

## Роль системы комплемента и других воспалительных факторов в развитии возрастной макулярной дегенерации

Эльмира Абдулаевна Абдулаева\*

Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

### Реферат

Статья представляет собой обзор литературы, посвящённой роли системы комплемента и факторов воспаления в развитии возрастной макулярной дегенерации. В обзоре использованы материалы отечественных и зарубежных исследователей. Представлены клинические характеристики возрастной макулярной дегенерации, определена роль генетических факторов, факторов комплемента, биомаркёров воспаления и альтернативного пути активации комплемента в патогенезе и определении риска развития возрастной макулярной дегенерации. Возрастная макулярная дегенерация — хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, поражающее макулярную область сетчатки и становящееся основной причиной потери центрального зрения у людей старшей возрастной группы. Наиболее важные генетические факторы развития — хромосома 1 (1q32), включающая фактор комплемента H, а также гены, связанные с фактором комплемента H, и хромосома 10 (10q31). Варианты, взаимосвязанные с умеренным влиянием на риск развития, были выявлены в C3, генах фактора комплемента I и фактора комплемента В. В патогенезе возрастной макулярной дегенерации ключевую роль отводят нарушению регуляции альтернативного пути комплемента. Одиночные нуклеотидные полиморфизмы в генах комплемента, влияющие на риск развития возрастной макулярной дегенерации, преимущественно участвуют в альтернативном пути активации системы комплемента. В патоморфологических исследованиях было установлено, что начальной локализацией патологического процесса при данной патологии бывает комплекс, включающий пигментный эпителий сетчатки, мембрану Бруха, хориокапилляры с последующей потерей функции фоторецепторов. Представлен обзор исследований системных воспалительных биомаркёров, цитокинов, факторов роста эндотелия сосудов в периферической крови, сыворотке крови, водянистой влаге при различных стадиях и формах возрастной макулярной дегенерации.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, факторы комплемента, полиморфизм генов, цитокины, фактор роста эндотелия сосудов.

**Для цитирования:** Абдулаева Э.А. Роль системы комплемента и других воспалительных факторов в развитии возрастной макулярной дегенерации. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 657–664. DOI: 10.17816/KMJ2018-657.

### The role of complement system and other inflammatory factors in the development of age-related macular degeneration

E.A. Abdulaeva

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

### Abstract

The article is a review of literature on the role of complement system and inflammatory factors in the development of age-related macular degeneration. The review uses materials of domestic and foreign researchers. The clinical characteristics of age-related macular degeneration are presented, the role of genetic factors, complement factors, biomarkers of inflammation and alternative pathway of complement activation in the pathogenesis and risk of age-related macular degeneration is determined. Age-related macular degeneration is a chronic progressive multifactorial disease that affects macular area of the retina and is the main cause of loss of central vision in patients of older age group. The most important genetic factors are chromosome 1 (1q32) including complement factor H and complement factor H related genes and chromosome 10 (10q31). Variants associated with a moderate

effect on developmental risk were identified in C3, complement factor I and complement factor B genes. In the pathogenesis of age-related macular degeneration, the key role is played by the damaged regulation of the alternative complement pathway. Single nucleotide polymorphisms in complement genes that affect the risk of development of age-related macular degeneration are predominantly involved in the alternative pathway of activation of the complement system. In pathomorphological studies, the initial localization of the pathological process of this pathology was established to be a complex of retinal pigment epithelium, Bruch's membrane, and choriocapillaries followed by loss of photoreceptor function. The review of studies of systemic inflammatory biomarkers, cytokines, vascular endothelial growth factors in peripheral blood, blood serum, aqueous humour at various stages and forms of age-related macular degeneration is presented.

**Keywords:** age-related macular degeneration, complement factors, polymorphism of genes, cytokines, vascular endothelial growth factor.

**For citation:** Abdulaeva E.A. The role of complement system and other inflammatory factors in the development of age-related macular degeneration. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (4): 657–664. DOI: 10.17816/KMJ2018-657.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, поражающее макулярную область сетчатки и становящееся основной причиной потери центрального зрения у людей старшей возрастной группы [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ВМД — одна из основных причин слепоты в мире [2].

Клинически ВМД проявляется образованием друз, изменениями в пигментном эпителии сетчатки, такими как гипопигментация или гиперпигментация, атрофией пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки, развитием хориоидальной неоваскуляризации. Развитие новообразованных сосудов с неполноценной сосудистой стенкой приводит к кровоизлияниям, отёку сетчатки, отслойке пигментного эпителия, фиброзированию и, как следствие, — значительному снижению зрительных функций у пациентов [3–5].

Генетические факторы играют значительную роль в определении риска развития ВМД [6]. Первый серьёзный прорыв в изучении генетики ВМД произошёл в 2005 г., когда в серии публикаций была продемонстрирована взаимосвязь между полиморфизмом в гене фактора комплемента Н (CFH — от англ. Complement Factor H), в результате которой происходит замещение аминокислоты Y402H в FH, и ВМД [7–9].

Этот полиморфизм выявляют у 30–35% представителей европейской популяции, а метаанализ 26 независимых исследований показал, что вариант 402H сопровождается увеличением частоты развития поздней ВМД [10].

После открытия взаимосвязи с CFH в ходе дальнейших широкомасштабных генетических исследований удалось выявить серию генетических локусов, связанных с повышенным

риском ВМД [11]. Если эти локусы ранжировать по их значимости в европейской популяции, двумя наиболее важными будут хромосома 1 (1q32), включающая CFH, а также гены, связанные с фактором комплемента Н (CFHR) 1–5 в кластере RCA (указанный регион содержит полиморфизм Y402H, упомянутый выше), и хромосома 10 (10q31) вблизи генов ARMS2/HTRA1.

Варианты, взаимосвязанные с умеренным влиянием на риск ВМД, были выявлены в регионе C3, генах фактора комплемента I (CFI), а также фактора комплемента В (CFB)/C2 [12–14]. Выявлен ряд других взаимосвязей, однако значимость большинства из них требует подтверждения [11]. Недавно были обнаружены редкие, ассоциированные с ВМД варианты в генах, кодирующих факторы альтернативного пути комплемента, включая CFH, C3, и CFI [15–19]. Также была выявлена ассоциация с ВМД варианта C9, который участвует на заключительном этапе активации системы комплемента.

Таким образом, многие из генов, которые обладают выраженной или умеренной взаимосвязью с риском ВМД, кодируют компоненты альтернативного пути комплемента, с одним большим исключением — ARMS2/HTRA1. Локус ARMS2/HTRA1 достаточно плохо изучен, и до сих пор неясно, какое влияние оказывает этот ген. В одном из исследований была обнаружена взаимосвязь между генотипом ARMS2 и повышенной системной активацией комплемента [20], однако нужны дополнительные исследования для понимания роли этого локуса в развитии ВМД.

Несмотря на то обстоятельство, что генетические изменения локуса хромосомы 1, содержащего кластер RCA, обладают доказанным значением в определении риска развития ВМД, биохимические основы этой взаимосвязи

намного менее изучены. Идентифицировано несколько гаплотипов, включающих гены CFH и CFHR, которые модифицируют риск ВМД [16, 17].

Одиночный нуклеотидный полиморфизм rs1061170, приводящий к полиморфизму Y402H фактора Н комплемента, представляет собой распространённый гаплотип, который сопровождается повышенным риском ВМД [8]. Одиночный нуклеотидный полиморфизм rs800292 содержится в гаплотипах, которые обладают относительно протективными свойствами, и этот полиморфизм приводит к замещению аминокислоты V62I в факторе Н [21]. Гаплотипы, содержащие распространённую делецию CFHR1 и CFHR3, являются протективными, однако неясно, насколько изменение уровней FHR-1 и FHR-3 обеспечивает этот эффект [8, 22]. Необходимы дополнительные исследования для установления функциональных последствий этих разнообразных гаплотипов.

Сравнительно недавно были разработаны алгоритмы для прогнозирования риска развития поздней ВМД, которые основаны преимущественно на генетическом анализе, а в некоторые модели включены средовые и генетические параметры. В одном из исследований оценивали риск развития неоваскулярной ВМД только на основе генетических маркёров (панель для выявления 13 одиночных полиморфизмов), и такой подход характеризовался 82% чувствительностью и 63% специфичностью [23].

Наблюдения демонстрируют, что генетический анализ полиморфизмов генов, кодирующих локус ARMS2/HTRA1, обладает высокой способностью к прогнозированию [24]. Можно предполагать, что в будущем появится возможность выявлять пациентов с высоким риском, а также разрабатывать стратегии предотвращения развития поздней ВМД.

С учётом того, что одиночные нуклеотидные полиморфизмы в генах комплемента, влияющие на риск развития ВМД, преимущественно участвуют в альтернативном пути активации системы комплемента, очевидно, что этот путь является основным предметом изучения в области исследований ВМД.

Из трёх путей активации системы комплемента, в отличие от классического и лектинового путей, альтернативный путь имеет низкий уровень базовой активности, поэтому он требует постоянного контроля со стороны регуляторных молекул на клеточных мембранах, в экстрацеллюлярном матриксе и жидкой фазе с целью предотвращения опсонизации

поверхностей C3b. При нарушении регуляции происходит амплификация комплемента (по механизму положительной обратной связи альтернативного пути), сопровождающаяся увеличением синтеза таких провоспалительных медиаторов, как C3a и C5a, которые привлекают лейкоциты (например, макрофаги).

Анафилотоксины C3a и C5a представляют собой белки небольшого размера, которые обладают рядом важных эффектов, включая медиацию хемотаксиса и воспаления, а также стимулируют образование цитотоксических радикалов кислорода, сокращение гладкомышечных клеток, выброс гистамина из тучных клеток и увеличение проницаемости сосудов [25]. Кроме того, активация комплемента приводит к формированию его терминального комплекса, состоящего из компонентов комплемента C5b–9. Терминальный комплекс может существовать как в растворённой (SC5b–9), так и в связанной с мембранами форме, где он связывается с разнообразными белками C9, в результате чего образуется мембраноатакующий комплекс, опосредующий клеточное повреждение [26].

Существует ряд регуляторов комплемента, связанных с клеточными мембранами (например, рецептор комплемента 1 или мембранный кофакторный белок), однако белок FH в плазме крови может регулировать активацию комплемента в экстрацеллюлярном матриксе. Фактор Н, синтезируемый в печени, а также в глазу человека клетками пигментного эпителия [27], состоит из 20 доменов белков, контролирующих комплемент [28]. Важным механизмом, за счёт которого фактор Н локализуется в тканях, которые он защищает, служит его связывание с гликозаминогликанами с помощью двух основных связывающих участков. При отсутствии достаточного связывания фактора Н и его защитных свойств ткани могут подвергаться воздействию комплемента, в результате чего формируются иммунные и воспалительные реакции [29, 30].

Фактор Н-подобный белок 1 (FHL-1) образуется путём альтернативного сплайсинга гена CFH [28]. FHL-1 обладает практически всеми регуляторными функциями FH, однако не имеет локусов для связывания с гликозаминогликанами и сиаловыми кислотами в CCPs19–20, что, как предполагают, является важным фактором, обуславливающим фиксацию FH на некоторых тканях, например в почках [29, 31]. Ещё до открытия генетических взаимосвязей между генами системы комплемента и ВМД анализ донорских тканей глаз демонстрировал

наличие белков комплемента в глазах с ВМД. Было показано, что мягкие друзы содержат C3 и C5. Мембраноатакующий комплекс (C5b-9) был выявлен в хориокапиллярах и мембране Бруха, однако он редко содержится в неповреждённых клетках пигментного эпителия сетчатки.

Дальнейшие исследования позволили установить, что мембраноатакующий комплекс очень часто присутствует в хориокапиллярах (особенно в межкапиллярных зонах) и мембране Бруха в глазах без ВМД, а также что количество мембраноатакующих комплексов увеличивается с возрастом [32]. Хориокапилляры и мембраны Бруха у людей с ВМД содержат более высокие концентрации этого комплекса по сравнению со здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту [33].

Антитела, позволяющие дифференцировать фактор Н и FHL-1, подтвердили присутствие фактора Н в хориоиде (собственно сосудистой оболочке глаза), а также в зоне между пигментным эпителием сетчатки и мембраной Бруха, однако непосредственно в мембране Бруха фактор Н не определялся [29]. FHL-1, напротив, был обнаружен в мембране Бруха и вокруг хориокапилляров, но маркёры не выявили его наличия в наружных слоях хориоидеи. Также было установлено, что фактор Н покрывает поверхность друз, тогда как FHL-1 присутствует в их центральной части. Некоторая часть этого FHL-1, вероятно, поступает из хориоидальной циркуляции. Однако FHL-1 также синтезируется пигментным эпителием, и в этом случае он может проникать через мембрану Бруха и поступать в экстрацеллюлярный матрикс, окружающий хориокапилляры. Клетки пигментного эпителия синтезируют полноразмерный фактор Н, однако он обладает слишком большой молекулярной массой, чтобы проникать через мембрану Бруха, поэтому он «застревает» между базальной поверхностью пигментного эпителия сетчатки и мембраной Бруха [26]. Фактор Н, а также с большей степенью вероятности FHL-1, — единственные члены системы комплемента, которые обладают способностью подавлять активацию комплемента через альтернативный путь в экстрацеллюлярном клеточном матриксе и функционировать в комбинации с другими ингибиторами на клеточных поверхностях [26].

Таким образом, генетические и другие исследования подтверждают ключевую роль нарушений регуляции альтернативного пути комплемента в патогенезе ВМД. В патоморфологических исследованиях было установлено,

что начальной локализацией патологического процесса при ВМД является комплекс, включающий пигментный эпителий сетчатки, мембрану Бруха, хориокапилляры с последующей потерей функции фоторецепторов. Остаются вопросы относительно того, как объединить все существующие данные и создать общую гипотезу патогенеза ВМД.

Полученные недавно данные свидетельствуют о том, что основным регулятором активации комплемента в мембране Бруха служит FHL-1, и именно этот белок, вероятно, вносит основной вклад в защиту хориокапилляров. Возможно, что уменьшение содержания FHL-1 в мембране Бруха способно приводить к снижению её способности противостоять отложению C3b в экстрацеллюлярном матриксе как за счёт нарушения связывающей способности (полиморфизм Y402H), так и за счёт изменений синтеза белков клетками пигментного эпителия сетчатки, опосредуемых генетическими факторами или факторами окружающей среды [26].

Существует ряд исследований системных воспалительных биомаркёров в периферической крови, сыворотке или плазме крови. К примеру, в крови пациентов с ВМД был выявлен повышенный уровень компонентов комплемента [34, 35]. Высокое содержание в крови таких регуляторных белков, как CD21 (рецептор комплемента 2), CD35 (рецептор комплемента 1), CD46 (мембранный кофакторный протеин), CD55 (фактор, ускоряющий диссоциацию) или CD59 (протектин), может свидетельствовать об активации комплемента [36]. Однако отсутствие взаимосвязи между развитием ВМД и одиночными нуклеотидными полиморфизмами в генах CD46, CD55 и CD59 указывает на то обстоятельство, что генетические варианты данных регуляторных протеинов не повышают индивидуальную предрасположенность к ВМД [37].

У пациентов с ВМД и гомозиготным CC-вариантом Y402H замещения в гене фактора Н комплемента отмечена повышенная системная экспрессия таких цитокинов, как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), по сравнению с гетерозиготным вариантом СТ или вариантом ТТ [38]. Оба этих цитокина могут запускать патологические изменения в пигментном эпителии сетчатки [39].

Повышенный уровень ФНО $\alpha$  также отражает активность Т-лимфоцитов и макрофагов, участвующих в патофизиологии ВМД [40]. Кроме того, синтезируемые макрофагами ФНО $\alpha$  и ИЛ-1b могут служить биомаркёрами хориоидальной неоваскуляризации. Активация

макрофагов способна сопровождаться высвобождением матриксных металлопротеиназ, повышенный плазменный уровень которых определяют у пациентов с ВМД [41]. Существуют данные как о взаимосвязи повышенного системного уровня ИЛ-6 и ВМД, так и об её отсутствии [42, 43].

С-реактивный белок (СРБ) — белок острой фазы, служит одним из системных биомаркёров, взаимосвязь которого с ВМД активно изучают. К примеру, в метаанализе Hong и соавт. (2011), включавшем 11 исследований (9 с перекрёстным дизайном и 2 проспективных) приблизительно с 42 тыс. участников, было выявлено, что у людей с концентрацией СРБ в плазме крови выше 3 мг/л риск поздней ВМД повышен в 2 раза по сравнению с лицами с уровнем СРБ, не превышающим 1 мг/л [44].

Предположение о взаимосвязи повышенного системного уровня СРБ и ВМД было подтверждено в обобщённом анализе 5 крупных проспективных исследований [45]. В исследовании, включавшем 5000 пожилых людей из Великобритании, при продольном (лонгитюдном) анализе была обнаружена взаимосвязь повышенного уровня СРБ крови и ВМД, однако при перекрёстном анализе эти результаты подтверждены не были [46].

Выраженное и умеренное повышение в плазме крови концентраций соответственно ИЛ-18 и ИЛ-1b, обладающих провоспалительными характеристиками, у пациентов с СС-аллелями Y402H варианта может указывать на активацию воспаления при сухой ВМД [10]. Наряду с упомянутыми выше существуют и другие факторы, которые рассматривают в качестве системных биомаркёров ВМД. К ним относятся эотаксин, фибриноген, воспалительный белок-10 (IP-10), пентраксин 3, растворимый Fas-лиганд (sFasL), растворимая межклеточная молекула адгезии-1 (sICAM-1), рецептор II ФНО $\alpha$  (sTNFRII) [40, 43]. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, какого-либо надёжного системного биомаркёра ВМД выявлено не было.

В исследование Y. Yu и соавт. [47] были включены 37 пациентов с неоваскулярной ВМД, 33 пациента с полипозной хориоидальной васкулопатией (ПХВ) и 18 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту. Определяли экспрессию интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), ИЛ-17 и ИЛ-4 в периферических мононуклеарных клетках крови. Уровень ИФН $\gamma$  и ИЛ-4 был статистически значимо выше у пациентов с ПХВ и неоваскулярной ВМД по сравнению с контролем ( $p=0,038$  и  $p=0,014$ , соответственно)

с отсутствием значимых различий между ПХВ и неоваскулярной ВМД ( $p > 0,05$ ). Каких-либо значимых отличий в уровне ИЛ-17 обнаружено не было. Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что в патогенезе ПХВ и неоваскулярной ВМД принимают участие ИФН $\gamma$  и ИЛ-4-синтезирующие Т-хелперные клетки 1-го и 2-го типов, при этом ПХВ, вероятно, имеет сходный с неоваскулярной ВМД иммунный ответ.

Исследования воспалительных биомаркёров в слёзной жидкости немногочисленны. В.В. Нероев и соавт. [48] представили данные исследования содержания фактора роста эндотелия сосудов (VEGF — от англ. vascular endothelial growth factor) в слёзной жидкости 28 пациентов с односторонней влажной ВМД на фоне (до и после) терапии ранибизумабом. Была обнаружена взаимосвязь между исходными параметрами, изменениями уровня VEGF в слёзной жидкости и визео-функциональными параметрами на фоне терапии.

Те же авторы [49] провели мультиплексный анализ цитокинов в сыворотке крови и слёзной жидкости при начальной и промежуточной стадиях ВМД. Было выявлено, что начальная стадия ВМД ассоциировалась с повышением уровня ИЛ-17 в слёзной жидкости и дисбалансом между локальной (повышение) и системной (снижение) секрецией трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ). При промежуточной стадии ВМД определялось повышение в крови и слёзной жидкости уровней большинства исследованных цитокинов (кроме ТФР- $\beta 1$ ), что, по мнению авторов, может отражать стимуляцию не только провоспалительных и ангиогенных реакций, но и активацию противовоспалительных и противоинфекционных факторов.

Ряд исследований посвящён оценке содержания цитокинов и факторов роста в водянистой влаге при различных стадиях и формах ВМД. В водянистой влаге пациентов с неоваскулярной ВМД выявлены значительно повышенная концентрация VEGF и сниженное содержание тромбоцитарного фактора роста ( $p=0,033$  и  $p=0,038$  по сравнению с контролем). Снижение уровня VEGF после инъекции ранибизумаба ( $p < 0,001$ ) коррелировало с изменениями остроты зрения и центральной толщины сетчатки (соответственно  $p=0,039$  и  $p < 0,001$ ), а стойкое повышение уровня VEGF на фоне продолжающейся терапии было ассоциировано с персистирующим или рецидивирующим макулярным отёком.

Повышенный уровень VEGF в водянистой влаге пациентов с экссудативной ВМД был

выявлен и в других исследованиях [50–52]. Однако существуют данные и об отсутствии различий в концентрации VEGF при экссудативной ВМД и у пациентов без ВМД при значимо ( $p < 0,05$ ) повышенном уровне MCP-1, а также растворимых молекул адгезии (sICAM и sVCAM) на фоне ВМД [53].

У пациентов с неоваскулярной ВМД выявляют значимое повышение уровня в водянистой влаге целой группы цитокинов. Примером может служить исследование J.B. Jonas, где зарегистрировано повышение уровней EGF, HGF, ICAM-1, ИЛ-12p40, ИЛ-1a2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, MIG, MMP-9 и PAI-1 по сравнению с контролем (18 глаз с экссудативной ВМД и 20 глаз в контроле). Определена взаимосвязь толщины сетчатки с концентрациями большинства из перечисленных цитокинов — EGF ( $p=0,001$ ), HGF ( $p=0,02$ ), ICAM-1 ( $p=0,001$ ), ИЛ-12p40 ( $p=0,006$ ), ИЛ-1a2 ( $p=0,002$ ), MIG ( $p=0,001$ ), MMP-9 ( $p < 0,001$ ) и PAI-1 ( $p=0,01$ ), а уровень ИЛ-6 и MCP-1 был значимо ассоциирован с высотой отслойки ретинального пигментного эпителия [54]. При ВМД также выявлен существенно повышенный уровень протеина-2, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-2), и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [50].

P.S. Muether и соавт. изучали уровень ряда цитокинов в водянистой влаге у пациентов с различными стадиями ВМД. Уровень VEGF был повышен у больных промежуточной ВМД, имел тенденцию к повышению при неоваскулярной ВМД и был сходным при ранней ВМД и у пациентов контрольной группы, на основании чего авторы сделали вывод об отсутствии взаимосвязи концентрации VEGF и активности ХНВ у пациентов с неоваскулярной ВМД [51].

Это заключение не подтверждают результаты другой группы исследователей [44], по мнению которых уровень VEGF, напротив, отражает активность ХНВ при ВМД. Авторы выделили несколько групп пациентов с ВМД: нелеченные («наивные») пациенты ( $n=5$ ), пациенты с рецидивирующей ХНВ после анти-VEGF-терапии ( $n=14$ ) и с регрессом ХНВ на фоне терапии ( $n=17$ ). Уровень VEGF у «наивных» пациентов ( $66,8 \pm 35,1$  пг/мл) и больных рецидивирующей ХНВ ( $55,7 \pm 63,0$  пг/мл) был существенно выше, чем у пациентов с регрессом ХНВ ( $9,8 \pm 12,8$  пг/мл; соответственно  $p=0,036$  и  $p=0,019$ ). Кроме того, уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 коррелировал с размером очага ХНВ, а содержание ФНО $\alpha$  и ИЛ-2 было значительно ниже у пациентов с рецидивирующей ХНВ.

В исследовании Y. Sakurada и соавт. [55] было выделено две группы «наивных» пациентов, то есть ранее не получавших какой-либо терапии, — с ПХВ (22 глаза) и неоваскулярной ВМД (18 глаз). Контрольную группу составили 20 человек без патологии сетчатки, оперированных по поводу катаракты. Исследовали содержание 14 цитокинов в жидкости передней камеры глаза. Было выявлено, что ПХВ и ВМД характеризовались повышенным уровнем четырех цитокинов (СРБ, IP-10, ИЛ-1a и ИЛ-15) по сравнению с контрольной группой. При этом содержание ни одного из 14 цитокинов значимо не различалось при ПХВ и ВМД. С помощью мультивариантного регрессионного анализа было подтверждено значение СРБ и IP-10 в патогенезе ПХВ и ВМД, а также взаимосвязь повышения уровня IP-10 с площадью поражения сетчатки при ПХВ и ВМД ( $p < 0,05$ ).

В проспективное исследование случай-контроль T. Agawa и соавт. были включены 37 человек (37 глаз; с ВМД — 25 пациентов, с ПХВ — 12 человек) и 28 представителей контрольной группы (перенёсших операцию хирургии катаракты) [52]. Образцы жидкости передней камеры глаза были получены после инъекции анти-VEGF-препарата (37 глаз) и в 10 случаях — ещё через 2 дня после инъекции во время катарактальной хирургии.

С помощью проточной цитометрии определялся уровень 23 цитокинов. Интраокулярное содержание VEGF, ангиогенина, IP-10, MIP-1 $\beta$ , MIG и MCP-1 было значимо выше ( $p < 0,0022$ ) при ВМД по сравнению с контролем. При этом с помощью мультивариантного анализа было показано, что именно повышенный уровень ангиогенина — важный фактор, характеризующий группу ВМД ( $p=0,0004$ ). В данном исследовании, в отличие от предыдущего, были выявлены различия в цитокиновом профиле жидкости передней камеры глаза, в частности уровень MIP-1 $\beta$  и MCP-1 был значимо выше у пациентов с ПХВ по сравнению с неоваскулярной ВМД ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, изучение генетических полиморфизмов системы комплемента, иммунологических характеристик биологических жидкостей пациентов с различными формами и стадиями ВМД, как исходно, так и на фоне терапии, может способствовать более глубокому пониманию патогенеза ВМД, выявлению паттернов ответа на терапию, прогнозированию её эффективности и разработке индивидуализированных схем терапии.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Возрастная макулярная дегенерация». Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». 2017. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/91> (дата обращения: 03.05.2017). [Clinical guidelines «Age-related macular degeneration». Russian public organization «Association of Ophthalmologists». 2017. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/91> (access date: 03.05.2018). (In Russ.)]
2. WHO [webpage on the Internet] Prevention of Blindness and Visual Impairment. Priority Eye Diseases. 2017. <https://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html> (access date: 03.05.2018).
3. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Сорокин П.А. Резистентность к анти-VEGF-терапии при экссудативной возрастной макулярной дегенерации. *Вестн. офтальмол.* 2017; 133 (4): 103–107. [Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A., Sorokin P.A. Anti-VEGF therapy resistance in neovascular age-related macular degeneration. *Vestnik oftalmologii.* 2017; 133 (4): 103–107. (In Russ.)] DOI: 10.17116/oftalma20171334103-108.
4. Панова И.Е. *Возрастная макулярная дегенерация: этиология, патогенез, диагностика и лечение.* Учебное пособие для врачей-офтальмологов. Екатеринбург: Солярис. 2015; 16 с. [Panova I.E. *Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya: etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie.* Uchebnoe posobie dlya vrachev-oftalmologov. (Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. A manual for ophthalmologists.) Ekaterinburg: Solaris. 2015; 16 p. (In Russ.)]
5. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M. et al. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012; 379 (9827): 1728–1738. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7.
6. Schramm E.C., Clark S.J., Triebwasser M.P. et al. Genetic variants in the complement system predisposing to age-related macular degeneration: a review. *Mol. Immunol.* 2014; 61 (2): 118–125. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.06.032.
7. Edwards A.O., Ritter R., Abel K.J. et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science.* 2005; 308: 421–424. DOI: 10.1126/science.1110189.
8. Hageman G.S., Anderson D.H., Johnson L.V. et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 7227–7232. DOI: 10.1073/pnas.0501536102.
9. Haines J.L., Hauser M.A., Schmidt S. et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science.* 2005; 308 (5720): 419–421. DOI: 10.1126/science.1110359.
10. Sofat R., Casas J.P., Webster A.R. et al. Complement factor H genetic variant and age-related macular degeneration: effect size, modifiers and relationship to disease subtype. *Int. J. Epidemiol.* 2012; 41: 250–262. DOI: 10.1093/ije/dyr204.
11. Fritsche L.G., Chen W., Schu M. et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat. Genet.* 2013; 45 (4): 433–439. DOI: 10.1038/ng.2578.
12. Fagerness J.A., Maller J.B., Neale B.M. et al. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009; 17 (1): 100–104. DOI: 10.1038/ejhg.2008.140.
13. Gold B., Merriam J.E., Zernant J. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat. Genet.* 2006; 38 (4): 458–462. DOI: 10.1038/ng1750.
14. Yates J.R.W., Sepp T., Matharu B.K. et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 553–561. DOI: 10.1056/NEJMoa072618.
15. Helgason H., Sulem P., Duvvari M.R. et al. A rare nonsynonymous sequence variant in C3 is associated with high risk of age-related macular degeneration. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1371–1374. DOI: 10.1038/ng.2740.
16. Raychaudhuri S., Iartchouk O., Chin K. et al. A rare penetrant mutation in CFH confers high risk of age-related macular degeneration. *Nat. Genet.* 2011; 43: 1232–1236. DOI: 10.1038/ng.976.
17. Seddon J.M., Yu Y., Miller E.C. et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1366–1370. DOI: 10.1038/ng.2741.
18. Zhan X., Larson D.E., Wang C. et al. Identification of a rare coding variant in complement 3 associated with age-related macular degeneration. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1375–1379. DOI: 10.1038/ng.2758.
19. Yu Y., Triebwasser M.P., Wong E.K. et al. Whole-exome sequencing identifies rare, functional CFH variants in families with macular degeneration. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23 (19): 5283–5293. DOI: 10.1093/HMG/ddu226.
20. Smailhodzic D., Klaver C.C.W., Klevering B.J. et al. Risk alleles in CFH and ARMS2 are independently associated with systemic complement activation in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012; 119 (2): 339–346. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.07.056.
21. Tortajada A., Montes T., Martínez-Barricarte R. et al. The disease-protective complement factor H allotypic variant Ile62 shows increased binding affinity for C3b and enhanced cofactor activity. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18: 3452–3461. DOI: 10.1093/HMG/ddp289.
22. Ansari M., McKeigue P.M., Skerka C. et al. Genetic influences on plasma CFH and CFHR1 concentrations and their role in susceptibility to age-related macular degeneration. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22: 4857–4869. DOI: 10.1093/HMG/ddt336.
23. Hageman G.S., Gehrs K., Lejnine S. et al. Clinical validation of a genetic model to estimate the risk of developing choroidal neovascular age-related macular degeneration. *Hum. Genomics.* 2011; 5: 420–440. DOI: 10.1186/1479-7364-5-5-420.
24. Buitendijk G.H.S., Rohtchina E., Myers C. et al. Prediction of age-related macular degeneration in the general population: the Three Continent AMD Consortium. *Ophthalmology.* 2013; 120 (12): 2644–2655. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.053.
25. Klos A., Wende E., Wareham K.J. et al. International Union of Pharmacology. LXXXVII. Complement peptide C5a, C4a, and C3a receptors. *Pharmacol. Rev.* 2013; 65: 500–543. DOI: 10.1124/pr.111.005223.
26. McHarg S., Clark S.J., Day A.J. et al. Age-related macular degeneration and the role of the complement system. *Molecular. Immunology.* 2015; 67 (1): 43–50. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.02.032.
27. Chen M., Forrester J.V., Xu H. Synthesis of complement factor H by retinal pigment epithelial cells is down-regulated by oxidized photoreceptor outer segments. *Exp. Eye Res.* 2007; 84: 635–645. DOI: 10.1016/j.exer.2006.11.015.
28. Ripoché J., Day A.J., Harris T.J. et al. The complete amino acid sequence of human complement factor H. *Biochem. J.* 1988; 249: 593–602. DOI: 10.1042/bj2490593.
29. Clark S.J., Ridge L.A., Herbert A.P. et al. Tissue-specific host recognition by complement

factor H is mediated by differential activities of its glycosaminoglycan-binding regions. *J. Immunol.* 2013; 190 (5): 2049–2057. DOI: 10.4049/jimmunol.1201751.

30. Langford-Smith A., Keenan T.D.L., Clark S. et al. The role of complement in age-related macular degeneration: heparan sulphate, a zip code for complement factor H? *J. Innate. Immun.* 2014; 6 (4): 407–416. DOI: 10.1159/000356513.

31. Blaum B.S., Hannan J.P., Herbert A.P. et al. Structural basis for sialic acid-mediated self-recognition by complement factor H. *Nat. Chem. Biol.* 2015; 11 (1): 77–82. DOI: 10.1038/nchembio.1696.

32. Mullins R.F., Dewald A.D., Streb L.M. et al. Elevated membrane attack complex in human choroid with high risk complement factor H genotypes. *Exp. Eye Res.* 2011; 93: 565–567. DOI: 10.1016/j.exer.2011.06.015.

33. Mullins R.F., Schoo D.P., Sohn E.H. et al. The membrane attack complex in aging human choriocapillaris: relationship to macular degeneration and choroidal thinning. *Am. J. Pathol.* 2014; 184: 3142–3153. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.07.017.

34. Stanton C.M., Yates J.R., den Hollander A.I. et al. Complement factor D in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 8828–8834. DOI: 10.1167/iovs.11.

35. Silva A.S., Teixeira A.G., Bavia L. et al. Plasma levels of complement proteins from the alternative pathway in patients with age-related macular degeneration are independent of Complement Factor H Tyr(4)(0)(2)His polymorphism. *Mol. Vis.* 2012; 18: 2288–2299. PMID: 22969267.

36. Singh A., Faber C., Falk M. et al. Altered expression of CD46 and CD59 on leukocytes in neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 154 (1): 193–199.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.01.036.

37. Cipriani V., Matharu B.K., Khan J.C. et al. Genetic variation in complement regulators and susceptibility to age-related macular degeneration. *Immunobiology.* 2012; 217: 158–161. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.09.002.

38. Cao S., Ko A., Partanen M. et al. Relationship between systemic cytokines and complement factor H Y402H polymorphism in patients with dry age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 156: 1176–1183. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.003.

39. Lee I.T., Liu S.W., Chi P.L. et al. TNF-alpha mediates PKCdelta/JNK1/2/c-Jun-dependent monocyte adhesion via ICAM-1 induction in human retinal pigment epithelial cells. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117911. DOI: 10.1371/journal.pone.0117911.

40. Faber C., Jehs T., Juel H.B. et al. Early and exudative age-related macular degeneration is associated with increased plasma levels of soluble TNF receptor II. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (3): 242–247. DOI: 10.1111/aos.12581.

41. Chau K.Y., Sivaprasad S., Patel N. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2 and MMP-9) in age-related macular degeneration. *Eye (Lond.)*. 2008; 22 (6): 855–859. DOI: 10.1038/sj.eye.6702722.

42. Mooijjaart S.P., Koeijvoets K.M., Sijbrands E.J. et al. Complement Factor H polymorphism Y402H associates with inflammation, visual acuity, and cardiovascular mortality in the elderly population at large. *Exp. Gerontol.* 2007; 42: 1116–1122. DOI: 10.1016/j.exger.2007.08.001.

43. Mo F.M., Proia A.D., Johnson W.H. et al. Interferon gamma-inducible protein-10 (IP-10) and eotaxin as biomarkers in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 4226–4236. DOI: 10.1167/iovs.09-3910.

44. Hong T., Tan A.G., Mitchell P. et al. A review and meta-analysis of the association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 2011; 56: 184–194. DOI: 10.1016/j.survophthal.2010.08.007.

45. Mitta V.P., Christen W.G., Glynn R.J. et al. C-reactive protein and the incidence of macular degeneration: pooled analysis of 5 cohorts. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131: 507–513. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2303.

46. Yip J.L., Khawaja A.P., Chan M.P. et al. Cross sectional and longitudinal associations between cardiovascular risk factors and age related macular degeneration in the EPIC-Norfolk eye study. *PLoS One.* 2015; 10: e0132565. DOI: 10.1371/journal.pone.0132565.

47. Yu Y., Ren X.R., Wen F. et al. T-helper-associated cytokines expression by peripheral blood mononuclear cells in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmology.* 2016; 16: 80–87. DOI: 10.1186/s12886-016-0251-z.

48. Нероев В.В., Слепова О.С., Рябина М.В. Изменение содержания VEGF в слёзной жидкости и сыворотке крови у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации на фоне лечения препаратом Луцентис. *Рос. офтальмол. ж.* 2013; 6 (3): 62–66. [Neroev V.V., Slepova O.S., Ryabina M.V. The change of vegf content in the tear fluid and blood serum of patients with the wet form of age macular degeneration treated by Lucentis. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal.* 2013; 6 (3): 62–66. (In Russ.)]

49. Слепова О.С., Еремеева Е.А., Рябина М.В. и др. Цитокины в слёзной жидкости и сыворотке крови как ранние биомаркеры возрастной макулярной дегенерации. *Мед. иммунол.* 2015; 17 (3): 245–252. [Slepova O.S., Eremeeva E.A., Ryabina M.V. et al. Cytokines in lacrimal fluid and blood serum: early biomarkers of age-related macular degeneration. *Meditinskaya immunologiya.* 2015; 17 (3): 245–252. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2015-3-245-252.

50. Cha D.M., Woo S.J., Kim H.J. et al. Comparative analysis of aqueous humor cytokine levels between patients with exudative age-related macular degeneration and normal controls. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (10): 7038–7044. DOI: 10.1167/iovs.13-12730.

51. Muether P.S., Neuhauser I., Buhl C. et al. Intraocular growth factors and cytokines in patients with dry and neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2013; 33 (9): 1809–1814. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318285cd9e.

52. Agawa T., Usui Y., Wakabayashi Y. et al. Profile of intraocular immune mediators in patients with age-related macular degeneration and the effect of intravitreal bevacizumab injection. *Retina.* 2014; 34 (9): 1811–1818. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000157.

53. Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M. et al. Monocyte chemoattractant protein 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 in exudative age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128 (10): 1281–1286. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.227.

54. Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M. et al. Cytokine concentration in aqueous humour of eyes with exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90 (5): 381–388. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02414.x.

55. Sakurada Y., Nakamura Y., Yoneyama S. et al. Aqueous humor cytokine levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic. Res.* 2015; 53 (1): 2–7. DOI: 10.1159/000365487.