

РОЛЯТА НА СИСТЕМАТА НА КОМПЛЕМЕНТА ПРИ РЕВМАТОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Мария Костуркова¹, Галя Михайлова², Владимир Кадинов³, Мария Раданова^{2,4}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести,
Медицински университет – Варна

²Катедра по биохимия, молекулярна медицина и нутригеномика,
Медицински университет – Варна

³Катедра по клинични медицински науки, Медицински университет – Варна

⁴Лаборатория по молекулярна патология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

THE ROLE OF THE COMPLEMENT SYSTEM IN RHEUMATIC DISEASES

Mariya Kosturkova¹, Galya Mihaylova², Vladimir Kadinov³, Maria Radanova^{2,4}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical University of Varna

²Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics,
Medical University of Varna

³Department of Clinical Medical Sciences, Medical University of Varna

⁴Laboratory of Molecular Pathology, St. Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Системата на комплемента играе ключова роля в имунитета на организма – от една страна пряко предпазва от патогени, подпомага хуморалния имунен отговор, очиства натрупаните имунни комплекси, апоптотични клетки и др. От друга страна дисрегулацията и свръхактивиранието на комплемента, особено насочено срещу собствени структури, има важни патогенетични последици при редица аутоимунни заболявания. Участието на системата на комплемента в патогенезата на ревматологични заболявания е доказано, но изясняването на интимните механизми, които я свързват с намесените много други инфламаторни пътища, все още е предизвикателство. Целта на настоящия обзор е обобщение на последните научни данни за комплексното значение на системата на комплемента за развитието и прогресията на някои ревматологични заболявания, утвърдените до момента терапевтични стратегии, включващи инхибиране на комплементни компоненти и евентуалните бъдещи насоки за развитие на този интересен изследователски проблем.

Ключови думи: комплемент, ревматологични заболявания, възпаление, имунитет

ABSTRACT

The complement system is a key player in immunity – on one hand it defends the organisms from pathogens, helps the humoral response, clears the immune complexes, apoptotic cells, etc. On the other hand, dysregulation and overactivation of the complement, mostly targeted against own structures has important pathogenetic role in a number of autoimmune diseases. There is a growing body of evidence for the participation of the complement system in the pathogenesis of some rheumatic diseases, but unraveling the intimate mechanisms connecting it with the other numerous inflammatory pathways, is still a major challenge. In this review we try to summarize the scientific data for the complex role of the complement system in the development and progression of some rheumatic diseases; the established therapeutic strategies targeting complement components and the future perspectives for this field of research.

Keywords: complement, rheumatic diseases, inflammation, immunity

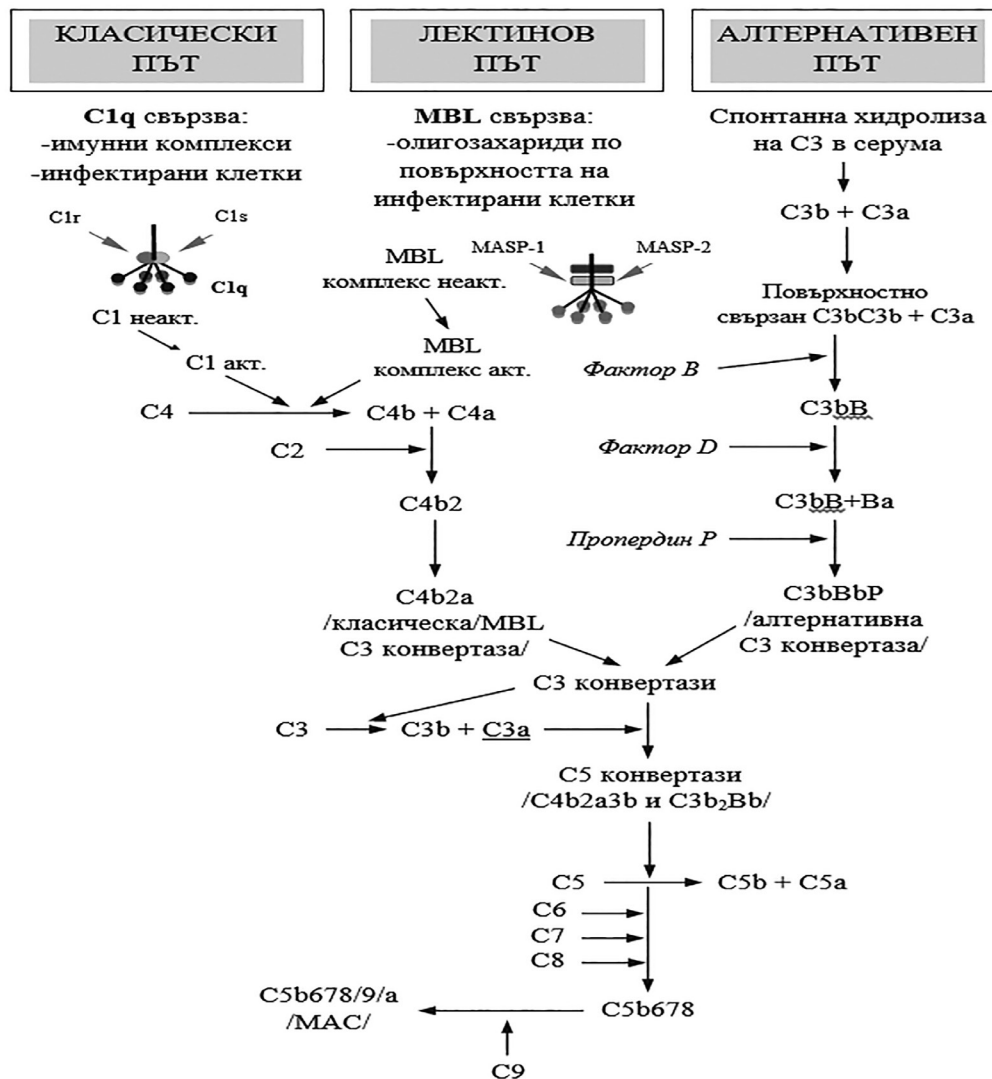
Системата на комплемента, заедно с други вродени и с придобитите имунни реакции, играе ключова роля в поддържане на имунитета. Участва в клирънса на организма от патогени, подпомага антителината функция и отстраняването на имунни комплекси и апоптотични клетки и др. (19). От друга страна, неподходящо активиране на комплемента, насочено срещу собствени тъкани, стои в основата на патогенезата на редица автоимунни заболявания.

Системата на комплемента може да бъде активирана по един от три основни пътя: класически, лектинов и алтернативен път.

Класическият път за активиране на комплемента се инициира от свързването на първия

субкомпонент – C1q, с различни лиганди: имунни комплекси, съдържащи имуноглобулинови молекули от класове IgG и IgM; апоптотични клетки; некротични клетки; острофазови протеини (CRP); бактериални порини и др. Следва активиране на свързаните с C1q серин-протеази – C1r и C1s, като C1s хидролизира както C4, така и C2, съответно до продуктите C4a, C4b, C2a и C2b. Чрез подходяща асоциация се формира ензимният комплекс C4b2a, който представлява C3 конвертаза на класическия път (Фиг. 1).

Алтернативният път за активиране на комплемента се инициира чрез спонтанната, протичаща с постоянна ниска скорост във физиологични условия, хидролиза на C3 с формиране на



Фиг. 1. Активиране на система на комплемента.

Класическият път на активация на комплемента стартира след свързването на разпознаващата молекула C1q с неин лиганд, например имунни комплекси. Лектиновият път се активира след свързване на разпознаващи молекули, като манозо-свързващия лектин, колектини или фиколини, с техните лиганди, които съдържат въглехидратни структури. Въпреки че алтернативният път се активира спонтанно, пропердинът също може да служи като разпознавателна молекула в този случай. След каскада от протеолитични стъпки се стига до образуването на C3-конвертази, които разцепват C3 на анафилатоксина C3a и опсонина C3b. След това C5-конвертазите генерират мощните проинфламаторни анафилатоксини C5a и C5b, вторият от които, заедно с C6-C9, формират мембрано-атакуващия комплекс (MAC).

хидролитичен продукт – $C3(H_2O)$. Той се свързва с фактор В и в този комплекс, чрез последващо активиране от фактор D, фактор В се хидролизира с образуване на комплекса $C3(H_2O)Bb$, който представлява $C3$ конвертаза в течната фаза. Този ензимен комплекс допълнително хидролизира $C3$ с формиране на $C3a$ и $C3b$. В резултат на това се формира $C3$ конвертазата на алтернативния път – $C3bBb$, която е по-мощна от класическата $C3$ конвертаза. $C3bBb$ се стабилизира допълнително от пропердин (Фиг. 1).

Лектиновият път за активиране на комплемента се иницира чрез разпознаване и свързване на манозо-свързващ белтък (лектин) (MBL) или фиколини с въглехидратни компоненти по повърхността на редица микроорганизми. Структурата на MBL наподобява тази на класическия активатор $C1q$. Свързването на MBL с неговите лиганди води до активиране на свързаната с MBL серин-протеаза MASP-2. Следва протеолитично разцепване на $C4$ и $C2$ с формиране на $C3$ конвертазата на класическия път на комплемента – $C4b2a$ (Фиг. 1).

След формиране на $C3$ конвертаза, било в хода на активиране на класическия (в частност лектиновия) път или в хода на активиране на алтернативния път, започва общата за трите пътя комплементна каскада, в хода на която $C3$, под действието на своите конвертази, започва да се хидролизира с формиране на $C3a$ и $C3b$. Комплексите $C4b2a3b$ за класическия и лектиновия пътища и съответно $C3bBb3b$ за алтернативния път представляват $C5$ конвертази, благодарение на чиято ензимна активност започва формирането на MAC. $C5$ се хидролизира до $C5a$ и $C5b$. От своя страна, $C5b$ формира тример с $C6$ и $C7$, който се инкорпорира в клетъчната мембрана на микроорганизма, подлежащ на директно лизиране от комплемента. След тази инкорпорация, $C8$ и множество молекули $C9$ се свързват с този комплекс, в резултат на което се формира перфорираният клетъчната мембрана MAC – $C5b-9$ (Фиг. 1).

По време на комплементната активация се генерират анафилактичните $C3a$ и $C5a$, които имат про-възпалителна и комплексна имунорегулаторна роля.

Активирането на системата на комплемента е необходимо да се намира под строг контрол, за да се осигури селективно атакуване на чуждеродни клетки и субстанции и протекция на собствените структури. Основната стратегия за регулация на системата се състои в предпазване на собствените клетки от цитолитичната активност

на комплемента и инхибиране на активирането във флуидната фаза. Класическата активация се блокира от $C1$ -инхибитор ($C1-INH$) (27), който се свързва, инактивира $C1r$ и $C1s$ и предизвиква дисоциация на $C1r/C1s$ от $C1q$ (28), така предотвратява по-нататъшното активиране на $C4$ или $C2$. В допълнение, $C1-INH$ е в състояние да контролира и активирането по лектиновия път чрез инхибиране на активността на MASP-1 и MASP-2, но не и MASP-3 (29,30). Други инхибитори на $C1q$, освободени при физиологични или патологични състояния, като хондроитин-4-сулфат, хем или калретикулин, могат да също да потиснат класическата активация (66,75,76,79,81).

По отношение на лектиновия път белтъци като MASP-3, MAr44 и MAr19 се конкурират с MASP-1 и MASP-2 за свързване с MBL и фиколини (107,23), но не могат да разцепят $C4$ и $C2$, предотвратявайки последващото активиране на каскадата.

Важна роля при регулацията на комплементното активиране играят белтъци, инактивиращи $C3$ и $C5$ конвертазите.

Активността на $C3$ конвертазите на класическия и лектиновия път се регулират от група белтъци с общото название RCA (regulators of complement activity, регулатори на комплементната активност). При класическия път на комплементната каскада три структурно различни RCA използват сходен механизъм на действие при инхибиране действието на $C3$ конвертазата – $C4bBP$ ($C4$ -binding protein, $C4b$ -свързващ белтък), мембранно-свързаните CR1 (complement receptor 1, рецептор за комплемента тип 1) и MCP (membrane cofactor protein, мембранен кофакторен белтък). Всеки от тях свързва $C4b$ и пречи на асоциирането му с $C2a$. При свързването на някой от RCA с $C4b$ друг регулаторен белтък, фактор I хидролизира и инактивира $C4b$.

Подобен регулаторен механизъм съществува и за алтернативния път. CR1, MCP или фактор H се свързват с $C3b$ и пречат на асоциирането на фактор В. Свързаният $C3b$ със CR1, MCP или фактор H се хидролизира от фактор I на два фрагмента.

Протеини, които блокират активирането на комплемента върху клетъчната мембрана, са: DAF (decay accelerating factor - фактор, ускоряващ разграждането фактор); MCP и MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis - мембранен инхибитор на реактивно лизиране) (23). DAF свързва $C3b$ или $C4b$ и увеличава спонтанното разпадане на $C3$ комплексите при класическия и алтернативния път, а MIRL свързва $C8$, блокира ефектив-

ното вграждане и полимеризация на C9 и съответно формирането на MAC. Блокиране образуването и интегрирането на MAC в биологичните мембрани става също и чрез свързването на C5b67 комплекса със серумния протеин S (витронектин) в течна фаза.

Като регулаторен ефект върху комплемента може да се посочи и бързата загуба на активност на анафилатоксините C5a и C3a поради действието на различни пептидази.

Друг вид регулаторна активност се проявява от членовете на Complement Factor H Related (CFHR) фамилията, участващи в редица заболявания, като макулната дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ), атипичния хемолитичен уремичен синдром (аХУС), IgA нефропатията, системния лупус еритематодес (СЛЕ) и др. В тези условия някои членове на CFHR изглеждат действат като инхибитори на фактор H, като блокират свързването му с прицелни повърхности, което води до засилено локално активиране на комплемента. Затова на инхибирането на комплементната активация се гледа като на действие с терапевтичен потенциал.

До момента терапевтична инхибиция на комплемента е постигната за две редки заболявания: аХУС и пароксизмалната нощна хемоглобинурия (ПНХ) (55).

Много от пациентите с аХУС имат генетични мутации, които водят до свръхактивация на комплемента по хода на бъбречния ендотел, което води до комплемент-зависима тромботична микроангиопатия (ТМА) (1). Активирането на C5 е критичният таргет при развитието на ТМА и инхибиторът на C5 екулизумаб е крайно ефикасен в лечението на комплемент-асоциирания аХУС (72). Екулизумаб обаче също така е отговорен и за повишена чувствителност към инфекция с *Neisseria meningitidis* (52). Следователно стратегиите, намаляващи този риск (като ваксинации и профилактична антибиотична терапия), са задължителни по време на прилагането му.

При пациентите с ПНХ е налице придобит дефицит на гликозилиран фосфатидилинозитол (ГФИ) в хемопоетичните стволови клетки. Това води до клонална експанзия на червени кръвни клетки с липса на прикрепващи се чрез ГФИ протеини, каквито са напр. инхибиторите на комплемента DAF и MIRL. Засегнатите еритроцити са податливи на MAC-медирано лизиране, което обяснява хемолитичната анемия (36). Екулизумаб предпазва засегнатите клетки от лизи-

ране и е високоефективен за лечение на хемолитичната анемия при пациенти с ПНХ (35).

Измерването на активността на комплемента е важно при поставяне на диагноза и проследяване на пациентите и му се обръща особено внимание след въвеждането на екулизумаб. Тъй като терапията с екулизумаб е скъпа, се полагат значителни усилия за установяване минималната му ефективна доза за постигане на блокада на C5. От друга страна инхибирането на комплемента е свързано също и със странични ефекти. Известно е, че дефицит на комплемента се асоциира с чести инфекции (37). Пациенти с дефицит на общия краен път са подчертано застрашени от инфекции с *Neisseria meningitidis* (31). Аналогично, индивиди с дефицит на централния активаторен протеин C3 също са податливи на менингит, както и на инфекции с инкапсулирани бактерии като *Streptococcus pneumoniae* (31). Следователно, когато се обсъжда терапевтично инхибиране на комплемента, определянето на подходящо за атакуване звено от системата, както и начините да се намали рискът от инфекции чрез индивидуализиране на дозовите режими на терапията са от ключово значение (78).

Измерване на активността на комплемента в клиничната практика

Съществуват различни възможности за мониториране на нивата на протеините от системата на комплемента, функционалната активност на комплемента и комплементната активация *in vivo* (69). В зависимост от клиничната цел могат да се използват различни методики. Имунохистохимията на биоптати от засегнатите органи е утвърден метод за измерване имунопатологията на дадено заболяване (например при бъбречно засягане), но в много от случаите тъканната биопсия не е удачна, затова се анализират кръвни проби. Правилната интерпретация на всички методики за определяне на комплемента изисква правилно манипулиране на пробите и наличие на достатъчна клинична информация.

Измерването на антигенните нива на C3 и C4 в плазмата се осъществява рутинно чрез нефелометрия и често се използва за диагнозата и проследяването на пациенти със системен лупус еритематодес (СЛЕ). От различните автоантитела, които са насочени срещу протеините на комплемента (77), анти-C1q автоантителата са от най-голямо значение в ревматологичната клинична практика, тъй като те се асоциират с лупусен нефрит. Нивата на тези автоантитела могат да бъдат измервани за диагностициране и проследяване на пациенти с лупусен нефрит (24).

Функционалната активност на комплемента често се определя като се използват хемолитични методи. Тези анализи се използват с най-голяма достоверност за скриниране за дефицит на комплемента, но в експертни лаборатории могат да бъдат използвани за определяне нивото на активност на комплемента, което е полезно за мониториране на консумацията на комплемента (например, при активен СЛЕ) (9).

In vivo активацията на комплемента може да бъде определена чрез измерване нивата на активационните продукти, като C3a, C5a, C4d, C3d, C5b-9 (69). В практиката обаче това не се прави често, основно защото липсват валидирани методи, а и тъй като тези фрагменти могат да бъдат генерирани и ex vivo при неправилно манипулиране на пробите (69,83). Използването на нови антитела, специфични за късите неоепитопи на компонентите на комплемента, може да разреши напълно този проблем (73).

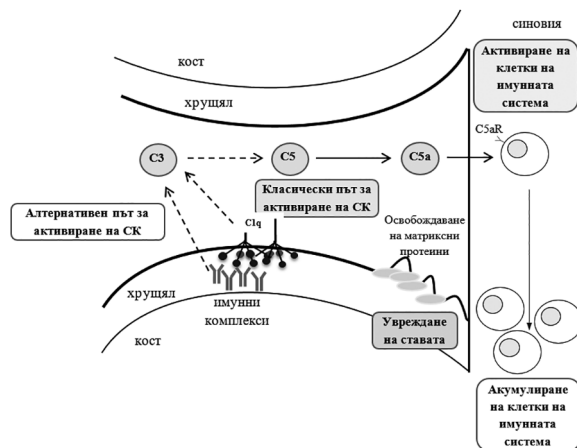
Ролята на системата на комплемента при ревматологичните заболявания

Разбирането на ролята на комплемента в ревматологичните заболявания е предизвикателство. Комплементът е един от множеството инфламаторни медиатори, намесени в сложни заболявания като системен лупус еритематодес (СЛЕ) и ревматоиден артрит (РА) (10). При РА вече са достъпни много ефективни терапевтични възможности (91). Наложително е внимателно да се обмисли позиционирането на комплементната блокада сред тях. Още повече че дефицит на комплемента (най-вече на компонентите на класическия път като C1q) предразполага към СЛЕ (62), което предполага, че агенти, нарушаващи класическия път на активация и функция на комплемента, би следвало да се избягват при пациенти с това заболяване.

Ревматоиден артрит (РА)

Резултатите от клинични проучвания върху биомаркери на комплемента (49) и животински модели дават основание да се смята, че системата на комплемента играе роля в патологията на РА. В кръвта на пациенти с РА са установени повишени нива на активационни фрагменти от протеините на комплемента (74,14,21,39,45,68,70), а нивата на циркулиращите компоненти на комплемента са намалени заради изконсумирането им в хода на заболяването (92). Освен това активационните фрагменти са повишени и в синовиалната течност и самата синовия на пациенти с РА (46). Тригери за активиране на комплемента биха могли да бъдат имунните комплекси, съдържащи типичните за РА антитела (48). Около 60% от

пациентите с ранен РА са положителни за аутоантитела като антителата срещу цитрулинираните протеини (АСРА) и/или ревматоиден фактор (48). Тези антитела взаимодействат с антигени в ставите, формирайки имунни комплекси, които могат да предизвикат локално активиране на комплемента (Фиг. 2). Молекули, произхождащи от екстрацелуларния матрикс на хрущяла, като фибромодулин, остео модулин, хондроадхерин, G3-домейна на агрекана и хрущялния олигомерен матриксен протеин (ХОМП), са също мощни тригери за активиране на комплемента (98,34,64,65,87). И не на последно място локалното активиране на комплемента в засегнатите стави може допълнително да бъде предизвикано от мъртви клетки (86), извънклетъчна ДНК (97) и от C-реактивен протеин (99).



Фиг. 2. Схема на процесите, водещи до активация на комплемента в засегнатите от РА стави.

Аутоантителата се свързват със своите таргети в ставата, формирайки in situ имунни комплекси. Последните са активатори както на класическия, така и на алтернативния път на комплемента. Матриксни молекули, произхождащи от увредения хрущял, играят сходна роля. Активирането на C3 води до активация на C5 и отделяне на C5a, който се свързва с C5aR-носещите клетки и ги активира. Активирането и привличането на C5aR-носещи клетки се смята за основен механизъм, по който комплементът допринася за ставната увреда. Отделеният C5b пък от своя страна участва при формирането на MAC, който най-вероятно има само скромен принос за болестната прогресия.

Наложилите се животински модели на РА включват колаген-предизвикания артрит (collagen-induced arthritis - CIA) и артрит, предизвикан от колагенови антитела (collagen antibody - induced arthritis - CAIA). Проучванията на тези модели предлагат директни доказателства за ролята на комплемента в ставната увреда и правят възможно дефиниране степента на участие на различните комплементни пъти-

ща (44,3,63). Докато класическият път е само до известна степен ангажиран в САIA (102,4,5,43), алтернативният път е едновременно определящ и самодостатъчен за индуцирането и прогресията на артрит в този модел (102,4,5). Защо комплементът се активира по алтернативния, а не по класическия път в този, медиран от имунни комплекси контекст, не е ясно. Първоначални експерименти са навели на мисълта, че основните стъпки в активирането на комплемента при САIA са активиране на алтернативния път, образуване на C5a и сигнализиране чрез C5a рецептор 1 (C5aR1) (5). По-нататъшни научни разработки за САIA разкриват, че образуването на MAC е важно за тежестта на заболяването, като дефицитните на C6 мишки са с много по-ниска болестна активност от дивия вид (5,43). Обобщено тези данни сочат, че макар и класическият път да се активира при артрит, той не е достатъчен за развитието на болестта, без помощта на алтернативния път. Това идва да покаже, че инхибирането на класическия път може би няма да е толкова ефикасно за лечение на РА, колкото инхибирането на алтернативния път. Евентуалното блокиране на капацитета на класическия път да очисти имунни комплекси има потенциала да доведе до повишаване на болестната активност.

Приносът на лектиновия път за експерименталния артрит не е изяснен (6). Първоначалните експерименти, проучващи ролята на мано-за-свързващия лектин (MBL) при САIA, използват MBL-дефицитни мишки и сочат, че MBL не е необходим за развитието на болестта (4). В по-късни проучвания обаче е демонстрирано, че ендогенният специфичен инхибитор на лектиновия път, MBL-асоциираният 44 kDa протеин (MAP44), намалява тежестта на артрит в този миши модел (40). MAP44 е конкурент на MBL-серин протеазите и свързва компонентите, инициращи лектиновия път, като MBL и фиколините. Свърхекспресията на човешкия MAP44 у мишки води до намаляване на клиничните скорове за болестна активност при САIA (40). Тези данни предполагат някаква роля на лектиновия път чрез механизми, заобикалящи MBL.

Няколко инхибитори на комплемента демонстрират потенциал за превенция и лечение на артрит при гореизложените миши модели като използват както специфични, таргетни, молекули (напр. комплемент рецепторен-2 фактор H в САIA) (44), така и неспецифични (напр. комплементния рецептор от имуноглобулиновата суперфамилия – CR1g, известен още като VSIG4 при CIA и САIA) (7).

Мнозинството такива инхибитори действат на ниво активация на C3 и тъй като инхибирането на C5 изглежда обещаваща стратегия, в момента се тестват доста блокери на тази ключова молекула. C5-блокиращите антители могат да бъдат прилагани системно (63) и да бъдат допълнително насочени към възпалената синовия чрез свързването им със специфични пептиди, които да ги насочват (47) или да бъдат прилагани локално чрез интра-артикуларна инжекция на ДНК-вектор, кодиращ съответното анти тяло (38). Локалното или насоченото инхибиране може да се окаже ефикасен начин за заобикаляне на нежеланите ефекти от системното инхибиране на комплемента. Друг метод за насочено инхибиране на този път е свързването на C5-специфични, т.нар. „малки интерфериращи РНК-и“ (small interfering RNA – siRNA), с анти-C5aR1 анти тяло (63). Тази стратегия е изпробвана при миши модели САIA; изненадващо конюгатът siRNA - анти тяло се оказал по-ефикасен в потискането на клиничната симптоматика от двете съединения, използвани едновременно в неконогирана форма. Тези данни сочат, че насочването на siRNA към C5aR1 експресирани клетки подобрява ефекта от лечението. Много клетъчни типове експресират C5aR1, така че би било интересно да се види доколко атаката срещу точно определен клетъчен тип би подобрило допълнително ефикасността на инхибиране и би предоставило по-задълбочена информация за патологичните процеси при артрит.

Умереното инхибиране на активацията на комплемента има солидни терапевтични ефекти при мишките (25), което сочи, че системата на комплемента не е необходимо да се блокира напълно за постигане на ефикасна терапия. В този смисъл може да е възможно да се постигне ниво на инхибиране, което осигурява терапевтична полза и същевременно позволява достатъчна активация на комплемента за намаляване на нежеланите ефекти, като например риск от инфекции. Макар инхибирането на активацията на комплемента в тези животински модели на РА да има благоприятни ефекти, необходимо е да се уточни значението на тези данни за заболяването при човека – това ще бъде от критично значение за употребата им в бъдещи терапевтични стратегии.

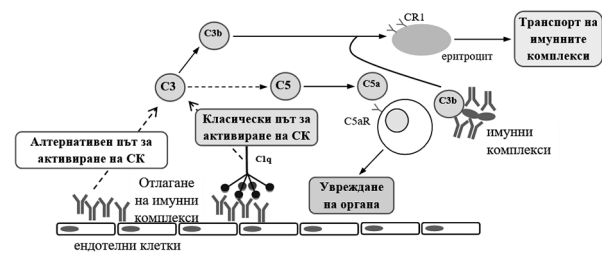
Системен еритематозен лупус

Ролята на комплемента при СЛЕ е сложна; докато активирането на комплемента допринася за асоциираното със СЛЕ възпаление, дефицитът на комплемент също е рисков фактор за разви-

тието на СЛЕ (11). Генетичният дефицит на няколко компонента на класическия път (включително C1q, C1r, C1s, C4 и C2) се свързва с развитието на СЛЕ (11). Дефицитът на C1q се радва на голямо внимание и води до значимо предразположение на носителите към СЛЕ, което се смята за свързано с ролята на C1q в почистването на апоптотичните клетки (57). Тези клетки имат лупусни автоантигени на повърхността си и в отсъствие на C1q не се отстраняват ефикасно, за което се смята, че стимулира неуместен имунен отговор към тези автоантигени (93,60,61,71,22,56,88,32,54,51,24,95,96). IFN α е ключов играч в патологичния процес при СЛЕ (71) и е доказано, че C1q инхибира производството му от плазмацитоподобните дендритни клетки (22), вероятно чрез инхибиторния рецептор левкоцит-асоцииран имуноглобулин-подобен рецептор 1 (LAIR-1, известен още като CD305) (56). Комбинираните ефекти на дефицита на C1q върху клирънса на автоантигени и върху оформянето на адаптивния имунен отговор вероятно предразполагат C1q-дефицитните индивиди към развитие на СЛЕ. Дефицитът на C1q обаче е много рядък и как наблюденията на такива индивиди са свързани с типичния СЛЕ, все още е неясно (88). Освен дефицитите на комплемента, вариациите в броя копия на двата гена за C4 C4A и C4B също са свързани с риск от СЛЕ (32).

При СЛЕ възпалението може да бъде предизвикано от имунни комплекси, съдържащи автоантитела, които се формират на място или се формират в циркулацията и след това се отлагат в съответната тъкан (Фиг. 3). Имунните комплекси индуцират възпаление чрез ангажирането на Fc рецептори и също чрез активиране на комплемента. При пациентите със СЛЕ почти винаги има доказателства за отлагане на C3 във възпалените тъкани (като например отлагане в гломерула при лупусен нефрит) (54). При тези пациенти активирането на комплемента може също да доведе до вторично намаляване на нивата на компонентите му в циркулацията (най-често се обективизира с намаляване на нивата на C4 и C3).

Разнообразният спектър от автоантитела при пациентите със СЛЕ включва и анти-C1q антитела (51). Тези автоантитела се свързват с C1q в комплекс и са от особен интерес, тъй като присъствието им се асоциира с бъбречно възпаление (24). Смята се, че анти-C1q антителата играят патогенетична роля чрез усилване на локалната активация на комплемента: имунни комплекси, съдържащи анти-C1q антитела, активират компле-



Фиг. 3. Схема на активирането на комплемента в таргетните органи при СЛЕ – бъбрек.

В бъбрека едновременно се формират *in situ* имунни комплекси и се захващат циркулиращи такива. Депонираните имунни комплекси активират едновременно класическия и алтернативния път. Отлагането на компоненти на комплемента, заедно с имунните комплекси, медира тяхното опсонизиране от C3b и транспорта им до черния дроб и слезката чрез комплементен рецептор 1 (CR1) на еритроцитите. Активирането на C5aR-носещите клетки от C5a също допринася за органната увреда.

мента много по-мощно от другите имунни комплекси (95).

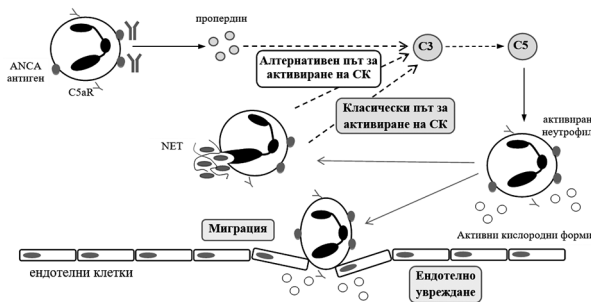
Провеждани са задълбочени проучвания на миши модели с предразположение към лупус (като мишки NZB/W и MRL/lpr), за да се проучи ролята на комплемента в развитието и прогресията на заболяването (96). Най-общо те сочат, че при миши модели инхибирането на активацията на комплемента и сигнализацията чрез C3a рецептора (C3aR) и чрез C5aR1 е полезно и намалява симптоматиката (96). Обаче C3-дефицитните мишки не са предпазени от развитие на лупус и всъщност се характеризират с повишено депониране на имунни комплекси и албуминурия (2). Имено затова ролята на комплемента в (мишия) лупус не е напълно изяснена.

АНЦА-асоциирани васкулити

Васкулитите, асоциирани с антитела срещу неутрофилната цитоплазма, или АНЦА-асоциираните васкулити (ААВ) включват група синдроми, като грануломатоза с полиангиит, микроскопски полиангиит и еозинофилна грануломатоза с полиангиит (84). АНЦА са антитела, които са насочени основно срещу два неутрофилни антигена – протеиназа 3 (PR3) и миелопероксидаза (MPO) (42).

Неутрофилите, активирани от цитокини или фрагменти на комплемента, експресират повишени нива АНЦА антигени на повърхността си, позволявайки свързването им с АНЦА (20) (Фиг. 4). Антитяло-медираната активация води до дегрануляция и трансмиграция, които заедно допринасят за васкулит на съответното място (42). Като резултат, важна последица от производството на АНЦА е олигоимунен (с малко имунни комплекси) полулуен гломерулонефрит (26).

Първоначално се е смятало, че комплементът не играе важна роля в развитието на тези бъбречни промени, заради олигоимунната им същност и по-рядко установяваната в тези случаи системна хипокомплементемия. Тази гледна точка обаче започна да се променя след наблюденията от различни животински модели: при мишки развитието на некротизиращ полулунен гломерулонефрит след трансфер на миши или човешки анти МРО-антитела или след имунизация с МРО зависи едновременно от активирането на алтернативния път и от синтеза на C5a чрез C5aR-сигнализиране (17,105).



Фиг. 4. Схема на активирането на комплемента при ANCA-асоциирани васкулити.

Неутрофилите, активирани от цитокини и/или комплемента, експресират ANCA лиганди на повърхността си. Свързването им с ANCA води до отделяне на компоненти на алтернативния път (като пропердин) и играе ролята на тригер за активиране на алтернативния път. Образоването на C5a подтиква неутрофилите да адхезират към съдовата стена и индуцира трансмиграция. Секретцията на неутрофилни екстрацелуларни мрежи (NET) от активирани неутрофили допълнително допринася за активацията на комплементната система и по алтернативния, и по класическия път. Комбинираният ефект от директната увреда на ендотелните клетки и трансмиграцията на неутрофилите води до клинично изявен васкулит.

Към момента е установена ролята на комплемента и при човешките ААВ (82). Бъбречни биоптати от пациенти с ААВ съдържат фрагменти от активацията на комплемента, като например отложени MAC, C3d, фактор В и пропердин (16). Наличието на някои от тези протеини (например C3d) е потвърдено и от протеомни анализи (106). Освен това нивата на C5a в плазмата и урината, както и системната активация на алтернативния път, са повишени при пациенти с ААВ с активно заболяване (85). Активирани неутрофили също могат да допринесат за активиране на комплемента като отделят компоненти на алтернативния път (като пропердин) (108) и неутрофилни екстрацелуларни мрежи, които активират едновременно класическия и алтернатив-

ния път (33,15). Наличният перорален човешки C5aR инхибитор CCX168 е показал ефикасност във фаза II проучвания за ААВ (50).

Остеоартрит (ОА)

Лекостепенното възпаление се счита за важен фактор в развитието на ОА (103). Няколко проучвания са намерили доказателства за активиране на комплемента в синовиалната течност на пациенти с ОА. В един от анализите, използващ маспектрометрия, нивата на няколко комплементни протеина били повишени в синовиалната течност при пациенти с ОА в сравнение със здрави индивиди (8). Освен това при имунологични тестове фрагментите от комплементната активация C4d, C3bBbP и разтворими MAC били повишени в остеоартритна синовиална течност в сравнение със синовиална течност от здрави коленни стави (101). Не на последно място, транскриптомен анализ на синовиални мембрани от здрави и от засегнати от ОА стави демонстрира релативно повишени нива на експресия на комплементни ефекторни молекули и намалена експресия на комплементни инхибиторни молекули при ОА (8).

MAC протеините C5 и C6 са жизнено важни за развитието на симптомите на ОА в миши модели, като например ОА, индуцирана от медиална менисектомия или от дестабилизация на медиални менискуси, докато инхибиторът на MAC MIRL имал протективна роля (8). Тези данни не означават задължително, че комплемент-медирана лезия е намесена в това заболяване, тъй като е демонстрирано и че сублитични концентрации на MAC също стимулират клетките (90), което в случая с хондроцитите може да доведе до производство и отделяне на проинфламаторни и разграждащи различни структури протеини. За отбелязване е, че инхибирането на комплементната активация с CR2-фактор Н фюжън протеин намалило развитието на експерименталния ОА в дивия тип мишки след медиална менисектомия (8). Тези наблюдения са в съзвучие с предишни такива, че комплементни протеини се синтезират локално от хондроцитите и подлежат на регулация нагоре (up regulation) в ставите с ОА (67,13). Още повече карбоксипептидаза В, която инактивира комплементните анафилатоксини C3a и C5a, има предпазна роля в миши модели на ОА (80). CD59 аблацията при мишки повлиява развитието на костите като води до по-дълги и широки кости с по-ниска плътност, отколкото на дивия тип, което може да е един от факторите, допринасящи за податливостта на ОА, наблюдавана в тези мишки (53).

До момента няма проведени големи проучвания на инхибирането на комплемента при ОА. Като се вземат предвид рисковият профил и цената на настоящите комплемент-инхибиращи терапии, е малко вероятно този терапевтичен подход да се превърне във водещ при тази честа хронична болест.

Други ревматологични заболявания

Налични са данни, че активирането на комплемента играе роля при хипокомплементния уртикариален васкулит (ХУВ) и при криоглобулинемичния васкулит (18). Хипокомплементемията (абнормно ниски нива на комплемента) при пациенти с ХУВ основно е свързана с ниски нива на компонентите на класическия път, в частност С1q и С4 (41). Интересно е, че мнозинството пациенти с ХУВ са носители на анти-С1q антитела (59,104). Понастоящем не е ясно до каква степен активирането на класическия път допринася в патогенезата на заболяването. При криоглобулинемичния васкулит моноклонални или поликлонални имуноглобулини, които преципитират при температури под 37 градуса дават началото на поредица от реакции, които също активират комплементните пътища, което се обективизира с намаление на нивата на С2 и С4 (18). До каква степен активирането на комплемента е активно намесено в болестната патогенеза и доколко само в клирънс на имунните комплекси, който предотвратява тяхната преципитация и последващата тъканна увреда, не се знае.

Доколкото е известно, за ХУВ няма конструирани животински модели. Някои доклади има обаче за ролята на комплемента в миши модели на криоглобулинемичния васкулит. Едно такова проучване демонстрира, че IgG3 криоглобулините могат да са тригери за ренално засягане, независимо от С3 (104), докато в друго описват С5-зависимо акумулиране на неутрофили в зоната на IgG3 криоглобулин-индуцирано гломерулно възпаление (89). На базата на тези данни е проведено проучване доколко С5-блокиращото антитяло екулизумаб може да контролира бъбречната функция при пациент с криоглобулин-индуциран гломерулонефрит по време на релапс на заболяването (94). Въпреки че бъбречната функция се стабилизира в първите седмици от лечението, за по-дълъг период от няколко седмици тя бавно се влошила и се наложило да бъде започната отново плазмафереза, което показва, че и други инфламаторни пътища, освен активирането на С5, играят важна роля при криоглобулин-индуцирания гломерулонефрит (94).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системата на комплемента предлага важна защита срещу инфекции, но също може и да допринесе за тежестта на автоимунните заболявания. Комплемента се активира при много ревматологични заболявания, което е видно от депонирането на нейни активационни продукти в засегнатите тъкани, намалената остатъчна функция на комплемента и повишените нива на циркулиращи активирани комплементни фрагменти. Въпреки че комплементът се активира при ревматологичните заболявания, това не означава, че той играе основна роля в тяхната клиничната изява. Системното инхибиране на комплемента е възможно и сравнително безопасно, но все още не е стандартна терапевтична стратегия за ревматологичните заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baines, A. C. & Brodsky, R. A. Complementopathies. *Blood Rev.* 31, 213–223 (2017).
2. Bao, L., Cunningham, P. N. & Quigg, R. J. Complement in lupus nephritis: new perspectives. *Kidney Dis. (Basel)* 1, 91–99 (2015).
3. Banda, N. K. et al. Targeted inhibition of the complement alternative pathway with complement receptor 2 and factor H attenuates collagen antibody-induced arthritis in mice. *J. Immunol.* 183, 5928–5937 (2009).
4. Banda, N. K. et al. Alternative complement pathway activation is essential for inflammation and joint destruction in the passive transfer model of collagen-induced arthritis. *J. Immunol.* 177, 1904–1912 (2006).
5. Banda, N. K., Takahashi, K., Wood, A. K., Holers, V. M. & Arend, W. P. Pathogenic complement activation in collagen antibody-induced arthritis in mice requires amplification by the alternative pathway. *J. Immunol.* 179, 4101–4109 (2007).
6. Banda, N. K. et al. Role of C3a receptors, C5a receptors, and complement protein C6 deficiency in collagen antibody-induced arthritis in mice. *J. Immunol.* 188, 1469–1478 (2012).
7. Banda, N. K. et al. Essential role for the lectin pathway in collagen antibody-induced

- arthritis revealed through use of adenovirus programming complement inhibitor MAp44 expression. *J. Immunol.* 193, 2455–2468 (2014).
8. Bekker, P. et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. *PLoS ONE* 11, e0164646 (2016).
 9. Beurskens, F. J., van Schaarenburg, R. A. & Trouw, L. A. C1q, antibodies and anti C1q autoantibodies. *Mol. Immunol.* 68, 6–13 (2015).
 10. Blom, A. M., Osterborg, A., Mollnes, T. E. & Okroj, M. Antibodies reactive to cleaved sites in complement proteins enable highly specific measurement of soluble markers of complement activation. *Mol. Immunol.* 66, 164–170 (2015).
 11. Blom, A. M., Nandakumar, K. S. & Holmdahl, R. C4b binding protein (C4BP) inhibits development of experimental arthritis in mice. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 136–142 (2009).
 12. Bloom, A. C. et al. Deletion of the membrane complement inhibitor CD59a drives age and gender-dependent alterations to bone phenotype in mice. *Bone* 84, 253–261 (2016).
 13. Bradley, K. et al. Synthesis of classical pathway complement components by chondrocytes. *Immunology* 88, 648–656 (1996).
 14. Brodeur, J. P., Ruddy, S., Schwartz, L. B. & Moxley, G. Synovial fluid levels of complement SC5b 9 and fragment Bb are elevated in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 34, 1531–1537 (1991).
 15. Camous, L. et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood* 117, 1340–1349 (2011).
 16. Chen, M., Jayne, D. R. W. & Zhao, M. H. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat. Rev. Nephrol.* 13, 359–367 (2017).
 17. Chen, M., Kallenberg, C. G. & Zhao, M. H. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat. Rev. Nephrol.* 5, 313–318 (2009).
 18. Chimenti, M. S., Ballanti, E., Triggianese, P. & Perricone, R. Vasculitides and the complement system: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 49, 333–346 (2015).
 19. Cicardi, M. & Johnston, D. T. Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: a review for the hematologist. *Acta Haematol.* 127, 208–220 (2012).
 20. Cornec, D., Cornec Le Gall, E., Fervenza, F. C. & Specks, U. ANCA-associated vasculitis — clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat. Rev. Rheumatol.* 12, 570–579 (2016).
 21. Corvetta, A. et al. Terminal complement complex in synovial tissue from patients affected by rheumatoid arthritis, osteoarthritis and acute joint trauma. *Clin. Exp. Rheumatol.* 10, 433–438 (1992).
 22. Crow, M. K. & Kirou, K. A. Interferon-alpha in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 16, 541–547 (2004).
 23. Degn, S. E., Hansen, A. G., Steffensen, R., Jacobsen, C., Jensenius, J. C., Thiel, S. MAp44, a human protein associated with pattern recognition molecules of the complement system and regulating the lectin pathway of complement activation. *J Immunol.* 1950, (183):7371–7378 (2009).
 24. Dragon-Durey, M. A., Blanc, C., Marinozzi, M. C., van Schaarenburg, R. A. & Trouw, L. A. Autoantibodies against complement components and functional consequences. *Mol. Immunol.* 56, 213–221 (2013).
 25. Durigutto, P. et al. Prevention of arthritis by locally synthesized recombinant antibody neutralizing complement component C5. *PLoS ONE* 8, e58696 (2013).
 26. Falk, R. J., Terrell, R. S., Charles, L. A. & Jennette, J. C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 87, 4115–4119 (1990).

27. Ferreira, V., Valck, C., Sánchez, G., Gingras, A., Tzima, S., Molina, M. C., et al. The classical activation pathway of the human complement system is specifically inhibited by calreticulin from *Trypanosoma cruzi*. *J Immunol.* 1950 (172), 3042–3050 (2004).
28. Gaboriaud, C., Gupta, R. K., Martin, L., Lacroix, M., Serre, L., Teillet, F., et al. The serine protease domain of MASP-3: enzymatic properties and crystal structure in complex with ecotin. *PLoS One* 8, e67962 (2013).
29. Galanakis, D. K., & Ghebrehwet, B. A unique property of a plasma proteoglycan, the C1q inhibitor. An anticoagulant state resulting from its binding to fibrinogen. *J Clin Invest.* 93, 303–310 (1994).
30. Ghebrehwet, B & Galanakis, D. K. C1q inhibitor (chondroitin-4-sulfate proteoglycan): structure and function. *Behring Inst Mitt.* 93, 214–223 (1993).
31. Grumach, A. S. & Kirschfink, M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol. Immunol.* 61, 110–117 (2014).
32. Gomes, R. C. et al. Features of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups at diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 68, 1736–1741 (2016).
33. Gou, S. J., Yuan, J., Chen, M., Yu, F. & Zhao, M. H. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 83, 129–137 (2013).
34. Happonen, K. E. et al. Regulation of complement by cartilage oligomeric matrix protein allows for a novel molecular diagnostic principle in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 62, 3574–3583 (2010).
35. Hill, A., DeZern, A. E., Kinoshita, T. & Brodsky, R. A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3, 17028 (2017).
36. Hillmen, P. et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol.* 85, 553–559 (2010).
37. Hillmen, P. et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 355, 1233–1243 (2006).
38. Hirt-Minkowski, P. et al. A trial of complement inhibition in a patient with cryoglobulin-induced glomerulonephritis. *Case. Rep. Nephrol. Urol.* 2, 38–45 (2012).
39. Hogasen, K. et al. Terminal complement pathway activation and low lysis inhibitors in rheumatoid arthritis synovial fluid. *J. Rheumatol.* 22, 24–28 (1995).
40. Holers, V. M. Targeting mechanisms at sites of complement activation for imaging and therapy. *Immunobiology* 221, 726–732 (2016).
41. Jachiet, M. et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol.* 67, 527–534 (2015).
42. Jennette, J. C. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 65, 1–11 (2013).
43. Ji, H. et al. Arthritis critically dependent on innate immune system players. *Immunity* 16, 157–168 (2002).
44. Jiang, H. X., Siegel, J. N. & Gewurz, H. Binding and complement activation by C-reactive protein via the collagen-like region of C1q and inhibition of these reactions by monoclonal antibodies to C-reactive protein and C1q. *J. Immunol.* 146, 2324–2330 (1991).
45. Jose, P. J., Moss, I. K., Maini, R. N. & Williams, T. J. Measurement of the chemotactic complement fragment C5a in rheumatoid synovial fluids by radioimmunoassay: role of C5a in the acute inflammatory phase. *Ann. Rheum. Dis.* 49, 747–752 (1990).
46. Kaplan, R. A. et al. Metabolism of C4 and factor B in rheumatoid arthritis. Relation to rheumatoid factor. *Arthritis Rheum.* 23, 911–920 (1980).
47. Katschke, K. J. Jr et al. A novel inhibitor of the alternative pathway of complement

- reverses inflammation and bone destruction in experimental arthritis. *J. Exp. Med.* 204, 1319–1325 (2007).
48. Kemp, P. A. et al. Immunohistochemical determination of complement activation in joint tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis using neoantigen-specific monoclonal antibodies. *J. Clin. Lab. Immunol.* 37, 147–162 (1992).
 49. Kotimaa, J. et al. Sex matters: systemic complement activity of female C57BL/6J and BALB/cJ mice is limited by serum terminal pathway components. *Mol. Immunol.* 76, 13–21 (2016).
 50. Leffler, J. et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J. Immunol.* 188, 3522–3531 (2012).
 51. Leffler, J., Bengtsson, A. A. & Blom, A. M. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 1601–1606 (2014).
 52. Legendre, C. M. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 368, 2169–2181 (2013).
 53. Lopus, C. M. et al. Brief report: carboxypeptidase B serves as a protective mediator in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 66, 101–106 (2014).
 54. Lintner, K. E. et al. Early components of the complement classical activation pathway in human systemic autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 7, 36 (2016).
 55. Liszewski, M. K., Farries, T. C., Lublin, D. M., Rooney, I. A., Atkinson, J. P. Control of the complement system. *Adv Immunol.* 61, 201–283 (1996).
 56. Lood, C. et al. C1q inhibits immune complex-induced interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells: a novel link between C1q deficiency and systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 60, 3081–3090 (2009).
 57. Macedo, A. C. & Isaac, L. Systemic lupus erythematosus and deficiencies of early components of the complement classical pathway. *Front. Immunol.* 7, 55 (2016).
 58. Macor, P. et al. Treatment of experimental arthritis by targeting synovial endothelium with a neutralizing recombinant antibody to C5. *Arthritis Rheum.* 64, 2559–2567 (2012).
 59. Mahler, M., van Schaarenburg, R. A. & Trouw, L. A. Anti C1q autoantibodies, novel tests, and clinical consequences. *Front. Immunol.* 4, 117 (2013).
 60. Manderson, A. P., Botto, M. & Walport, M. J. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu. Rev. Immunol.* 22, 431–456 (2004).
 61. Martin, M. & Blom, A. M. Complement in removal of the dead — balancing inflammation. *Immunol. Rev.* 274, 218–232 (2016).
 62. McInnes, I. B. & Schett, G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 389, 2328–2337 (2017).
 63. Mehta, G., Scheinman, R. I., Holers, V. M. & Banda, N. K. A new approach for the treatment of arthritis in mice with a novel conjugate of an anti- C5aR1 antibody and C5 siRNA. *J. Immunol.* 194, 5446–5454 (2015).
 64. Melin Furst, C. et al. The C type lectin of the aggrecan G3 domain activates complement. *PLoS ONE* 8, e61407 (2013).
 65. Melin Furst, C. et al. Quantitative mass spectrometry to study inflammatory cartilage degradation and resulting interactions with the complement system. *J. Immunol.* 197, 3415–3424 (2016).
 66. Merle, N. S., Church, S. E., Fremeaux-Bacchi, V., Roumenina, L. T. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol.* 2 (6), 262 (2015).
 67. Morgan, B. P., Boyd, C. & Bubeck, D. Molecular cell biology of complement membrane attack. *Semin. Cell Dev. Biol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.06.009> (2017).
 68. Morgan, B. P., Daniels, R. H. & Williams, B. D. Measurement of terminal complement complexes in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 73, 473–478 (1988).
 69. Morgan, B. P. & Harris, C. L. Complement, a target for therapy in inflammatory and

- degenerative diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 14, 857–877 (2015).
70. Moxley, G. & Ruddy, S. Elevated C3 anaphylatoxin levels in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 28, 1089–1095 (1985).
 71. Nauta, A. J. et al. Direct binding of C1q to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation. *Eur. J. Immunol.* 32, 1726–1736 (2002).
 72. Nester, C. M. et al. Atypical aHUS: state of the art. *Mol. Immunol.* 67, 31–42 (2015).
 73. Nilsson, B. & Ekdahl, K. N. Complement diagnostics: concepts, indications, and practical guidelines. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 962702 (2012).
 74. Okroj, M., Heinegard, D., Holmdahl, R. & Blom, A. M. Rheumatoid arthritis and the complement system. *Ann. Med.* 39, 517–530 (2007).
 75. Paréj, K., Dobó, J., Závodszy, P., Gál, P. The control of the complement lectin pathway activation revisited: both C1-inhibitor and antithrombin are likely physiological inhibitors, while α 2-macroglobulin is not. *Mol Immunol.* 54, 415–422 (2013).
 76. Presanis, J. S., Hajela, K., Ambrus, G., Gál, P., Sim, R. B. Differential substrate and inhibitor profiles for human MASP-1 and MASP-2. *Mol Immunol.* 40, 921–929 (2004).
 77. Prohaszka, Z., Nilsson, B., Frazer-Abel, A. & Kirschfink, M. Complement analysis 2016: clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. *Immunobiology* 221, 1247–1258 (2016).
 78. Ram, S., Lewis, L. A. & Rice, P. A. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 740–780 (2010).
 79. Ricklin, D., Reis, E. S. & Lambris, J. D. Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nat. Rev. Nephrol.* 12, 383–401 (2016).
 80. Ritter, S. Y. et al. Proteomic analysis of synovial fluid from the osteoarthritic knee: comparison with transcriptome analyses of joint tissues. *Arthritis Rheum.* 65, 981–992 (2013).
 81. Roumenina, L. T., Radanova, M., Atanasov, B. P., Popov, K. T., Kaveri, S. V., Lacroix-Desmazes, S., et al. Heme interacts with c1q and inhibits the classical complement pathway. *J Biol Chem.* 286, 16459–16469 (2011).
 82. Schreiber, A. et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20, 289–298 (2009).
 83. Seelen, M. A. et al. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. *J. Immunol. Methods* 296, 187–198 (2005).
 84. Sekine, H. et al. Complement component C3 is not required for full expression of immune complex glomerulonephritis in MRL/lpr mice. *J. Immunol.* 166, 6444–6451 (2001).
 85. Sethi, S. et al. Complement activation in pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis: results of a proteomic analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 32, i139–i145 (2017).
 86. Sjoberg, A. P. et al. Short leucine-rich glycoproteins of the extracellular matrix display diverse patterns of complement interaction and activation. *Mol. Immunol.* 46, 830–839 (2009).
 87. Sjoberg, A., Onnerfjord, P., Morgelin, M., Heinegard, D. & Blom, A. M. The extracellular matrix and inflammation: fibromodulin activates the classical pathway of complement by directly binding C1q. *J. Biol. Chem.* 280, 32301–32308 (2005).
 88. Son, M., Santiago-Schwarz, F., Al Abed, Y. & Diamond, B. C1q limits dendritic cell differentiation and activation by engaging LAIR 1. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, E3160–E3167 (2012).
 89. Strait, R. T. et al. IgG1 protects against renal disease in a mouse model of cryoglobulinaemia. *Nature* 517, 501–504 (2015).
 90. Struglics, A. et al. The complement system is activated in synovial fluid from subjects with knee injury and from patients with osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 18, 223 (2016).

91. Sturfelt, G. & Truedsson, L. Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 8, 458–468 (2012).
92. Swaak, A. J. et al. An analysis of the levels of complement components in the synovial fluid in rheumatic diseases. *Clin. Rheumatol.* 6, 350–357 (1987).
93. Taylor, P. R. et al. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J. Exp. Med.* 192, 359–366 (2000).
94. Trendelenburg, M. et al. The role of complement in cryoglobulin-induced immune complex glomerulonephritis. *J. Immunol.* 175, 6909–6914 (2005).
95. Trendelenburg, M., Marfurt, J., Gerber, I., Tyndall, A. & Schifferli, J. A. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti C1q autoantibody-negative patients. *Arthritis Rheum.* 42, 187–188 (1999).
96. Trouw, L. A. et al. Anti C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q containing immune complexes. *J. Clin. Invest.* 114, 679–688 (2004).
97. Trouw, L. A., Blom, A. M. & Gasque, P. Role of complement and complement regulators in the removal of apoptotic cells. *Mol. Immunol.* 45, 1199–1207 (2008).
98. Trouw, L. A., Rispen, T. & Toes, R. E. Beyond citrullination: other post-translational protein modifications in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 13, 331–339 (2017).
99. Van Schravendijk, M. R. & Dwek, R. A. Interaction of C1q with DNA. *Mol. Immunol.* 19, 1179–1187 (1982).
100. Walport, M. J., Davies, K. A., Morley, B. J. & Botto, M. Complement deficiency and autoimmunity. *Ann. NY Acad. Sci.* 815, 267–281 (1997).
101. Wang, Q. et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat. Med.* 17, 1674–1679 (2011).
102. Wang, Y., Rollins, S. A., Madri, J. A. & Matis, L. A. Anti C5 monoclonal antibody therapy prevents collagen-induced arthritis and ameliorates established disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 92, 8955–8959 (1995).
103. Wang, H., Wang, C., Zhao, M. H. & Chen, M. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways. *Clin. Exp. Immunol.* 181, 518–527 (2015).
104. Wisnieski, J. J. & Jones, S. M. IgG autoantibody to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J. Rheumatol.* 19, 884–888 (1992).
105. Xiao, H., Schreiber, A., Heeringa, P., Falk, R. J. & Jennette, J. C. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am. J. Pathol.* 170, 52–64 (2007).
106. Xing, G. Q. et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J. Clin. Immunol.* 29, 282–291 (2009).
107. Yadav, S., Gupta, S., Selvaraj, C., Doharey, P. K., Verma, A., Singh, S. K., et al. In silico and in vitro studies on the protein-protein interactions between *Brugia malayi* immunomodulatory protein calreticulin and human C1q. *PLoS One* 9:e106413 (2014).
108. Yuan, J. et al. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Arthritis Res. Ther.* 14, R140 (2012).

Адрес за кореспонденция:

Мария Костуркова,
Катедра по пропедевтика на вътрешните
болести,
Медицински университет – Варна
Бул. „Христо Смирненски“ 1, ет. 13, стая 1353
Тел. 0889 439323
e-mail: mkosturkova@yahoo.com