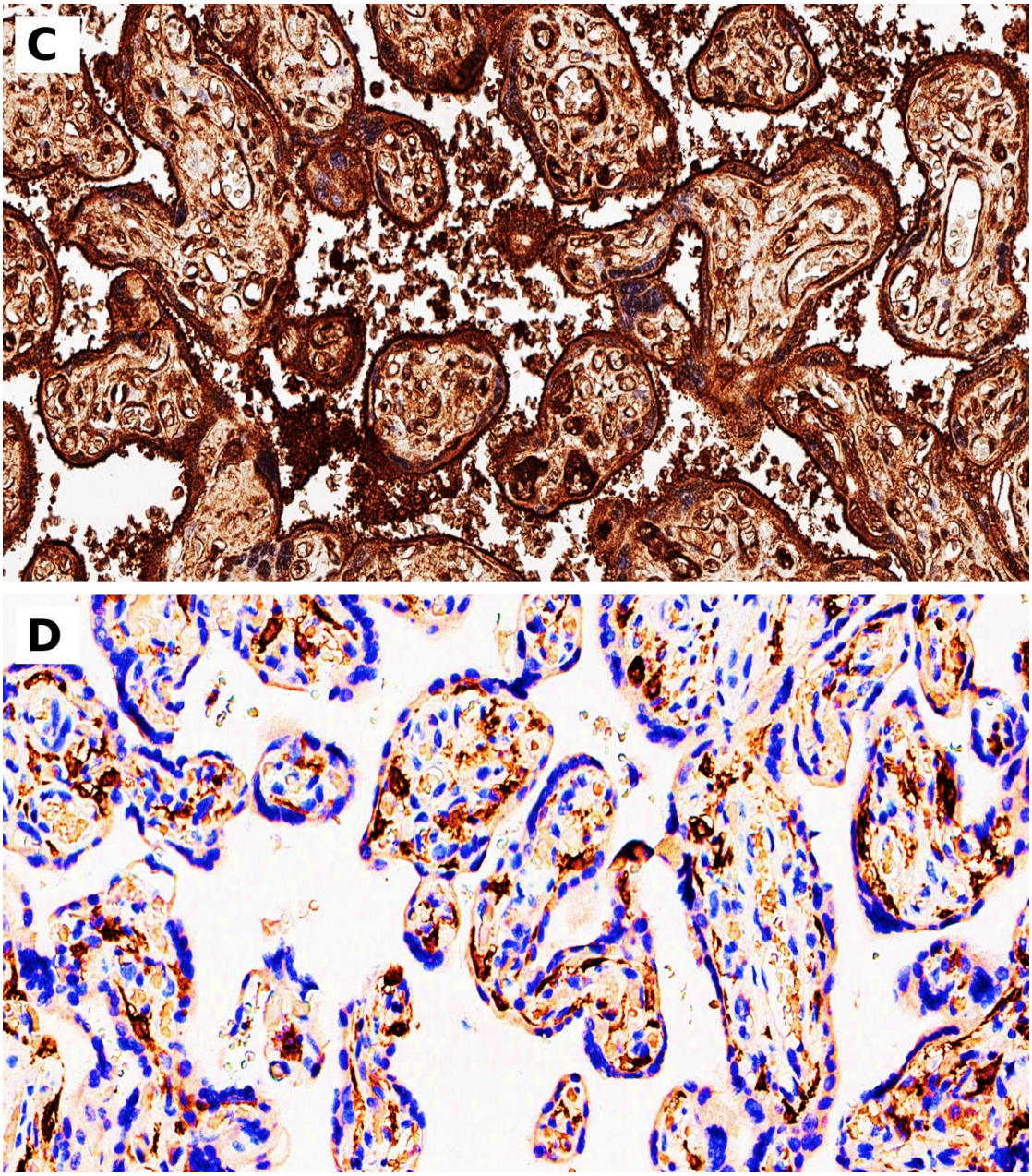
Аннексин A5 бўйича энг муҳим натижа фақат экспрессия интенсивлигининг ўзгариши эмас, балки оқсилнинг ҳужайра ичида қайта тақсимланиши бўлди. Назоратга хос физиологик манзарада аннексин A5 синцитиотрофобласт апикал мембранаси бўйлаб юпқа ва узлуксиз чизиқ сифатида тавсифланади. АФСда эса умумий бўялиш кўп ҳолларда 2+–3+ даражагача кучайган бўлса-да, мембраноз реакция узуқ-узуқ ва нотекис тус олди; бир вақтнинг ўзида цитоплазмада донадор ва кучли экспрессия ортди. Перинфаркт зоналарда реакция энг кучли, инфаркт марказида эса некроз туфайли сусайган ёки йўқолган эди. Бу топилма оқсил синтезининг компенсатор кучайишига қарамасдан, унинг функционал мембраноз антикоагулянт қалқон сифатидаги самарадорлиги пасайганини кўрсатади.

BG Pulse Journal USA
ISSN:1947-2536 http://www.bgpulseusa.com/index.php/bg
BG PULSE JOURNAL



3-расм. АФСда комплемент фаоллашувининг иммуногистокимёвий манзараси. А — C4d: терминал сўрғичлар синцитиотрофобласти бўйлаб кучли чизиқли депозитлар; В — C5b-9: терминал сўрғичлар трофобласти ва томир тузилмаларида кучли жигарранг экспрессия. DAB-хромоген, ×100. Муаллифнинг диссертация материалидан.

BG Pulse Journal USA
ISSN:1947-2536 http://www.bgpulseusa.com/index.php/bg
BG PULSE JOURNAL



4-расм. АФСда C3 ва аннексин A5 экспрессияси. C — C3: сўрғичлар ва базал мембраналарда массив донадор иммунокомплемент депозитлари; D — аннексин A5: терминал сўрғичлар периметрида нотекис мембраноз ва цитоплазматик экспрессия. DAB-хромоген, ×100. Муаллифнинг диссертация материалидан.

3-жадвал. Иммуногистокимёвий натижаларнинг патогенетик интеграцияси

Босқич	Маркер/манзара	Иммуноморфологик маъно	Кутиладиган морфологик оқибат
I. Иммун комплекс	аФЛ–β2GPI	Трофобласт юзасида иммун нишон шаклланиши	Комплемент классик йўлини фаоллаштириш

II. Эрта комплемент	C4d ↑	Комплемент фаоллашувининг барқарор тўқима изи	Трофобласт ва децидуал томир шикастланиши
III. Амплификация	C3 депозитлари	Опсонизация, яллиғланиш ва каскаднинг кучайиши	Перивиллёз фибрин, васкулопатия
IV. Терминал шикаст	C5b-9 ↑	Мембранага ҳужум комплекси ва эндотелий/трофобласт зарари	Микроангиопатия, фибриноид некроз, тромбоз
V. Антикоагулянт қалқон	Аннексин A5 мембраноз узлуксизлиги ↓, цитоплазматик экспрессия ↑	Функционал қалқон етишмовчилиги ва компенсатор синтез	Интервиллёз тромблар ва инфарктларга мойиллик

МУҲОКАМА

Тадқиқот натижалари АФСда йўлдош шикастланиши комплемент фаоллашуви ва маҳаллий прокоагулянт муҳитнинг бир вақтда шаклланиши билан кечишини кўрсатди. C4d юқори позитив экспрессиясининг 88,0% ҳолатда аниқланиши классик/лектин йўли фаоллашуви йўлдош тўқимасида барқарор из қолдиришини кўрсатади. Shamonki ва ҳаммуаллифлар аФЛ-мусбат беморлар йўлдошида комплемент депозитларининг ортиши плацентар шикастланиш билан боғлиқлигини кўрсатган [7]. Кейинги тадқиқотларда ҳам C4d нинг ҳомила-она чегарасида диффуз бўялиши SLE ва/ёки АФС билан кучли боғлиқ экани қайд этилган [8].

C5b-9 нинг 80,0% ҳолатда юқори экспрессияси ушбу жараённинг фақат C4 даражасида тўхтаб қолмасдан, терминал мембранага ҳужум комплекси ҳосил бўлишигача давом этганини кўрсатади. Экспериментал моделларда C5/C5a йўли нейтрофиллар жалб қилиниши, тўқима омили экспрессияси ва ҳомила шикастланишида ҳал қилувчи аҳамиятга эга экани кўрсатилган [4,5]. PROMISSE маълумотларида эрта ҳомиладорликда sC5b-9 ва Bb миқдорининг ошиши салбий акушерлик оқибатларини башорат қилган [13]. Бизнинг тўқимавий натижаларимиз ушбу системали маълумотларни иммуноморфологик даражада қўллаб-қувватлайди.

C3 депозитларининг трофобласт, сўрғич базал мембранаси ва децидуал томирларда аниқланиши комплемент амплификациясининг марказий босқичини акс эттиради. C3 ва C5 фаоллашувининг АФС билан боғлиқ тромбофилия учун зарурлиги экспериментал тадқиқотларда кўрсатилган [6]. Шу сабабли C4d–C3–C5b-9 кетма-кетлиги йўлдошдаги иммун шикастланишни «эрта из — амплификация — терминал мембраноз зарар» тарзида баҳолаш имконини беради.

Аннексин A5 бўйича олинган натижалар алоҳида аҳамиятга эга. Классик аннексин A5 гипотезасига кўра, синцитиотрофобласт юзасидаги кристалл тўр фосфатидилсеринни коагуляция комплексларидан беркитади. АФСда аФЛ ушбу тўрни бузиши мумкин [10–12]. Бизнинг материалда умумий аннексин A5 экспрессияси камайиш ўрнига кўп ҳолларда кучайган, аммо оқсилнинг функционал аҳамиятга эга апикал мембранадаги узлуксизлиги бузилиб, цитоплазматик тўпланиш ортган. Бу фарқ муҳим: иммуногистокимёвий маркерни

фақат «кўп/кам» принципида талқин қилиш нотўғри хулосага олиб келиши мумкин. АФСда аннексин А5 нинг умумий миқдорий кўпайиши ҳимоя кучайганини англатмайди; аксинча, мембраноз қалқоннинг фрагментацияси ва цитоплазматик компенсатор синтез бир вақтда кечиши мумкин.

Бу натижа илгариги функционал тадқиқотлар билан зид эмас. Rand ва ҳаммуаллифлар аФЛ таъсирида плацентар сўрғичлар юзасида функционал аннексин V миқдори камайиши ва антикоагулянт қалқон бузилишини кўрсатган [10,11]. Бизнинг иммуногистокимёвий манзара ушбу функционал дефицитнинг мумкин бўлган морфологик эквиваленти сифатида апикал мембрана реакциясининг узилиши ва оқсилнинг цитоплазмага қайта тақсимланишини кўрсатади. Демак, аннексин А5 учун асосий диагностик белги умумий экспрессия эмас, балки мембраноз/цитоплазматик нисбат ва локализация бўлиши мумкин.

C4d, C3, C5b-9 ва аннексин А5 натижаларини биргаликда баҳолаш АФСда йўлдош шикастланишининг иммуноморфологик моделини таклиф қилиш имконини беради: аФЛ–β2GPI комплексининг трофобласт юзасида шаклланиши → C4d билан акс этувчи классик комплемент фаоллашуви → C3 даражасида амплификация → C5b-9 орқали мембраноз шикастланиш → эндотелий ва трофобласт дисфункцияси → аннексин А5 қалқонининг функционал бузилиши → маҳаллий тромбоз, фибриноид некроз ва плацентар етишмовчилик. Ушбу модель диссертациянинг морфологик қисмида аниқланган интервиллёз тромблар, инфарктлар, децидуал васкулопатия ва фибриноид некроз билан патогенетик жиҳатдан мос келади.

Тадқиқотнинг кучли томони бир нечта комплемент босқичлари ва антикоагулянт мембраноз ҳимоя маркерини бир панелда морфологик талқин қилишдир. Чеклов сифатида C3 ва аннексин А5 бўйича назорат гуруҳига нисбатан тўлиқ миқдорий H-score/оптик зичлик маълумотлари ушбу бобда келтирилмаганини қайд этиш лозим; шу сабабли мақолада бу маркерлар учун асосий хулоса локализация ва ярим миқдорий паттернга асосланди. Кейинги босқичда барча маркерлар учун бир хил рақамли шкала ва назорат гуруҳи билан статистик таққослаш мақоланинг далил даражасини янада оширади.

ХУЛОСА

АФС билан кечган ҳомиладорликларда йўлдош тўқимасида комплемент каскадининг турли босқичлари бир вақтда фаоллашган иммуногистокимёвий фенотип аниқланди. C4d 88,0% ҳолатда, C5b-9 эса 80,0% ҳолатда юқори позитив экспрессия билан намоён бўлди. C3 трофобласт, сўрғич базал мембранаси ва децидуал томирларда массив депозитлар шаклида аниқланди.

Аннексин А5 нинг АФСдаги асосий хусусияти умумий экспрессиянинг ўзгаришидан кўра унинг тўқимавий қайта тақсимланиши бўлди: апикал мембранадаги узлуксиз антикоагулянт реакция фрагментацияланган, цитоплазматик экспрессия эса кучайган. Бу манзара аннексин А5 қалқонининг функционал етишмовчилиги ва компенсатор синтезнинг бир вақтда кечишини кўрсатади.

C4d–C3–C5b-9–аннексин А5 панелини комплекс баҳолаш АФСда йўлдошнинг иммунотромботик шикастланишини морфологик асослаш учун истиқболли ёндашув бўлиб, клиник-серологик маълумотлар билан биргаликда талқин қилинганда диагностик ахборотни ошириши мумкин.

АМАЛИЙ АҲАМИЯТИ

АФС ёки юқори хавфли антифосфолипид антитана профили мавжуд аёлларда туғруқдан кейин йўлдошни морфологик текширишга иммуногистокимёвий панелни қўшиш илмий ва клиник жиҳатдан мақсадга мувофиқ. C4d ва C5b-9 комплемент воситасидаги шикастланиш даражасини, C3 каскад амплификациясини, аннексин A5 эса антикоагулянт мембраноз қалқоннинг функционал ҳолатини баҳолашга ёрдам беради.

Аннексин A5 ни талқин қилишда фақат бўялиш интенсивлигини ҳисоблаш билан чекланмасдан, синцитиотрофобласт апикал мембранасидаги реакция узлуксизлиги ва цитоплазматик қайта тақсимланишни алоҳида қайд этиш тавсия этилади.

ДЕКЛАРАЦИЯЛАР

Этика қўмитаси: [баённома рақами ва санаси киритилади].

Молиялаштириш: [муаллиф томонидан аниқланади].

Манфаатлар тўқнашуви: [муаллиф декларацияси киритилади].

Муаллиф ҳиссаси: концепция, материал тўплаш, иммуногистокимёвий таҳлил, натижалар талқини ва қўлёзмани тайёрлаш — [муаллифлар кесимида тўлдирилади].

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Ann Rheum Dis. 2023;82(10):1258–1270. doi:10.1136/ard-2023-224609.
2. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. Nat Rev Rheumatol. 2011;7:330–339.
3. Salmon JE, Girardi G. The role of complement in the antiphospholipid syndrome. Curr Dir Autoimmun. 2004;7:133–148. doi:10.1159/000075690.
4. Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. J Clin Invest. 2003;112(11):1644–1654. doi:10.1172/JCI18817.
5. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. Nat Med. 2004;10(11):1222–1226. doi:10.1038/nm1121.
6. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, et al. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. Arthritis Rheum. 2005;52(7):2120–2124. doi:10.1002/art.21157.
7. Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, Baergen RN. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(2):167.e1–5. doi:10.1016/j.ajog.2006.10.879.
8. Cohen D, Buurma A, Goemaere NN, et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. J Pathol. 2011;225(4):502–511.
9. Scambi C, Ugolini S, Jokiranta TS, et al. Complement activation in the plasma and placentas of women with different subsets of antiphospholipid syndrome. Am J Reprod Immunol. 2019;82:e13185. doi:10.1111/aji.13185.

10. Rand JH, Wu XX, Andree HAM, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome — a possible thrombogenic mechanism. N Engl J Med. 1997;337(3):154–160. doi:10.1056/NEJM199707173370303.
11. Rand JH, Wu XX, Guller S, et al. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(4):918–923. doi:10.1016/S0002-9378(97)70294-1.
12. Rand JH. Antiphospholipid antibody-mediated disruption of the annexin-V antithrombotic shield: a thrombogenic mechanism for the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2000;15(2):107–111. doi:10.1006/jaut.2000.0410.
13. Kim MY, Guerra MM, Kaplowitz E, et al. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis. 2018;77:549–555.
14. Girardi G. Complement activation, a threat to pregnancy. Semin Immunopathol. 2018;40(1):103–111. doi:10.1007/s00281-017-0645-x.
15. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature. Autoimmun Rev. 2015;14:446–471.