



Rolul factorilor de mediu în declanșarea și evoluția sindromului antifosfolipidic

**Elena Ciobanu
Cătălina Croitoru**

1.5. ROLUL FACTORILOR DE MEDIU ÎN DECLANȘAREA ȘI EVOLUȚIA SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este indus de sistemul imunitar al organismului care produce anticorpi anormali numiți anticorpi antifosfolipidici. Acesta crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge în vasele sangvine, care generează probleme majore de sănătate, cum ar fi: tromboză venoasă profundă, accidente vasculare cerebrale, atacuri de cord. Nu este clar de ce sunt produși acești anticorpi anormali sau de ce multe persoane au anticorpi antifosfolipidici, dar nu dezvoltă cheaguri de sânge. Etiologia bolilor autoimune este multifactorială, fapt caracteristic și pentru sindromul antifosfolipidic. Se consideră că o combinație de factori genetici, hormonal și de mediu se face responsabilă de dezvoltarea sindromului. Gradul în care factorii genetici și cei de mediu influențează susceptibilitatea la bolile autoimune este slab definit.

Boala poate afecta persoane de toate vârstele, inclusiv copii și bebeluși, însă majoritatea oamenilor sunt diagnosticați cu SAFL între vârstele de 20 și 50 de ani. În cazul SAFL nu este definită predominanța rasială. Factorii de risc, uneori factori trigger în apariția sindromului antifosfolipidic, sunt genderul (se estimează că SAFL afectează de la trei până la cinci ori mai multe femei decât bărbați), tulburările sistemului imunitar (lupus eritematos, sindromul Sjogren), infecțiile (SIDA, hepatita C, boala Lyme), unele medicamente (hidralazina, fenitoina, amoxicilina) și istoricul familial de sindrom antifosfolipidic.

La fel, s-a evidențiat că una din cinci femei cu avorturi spontane recurente au SAFL, iar o treime din accidentele vasculare cerebrale care apar la persoanele cu vârsta sub 50 de ani se atestă SAFL [1].

Deși, cauza SAFL este neclară, cercetătorii cred că dieta, stilul de viață și genetica, pot avea impact asupra dezvoltării afecțiunii.

Factorii genetici

Etiologia SAFL este încă necunoscută, dar în mod similar cu alte boli autoimune [2-6], boala pare a fi legată de o interacțiune complexă între predispoziția genetică, stimulii antigenici și prezența autoanticorpilor specifici. Cercetările asupra geneticii SAFL sunt încă într-un stadiu incipient, dar se pare că genele care sunt moștenite de la părinți pot juca un rol important în dezvoltarea anticorpilor antifosfolipidici anormali. SAFL nu este transmis direct de la părinți la copii în același mod ca și alte

afecțiuni, cum ar fi hemofilia și anemia celulelor seceră. Dar, având un membru al familiei cu anticorpi antifosfolipidici, crește șansa ca sistemul imunitar să le producă. Studiile au arătat că unele persoane cu SAFL au o genă defectă care joacă un rol important în alte afecțiuni autoimune, cum ar fi lupusul. Acest lucru poate explica de ce unele persoane dezvoltă SAFL alături de o altă afecțiune a sistemului imunitar.

Rolul imunogeneticii la dezvoltarea SAFL a fost abordată în principal prin studii de familie și prin studii asupra populației privind regiunea *HLA* a genelor, dar datele recente au evidențiat rolul variațiilor care afectează genele *non-MHC* în SAFL [7, 8, 9]. Printre acestea, există și alte gene implicate în răspunsul imun, în afara regiunii *HLA*, apoi și gene care participă la procesele inflamatorii și hemostatice [10, 11].

Până în prezent, s-au făcut mai multe eforturi pentru a elucida mai bine fondul genetic al SAFL și diferite studii au demonstrat rolul posibil al variațiilor care afectează genele *non-MHC* în sensibilitatea SAFL. Unul dintre primii factori genetici de risc pentru SAFL găsit în afara regiunii *HLA* a fost un polimorfism pe gena $\beta 2GPI$. A fost relevată o asociere a polimorfismului $\beta 2GPI$ *Val/Leu247* cu SAFL [12], iar studiile funcționale au găsit o corelație între această variantă și producția de anticorpi anti- $\beta 2GPI$ [13], evidențele susținând ipoteza că $B2GPI$ ar putea lua parte la dezvoltarea SAFL.

Evenimentele trombotice reprezintă principala manifestare clinică a SAFL. Pacienții afectați de SAFL dețin un fenotip pro-coagulant datorită activării iregulare a trombocitelor, a celulelor endoteliale și a monocitelor în asociere cu suprimarea sistemelor anticoagulante fiziologice și fibrinolitice. Alte gene care ar putea avea un rol în etiologia SAFL includ genele implicate în răspunsul inflamator, cum ar fi receptorul *Toll-like 4* (*TLR4*) și receptorul *Toll-like 2* (*TLR2*) [14, 15], apoi și în aderența trombocitelor, cum ar fi subunitatea integrinei alfa 2 (*GP Ia*) și subunitatea integrinei beta 3 (*GP IIIa*) [16, 17] la pacienții care au suferit evenimente trombotice. Alte gene sunt cele implicate în cascada de coagulare, cum ar fi receptorul proteinei *C* (*PROCR*) și inhibitorul dependent de proteina *Z* (*ZPI*) [18, 19].

După cum s-a menționat mai sus, etiologia exactă a sindromului este încă necunoscută, dar eterogenitatea marcată a manifestărilor SAFL și a evoluției clinice se datorează probabil diferitor mecanisme constituite și modificărilor ce survin la diferite nivele [20].

Factori de mediu exogeni

La unele persoane SAFL poate fi declanșat de unul sau mai mulți factori exogeni. Printre aceștia se pot invoca infecțiile virale (ex. citomegalovirusul sau parvovirusul B19), infecțiile bacteriene (ex. *E. coli* sau *Leptospira*), anumite medicamente (ex. medicamente anti-epileptice, medicamentele pentru terapia de substituție hormonală, care conține estrogeni sau contraceptive orale). O altă teorie este că multe persoane cu anticorpi antifosfolipidici anormali pot dezvolta SAFL doar dacă se expun unor riscuri mai mari de trombogeneză.

Modul nesănătos de viață și factorii de risc exogen cresc riscul de trombogeneză, în special pe fondul unei alimentații nesănătoase, care determină valori crescute de colesterol, obezitate (s-a evidențiat o relație între creșterea indicelui de masă corporală și apariția trombozei), diabet zaharat; la aceasta concură și hipoactivitatea fizică, tabagismul; sarcină; imobilitatea (statul la pat sau în timpul unui zbor îndelungat cu avionul); intervențiile chirurgicale. Dar aceste circumstanțe nu explică de ce unii copii și adulți care nu au niciunul dintre factorii enumerați de risc pot dezvolta SAFL.

În unele cazuri, persoanele dețin anticorpi SAFL, dar nu au semne sau simptome ale sindromului antifosfolipidic. Aceste persoane sunt, de asemenea, expuse unui risc crescut de SAFL. În asemenea situații, simptomele SAFL (ex. trombogeneză) pot fi declanșate de fumat, repaus prelungit la pat, sarcina și perioada postpartum, de medicamentele contraceptive, terapia hormonală, cancer, boală renală [21, 22].

Microbiota intestinală rezidentă, împreună cu alți factori de mediu, cum ar fi starea nutrițională și stresul se pot implica crucial în homeostazia imună [23]. Au fost efectuate numeroase experimente pentru a înțelege dacă manipulările dietetice pot duce la pierderea autotoleranței. Au fost relevante efectele convingătoare ale conținutului scăzut de calorii zilnice, al proteinelor sau aportului de grăsimi asupra dezvoltării bolilor autoimune [24, 25]. În special, dietele care conțin ulei de in bogat în omega-3, ca sursă de grăsime, au demonstrat o reducere a nivelelor serice de anticorpi aCL și anti-dsDNA la șoarecii de laborator cu lupus indus experimental [24]. Compoziția acidului gras al membranei celulare poate fi influențată de fosfolipidele ingerate.

Modificările structurii și fluidității membranei, observate ca răspuns la grăsimile dietetice, ar putea duce la modularea activităților funcționale ale macrofagelor, celulelor dendritice sau limfocitelor T [26]. Un alt mecanism, atribuit efectelor imunomodulatoare ale omega-3, este reducerea sintezei de eicosanoide, care sunt un important mediator ce reglementează secreția de citokine și expresia genelor inflamatorii [27]. La șoarecii autoimuni și predispuși la tromboză, dieta cu restricție calorică a diminuat titrele de aCL și anti-dsDNA și a oferit protecție împotriva trombogenezii [28]. Mecanismele efectului protector al restricției calorice împotriva bolilor autoimune rămân discutabile, deși se pare că această privare poate infirma generarea de radicali liberi și răspunsuri inflamatorii [29].

Mai multe studii au subliniat o posibilă asociere a nivelelor serice scăzute de vitamina D cu starea de hipercoagulabilitate la pacienții cu SAFL. În plus, vitamina D poate inhiba expresia TF anti- β 2GPI stimulată în celulele endoteliale ale venei ombilicale umane [30]. Vitamina D singură, precum și în combinație cu heparina cu greutate moleculară mică (LMWH) poate exercita un efect antiinflamator asupra trofoblastelor [31]. Astfel, suplimentele cu vitamina D pot fi recomandate ca agent profilactic eficient în prevenirea complicațiilor trombotice și obstetricale legate de anticorpii antifosfolipidici [32].

Pe lângă beneficiile directe pentru gazdă, dieta poate exercita o influență indirectă prin modularea compoziției și funcției microbiotei comensale intestinale. Ingerarea probioticelor, de exemplu, este considerată benefică pentru modularea și/sau restaurarea microbiotei intestinale și este capabilă să modifice evoluția bolilor autoimune și SAFL. De exemplu, la șoarecii de laborator imunizați cu β 2GPI administrarea de produse lactate fermentate probiotice a produs scăderea titrelor serice de anti- β 2GPI și transferul de la răspunsul imun de tip Th2 spre Th1. În temeiul acestor observații a fost lansată ipoteza despre rolul bacteriilor comensale. Astfel, în studiul inițiat de Aguiar s-a constatat schimbarea specifică a compoziției microflorei intestinale la pacienții cu SAFL. În special, s-a făcut remarcată scăderea populației de bacterii aparținând genului *Bilophila* și creșterea excesivă a bacteriilor din genul *Slackia*. Mai mult, pozitivitatea IgG β 2GPI anti-domeniu la pacienții cu SAFL s-a corelat semnificativ cu abundența de *Slackia* spp. și proporția mai mică de

Butyricimonas producătoare de butirat. Scăderea butiratului generat de microbi, care are o activitate antiinflamatoare și imunomodulatoare, poate favoriza un răspuns proliferativ celular T mai robust împotriva β 2GPI [32].

Rezumăm: printre cei mai frecvenți factori de risc exogeni pentru tromboză în SAFL se impune fumatul, obezitatea, consumul de cafea, alcool și alimentele grase, inactivitatea fizică, intervențiile chirurgicale. Unii dintre acești factori, precum greutatea corporală crescută și stilul de viață sedentar, sunt modificabili și pot reduce riscul declanșării SAFL. De consemnat și faptul că fumatul, în asocieră cu munca fizică intensă, se pot implica drept factori trigger în dezvoltarea trombozei coronariene prin SAFL.

Factori stresogeni

În literatura de specialitate sunt aduse dovezi că factorii de stres psihologic pot amplifica inflamația în cazul bolilor autoimune. Deși nu există dovezi că stresul este principala cauză a acestor boli, totuși, foarte frecvent, un istoric de stres sever este atestat la pacienți înainte de manifestarea sau acutizarea bolii [33], în plus, boala însăși poate provoca stres psihologic, creând un cerc vicios. În ultimii ani s-a cercetat în detaliu rolul traumei psihice din copilăria timpurie, în special impactul privațiunii parentale (care poate fi asociată cu moartea unuia dintre părinți, separarea prelungită de mamă, creșterea în familiile rudelor îndepărtate) sau aflarea într-un orfelinat, stresantă fiind uneori chiar și nașterea fraților/surorilor. S-a constatat că privarea de părinți la o vârstă fragedă (în special sub vârsta de 3 ani) concură la formarea predispoziției pentru dezvoltarea bolilor cronice psihice și somatice (mai ales autoimune) la vârsta de adult. O serie de studii au demonstrat o creștere cu 100% a riscului de a dezvolta boli autoimune la adulții care au suferit 2 sau mai multe evenimente traumatice în copilărie. S-a dovedit, de asemenea, influența traumei psihice din mica copilărie asupra formării răspunsului la stres cu dezvoltarea tulburărilor depresive [33].

Stresul acționează asupra organismului uman prin sistemul hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Unele lucrări confirmă relația patogenetică a tulburărilor depresive cu disfuncția sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, dereglarea răspunsului imun și inflamația sistemică cronică, care conectează tulburările de spectru

anxio-depresiv cu bolile autoimune. În mod normal, ca răspuns la stresul acut, se activează sistemul hipotalamo-hipofizo-suprarenal, însoțit de supraproducția hormonilor de stres, inclusiv hormonul care eliberează corticotropina, hormonul adrenocorticotrop și cortizolul. Glucocorticoidul endogen, cortizolul, prin mecanismul de feedback blochează sinteza suplimentară de hormon adrenocorticotrop și hormon de eliberare a corticotropinei și, în concentrație fiziologică, are un efect imunomodulator – inhibă sinteza citokinelor pro-inflamatorii și crește sinteza celor antiinflamatoare, prevenind în continuare stimularea imună a sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal și îndeplinind astfel o funcție adaptativă. Stresul cronic, caracteristic provocării bolilor autoimune și depresiei, este însoțit de activarea prelungită a sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, ceea ce duce la o dereglare a mecanismului de feedback între hormonii produși de glandele suprarenale și sistemul hipotalamo-hipofizar și disfuncția sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Din punct de vedere clinic, aceste tulburări nu concură la adaptare și sunt asociate cu inflamația cronică, cu dezvoltarea durerii cronice, cu oboseala și afectarea cognitivă, cu anxietatea și tulburările depresive [33].

Modelul de stres afectiv în dezvoltarea tulburărilor anxio-depresive la pacienții cu boli autoimune sugerează că tipul de afectivitate este factorul care determină susceptibilitatea la stres și caracteristicile individuale de percepție a evenimentelor vieții. Studiile ce țin de domeniul psihopatologiei depresiei au identificat trei tipuri de afectivitate: anxioasă, melancolică și apatică [34]. S-a demonstrat că cel mai semnificativ factor de stres pentru afectivitatea anxioasă sunt evenimentele care distrug sau modifică cadrul de reglementare extern (de exemplu, toate tipurile de separare de cei dragi, schimbarea muncii sau a locului de reședință, alte cazuri de schimbare a familiei și a statutului social, adică toate situațiile care amenință stabilitatea). Pentru afectivitatea melancolică, factorii psiho-traumatici caracteristici sunt situațiile care duc la conflict psihologic intern (pierderea cuiva drag, trădarea, despărțirea de cineva drag). Pentru afectivitatea apatică, cele mai traumatizante sunt situațiile frustrante care exclud realizarea obiectivului stabilit, precum și situațiile ce implică monotonie fără schimbare, fără creștere socială sau de altă natură, precum și lipsa de atenție din partea celorlalți [33].

În contextul celor de mai sus, relevanța inflamației în SAFL și, în consecință, rolul stresului în patogeneza SAFL revin pe prim plan. Factorii de stres severi și pe termen lung, la rândul lor, pot provoca o cascadă de răspunsuri imune care duc la inflamație cronică autoimună, care inhibă neurogeneza și neuroplasticitatea și, ca urmare, duce la afectarea cognitivă [35]. Aceleași mecanisme imune sunt declanșate și în depresie, dezvăluind astfel o relație puternică între bolile autoimune, tulburările de spectru anxio-depresiv, stresul și afectarea cognitivă [33].

Recomandări pentru pacient în vederea adoptării unui stil sănătos de viață

În funcție de planul de tratament pentru sindromul antifosfolipidic, există pași suplimentari pe care o persoană diagnosticată cu sindrom antifosfolipidic îi poate face pentru a se proteja [36]. Dacă ia medicamente pentru fluidizarea sângelui, e important să evite rănirile și sângerările. Astfel, vor fi ocoliteevitate sporturile de contact sau alte activități care ar putea provoca vânătăi sau răniri, se va folosi o periuță de dinți moale și ață cerată, iar bărbieritul se va face cu un aparat de ras electric.

De asemenea, anumite alimente și medicamente pot interfera cu funcționarea diluanților de sânge. De exemplu, vitamina K poate reduce eficacitatea warfarinei, dar nu și a altor anticoagulante, de aceea e necesar ca pacientul să întrebe medicul dacă există alimente pe care nu are voie să le consume. E posibil să fie interzis consumul unor cantități mari de alimente bogate în vitamina K, cum ar fi avocado, broccoli, varza, varza de Bruxelles, năut etc. De asemenea, sucul de afine și alcoolul pot crește efectele warfarinei.

Anumite medicamente, vitamine și produse pe bază de plante pot interacționa la modul periculos cu warfarina, printre acestea numărându-se unele analgezice fără prescripție medicală, medicamente pentru răceală, remedii pentru stomac sau multivitamine, precum și produse cu usturoi, ginkgo biloba și ceai verde.

1. SAFL Foundation of America. Antiphospholipid Syndrome. <http://SAFLfa.org/SAFL/>
2. Teruel, M.; Alarcón-Riquelme, M.E. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. *J. Autoimmun.* 2016, *74*, 161–175.
3. Karami, J.; Aslani, S.; Jamshidi, A.; Garshasbi, M.; Mahmoudi, M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene* 2019, *702*, 8–16.
4. Yamamoto, K.; Okada, Y. Shared genetic factors and their causality in autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2019, *78*, 1449–1451.
5. Ramos, P.S.; Shedlock, A.M.; Langefeld, C.D. Genetics of autoimmune diseases: Insights from population genetics. *J. Hum. Genet.* 2015, *60*, 657–664.
6. Alarcón-Riquelme, M.E. Recent advances in the genetics of autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007, *1110*, 1–9.
7. Iuliano, A.; Galeazzi, M.; Sebastiani, G.D. Antiphospholipid syndrome's genetic and epigenetic aspects. *Autoimmun. Rev.* 2019, *18*, 102352.
8. Sebastiani, G.D.; Iuliano, A.; Cantarini, L.; Galeazzi, M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. *Autoimmun. Rev.* 2016, *15*, 433–439.
9. Ortiz-Fernández, L.; Sawalha, A.H. Genetics of Antiphospholipid Syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019, *21*, 65.
10. Sacharidou, A.; Shaul, P.W.; Mineo, C. New Insights in the Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2018, *44*, 475–482.
11. Castro-Marrero, J.; Balada, E.; Vilardell-Tarrés, M.; Ordi-Ros, J. Genetic risk factors of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haematol.* 2009, *147*, 289–296.
12. Lee, Y.H.; Choi, S.J.; Ji, J.D.; Song, G.G. Association between the valine/leucine247 polymorphism of β 2-glycoprotein I and susceptibility to anti-phospholipid syndrome: A meta-analysis. *Lupus* 2012, *21*, 865–871.

13. Yasuda, S.; Atsumi, T.; Matsuura, E.; Kaihara, K.; Yamamoto, D.; Ichikawa, K.; Koike, T. Significance of valine/leucine247 polymorphism of β 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: Increased reactivity of anti- β 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 β 2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, 212–218.
14. Pierangeli, S.S.; Vega-Ostertag, M.E.; Raschi, E.; Liu, X.; Romay-Penabad, Z.; De Micheli, V.; Galli, M.; Moia, M.; Tincani, A.; Borghi, M.O.; et al. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: In vivo studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66, 1327–1333.
15. Benhamou, Y.; Bellien, J.; Armengol, G.; Brakenhielm, E.; Adriouch, S.; Iacob, M.; Remy-Jouet, I.; Le Cam-Duchez, V.; Monteil, C.; Renet, S.; et al. Role of toll-like receptors 2 and 4 in mediating endothelial dysfunction and arterial remodeling in primary arterial antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014, 66, 3210–3220.
16. Jiménez, S.; Tàssies, D.; Espinosa, G.; García-Criado, Á.; Plaza, J.; Monteagudo, J.; Cervera, R.; Reverter, J.C. Double heterozygosity polymorphisms for platelet glycoproteins Ia/IIa and IIb/IIIa increases arterial thrombosis and arteriosclerosis in patients with the antiphospholipid syndrome or with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67, 835–840.
17. Yonal, I.; Hindilerden, F.; Hancer, V.S.; Artim-Esen, B.; Daglar, A.; Akadam, B.; Nalcaci, M.; Diz-Kucukkaya, R. The impact of platelet membrane glycoprotein Ib alpha and Ia/IIa polymorphisms on the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Thromb. Res.* 2012, 129, 486–491.
18. Plasín-Rodríguez, M.A.; Rodríguez-Pintó, I.; Patricio, P.; Monteagudo, J.; Cervera, R.; Reverter, J.C.; Espinosa, G.; Tàssies, D. The H1 haplotype of the endothelial protein C receptor protects against arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb. Res.* 2018, 169, 128–134.
19. Forastiero, R.R.; Martinuzzo, M.E.; Lu, L.; Broze, G.J. Autoimmune antiphospholipid antibodies impair the inhibition of activated factor X by protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor. *J. Thromb. Haemost.* 2003, 1, 1764–1770.

20. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Foddai SG, Rubini E, Roccatello D, Sciascia S, Menegatti E. Genetic Factors in Antiphospholipid Syndrome: Preliminary Experience with Whole Exome Sequencing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(24):9551. <https://doi.org/10.3390/ijms21249551>
21. Antiphospholipid Antibody Syndrome. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/antiphospholipid-antibody-syndrome>
22. Antiphospholipid syndrome. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5824/antiphospholipid-syndrome>
23. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* (2013) 72:299–309. doi: 10.1017/S0029665113001286
24. Reifen R, Blank M, Afek A, Kopilowiz Y, Sklan D, Gershwin ME, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids decrease anti-dsDNA and anti-cardiolipin antibodies production in idiotype induced mouse model of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. (1998) 7:192–7. doi: 10.1191/096120398678919985
25. Vojdani A. A potential link between environmental triggers and autoimmunity. *Autoimmune Dis.* (2014) 2014:437231. doi: 10.1155/2014/437231
26. Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, Delanoye A, Delacre M, Pot B, et al. Feeding our immune system: impact on metabolism. *Clin Dev Immunol.* (2008) 2008:639803. doi: 10.1155/2008/639803
27. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *IUBMB Life.* (2015) 67:659–67. doi: 10.1002/iub.1428
28. Mizutani H, Engelman RW, Kinjoh K, Kurata Y, Ikehara S, Matsuzawa Y, et al. Calorie restriction prevents the occlusive coronary vascular disease of autoimmune (NZW x BXSb)F1 mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1994) 91:4402–6. doi: 10.1073/pnas.91.10.4402
29. Anderson RM, Weindruch R. Metabolic reprogramming, caloric restriction and aging. *Trends Endocrinol Metab.* (2010) 21:134–41. doi: 10.1016/j.tem.2009.11.005
30. Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, Orbach H, Meroni PL, Tincani A, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the

anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis.* (2011) 70:145–50. doi: 10.1136/ard.2010.134817

31. Gysler SM, Mulla MJ, Stuhlman M, Sfakianaki AK, Paidas MJ, Stanwood NL, et al. Vitamin D reverses aPL-induced inflammation and LMWH-induced sFlt-1 release by human trophoblast. *Am J Reprod Immunol.* (2015) 73:242–50. doi: 10.1111/aji.12301

32. Martirosyan A, Aminov R, Manukyan G. Environmental Triggers of Autoreactive Responses: Induction of Antiphospholipid Antibody Formation. *Front Immunol.* 2019;10:1609. doi:10.3389/fimmu.2019.01609

33. Borisova A.B., Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Y., et al. Mental disorders and cognitive impairment in patients with antiphospholipid syndrome // *Terapevticheskii arkhiv.* - 2020. - Vol. 92. - N. 5. - P. 92-103. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000625

34. Rege S, Mackworth-Young C. Antiphospholipid antibodies as biomarkers in psychiatry: review of psychiatric manifestations in antiphospholipid syndrome. *Translate Develop Psychiatry.* 2015;3(1):25452. doi: 10.3402/tdp.v3.25452

35. Sadetski M, Tourinho Moretto ML, et al. Frequency of psychological alterations in primary antiphospholipid syndrome: preliminary study. *Lupus.* 2018;27(5):837-40. doi: 10.1177/0961203317751063

36. Antiphospholipid syndrome.
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/antiphospholipid-syndrome/symptoms-causes/syc-20355831>