

ԿՈՄՊԼԵՄԵՆՏԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԴԵՐԸ ԱԿՆԱՅԻՆ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՆԵՐԻ ԷԹԻՈՊԱԹՈԳԵՆԵԶՈՒՄ (ՏԵՍՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ)

Կամբուլյան Լ.Վ.

ԵՊԲՀ ակնաբուժության ամբիոն

Ստացված է՝ 13.09.2023, գրախոսված է՝ 10.10.2023, ընդունված է՝ 23.10.2023

Բանալի բառեր՝ կոմպլեմենտի համակարգ, C3, C4 ֆրակցիաներ, մակուլոդեգեներացիա, գլաուկոմա, ուլտրասոններ:

Կոմպլեմենտի համակարգը բնածին իմունային պատասխանի գործոններից է [1, 6, 8, 13, 20, 21, 24, 31]: Այն կազմված է մոտ 40 սպիտակուցներից, որոնք արյան մեջ շրջանառվում են որպես ինակտիվ նախալյութեր: Բախվելով բակտերիային մակերեսին դրանք սկսում են ակտիվանալ՝ հանգեցնելով ակտիվացած գործոնների կուտակման: Վերջիններից յուրաքանչյուրն ունի իր գործառույթը, օրինակ՝ C3a-ն և C5a-ն իրականացնում են բեմոտաքսիս և մասնակցում անաֆիլակտիկ ռեակցիաներին, C3b-ն՝ օպտնիզացիային, իսկ գլխավոր՝ թաղանթ գրոհող համալիրի միջոցով (MAC) քայքայվում են բակտերիաները, և ձևավորվում է անտիգեն սպեցիֆիկ իմունային պատասխանը [6, 8]:

Կա կոմպլեմենտի ակտիվացման 3 ուղի՝ դասական, այլընտրանքային և լեկտինային: Այս ուղիները տարբերվում են միայն թողարկիչ գործոնով և ակտիվացմամբ մինչև C5 կոնվերտազ, որից հետո ձևավորվում է թաղանթ գրոհող համալիրը [6, 8]: Դասական ուղու ակտիվացման ժամանակ կոմպլեմենտի C1 բաղադրիչը միանում է հակածին-հակամարմին կոմպլեքսին, որը պարտադիր պարունակում է IgG1, IgG3 կամ IgM, որն էլ հանգեցնում է C4-ի և C2-ի տրոհմանը և համապատասխանաբար C3 կոնվերտազի առաջացմանը՝ C4bC2b: Վերջինս էլ տրոհում է C3-ը C3a-ի և C3b-ի [4]: C3b-ն, միանալով C4bC2b-ին, ձևավորում է C5 կոնվերտազը, որը տրոհում է C5-ը C5a-ի և C5b-ի: Վերջինս էլ, իրեն կապելով C6,7,8,9-ին, ձևավորում է թաղանթ գրոհող կոմպլեքսը, որն էլ իրագործում է բակտերիաների քայքայումը և ձևավորում անտիգեն սպեցիֆիկ իմունային պատասխանը [4]: Լեկտինային ուղին ակտիվանում է, երբ մանոզ կապող լեկտինը (MBL) կապվում է բակտերիային մակերեսին առկա մանոզ պարունակող պոլիսախարիդներին և հանգեցնում մանոզով ասոցացված սերիային պրոտեազայի ակտիվացմանը, վերջինս էլ իր հերթին գործարկում է C4-ի և C2-ի տրոհումը: Մյուս մասն ընթանում է ինչպես դասական ուղու դեպքում [4]: Այլընտրանքային ուղին ակտիվանում է դանդաղ ինքնաակտիվացմամբ, C3-ի սպոնտան հիդրոլիզով: Հիդրոլիզացված C3-ը կապում է կոմպլեմենտի B ֆակտորը, որն էլ տրոհվում է կոմպլեմենտի D գործոնով և ձևավորում է C3(H2O)Bb-ն, որն էլ C3 կոնվերտազ է այլընտրանքային ուղու դեպքում [4]:

Կոմպլեմենտի համակարգն ունի իր ազդեցությունը զսպող, կոմպլեմենտը կարգավորող պրոտեիններ, որոնք կանխում են կոմպլեմենտի գերակտիվացմամբ պայմանավորված սեփական բջիջների վնասումը [4, 20]: Դրանք ապաակտիվացնում են C3 կոնվերտազան: Այդ պրոտեիններն են, օրինակ, կոմպլեմենտի H գործոնը, կոմպլեմենտի I գործոնը, C4 կապող պրոտեինը: Այլ օրինակ է C1 արգելակող գործոնը, որը հսկում է C1-ի քանակը արյան մեջ: Վերջինիս անբավարարության դեպքում C1-ի գերակտիվացումը հանգեցնում է ժառանգական անգիոայտուցի առաջացման [4]: Կոմպլեմենտի համակարգը ներառում է նաև կոմպլեմենտի ընկալիչներ, որոնք, կապվելով կոմպլեմենտի տարբեր սպիտակուցների հետ, իրագործում են տարաբնույթ գործառույթներ [11, 29]: Հայտնի են CR1, CR2, CR3, CR4, C3AR1, C5AR1, C5AR2 ընկալիչները: CR1 ընկալիչը, լինելով երիթրոցիտի մակերեսին, կապում է C3b-ն իմունային կոմպլեքսի կազմում և տեղափոխում դրանք դեպի փայծաղ ու լյարդ, ոչնչացնում դրանք: Այդ ընկալիչի անբավարարության դեպքում իմունային կոմպլեքսները կուտակվում են մազանոթներում և առաջացնում անթափոք: CR1 ընկալիչը առկա է նաև նեյտրոֆիլների և մոնոցիտների մակերեսին, նպաստում է ֆագոցիտոզին: CR2 ընկալիչը B լիմֆոցիտի մակերեսին է և կապվելով C3b-ին ակտիվացնում է B լիմֆոցիտը [16, 29]:

Աչքը իմունային արտոնյալ օրգան է [12]: Հայտնի

*** ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՅԵ**

Լ.Վ. Կամբուլյան

ԵՊԲՀ, ակնաբուժության ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ kambulyanlusine@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 77 83 93 00

Ե նաև, որ աչքը՝ որպես պաշտպանական մեխանիզմ, առաջային խցիկի հեղուկում պարունակում է կոմպլեմենտը կարգավորող պրոտեիններ [12, 26]: Կան նաև տվյալներ, որ արցունքի բաղադրության մեջ նորմայում պարունակվում են կոմպլեմենտի կոմպոնենտներ և կոմպլեմենտը կարգավորող գործոններ [32]: Աչքի մի շարք հիվանդությունների պայթոզները քննարկվում է կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման դերը, մասնավորապես տարիքային մակուլոդեգեներացիան, գլաուկոման, դիաբետիկ ռետինոպաթիան և իմունային ուլթիտները [3, 13]:

Հիմք ընդունելով և վերլուծելով համաշխարհային մասնագիտական գրականության տվյալները, որտեղ քննարկվում է կոմպլեմենտի համակարգի որոշակի գործոնների դերը ակնային տարբեր պայթուցիկների էթիոպաթոզներում, ենթադրվեց, որ այդ գործոնները կարող են նաև դեր ունենալ աուտոիմունային ուլթիտների պայթոզներում: Մեր հետազոտության նպատակն է իրականացնել կոմպլեմենտի համակարգի C3 և C4 ֆրակցիաների քանակական ուսումնասիրությունը արյան մեջ և աչքի առաջային խցիկի հեղուկում իմունային ուլթիտների դեպքում: Ստացված հետազոտությունների արդյունքները կիրառելի կլինեն որպես ուլթիտների հետագա բուժման կարևորագույն միջոց:

Վերլուծվել է համաշխարհային մասնագիտական գրականության մեջ առկա հետազոտությունները՝ պայմանավորված կոմպլեմենտի համակարգով և ակնային պայթուցիկներով: Վերջին շրջանում բավականին մեծ փոփոխություն կատարվեց՝ պայմանավորված տարիքային մակուլոդեգեներացիայի աշխարհագրական տեսակի բուժման նոր ուղղության բացահայտմամբ [4, 27]: Ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզվեց, որ կոմպլեմենտի համակարգն ընդգրկված է դրուզների բաղադրության մեջ և կոմպլեմենտի C3 և C5 ֆրակցիաները հայտնաբերվել են դրուզների հիստոպաթոլոգիական հետազոտության արդյունքում մակուլոդեգեներացիայով հիվանդների շրջանում: C3-ը ունի առանցքային դեր կոմպլեմենտի ակտիվացման բոլոր 3 ուղիներում. այն, տրոհվելով C3a-ի և C3b-ի, կատարում է հետևյալ գործառնությունները. C3a-ն քեմոատրակտանտ է, իսկ C3b-ն համալրում է C5 կոմպլեմենտի հանգեցնելով C5-ի տրոհմանը C5a-ի և C5b-ի: C5a-ն նույնպես խթանում է քեմոտաքսիսը, ինչպես նաև գործարկում է պիզմենտային էպիթելի միջոցով VEGF ֆակտորների արտադրումը, իսկ C5b-ն նպաստում է թաղանթ գրոհող համալիրի (MAC) ձևավորմանը, որը, կուտակվելով Բրուխի թա-

ղանթում և խորիոկապիլյարներում, հանգեցնում է խորիոիդալ Էնդոթելիալ բջիջների լիզիսին՝ հետագայում պիզմենտային էպիթելի ատրոֆիայի առաջացմամբ [27]: Կատարվում են հետազոտություններ՝ ուղղված C3-ի ինհիբիցիային (FILLY study), C5-ի ինհիբիցիային (GATHER1 study), կոմպլեմենտի D գործոնի ինհիբիցիային (MAHALO study) [10]: Ներդրվեց պեգեմենտացիայի դեղանյութը, որը 2023 թվականի փետրվարի 17-ին հաստատվեց ԱՅԿ-ի կողմից, լինելով C3-ի ինհիբիտոր, կապվում է C3-ի կամ C3b-ի հետ՝ խաթարելով կոմպլեմենտի համակարգի հետագա ակտիվացումը [27, 28]:

Ակնային մյուս պայթուցիկան, որի էթիոպաթոզներում քննարկվում է կոմպլեմենտի դերը, գլաուկոման է: Գլաուկոման տեսողական նյարդի պրոգրեսիվող հիվանդություն է, որի պայթոզները մինչև հիմա վերջնականապես պարզ չէ: Մկների վրա կատարվել են փորձարարական հետազոտություններ՝ կոմպլեմենտի դերը գլաուկոմայի պայթոզներում հասկանալու համար: Փորձարարական գլաուկոմայի մոդելը ստեղծվել է մկների իմունոլոգիայով տեսողական նյարդի հոմոգեն անտիգենով (ONA), որը հանգեցնում է գանգլիոնար բջիջների վնասման, առանց ներակնային ճնշման փոփոխության: Ուսումնասիրվել է գլաուկոմայի առաջացման դեպքում հակակոմպլեմենտար C5 գործոնի մոնոկլոնալ հակամարմնի դերը: Պարզվել է, որ այն մկները, որոնք ստացել են ինտրավիտրեալ հակակոմպլեմենտար C5 հակամարմինը, մինչ իմունոլոգիան ունեցել են թաղանթ գրոհող համալիրի (MAC) ինհիբիցիա և գանգլիոնար նյարդաթելերի վնասման կանխում [9, 25]: Գիտնականների մեկ այլ խումբ իրականացրել է հետևյալ հետազոտությունը. ուսումնասիրվել է մկների 3 խումբ՝ կոմպլեմենտի B գործոնից զուրկ, C3-ից զուրկ և վայրի տեսակներ: Բոլորին առաջային խցիկ ներարկվել է մազնեզիումի պրեպարատ՝ ներակնային ճնշումը բարձրացնելու նպատակով, և 3 խմբում էլ նկատվել է ճնշման բարձրացում: Ներարկման 35-րդ օրը վայրի տեսակների դեպքում գրանցվել են տեսողության զգալի նվազում և տեսողական նյարդի գանգլիոնար բջիջների վնասում [5]: Նման ևս մեկ հետազոտություն իրականացվել է Բետչերի և համահեղինակների կողմից: Ուսումնասիրվել են մկների աչքերը. մի աչքում հրահրել են ներակնային ճնշման բարձրացում, մինչդեռ մյուս աչքը ծառայել է որպես հսկիչ խումբ: Գնահատել են ցանցենու գանգլիոնար նյարդաթելիկների վիճակը: Հիպերտենզիա ինդուկցված աչքերում նկատվել են ներակնային ճնշման բարձրացում և նյարդաթելիկների վնասում, ինչպես նաև կոմպլեմենտի համակարգի

C3 գործոնի և թաղանթ գրոհող կոմպլեքսի ակտիվացում գանգիոնար նյարդաթելիկների շերտում (C3, $p=0,001$ և MAC, $p=0,02$) և ամբողջ ցանցաթաղանթի հյուսվածքում (C3, $p=0,002$ և MAC, $p=0,012$): Լեկտինային ուղու՝ մանոզա կապող սպիտակուցի ակտիվացում չի դիտվել ($p=0,40$) [2]: Հուբենսի և իր համախոհների կողմից կատարված հետազոտությունն ուղղված էր՝ հայտնաբերելու կոմպլեքսների համակարգի C3 գործոնի առկայության և գլաուկոմայի պրոգրեսիայի միջև առկա կապը: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել է 30 հիվանդ՝ 10 հիվանդ՝ պրոգրեսիվող առաջնային բացանկյուն գլաուկոմայով, 10 հիվանդ՝ ստաբիլ առաջնային բացանկյուն գլաուկոմայով և 10 հիվանդ՝ հսկիչ խումբ ձևավորված կատարակտի վիրահատությունից: Պրոգրեսիվ գնահատվել է այն գլաուկոման, որի տեսադաշտի փոփոխությունը $MD>1/$ տարեկան է, իսկ ստաբիլ՝ $MD<0.5/$ տարեկան: Քնահատվել է կոմպլեքսների համակարգի C3a/C3 հարաբերությունը: Ստացված տվյալները հետևյալն են՝ պրոգրեսիվող գլաուկոմայի խմբում և՛ արյան մեջ, և՛ առաջնային խցիկի հեղուկում այդ հարաբերությունը հավաստիորեն բարձր էր մյուս երկու խմբի համեմատ: Սա հիմք է տալիս ենթադրելու, որ կոմպլեքսների համակարգի ակտիվացումը նշանակություն ունի գլաուկոմայի պրոգրոսիվման հարցում: Այսպիսով, սա ևս մեկ ուղի կարող է լինել գլաուկոմայի պրոգրեսիվումը կանխելու համար [30]: Միրզաևի և նրա համախոհների կողմից իրականացված հետազոտության մեջ, որն իրականացվել է հետմահու 20 դոնորական աչքերի վրա, ում դեպքում դրվել են բացանկյուն գլաուկոմա ախտորոշումը, հետազոտվել են ապակենման մարմինը և ցանցաթաղանթի հյուսվածքը: Ուսումնասիրվել են C1q, C1s, C1r, C3, C4a, C4b, C5, C6, C7, C8a, C8b, C8g, C9 գործոնները, որոնք հսկիչ խմբի համեմատ շատ են եղել ապակենման մարմնում և ցանցաթաղանթի հյուսվածքում: Թաղանթ գրոհող կոմպլեքսն ընկճող սպիտակուցները՝ վիրոնեկտինը և կլաստերինը, ևս շատ են եղել գլաուկոմայով աչքերի հյուսվածքներում ($P<0.05$) [18]: 2016 թվականին կատարված հետազոտության մեջ խոսվում էր կոմպլեքսների համակարգի դասական ուղու՝ որպես գլաուկոմայի կանխարգելման ուղու, ճնշման մասին: Մասնավորապես նկարագրվում է կոմպլեքսների C1-ի դերը նյարդաթելիկների կորստի և ատրոֆիայի զարգացման մեջ գլաուկոմայի դեպքում: Մկների վրա իրականացված կամ գենետիկորեն, կամ դեղորայքային C1 ինհիբիցիան նպաստում է նյարդաթելիկների վնասման կանխարգելմանը [33]:

Մյուս ակնային պաթոլոգիան, որի պաթոգենեզում

ևս քննարկվում է կոմպլեքսների համակարգի դերը, դիաբետիկ ռետինոպաթիան է: Կատարվել են հետազոտություններ՝ հայտնաբերելու դիաբետիկ ռետինոպաթիայի և կոմպլեքսների համակարգի դիսբեզոլյացիայի միջև առկա կապը: Մուրամատուն և համահեղինակները հայտնաբերել են C5a-ի ակտիվացում ապակենման մարմնում [22], իսկ Մանուհարան և համահեղինակները C9-ի և D գործոնի քանակի շատացում ապակենման մարմնում [19]: 2 հետազոտություններն էլ սահմանափակ են քիչ հիվանդներ ընդգրկված լինելու պատճառով: Մանուհարան և համահեղինակների կողմից կատարված հետազոտության ընթացքում ուսումնասիրվել է պրոլիֆերատիվ դիաբետիկ ռետինոպաթիայով հիվանդների արյան մեջ և ապակենման մարմնում կոմպլեքսների համակարգի 16 գործոնների և ալբումինի քանակը և համեմատվել այն հսկիչ խմբի տվյալների հետ: Առաջին խմբում ընդգրկված է 39 հիվանդ, որոնց տրակցիոն շերտազատում ախտորոշմամբ իրականացվել է վիրոնեկտոմիա, իսկ հսկիչ խումբը ձևավորվել է էպիռետինալ թաղանթ կամ մակուլյար անցք ախտորոշմամբ վիրահատվող 29 հիվանդներից: Ապակենման մարմնում կոմպլեքսների բոլոր 16 գործոնները և ալբումինը շատ են եղել հսկիչ խմբի համեմատ ($P<0,001$): Արյան մեջ բարձր են եղել C2 ($P=0,048$), Ba ($P<0,001$), C5 ($P=0,045$), D ($P=0,05$) մակարդակները հսկիչ խմբի համեմատ, մինչդեռ հսկիչ խմբի դեպքում ալբումինի քանակն է գերազանցել ($P=0,045$) [23]: Հեղինակների կողմից քննարկվում է այն վարկածը, որ կոմպլեքսների համակարգը այս դեպքում ակտիվանում է տեղային: Հաշվի առնելով նաև, այն փաստը, որ դիաբետիկ նեֆրոպաթիաների դեպքում կծիկների վնասումը կատարվում է MAC-ով ինդուցված [7], հեղինակները ենթադրում են, որ ակնային անգիոպաթիաների հիմքում ևս կարող է լինել նույն մեխանիզմը [23]:

Կան կատարված հետազոտություններ նաև ուլտրասոնիկ վերաբերյալ, հիմնականում փորձարարական աուտոփունային ուլտրասոնիկ մոդելների վրա: Միևնույն հետազոտական խմբի կողմից իրականացվել են 2 հետազոտություններ: Առաջին հետազոտության մեջ ուսումնասիրվել է կոմպլեքսների դերը փորձարարական առաջային աուտոփունային ուլտրասոնիկ պաթոգենեզում: Հետազոտության ընթացքում ձևավորվել է 2 խումբ՝ կոմպլեքսն ունեցող և կոմպլեքսներից զուրկ առնետներ: Հայտնաբերվել է կապ կոմպլեքսների, հատկապես Ic3b կոմպոնենտի ակտիվության և փորձարարական առաջային աուտոփունային ուլտրասոնիկ ինտենսիվության

միջև: Կոմպլեմենտի ակտիվացմանը հաջորդում է ցիտոկինների, քեմոկինների և ադիեզիվ մոլեկուլների էքսպրեսիան ավելի բարձր կոնցենտրացիայով կոմպլեմենտ ունեցողների շրջանում կոմպլեմենտից զուրկ առանձնյակների համեմատ: Երկրորդ հետազոտության մեջ քննարկվում է կոմպլեմենտը կարգավորող պրոտեինների դերը փորձարարական առաջային աուտոիմունային ուլթիտների ռեգրեսիայի հարցում: Ցույց է տրված ֆունկցիոնալ ակտիվ պրոտեինների պաշտպանական դերը ակնային հյուսվածքի համար [14, 15]:

2018 թվականին իրականացվել է հետազոտություն փորձարարական աուտոիմունային ուլթիտների պաթոգենեզում՝ թաղանթ գրոհող կոմպլեքսի դերը հասկանալու համար: Ենթադրվում է, որ թաղանթ գրոհող կոմպլեքսը, կուտակվելով ցանցենու հյուսվածքում, հանգեցնում է բջջաթաղանթում միկրոանցքերի առաջացմանը, NLRP3 իմֆլամմոսոմի ակտիվացմանը և հետագայում IL-1b-ի արտադրմանը: Առնետների դեպքում հրահրել են փորձարարական աուտոիմունային ուլթիտ: Հետազոտվել է առնետների 2 խումբ: Թաղանթ գրոհող կոմպլեքսի առաջացման համար առանցքային է եղել C9-ի միացումը C5b-8 կոմպլեքսին: CD59-ը կոմպլեմենտի համակարգը կարգավորող պրոտեին է, որը խաթարում է C9-ի միացումը C5b-8 կոմպլեքսին: CD59-ի միջոցով C9-ից զուրկ առնետների խումբ են ձևավորել: Այսպիսով, առնետների այս խումբը զրկվել է թաղանթ գրոհող կոմպլեքս ձևավորելու հնարավորությունից: Ուսումնասիրվել է ռետինալ հյուսվածքում թաղանթ գրոհող կոմպլեքսների դեպոզիցիան: Փորձարարական աուտոիմունային

ուլթիտով առնետների դեպքում հայտնաբերվել է 70%-ով ավելի բարձր դեպոզիցիա հսկիչ խմբի համեմատ: Իսկ C9-ից զուրկ առնետների խմբում դեպոզիցիա չի եղել ընդհանրապես: Ենթադրվում է, որ թաղանթ գրոհող կոմպլեքսը հանգեցնում է ռետինալ բջջաթաղանթում միկրոանցքերի առաջացմանը և կալցիումի իոնների ներթափանցմանը բջջի մեջ, հետագայում էլ NLRP3 իմֆլամմոսոմի ակտիվացմանը և հետագայում IL-1b-ի արտադրմանը: Այսպիսով, փորձարարական աուտոիմունային ուլթիտով առնետների դեպքում 200%-ով դիտվել է NLRP3 սպիտակուցի շատացում, միևնույն C9-ից զուրկ առնետների խմբում NLRP3 սպիտակուցի շատացումը եղել է ընդամենը 8%-ով: Նույն կապը նկատվել է նաև IL-1b-ի դեպքում: Կատարվել են նաև կոմպլեմենտի համակարգը կարգավորող պրոտեինի՝ CD59-ի ինտրավիտրեալ ներարկումներ, որն էլ հանգեցրել է թաղանթ գրոհող կոմպլեքսի ընկճմանը, ինչպես նաև NLRP3-ի և IL-1b-ի ինհիբիցիային: Այսպիսով, սա կարող է դառնալ ուլթիտների բուժման նոր ուղի [17]:

Եզրակացություն

Այսպիսով, ամփոփելով տարբեր հեղինակների կողմից կատարված հետազոտություններից ստացված արդյունքները՝ եզրակացնում ենք, որ կոմպլեմենտի համակարգը իր ուրույն դերն ունի ակնային տարբեր պաթոլոգիաների պաթոգենեզում: Կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման բացահայտումը աուտոիմունային ուլթիտների պաթոգենեզում որպես տեղային ակնային իմունիտետի նոր ուղղություն հնարավորություն կընձեռնի թիրախային բուժման սխեմաներ մշակելու համար:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Atkinson J.P., Frank M.M. Complement. In: Parker CW (ed) Clinical immunology, 1980, Saunders, Philadelphia, pp 219-271
- Becker S., S. Reinehr, H.B. Dick, S.C. Joachi. Complement activation after induction of ocular hypertension in an animal model. Ophthalmologie: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 2015, 112, pp. 41-48
- Bora N.S., Jha P. & Bora P.S. The role of complement in ocular pathology. Seminars in immunopathology, 2008, 30, 85-95
- Boyer D.S., Schmidt-Erfurth U., van Lookeren Campagne M., Henry E.C., Brittain C. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. Retina, 2017 May;37(5):819-835. doi: 10.1097/IAE.0000000000001392. PMID: 27902638; PMCID: PMC5424580
- Cindy Hoppe, Yinjie Guo, Maleeka Shrestha, Bhupender Verma, Kip Monnor, Meredith S. Gregory-Ksander Targeting the alternative complement pathway as a neuroprotective therapy in glaucoma and optic nerve injury. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2022;63(7):1609-A0432
- Daniel Ricklin, Andreas Barratt-Due, Tom Eirik Mollnes Complement in clinical medicine: Clinical trials, case reports and therapy monitoring, Molecular Immunology, V. 89, 2017, pp 10-21, ISSN 0161-5890,https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.05.013
- Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy. Nat. Rev. Nephrol., 2017;13:311-318
- Frank M.M., Fries L.F. The role of complement in inflammation and phagocytosis. Immunol Today, 1991, 12:322-326 [PubMed]
- Gassel C.J., Reinehr S., Gomes S.C., Dick H.B., Joachim S.C. Preservation of optic nerve structure by complement inhibition in experimental glaucoma. Cell Tissue Res., 2020 Nov;382(2):293-306 doi: 10.1007/s00441-020-03240-7. Epub 2020 Jul 17. Erratum in: Cell Tissue Res. 2021 Oct;386(1):205. PMID: 32676862; PMCID: PMC8285355
- Halawa O.A., Lin J.B., Miller J.W., Vavvas D.G. A review of completed and ongoing complement inhibitor trials for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. J. Clin. Med., 2021;10(12):2580. doi:10.3390/jcm10122580 Crossref, Medline, Google Scholar
- Holers V.M. Complement and its receptors: new insights into human disease. Annual Review of Immunology, 29 January 2014, 32: 433-59. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120154. PMID 24499275
- Immunology of the eye. Jerry Y. Niederkorn, Ann J. Ligocki, 2016
- Jha P., Bora P.S., Bora N.S. The role of complement system in ocular

- diseases including uveitis and macular degeneration. *Mol. Immunol.*, 2007, 44(16):3901–3908 [PMC free article] [PubMed]
14. Jha P., Sohn J.H., Xu Q., Nishihori H., Wang Y., Nishihori S., Manickam B., Kaplan H.J., Bora P.S., Bora N.S. The complement system plays a critical role in the development of experimental autoimmune anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2006 Mar;47(3):1030-8. doi: 10.1167/iovs.05-1062. PMID: 16505038; PMCID: PMC1975680
 15. Jha P., Sohn J.H., Xu Q., Wang Y., Kaplan H.J., Bora P.S., Bora N.S. Suppression of complement regulatory proteins (CRPs) exacerbates experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU). *J. Immunol.*, 2006 Jun 15;176(12):7221-31. doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7221. PMID: 16751365
 16. Khera R., Das N. Complement Receptor 1: disease associations and therapeutic implications. *Mol. Immunol.*, 2009 Feb;46(5):761-72. doi: 10.1016/j.molimm.2008.09.026. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19004497; PMCID: PMC7125513
 17. Kumar B., Cashman S.M., Kumar-Singh R. Complement-Mediated Activation of the NLRP3 Inflammasome and Its Inhibition by AAV-Mediated Delivery of CD59 in a Model of Uveitis. *Mol. Ther.*, 2018 Jun 6;26(6):1568-1580. doi: 10.1016/j.jmthe.2018.03.012. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29678656; PMCID: PMC5986727
 18. Mirzaei, M.V.B. Gupta, J.M. Chick, T.M. Greco, Y.Wu, N. Chitranshi, R.V. Wall, E. Hone, L. Deng, Y. Dheer, M. Abbasi, M. Rezaeian, N. Braidy, Y. You, G.H. Salekdeh, P.A. Haynes, M.P. Molloy, R. Martins, I.M. Cristea, S.P. Gygi, S.L. Graham, V.K. Gupta Age-related neurodegenerative disease associated pathways identified in retinal and vitreous proteome from human glaucoma eyes. *Sci. Rep.*, 2017, 7, p. 12685
 19. Manoharan N., Patnaik J.L., Olson J.L. Increased complement levels in human vitreous aspirates of proliferative diabetic retinopathy and retinal detachment eyes. *Retina*, 2018;39:2212–2218
 20. Morgan B.P., Harris C.L. The complement system. In: Morgan BP, Harris CL (eds) *Complement regulatory proteins*. Academic, 1999, San Diego, pp 1–13
 21. Muller-Eberhard H.J. Molecular organization and function of the complement system. *Annu. Rev. Biochem.*, 1988, 57:321–347 [PubMed]
 22. Muramatsu D., Wakabayashi Y., Usui Y., Okunuki Y., Kezuka T., Goto H. Correlation of complement fragment C5a with inflammatory cytokines in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2013;251:15–17
 23. Mandava, N.V. Tirado-Gonzalez, M.D. Geiger, J.L. Patnaik, A. Frazer-Abel, A.M. Lynch, N. Mandava, A.G. Palestine, V.M. Holers, B.D. Wagner, I. Sanchez-Santos, D. Meizner, H. Quiroz-Mercado, J.M. Smith Complement activation in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 61, 2020, p. 39
 24. Reid KBM Activation and control of the complement system. *Essays Biochem.*, 1986;22:27–68 [PubMed]
 25. Reinehr S., Gomes S.C., Gassel C.J., Asaad M.A., Stute G., Schargus M., Dick H.B., Joachim S.C. Intravitreal Therapy Against the Complement Factor C5 Prevents Retinal Degeneration in an Experimental Autoimmune Glaucoma Model. *Front Pharmacol.*, 2019 Dec 2;10:1381. doi: 10.3389/fphar.2019.01381. PMID: 31849650; PMCID: PMC6901014
 26. Sohn J.H., Kaplan H.J., Suk H.J., Bora P.S., Bora N.S. Chronic low level complement activation within the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000, 41(11):3492–3502 [PMC free article] [PubMed]
 27. Sophie J. Bakri, MD, MBA, Meryem Bektas, MBA, PhD, Darcie Sharp, PhD, Roger Luo, PhD, Sujata P. Sarda, PhD, Shahnaz Khan, MPH Geographic atrophy: Mechanism of disease, pathophysiology, and role of the complement system *J. Manag. Care Spec. Pharm.*, 2023 May;29(5-a Suppl):S2-S11. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.5-a.s2>
 28. SYFOVRE PI. SYFOVRE™ (pegcetacoplan) injection, for intravitreal use. Apellis Pharmaceuticals, Inc.; February 2023, Accessed February 24, 2023. https://pi.apellis.com/files/PI_SYFOVRE.pdf Google Scholar
 29. Verschoor A., Kemper C., Köhl J. “Complement Receptors”, 15 September 2017, eLS: 1–17. doi:10.1002/9780470015902.a0000512.pub3. ISBN 9780470015902
 30. W.H.G. Hubens, H.J.M. Beckers, T.G.M.F. Gorgels, C.A.B. Webers. Increased ratios of complement factors C3a to C3 in aqueous humor and serum mark glaucoma progression. *Experimental Eye Research*, V. 204, 2021, 108460, ISSN 0014-4835, <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108460>
 31. Wang H., Liu M. Complement C4, Infections, and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.*, 2021;12:694928. Published 2021 Jul 14. doi:10.3389/fimmu.2021.694928
 32. Willcox M.D., Morris C.A., Thakur A., Sack R.A., Wickson J., Boey W. Complement and complement regulatory proteins in human tears. 1997. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 38(1):1–8 [PubMed]
 33. Williams, P.A. et al. Inhibition of the classical pathway of the complement cascade prevents early dendritic and synaptic degeneration in glaucoma. *Mol. Neurodegener.*, 2016, 11, 26

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ГЛАЗНЫХ ПАТОЛОГИЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Камбулян Л.В.

ЕГМУ, кафедра офтальмологии

Ключевые слова: система комплемента, фракции C3, C4, дегенерация желтого пятна, глаукома, увеит.

Система комплемента уже давно признан важнейшим компонентом врожденной иммунной системы. Он содержит белки, которые играют центральную роль в процессе защиты от инфекции и в модуляции антигенспецифических иммунных и воспалительных реакций. Система комплемента может быть активирована тремя протеолитическими каскадами, а именно классическим, альтернативным и лектиновым путями. Активация компонентов комплемента всеми тремя путями приводит к образованию мембраноатакующего комплекса (МАК).

Существуют исследования об участии системы комплемента при различных глазных патологиях, таких как дегенерация желтого пятна, глаукома, диабетическая ретинопатия и аутоиммунный увеит.

Нарушение регуляции каскада комплемента стало ключевым фактором патофизиологии возрастной макулярной дегенерации, и произошла революция в лечении географического типа. Препарат Пегцетагоплан, одобренный FDA 17 февраля 2023 года, представляет собой ингибитор C3, который связывается с C3 или C3b, нарушая дальнейшую активацию системы комплемента.

Существуют исследования о связи диабетической ретинопатии и нарушения регуляции системы комплемента. Некоторые авторы обнаружили активацию C5a в стекловидном теле, другие авторы обнаружили увеличение C9 и фактора D в стекловидном теле.

В нескольких исследованиях изучалась роль системы комплемента в патогенезе глаукомы, особенно роль C3, C1 и регуляторных белков комплемента.

Имеются исследования об экспериментальном аутоиммунном увеите и роли системы комплемента в патогенезе аутоиммунных заболеваний глаз. Исследования позволи-

ли сделать новый вывод о том, что активация комплемента играет центральную роль в патогенезе глазного аутоиммунитета и может служить потенциальной мишенью для терапевтического вмешательства.

Таким образом, суммируя результаты исследований, проведенных различными авторами, мы приходим к выводу, что

система комплемента имеет свою роль в патогенезе различных патологий глаза. Выявление активации системы комплемента как нового направления местного глазного иммунитета в патогенезе аутоиммунных увеитов даст возможность для разработки схем лечения.

SUMMARY

THE ROLE OF THE COMPLEMENT SYSTEM IN THE ETIOPATHOGENESIS OF EYE PATHOLOGIES (LITERATURE REVIEW)

Kambulyan L.V.

YSMU, Department of Ophthalmology

Keywords: *complement system, C3, C4 fractions, macular degeneration, glaucoma, uveitis.*

Complement has long been recognized as a critical component of the innate immune system. It comprises proteins that play a central role in host defense against infection and in the modulation of antigen-specific immune and inflammatory responses. The complement system can be activated by three proteolytic cascades namely, the classical, the alternative, and the lectin pathways. The activation of complement components by all three pathways leads to the formation of a membrane attack complex (MAC).

There are studies about complement system involvement in different ocular pathologies, like macular degeneration, glaucoma, diabetic retinopathy, and autoimmune uveitis.

Dysregulation of the complement cascade has emerged as a key contributor to the pathophysiology of age-related macular degeneration and there has been a revolution in the treatment of the geographic type. The drug pegcetogopan, which was approved by the FDA on February 17, 2023, is a C3 inhibitor that binds to C3 or C3b, disrupting further activation of the complement system.

There are studies about the relationship between diabet-

ic retinopathy and dysregulation of the complement system. Some authors found activation of C5a in the vitreous body, other authors found an increase of C9 and factor D in the vitreous body.

Several studies have investigated the role of the complement system in the pathogenesis of glaucoma, especially the role of C3, C1, and complement regulatory proteins.

There are studies about experimental autoimmune uveitis and the role of the complement system in the pathogenesis of ocular autoimmune disease. The studies provided the novel finding that complement activation plays a central role in the pathogenesis of ocular autoimmunity and may serve as a potential target for therapeutic intervention.

Thus, summing up the results of studies conducted by various authors, we conclude that the complement system has its role in the pathogenesis of various eye pathologies. Identification of the complement system activation as a new direction of local ocular immunity in the pathogenesis of autoimmune uveitis will provide an opportunity for the development of targeted treatment regimens.