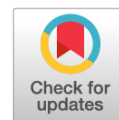


УДК 616.8-00:612.017.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ71315>

## ИНГИБИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ АНАФИЛАТОКСИНОВ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*К.А. Некрасова, А.М. Ищенко, А.В. Трофимов*Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов  
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, РоссияКак цитировать: Некрасова К.А., Ищенко А.М., Трофимов А.В. Ингибирование функции анафилатоксинов комплемента при патологии центральной нервной системы // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 2. С. 37–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ71315>

Поступила: 27.05.2021

Одобрена: 04.06.2021

Принята: 18.06.2021

Обзор посвящен ингибированию функции анафилатоксинов комплемента при патологиях центральной нервной системы. Приведены эпидемиологические данные о распространенности цереброваскулярных заболеваний, в частности ишемического инсульта и черепно-мозговых травм. Подробно рассмотрены механизмы активации комплемента и опосредованной комплементом патологии центральной нервной системы. Приведены клинические данные, подтверждающие роль системы комплемента в патогенезе инсульта и вторичных повреждений после черепно-мозговой травмы. Рассмотрены результаты исследований специфической активности ингибиторов функции анафилатоксинов комплемента на моделях инсульта и черепно-мозговой травмы *in vivo*. Кратко описано состояние исследований в области разработки лекарственных препаратов, ингибирующих эффекторную функцию системы комплемента.

**Ключевые слова:** система комплемента; анафилатоксин; C3a; C5a; рецепторный антагонист; моноклональные антитела; ишемический инсульт; черепно-мозговая травма.

## INHIBITION OF THE COMPLEMENT ANAPHYLATOXIN ACTIVITIES IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS

*Kseniya A. Nekrasova, Alexander M. Ischenko, Alexander V. Trofimov*

State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia

To cite this article: Nekrasova KA, Ischenko AM, Trofimov AV. Inhibition of the complement anaphylatoxin activities in the central nervous system disorders. *Medical Academic Journal*. 2021;21(2):37–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ71315>

Received: 27.05.2021

Revised: 04.06.2021

Accepted: 18.06.2021

The review is devoted to inhibition of the complement anaphylatoxin activities in diseases of the central nervous system. Here we present epidemiological data on the prevalence of cerebrovascular diseases, in particular, ischemic stroke and craniocerebral trauma. The mechanisms of complement activation and complement-mediated pathology in the central nervous system are considered in detail. Clinical data confirming the role of the complement system in the pathogenesis of stroke and of traumatic brain injury secondary injury are presented. We also summarize the results of *in vivo* specific activity studies of the complement anaphylatoxin inhibitors using animal models of stroke and traumatic brain injury. Briefly described is the present state of the art in developing drugs that target the effector compounds of the complement cascade.

**Keywords:** complement system; anaphylatoxin; C3a; C5a; receptor antagonist; monoclonal antibodies; ischemic stroke; traumatic brain injury.

### Обоснование

Цереброваскулярные заболевания остаются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности.

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2016 г. в России цереброваскулярные заболевания были диагностированы в 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше, из них примерно у четверти выявлен ишемический инсульт. Смертность от цереброваскулярных

### Список сокращений

ГСМБ — гематоспинномозговой барьер; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ОСМА — окклюзия средней мозговой артерии; ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия; ЦНС — центральная нервная система; ЧМТ — черепно-мозговая травма; MBL — маннозосвязывающий лектин.

заболеваний в 2016 г. составила 190,8 случая на 100 тыс. населения, смертность от инсульта — 123 случая на 100 тыс. населения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируют около 17 млн случаев инсульта, причем около 50 % больных умирают после него [2].

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из главных причин инвалидизации и смертности населения, особенно у лиц молодого возраста. Частота ЧМТ примерно одинакова в разных странах и составляет 300–400 случаев на 100 тыс. населения в год. В России ежегодно ЧМТ получают примерно 600 тыс. человек, из них около 50 тыс. погибают и столько же становятся инвалидами. Вторичные повреждения мозга развиваются у пострадавших с тяжелой ЧМТ, то есть примерно в 20 % случаев [3].

Общей чертой основных заболеваний, поражающих центральную нервную систему (ЦНС), является воспаление [4]. Острое воспаление начинается с экспрессии молекул адгезии эндотелием сосудов и миграции лейкоцитов из крови в паренхиму мозга. Активированные сигналами опасности клетки иммунной системы синтезируют и высвобождают в окружающую среду цитокины. В ЦНС провоспалительные цитокины стимулируют синтез и секрецию компонентов комплемента. Наибольший вклад в этиологию воспаления вносят продукты активации комплемента, особенно анафилатоксины C3a и C5a, которые поддерживают воспалительный ресурс за счет привлечения миграции лейкоцитов в мозг, активации клеток мозга, экспрессирующих на своих мембранах специфические C3a- и C5a-рецепторы (C3aR и C5aR), и дополнительного высвобождения воспалительных молекул [5, 6].

Система комплемента вместе с различными факторами врожденного и адаптивного иммунитета помогает поддерживать барьерные функции и защищать организм от вторжения микроорганизмов, паразитов и последствий травматических повреждений [7]. Однако считают, что та же самая система играет важную роль в развитии вторичной патологии нервной системы при опосредующем участии иммунной системы. Предшественники белков комплемента синтезируются преимущественно гепатоцитами, а затем высвобождаются в кровоток, готовые к активации различными путями [8, 9]. При нарушении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) белки системы комплемента могут мигрировать в мозг и формировать потенциально действенный цитолитический комплекс на поверхности нейронов и глиальных клеток, который при недостатке регуляторных белков может вызывать их повреждение

и влиять на этиологию нейродегенеративных, демиелинизирующих заболеваний и ишемического инсульта [10].

Таким образом, при заболеваниях ЦНС неконтролируемая патологическая активация комплемента играет важную негативную роль, опосредуя вымирание нейронов, повреждение аксонов, демиелинизацию и нарушение ГЭБ и гематоспинномозгового барьера (ГСМБ) [11].

Блокирование активации системы комплемента стало одним из стратегических подходов к лечению не только комплемент-зависимых заболеваний, таких как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), атипичный гемолитико-уремический синдром, возрастная макулярная дегенерация, гломерулонефриты, но и ряда других патологических состояний [12].

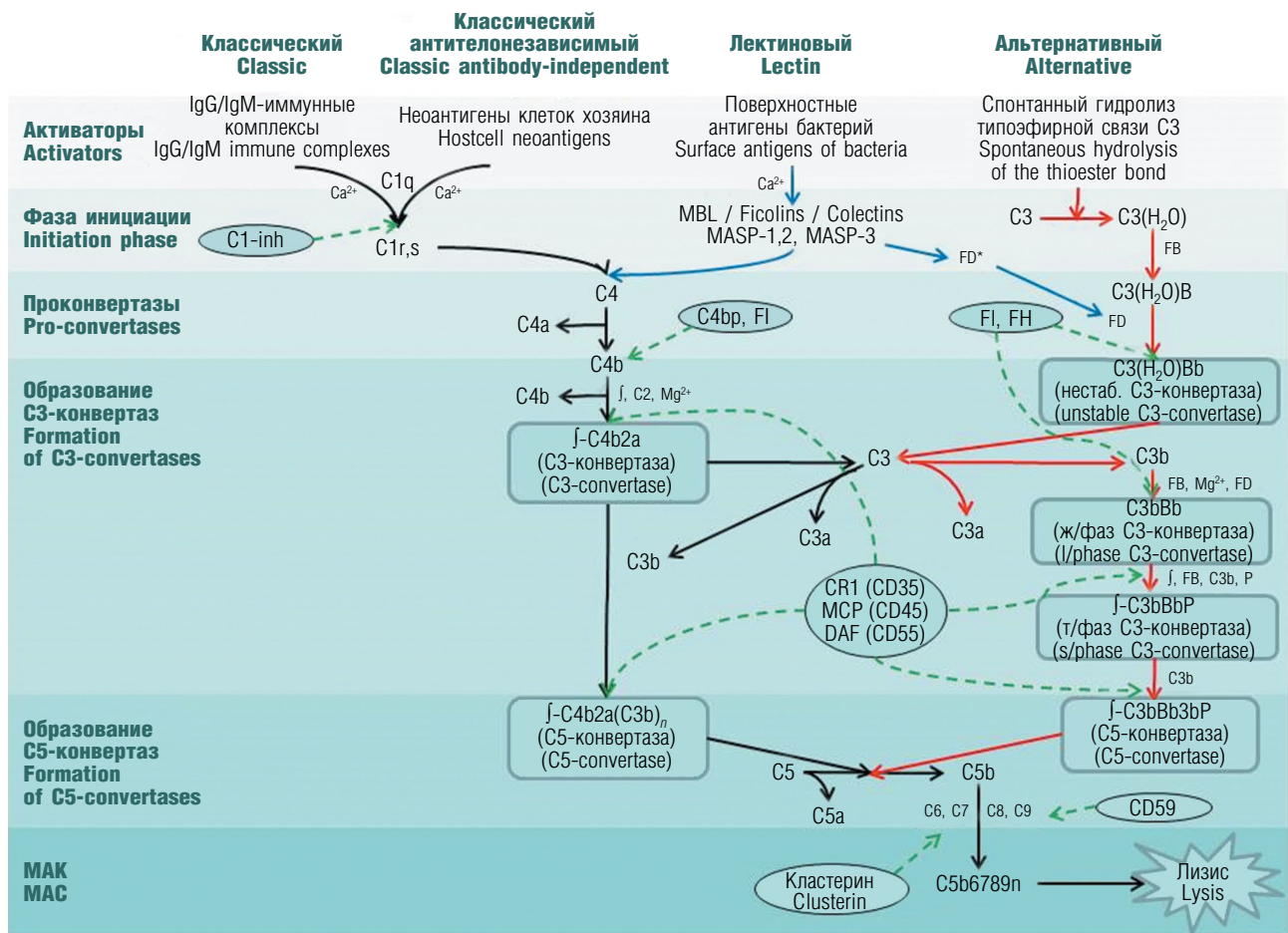
В настоящем обзоре рассмотрены фармакологические подходы к лечению инсульта и повреждений головного мозга при ЧМТ путем ингибирования эффекторной функции системы комплемента, а именно анафилатоксинов C3a и C5a.

### Механизмы активации комплемента и опосредованной комплементом патологии центральной нервной системы

Система комплемента, помимо особых случаев, может быть активирована тремя каноническими путями: классическим, лектиновым и альтернативным (рисунок), которые инициируются разными индукторами — факторами опасности, хотя в течение последних 10–15 лет обнаружено, что существуют неканонические пути активации комплемента [13, 14]. Это указывает на многогранность механизмов действия и функций одной из самых эволюционно древних систем врожденного (неадаптивного) иммунитета.

Пути активации системы комплемента отличаются тем, что в фазе инициации мишени-индукторы распознают разные молекулы. Для запуска классического пути сложный субъединичный белок C1q, циркулирующий в кальцийзависимом комплексе с проферментами C1r и C1s, связывается с Fc-фрагментами иммуноглобулинов G или M в составе иммунных комплексов, фиксированных на активирующей поверхности (I). После этого инициируется превращение профермента C1s в активную протеазу, которая расщепляет находящиеся в микроокружении компоненты C4 и C2 [15].

Запуск лектинового пути происходит за счет взаимодействия структурных элементов бактериальных поверхностей с маннозосвязывающим лектином (MBL), или коллектинами (CL-K1 и CL-L1), или фиколинами, которые



**Рисунок.** Механизмы активации системы комплемента. Непрерывные стрелки — пути активации комплемента, пунктирные стрелки — отрицательная регуляция конвертаз и сборки мембраноатакующего комплекса (МАК), овалы — регуляторные белки, ∩ — активирующая поверхность, FD\* — предшественник фактора D, ж/фаз — жидкофазная, т/фаз — твердофазная

**Figure.** Mechanisms of activation of the complement system. Continuous arrows — the pathways of complement activation, broken arrows — negative regulation of convertases and membrane attack complex (MAC) assembly, ovals — regulatory proteins, ∩ — activating surface, FD\* — precursor of factor D, l/phase — liquid-phase, s/phase — solid-phase

циркулируют в комплексе с сериновыми протеазами — зимогенами MASP-1, -2, -3. После взаимодействия с комплементарной поверхностью-мишенью связанные зимогены активируются и инициируют протеолитическую каскадную систему, в результате чего MASP-2, так же как C1s, расщепляет C4 и C2 на большие (C4b, C2a) и малые (C4a и C2b) фрагменты [16].

В результате цепочки последовательных взаимодействий образуется комплексный фермент C3-конвертаза классического пути (C4b2a), расщепляющая белок C3 также на большой (C3b) и малый (C3a) фрагменты. После присоединения к комплексу дополнительных молекул C3b образуется новый фермент C5-конвертаза классического пути (∩-C4b2aC3b<sub>n</sub>), расщепляющая компонент C5 на C5b и C5a [17].

Вместе с тем в плазме при нормальных физиологических условиях доминирующим путем активации комплемента является

альтернативный путь. Активация альтернативного пути осуществляется за счет медленного спонтанного гидролиза тиоэфирной связи постоянно циркулирующего в кровотоке C3. Как только происходит разрыв тиоэфирной связи, C3 принимает особую конформационную форму C3(H<sub>2</sub>O), в результате взаимодействия которого с фактором В (FB) и фактором D (FD) образуется иницирующая C3-конвертаза C3(H<sub>2</sub>O)Bb, способная расщеплять нативный C3 на фрагменты C3b и C3a. Образование этой нестабильной C3-конвертазы называется tick-over-процессом и представляет собой постоянно действующий в норме механизм запуска каскада активации альтернативного пути [18]. Фрагмент C3b под действием FB и FD превращается в жидкофазную C3-конвертазу (C3bBb). Затем этот фермент стабилизируется за счет ковалентного связывания с активирующей поверхностью

с образованием твердофазной C3-конвертазы ( $\beta$ -C3bVb) и/или за счет взаимодействия с белком пропердином (P) [19].

Затем после присоединения к этому комплексу дополнительных молекул C3b изменяется специфичность образованного комплексного фермента. Фермент  $\beta$ -C3bVbC3bP является C5-конвертазой альтернативного пути, которая, действуя аналогично C5-конвертазе классического пути, вызывает конверсию C5 во фрагменты C5b и мощный биологически активный C5a. C5b взаимодействует с компонентом C6, с чего начинается заключительный каскад сборки мембраноатакующего комплекса. После взаимодействия с компонентом C7 образовавшийся комплекс C5b67 внедряется в поверхностную мембрану клетки-мишени, затем он дополняется компонентами C8, обеспечивая на поверхности клетки-мишени полимеризацию компонента C9, что приводит к образованию поры (C5b6789n) в мембране [20], нарушению целостности липидного бислоя и гибели клетки за счет осмотического лизиса [8].

Система комплемента строго сбалансирована. Процессы активации практически на каждом участке контролируют регуляторные растворимые и мембраносвязанные белки. В растворе на стадиях инициации классического пути активацию прерывает ингибитор комплекса C1 (C1-Inh). На этапе формирования C3-конвертаз классического и лектинового пути действует C4b-связывающий белок (C4bp), который иммобилизует C4b, а ход альтернативного пути контролирует фактор H (FH). Оба белка C4bp и FH служат кофакторами для сериновой протеазы фактора I, которая вызывает превращение C3b и C4b в неактивные формы C3bi и C4bi. Помимо упомянутых циркулирующих C4bp и FH на мембранах многих клеток хозяина экспрессируются регуляторные белки CR1(CD35), MCP(CD46) и DAF(CD55), которые препятствуют сборке конвертаз или их быстрой диссоциации. Два белка — кластерин и мембраносвязанный гликопротеин CD59 — контролируют сборку мембраноатакующего комплекса на клетке хозяина, защищая ее от атаки собственным комплементом [21]. Благодаря регуляторным белкам развивается отрицательная регуляция конвертаз и сборки мембраноатакующего комплекса. Нарушение баланса системы комплемента вследствие генетического дефицита ряда регуляторных белков является главной причиной очень серьезных заболеваний, которые приводят к разрушению собственных клеток и в конечном счете к более раннему летальному исходу [22].

В норме ГЭБ/ГСМБ отделяют ЦНС от белков комплемента плазмы, но нарушения

целостности астроцитов, перицитов или эндотелия, которые поддерживают этот барьер, позволяют попадать циркулирующим компонентам комплемента в ЦНС. Кроме того, в настоящее время признано, что резидентные клетки ЦНС могут синтезировать функциональный набор белков комплемента в условиях гомеостаза [23]. Помимо иммунного надзора, физиологические функции комплемента в ЦНС включают выведение избыточных нейротрансмиттеров, старых и гликированных белков, а также поддержание жизнеспособности нейронов, удаление лишних синапсов и нейрогенез у взрослых [24]. Однако при заболевании синтез и/или повышение экспрессии белков комплемента нейронами и глией вносит вклад в комплемент-ассоциированную нейропатологию, в том числе и на ранних стадиях нейродегенеративных заболеваний, когда ГЭБ/ГСМБ еще не нарушен.

В состоянии гомеостаза ЦНС баланс системы комплемента благодаря собственным регуляторным белкам сдвинут в сторону ингибирования активации и спонтанная активация комплемента обычно не происходит. В частности, микроглия и астроциты экспрессируют поверхностную форму C1-Inh [23]. Астроциты регулируют альтернативный путь, экспрессируя фактор H и CR1/CD35 [25]. Астроциты и микроглия продуцируют белок CD59 [26]. В отличие от астроцитов и микроглии, нейроны лишь слабо экспрессируют регуляторные белки CR1, C1-Inh, фактор H, MCP, CD59 и не экспрессируют DAF [23]. Олигодендроциты также продуцируют лишь в небольших количествах CD59, C4bp и CR1 [25]. Наконец, при апоптозе в нейронах снижается экспрессия поверхностных молекул, ингибирующих комплемент, что усиливает порочный цикл, запускаемый активацией комплемента при нейродегенеративных заболеваниях.

Продукты активации комплемента — анафилатоксины C3a и C5a, являясь хемоаттрактантами, приводят в действие мощные механизмы воспаления, нацеленные на широкий спектр иммунных и неиммунных клеток. C3a действует на рецептор C3aR, который находится в большинстве миелоидных клеток. В ЦНС C3aR экспрессирован на астроцитах и микроглии [27]. Иммуномодулирующие эффекты этой оси включают регуляцию окислительного взрыва у макрофагов [28], нейтрофилов [29], эозинофилов и продукцию провоспалительных цитокинов, хотя становится известно все больше других физиологических функций стимуляции C3aR [30]. Активность C5a реализуется через два типа специфических рецепторов — C5aR1 и C5aR2, которые часто экспрессируются



совместно [31]. В ЦНС рецептор C5aR1 выявлен на большинстве клеток миелоидного ряда, а также микроглии, астроцитах и некоторых нейронах ЦНС. Сигналинг C5aR1 способствует воспалению, которое может приводить к разрушительным последствиям для ЦНС, поскольку включает активацию фагоцитоза, окислительный взрыв, продукцию провоспалительных цитокинов и увеличение содержания интегринов [32]. Известно также о нейропротективном физиологическом действии C5a [33], что может быть результатом взаимодействия с рецептором C5aR2, биологические эффекты которого включают как противо-, так и провоспалительное действие.

Таким образом, при повреждениях ЦНС за счет опсонизации некротизированных клеток, рекрутинга лейкоцитов, усиленной генерации C3a и C5a и более низкой экспрессии регуляторных белков сдвиг баланса в системе комплемента происходит в сторону неконтролируемой активации, что делает ЦНС более уязвимой к собственному локальному и пришедшему из плазмы комплементу по сравнению с другими органами. В связи с этим особенно актуальным становится поиск терапевтических агентов — ингибиторов системы комплемента — для лечения патологии ЦНС.

Как следует из механизмов активации системы комплемента, можно выбрать довольно много участков для потенциального ингибирования. Наиболее эффективное средство блокирования комплемента — нейтрализующие антитела против ключевых молекул каскада активации. Классический и лектиновый пути можно заблокировать с помощью антител к протеазам C1s и MASP-2 соответственно. Для блокирования альтернативного пути могут быть использованы антитела к факторам В и D, а также химерные рекомбинантные молекулы регуляторных белков, усиливающих их активность. Однако особенный интерес представляет поиск агентов, блокирующих функциональные домены сложной молекулы C3, которая является центральной при активации системы комплемента любым из трех путей.

### Ингибирование анафилатоксинов комплемента при ишемическом инсульте

Более 70 % случаев инсульта возникает в результате ишемии/реперфузии вследствие тромботической или эмболической закупорки церебральных сосудов [34]. Реперфузия травмированного участка мозга вызывает его дальнейшее повреждение вследствие окислительного стресса, дисфункции ГЭБ, воспаления и апоптоза, что приводит к образованию

ишемического ядра, окруженного слабо перфузируемой областью «полутени» (пенумбры) с последующей потерей функциональной способности всей этой зоны [35].

Развитие инсульта неизменно коррелирует с активацией комплемента [35]. В участках ишемического повреждения мозга всегда присутствуют компоненты системы комплемента и продукты ее активации C1q, MBL, C3, C3a, C3c, C4d, C5a и C9 [6, 36]. У пациентов, перенесших инсульт, также повышены уровни ряда белков комплемента C3, C3a, C4, C4d, C5, C5a, C5b-9, фактора В, MBL, MASP-1/2 и мембраноатакующего комплекса в плазме крови, а уровни фиколинов снижены [37, 38]. Степень повышения концентраций C3, C3c, C4 и MBL в сыворотке крови связана с тяжестью инсульта, причем повышение уровней MBL и C3 коррелирует между собой и ассоциировано с худшим исходом инсульта [39].

Анафилатоксины C3a, C5a, а также мембраноатакующий комплекс потенциально могут быть вовлечены в поражение тканей, обусловленное реперфузией при инсульте. Однако большинство исследователей предполагают, что сразу после реперфузии повреждение тканей опосредовано в основном C3a и в меньшей степени C5a, в то время как мембраноатакующий комплекс является просто маркером активации каскада комплемента [40, 41]. В связи с этим большой интерес вызывает возможность воздействия при инсульте на более поздние медиаторы активации системы комплемента, а именно на анафилатоксины.

Исследования показали, что антагонисты C3aR смягчают ишемическое повреждение головного мозга в основном за счет уменьшения инфильтрации нейтрофилов и воспалительного ответа на острой стадии ишемического инсульта [40, 41]. Воздействие на C3aR антагонистом (SB290157) приводит к уменьшению зоны инсульта, снижению экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1 на эндотелиальных клетках и уменьшению числа гранулоцитов, позитивных по C3aR, у мышей с окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА) в течение 30 мин, но не с постоянной ОСМА [41].

Однако до сих пор ведутся дискуссии о влиянии антагонистов C3aR на нейрогенез после ишемического инсульта. В исследовании транзитного ишемического инсульта у взрослых самцов мышей C57BL/6 при использовании в течение 3 дней после ишемии низкой дозы антагониста C3aR (1 мг/кг) возрастала пролиферация нейробластов DCX<sup>+</sup> в субвентрикулярной зоне через 7 дней после ишемии, тогда как в высокой дозе антагонист C3aR (40 мг/кг) подавлял пролиферацию нервных

клеток-предшественников [42]. По данным A.F. Ducruet и соавт. (2012), при ишемии происходит замедленная инфильтрация мозга Т-лимфоцитами, экспрессирующими C3aR, и применение антагониста C3aR спустя 72 ч после поражения приводит к значительному снижению подкоркового повреждения. Это говорит о том, что активированные Т-клетки могут препятствовать эндогенному нейрогенезу, хотя механизм этого эффекта неизвестен.

На модели перманентной ишемии у мышей было показано, что инъекция антагониста C3aR два раза в день в течение 10 дней после операции подавляла пролиферацию нейроblastов в субгранулярной зоне (SGZ) гиппокампа и в слое гранулярных клеток зубчатой извилины (GCL) с 7-го по 21-й день после ишемии [43].

Кроме того, на моделях тромбоэмболического инсульта, которые больше соответствуют инсульту у человека, было продемонстрировано, что через 6 ч после поражения в плазме повышается уровень C3a и увеличивается цереброваскулярная экспрессия C3aR, которая сохраняется до 4 нед. На модели фототромботического инсульта у мышей с быстрой спонтанной реперфузией при введении через 1 ч после поражения SB290157 наблюдали улучшение нейрофункции и уменьшение инфаркта через 48 ч. На модели эмболического инсульта при введении SB290157 через 2 ч после поражения отмечено улучшение гистологических и функциональных показателей, а при использовании SB290157 совместно с внутривенным тромболитисом — уменьшение кровотечения и отека и улучшение показателей в отличие от использования только тромболитиса через 4,5 ч после поражения [44].

Важно отметить, что SB290157 действует как антагонист в клеточных линиях, в которых плотность рецепторов низкая, и как частичный агонист в клеточных линиях, экспрессирующих более высокие уровни C3aR [45].

В противовес описанным выше исследованиям, подтверждающим позитивную роль ингибирования C3aR при инсульте, существуют данные, что C3a регулирует миграцию и дифференциацию клеток-предшественников нейронов и увеличивает выживаемость астроцитов [43, 46].

На модели неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии наблюдали снижение нарушений памяти после поражения у трансгенных мышей, экспрессирующих C3a, и у мышей дикого типа, которым вводили экзогенный пептид C3a [47].

В другом исследовании при недостатке C3aR снижались прорастание и пластичность

аксонов в периинфарктной зоне после инсульта, которые могут быть восстановлены путем интраназального введения C3a [46].

Из всего вышесказанного можно заключить, что для того, чтобы лучше охарактеризовать роль C3a и C3aR при инсульте и оптимизировать терапевтические стратегии, необходимы разработка более специфичных антагонистов C3aR и дальнейшие исследования агонистов C3aR.

По сравнению с C3a, анафилатоксин C5a при связывании с его каноническим рецептором C5aR1 является действующим началом при многих опосредованных комплементом воспалительных заболеваниях, включая артрит, ишемию миокарда и ишемический инсульт [48, 49]. Считают, что ингибирование C5a препятствует повреждению мозга при ишемии/реперфузии [50, 51].

Из всех фармакологических ингибиторов C5a в настоящий момент лучше всего изучен антагонист C5aR1 — вводимый перорально циклический пептид AcF-[OPdChaWR] (PMX53) [52, 53]. У мышей, которым препарат PMX53 вводили за 30 мин до ишемии, наблюдали умеренное улучшение исходов после 60-минутной ОСМА [54]. Введение PMX53 даже в более низкой дозе за 45 мин до ишемии также приводило к уменьшению объема инфаркта головного мозга у мышей через 24 ч после поражения [55].

На модели ишемического инсульта у крыс было изучено моноклональное антитело к C5, специфически блокирующее образование C5a и C5b-9 [50, 56]. Введение моноклональных антител к C5 (18A10.62) крысам вызывало снижение нарушений моторики и развития инсультной зоны (на 40 % при введении до и на 30 % — после ишемии), отека и инфильтрации мозга у крыс при 90-минутной ОСМА [50].

Кроме того, на модели ОСМА у мышей было показано, что C5a активируется через день после ишемического поражения и преимущественно вырабатывается нейронами головного мозга [40, 57]. Блокирование C5a-сигналинга посредством генетического нокаута C5aR1 у мышей улучшало неврологические показатели и уменьшало размер инфаркта через день после ишемического инсульта. На модели кислородно-глюкозной депривации при применении C5a наблюдали апоптоз нейронов, в то время как при дефиците C5aR1 нейроны были защищены от апоптоза, что указывает на нейропротекторный эффект при ингибировании взаимодействия между C5a и C5aR1 в острой фазе ишемического инсульта [57]. Несмотря на наличие ряда свидетельств, указывающих на то, что активация C5a оказывает вредное воздействие на ранней стадии ишемического

инсульта, установлено, что C5a проявляет ней-ропротекторные свойства при нейротоксичности, вызванной глутаматом у мышей [58]. Именно поэтому, вероятно, C5a может действовать как защитный фактор, ингибируя повреждение тканей на поздней стадии ишемического инсульта.

Описанные выше исследования подтверждают, что модуляция C5a/C5aR-сигналинга обладает потенциалом на ранней стадии ишемического инсульта. Однако эффект моноклональных антител к C5 и антагонистов C5aR1 при ишемическом инсульте ограничен.

### Ингибирование анафилатоксинов комплемента при черепно-мозговой травме

Вторичное повреждение головного мозга после ЧМТ тесно связано с активацией воспалительной реакции. Система комплемента является главным координатором посттравматического нейровоспаления и вторичной нейропатологии [59, 60]. После активации белки системы комплемента увеличивают проницаемость ГЭБ через C3a и C5a, способствуют инфильтрации лейкоцитов в поврежденный мозг и последующему образованию свободных радикалов, индуцируют апоптоз нейронов и глии посредством связывания C3a и C5a с их рецепторами и вызывают лизис нейронов через мембраноатакующий комплекс [11, 24]. Таким образом, терапевтические стратегии, направленные на блокирование активации комплемента, потенциально могут уменьшить нейровоспаление и нейродегенерацию у пациентов с ЧМТ [61–63].

При ЧМТ уровни C5b-9 в вентрикулярной жидкости в 1800 раз превышают контрольные и хорошо коррелируют со степенью нарушения ГЭБ [61]. При исследовании тканей лобной и височной долей мозга пациентов с ЧМТ, прооперированных в связи со стойким повышением внутричерепного давления, выявлены повышенные уровни C1q, C3, C3b, C3d и мембраноатакующего комплекса в области пенумбры [59]. Эти данные подтверждаются тем, что содержание ряда компонентов комплемента, например C3, C1q и FB, было увеличено в спинномозговой жидкости пациентов с ЧМТ по сравнению с контролем [64].

Точно так же уровни мембраноатакующего комплекса были значительно повышены в спинномозговой жидкости пациентов с ЧМТ по сравнению с контролем [61]. Роль мембраноатакующего комплекса в острой потере нейронов после ЧМТ была подтверждена на модели контролируемого коркового повреждения у взрослых самцов мышей, но одновременно

было показано, что вышестоящие продукты активации комплемента, образующиеся преимущественно по альтернативному пути, усугубляют хроническое нейровоспаление [65].

Доказательства вовлечения системы комплемента в патогенез ЧМТ получены на различных моделях *in vivo*, в частности на модели внутримозгового кровоизлияния, имитирующей геморрагический инсульт, на модели холодовой травмы, модели падающего груза [66]. Все эти модели различаются по способности имитировать различные аспекты ЧМТ. Например, холодовая травма сопровождается отеком головного мозга и нарушением ГЭБ, что является особенностями ЧМТ [11], но эта травма не является механической. Напротив, стандартизованные модели падающего груза более точно имитируют механическую травму, но у них есть такой недостаток, как низкая воспроизводимость [67], поэтому результаты, полученные с использованием таких моделей, в контексте ЧМТ человека следует интерпретировать с большой осторожностью.

Перечисленные животные модели использовались для исследования роли анафилатоксинов C3a и C5a в ЧМТ. На модели внутримозгового кровоизлияния у мышей было показано, что при введении антагониста C3aR (SB290157) за 45 мин до внутримозгового кровоизлияния уменьшались неврологические нарушения, отек и инфильтрация гранулоцитами на сроке до 3 дней после повреждения, нарушения также ослаблялись при введении препарата через 6 ч после кровоизлияния [68]. Хотя это убедительно свидетельствует о негативной роли C3aR-сигналинга при ЧМТ, интерпретация результатов осложнена тем, что препарат SB290157 может действовать как агонист [45].

Кроме того, на модели свободно падающего груза на крысах было продемонстрировано, что введение экспериментальным животным с ЧМТ высокоаффинных моноклональных антител, блокирующих активацию комплемента крысы по альтернативному пути на стадиях формирования жидкофазной и твердофазной C3-конвертазы, предотвращающих образование C5-конвертазы и таким образом точно ингибирующих функции системы комплемента, в частности образование анафилатоксинов C3a и C5a, приводило к выраженному положительному эффекту, проявлявшемуся в сохранении когнитивных функций животных, а также в улучшении гистологической картины мозговой ткани животных [69].

Нарушение функции C5a, например путем использования нокаутных мышей C5<sup>-/-</sup> или введения антагониста C5aR, вызывало уменьшение вторичного повреждения на модели

холодовой травмы [70]. Более убедительные свидетельства общей повреждающей роли анафилатоксинов комплемента были получены при введении специфического антагониста C5aR1 (PMX53) мышам с кровоизлиянием в мозг. PMX53 значительно улучшал неврологические функции, оцениваемые по сохранению пространственной памяти, и уменьшал отек и количество гранулоцитов [51]. При использовании антагониста C5aR в сочетании с антагонистом C3aR (SB290157) наблюдали синергический нейропротекторный эффект [51]. На модели внутримозгового кровоизлияния было также показано, что PMX53 в комбинации с антагонистом тромбина действовал лучше, чем каждый из препаратов в отдельности [71].

Эти исследования подтверждают, что терапевтическое ингибирование C3a и C5a и их взаимодействия с рецепторами можно рассматривать в качестве компонента комплексного лечения ЧМТ.

### Разработка лекарственных препаратов, ингибирующих эффекторную функцию системы комплемента

На данный момент зарегистрировано несколько лекарственных препаратов, являющихся ингибиторами комплемента. Препарат экулизумаб на основе терапевтических антител к C5 под названием Soliris® производит компания Alexion Pharmaceuticals, препарат одобрен для лечения ПНГ и атипичного гемолитико-уремического синдрома [72, 73]. Механизм действия препарата заключается в ингибировании расщепления компонента C5 и предотвращении сборки мембраноатакующего комплекса C5b-C8 на мембранах эритроцитов в случае ПНГ и разрушения тромбоцитов при атипичном гемолитико-уремическом синдроме.

В настоящее время проводятся клинические испытания III фазы биосимиляра экулизумаба — BCD-148, разработанного ЗАО «БИОКАД», у пациентов с ПНГ [74].

Одобен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) для лечения взрослых с ПНГ препарат равулизумаб (Ultomiris®, Alexion Pharmaceuticals) — ингибитор C5 2-го поколения, гуманизированное моноклональное антитело, специфически связывающееся с белком комплемента C5 [75].

По аналогии с препаратом Солирис, развивается стратегия прерывания каскада активации за счет блокирования расщепления компонента C5 под действием C5-конвертазы. Завершена II фаза клинических испытаний полностью человеческих антител LFG316 (Tesidolumab,

Novartis Pharmaceuticals), полученных по комбинаторной технологии и предназначенных для лечения возрастной макулярной дегенерации [76].

Проводятся исследования нескольких молекул, блокирующих расщепление C5-конвертазой и предотвращающих образование воспалительных молекул C5a и C5b и комплекса литической атаки. Среди них небольшой белок OmCI из семейства липокалинов — Коверсин (Coversin, AKARI Therapeutics). Препарат Коверсин прошел клинические испытания II фазы для лечения ПНГ [77].

Ведутся клинические испытания нескольких препаратов, полученных по технологиям аптамеров, — больших нуклеотидов и пептидов, которые связываются с молекулой-мишенью C5 и нейтрализуют каскады активации комплемента [78].

Завершены клинические испытания I–II фаз безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики препарата Cemdisiran (Alnylam Pharmaceuticals), подавляющего продукцию C5 печенью, у здоровых добровольцев и пациентов с ПНГ [79].

Проводятся клинические испытания III фазы при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, препарата Авакопан (ChemoCentrx) — нового биодоступного при пероральном приеме высокоселективного антагониста C5aR1 человека [80]. Авакопан не препятствует образованию C5b или мембраноатакующего комплекса и не блокирует связывание C5a с рецептором C5L2 (C5aR2).

Следует отметить, что препараты, ингибирующие C5, блокируют каскады комплемента, следующие по любому из трех известных путей активации: классическому, лектиновому и альтернативному.

Помимо стратегии ингибирования C5 достаточно активно исследуется стратегия блокирования активации комплемента на более ранних стадиях. В этом случае наиболее очевидной мишенью для блокирования является C3.

Один из подходов к нейтрализации C3 связан с использованием препарата Компстатин (Compstatin) и его производных, входящих в семейство компстатинов [81]. Компстатин представляет собой циклический пептид, который селективно связывается с нативным C3 компонентом и его фрагментом C3b. В настоящее время проходят клинические испытания различных производных Компстатина [82–86].

Проблема нейтрализации C3 с помощью терапевтических антител является наиболее трудной, поскольку C3 представляет собой большой мультидоменный белок, концентрация



которого в плазме крови составляет около 1 мг/мл, что затрудняет поиск нейтрализующих антител и предусматривает высокие терапевтические дозы. Тем не менее разработка нейтрализующих антител к С3 интенсивно проводилась и проводится разными исследователями и компаниями, о чем свидетельствует значительное количество публикаций и патентов [87, 88].

Получены моноклональные антитела к С3 Н17, которые распознают фрагменты активированного С3 — С3b/iC3b и эффективно блокируют альтернативный путь активации, прерывая процесс формирования С3-конвертазы [89, 90]. На текущий момент американская компания Elusys Therapeutics проводит доклинические исследования антител Н17 для лечения заболеваний, связанных с почечной недостаточностью.

Эти антитела — наиболее близкий аналог антител hC34, разработанных в ФГУП «Государственный НИИ особо чистых био-препаратов» ФМБА России, но значительно отличаются по специфичности, распознают другие домены С3 и уступают в эффективности антителам hC34. Гуманизированные антитела hC34 [91] являются оригинальными и в отличие от многих других ингибиторов компонента избирательно блокируют активацию только альтернативного пути, не затрагивают каскады классического и лектинового путей, сохраняя противоинфекционную активность и другие полезные функции системы компонента.

К настоящему моменту стратегии ингибирования компонента не тестировали при инсульте у человека. С учетом данных, представленных выше, можно предположить, что при лечении инсульта может оказаться полезным ингибирование альтернативного пути, а также ингибирование С3-конвертазы или анафилатоксинов С3а и С5а. Например, экулизумаб хорошо изучен и доказал свою полезность при различных заболеваниях как ЦНС, так и за ее пределами, но его неспособность блокировать связывание С3а с С3аR и чрезвычайно длительный период полувыведения делает его использование при ишемическом инсульте менее привлекательным. Наиболее многообещающими из ингибиторов системы компонента являются аналоги компстатина, механически блокирующие образование С3а и С5а. Они безопасны при различных заболеваниях человека и обладают коротким периодом полувыведения, что позволит обеспечить защиту от ишемии [92].

При вторичных повреждениях после ЧМТ у человека ингибиторы системы компонента также не исследовали, но многие из них,

в частности ингибиторы анафилатоксинов компонента, описанные выше, были испытаны на животных моделях ЧМТ с многообещающими результатами. Таким образом, существуют предпосылки для использования этих препаратов в клинической практике.

### Список литературы

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танамян М.М. Инсульт. Пошаговая инструкция. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. Parmar P., Krishnamurthi R., Ikram M.A. et al. The Stroke Riskometer (TM) App: validation of a data collection tool and stroke risk predictor // *Int. J. Stroke*. 2015. Vol. 10, No. 2. P. 231–244. DOI: 10.1111/ijss.12411
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия: учебник: в 2 т. / под ред. А.Н. Коновалова, А.В. Козлова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2.
4. Amor S., Puentes F., Baker D., van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases // *Immunology*. 2010. Vol. 129, No. 2. P. 154–169. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x
5. Francis K., van Beek J., Canova C. et al. Innate immunity and brain inflammation: the key role of complement // *Expert. Rev. Mol. Med.* 2003. Vol. 5, No. 15. P. 1–19. DOI: 10.1017/S1462399403006252
6. Van Beek J., Bernaudin M., Petit E. et al. Expression of receptors for complement anaphylatoxins C3a and C5a following permanent focal cerebral ischemia in the mouse // *Exp. Neurol.* 2000. Vol. 161, No. 1. P. 373–382. DOI: 10.1006/exnr.1999.7273
7. Merle N.S., Noe R., Halbwachs-Mecarelli L. et al. Complement system part II: role in immunity // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 257. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00257
8. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11, No. 9. P. 785–797. DOI: 10.1038/ni.1923
9. Alper C.A., Johnson A.M., Birch A.G., Moore F.D. Human C'3: evidence for the liver as the primary site of synthesis // *Science*. 1969. Vol. 163, No. 3684. P. 286–288. DOI: 10.1126/science.163.3684.286
10. Singhrao S.K., Neal J.W., Rushmere N.K. et al. Spontaneous classical pathway activation and deficiency of membrane regulators render human neurons susceptible to complement lysis // *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 157, No. 3. P. 905–918. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64604-4
11. Orsini F., De Blasio D., Zangari R. et al. Versatility of the complement system in neuroinflammation, neurodegeneration and brain homeostasis // *Front. Cell. Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 380. DOI: 10.3389/fncel.2014.00380
12. Harris C.L. Expanding horizons in complement drug discovery: challenges and emerging strategies // *Semin. Immunopathol.* 2018. Vol. 40, No. 1. P. 125–140. DOI: 10.1007/s00281-017-0655-8
13. Reis E.S., Mastellos D.C., Hajishengallis G., Lambris J.D. New insights into the immune functions of complement // *Nat. Rev. Immunol.* 2019. Vol. 19, No. 8. P. 503–516. DOI: 10.1038/s41577-019-0168-x

14. Lo M.W., Woodruff T.M. Complement: bridging the innate and adaptive immune systems in sterile inflammation // *J. Leukoc. Biol.* 2020. Vol. 108, No. 1. P. 339–351. DOI: 10.1002/JLB.3MIR0220-270R
15. Gaboriaud C., Ling W.L., Thielens N.M. et al. Deciphering the fine details of C1 assembly and activation mechanisms: “mission impossible”? // *Front. Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 565. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00565
16. Héja D., Kocsis A., Doby J. et al. Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109, No. 26. P. 10498–10503. DOI: 10.1073/pnas.1202588109
17. Rawal N., Pangburn M.K. Formation of high affinity C5 convertase of the classical pathway of complement // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, No. 40. P. 38476–38483. DOI: 10.1074/jbc.M307017200
18. Chen Z.A., Pellarin R., Fischer L. et al. Structure of complement C3(H<sub>2</sub>O) revealed by quantitative cross-linking/mass spectrometry and modeling // *Mol. Cell. Proteomics.* 2016. Vol. 15, No. 8. P. 2730–2743. DOI: 10.1074/mcp.M115.056473
19. Kouser L., Abdul-Aziz M., Nayak A. et al. Properdin and factor h: opposing players on the alternative complement pathway “see-saw” // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4. P. 93. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00093
20. Parker C.L., Sodetz J.M. Role of the human C8 subunits in complement-mediated bacterial killing: evidence that C8 gamma is not essential // *Mol. Immunol.* 2002. Vol. 39, No. 7–8. P. 453–458. DOI: 10.1016/S0161-5890(02)00121-9
21. Shao S., Sun X., Chen Y. et al. Complement evasion: an effective strategy that parasites utilize to survive in the host // *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. P. 532. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00532
22. Marinozzi M.C., Vergoz L., Rybkine T. et al. Complement factor B mutations in atypical hemolytic uremic syndrome-disease-relevant or benign? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 25, No. 9. P. 2053–2065. DOI: 10.1681/ASN.2013070796
23. Gasque P., Dean Y.D., McGreal E.P. et al. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS // *Immunopharmacology.* 2000. Vol. 49, No. 1–2. P. 171–186. DOI: 10.1016/S0162-3109(00)80302-1
24. Brennan F.H., Anderson A.J., Taylor S.M. et al. Complement activation in the injured central nervous system: another dual-edged sword? // *J. Neuroinflammation.* 2012. Vol. 9. P. 137. DOI: 10.1186/1742-2094-9-137
25. Gasque P., Morgan B.P. Complement regulatory protein expression by a human oligodendrocyte cell line: cytokine regulation and comparison with astrocytes // *Immunology.* 1996. Vol. 89, No. 3. P. 338–347. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1996.d01-756.x
26. Yang C., Jones J.L., Barnum S.R. Expression of decay-accelerating factor (CD55), membrane cofactor protein (CD46) and CD59 in the human astrogloma cell line, D54-MG, and primary rat astrocytes // *J. Neuroimmunol.* 1993. Vol. 47, No. 2. P. 123–132. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90022-q
27. Ischenko A., Sayah S., Patte C. et al. Expression of a functional anaphylatoxin C3a receptor by astrocytes // *J. Neurochem.* 1998. Vol. 71, No. 6. P. 2487–2496. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.71062487.x
28. Murakami Y., Imamichi T., Nagasawa S. Characterization of C3a anaphylatoxin receptor on guinea-pig macrophages // *Immunology.* 1993. Vol. 79, No. 4. P. 633–638.
29. Elsner J., Oppermann M., Czech W., Kapp A. C3a activates the respiratory burst in human polymorphonuclear neutrophilic leukocytes via pertussis toxin-sensitive G-proteins // *Blood.* 1994. Vol. 83, No. 11. P. 3324–3331. DOI: 10.1182/blood.V83.11.3324.3324
30. Coulthard L.G., Woodruff T.M. Is the complement activation product C3a a proinflammatory molecule? Re-evaluating the evidence and the myth // *J. Immunol.* 2015. Vol. 194, No. 8. P. 3542–3548. DOI: 10.4049/jimmunol.1403068
31. Scharzt N.D., Tenner A.J. The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease // *J. Neuroinflammation.* 2020. Vol. 17, No. 1. P. 354. DOI: 10.1186/s12974-020-02024-8
32. Guo R.F., Ward P.A. Role of C5a in inflammatory responses // *Annu. Rev. Immunol.* 2005. Vol. 23. P. 821–852. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115835
33. Brennan F.H., Gordon R., Lao H.W. et al. The complement receptor C5aR controls acute inflammation and astrogliosis following spinal cord injury // *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35, No. 16. P. 6517–6531. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5218-14.2015
34. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Anderson C.S. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20<sup>th</sup> century // *Lancet Neurol.* 2003. Vol. 2, No. 1. P. 43–53. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00266-7
35. Deb P., Sharma S., Hassan K.M. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis // *Pathophysiology.* 2010. Vol. 17, No. 3. P. 197–218. DOI: 10.1016/j.pathophys.2009.12.001
36. Pedersen E.D., Loberg E.M., Vege E. et al. In situ deposition of complement in human acute brain ischaemia // *Scand. J. Immunol.* 2009. Vol. 69, No. 6. P. 555–562. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02253.x
37. Tsakanova G., Stepanyan A., Nahapetyan K. et al. Serine proteases of the complement lectin pathway and their genetic variations in ischaemic stroke // *J. Clin. Pathol.* 2018. Vol. 71, No. 2. P. 141–147. DOI: 10.1136/clinpath-2017-204403
38. Fust G., Munthe-Fog L., Illes Z. et al. Low ficolin-3 levels in early follow-up serum samples are associated with the severity and unfavorable outcome of acute ischemic stroke // *J. Neuroinflammation.* 2011. Vol. 8. P. 185. DOI: 10.1186/1742-2094-8-185
39. Zhang Z.G., Wang C., Wang J. et al. Prognostic value of mannose-binding lectin: 90-day outcome in patients with acute ischemic stroke // *Mol. Neurobiol.* 2015. Vol. 51, No. 1. P. 230–239. DOI: 10.1007/s12035-014-8682-0
40. Mocco J., Mack W.J., Ducruet A.F. et al. Complement component C3 mediates inflammatory injury following focal cerebral ischemia // *Circ. Res.* 2006. Vol. 99, No. 2. P. 209–217. DOI: 10.1161/01.RES.0000232544.90675.42
41. Ducruet A.F., Hassid B.G., Mack W.J. et al. C3a receptor modulation of granulocyte infiltration after murine fo-

- cal cerebral ischemia is reperfusion dependent // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008. Vol. 28, No. 5. P. 1048–1058. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600608
42. Ducruet A.F., Zacharia B.E., Sosunov S.A. et al. Complement inhibition promotes endogenous neurogenesis and sustained anti-inflammatory neuroprotection following reperfused stroke // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, No. 6. P. e38664. DOI: 10.1371/journal.pone.0038664
  43. Rahpeymai Y., Hietala M.A., Wilhelmsson U. et al. Complement: a novel factor in basal and ischemia-induced neurogenesis // *Embo J.* 2006. Vol. 25, No. 6. P. 1364–1374. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601004
  44. Ahmad S., Pandya C., Kindelin A. et al. C3a receptor antagonist therapy is protective with or without thrombolysis in murine thromboembolic stroke // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 177, No. 11. P. 2466–2477. DOI: 10.1111/bph.14989
  45. Mathieu M.C., Sawyer N., Greig G.M. et al. The C3a receptor antagonist SB290157 has agonist activity // *Immunol. Lett.* 2005. Vol. 100, No. 2. P. 139–145. DOI: 10.1016/j.imlet.2005.03.003
  46. Stokowska A., Atkins A.L., Morarn J. et al. Complement peptide C3a stimulates neural plasticity after experimental brain ischaemia // *Brain.* 2017. Vol. 140, No. 2. P. 353–369. DOI: 10.1093/brain/aww314
  47. Jarlestedt K., Rousset C.I., Stahlberg A. et al. Receptor for complement peptide C3a: a therapeutic target for neonatal hypoxic-ischemic brain injury // *FASEB J.* 2013. Vol. 27, No. 9. P. 3797–3804. DOI: 10.1096/fj.13-230011
  48. Pischke S.E., Gustavsen A., Orrem H.L. et al. Complement factor 5 blockade reduces porcine myocardial infarction size and improves immediate cardiac function // *Basic. Res. Cardiol.* 2017. Vol. 112, No. 3. P. 20. DOI: 10.1007/s00395-017-0610-9
  49. 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 small interfering RNA // *J. Immunol.* 2015. Vol. 194, No. 11. P. 5446–5454. DOI: 10.4049/jimmunol.1403012
  50. Costa C., Zhao L., Shen Y. et al. Role of complement component C5 in cerebral ischemia/reperfusion injury // *Brain Res.* 2006. Vol. 1100. P. 142–151. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.05.029
  51. Garrett M.C., Otten M.L., Starke R.M. et al. Synergistic neuroprotective effects of C3a and C5a receptor blockade following intracerebral hemorrhage // *Brain Res.* 2009. Vol. 1298. P. 171–177. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.04.047
  52. Finch A.M., Wong A.K., Paczkowski N.J. et al. Low-molecular-weight peptidic and cyclic antagonists of the receptor for the complement factor C5a // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42, No. 11. P. 1965–1974. DOI: 10.1021/jm9806594
  53. March D.R., Proctor L.M., Stoermer M.J. et al. Potent cyclic antagonists of the complement C5a receptor on human polymorphonuclear leukocytes. Relationships between structures and activity // *Mol. Pharmacol.* 2004. Vol. 65, No. 4. P. 868–879. DOI: 10.1124/mol.65.4.868
  54. Arumugam T.V., Tang S.C., Lathia J.D. et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104, No. 35. P. 14104–14109. DOI: 10.1073/pnas.0700506104
  55. Kim G.H., Mocco J., Hahn D.K. et al. Protective effect of C5a receptor inhibition after murine reperfused stroke // *Neurosurgery.* 2008. Vol. 63, No. 1. P. 122–126. DOI: 10.1227/01.NEU.0000335079.70222.8D
  56. Vakeva A.P., Agah A., Rollins S.A. et al. Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy // *Circulation.* 1998. Vol. 97, No. 22. P. 2259–2267. DOI: 10.1161/01.cir.97.22.2259
  57. Pavlovski D., Thundyil J., Monk P.N. et al. Generation of complement component C5a by ischemic neurons promotes neuronal apoptosis // *Faseb J.* 2012. Vol. 26, No. 9. P. 3680–3690. DOI: 10.1096/fj.11-202382
  58. Mukherjee P., Thomas S., Pasinetti G.M. Complement anaphylatoxin C5a neuroprotects through regulation of glutamate receptor subunit 2 *in vitro* and *in vivo* // *J. Neuroinflammation.* 2008. Vol. 5. P. 5. DOI: 10.1186/1742-2094-5-5
  59. Bellander B.M., Singhrao S.K., Ohlsson M. et al. Complement activation in the human brain after traumatic head injury // *J. Neurotrauma.* 2001. Vol. 18, No. 12. P. 1295–1311. DOI: 10.1089/08977150152725605
  60. Burk A.-M., Martin M., Flierl M.A. et al. Early complementopathy after multiple injuries in humans // *Shock.* 2012. Vol. 37, No. 4. P. 348–354. DOI: 10.1097/shk.0b013e3182471795
  61. Stahel P.F., Morganti-Kossmann M.C., Perez D. et al. Intrathecal levels of complement-derived soluble membrane attack complex (sC5b-9) correlate with blood-brain barrier dysfunction in patients with traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.* 2001. Vol. 18, No. 8. P. 773–781. DOI: 10.1089/089771501316919139
  62. De Blasio D., Fumagalli S., Longhi L. et al. Pharmacological inhibition of mannose-binding lectin ameliorates neurobehavioral dysfunction following experimental traumatic brain injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017. Vol. 37, No. 3. P. 938–950. DOI: 10.1177/0271678x16647397
  63. Ruseva M.M., Ramaglia V., Morgan B.P., Harris C.L. An anti-complement agent that homes to the damaged brain and promotes recovery after traumatic brain injury in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol. 112, No. 46. P. 14319–14324. DOI: 10.1073/pnas.1513698112
  64. Stahel P.F., Morganti-Kossmann M.C., Kossmann T. The role of the complement system in traumatic brain injury // *Brain Res. Rev. Brain Res.* 1998. Vol. 27, No. 3. P. 243–256. DOI: 10.1016/s0165-0173(98)00015-0
  65. Alawieh A., Langley E.F., Weber S. et al. Identifying the role of complement in triggering neuroinflammation after traumatic brain injury // *J. Neurosci.* 2018. Vol. 38, No. 10. P. 2519–2532. DOI: 10.1523/jneurosci.2197-17.2018
  66. Hammad A., Westacott L., Zaben M. The role of the complement system in traumatic brain injury: a review // *J. Neuroinflammation.* 2018. Vol. 15, No. 1. P. 24. DOI: 10.1186/s12974-018-1066-z
  67. Xiong Y., Mahmood A., Chopp M. Animal models of traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. Vol. 14, No. 2. P. 128–142. DOI: 10.1038/nrn3407



68. Rynkowski M.A., Kim G.H., Garrett M.C. et al. C3a receptor antagonist attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009. Vol. 29, No. 1. P. 98–107. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.95
69. Горбунов Н.П., Ищенко А.М., Жахов А.В. и др. Изучение ингибирующего действия анти-C3-антител на модели черепно-мозговой травмы у крыс // *Российский иммунологический журнал.* 2018. Т. 12, № 4. С. 641–643. DOI: 10.31857/S102872210002623-0
70. Sewell D.L., Nacewicz B., Liu F. et al. Complement C3 and C5 play critical roles in traumatic brain injury: blocking effects on neutrophil extravasation by C5a receptor antagonist // *J. Neuroimmunol.* 2004. Vol. 155, No. 1–2. P. 55–63. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2004.06.003
71. Li G., Fan R.M., Chen J.L. et al. Neuroprotective effects of argatroban and C5a receptor antagonist (PMX53) following intracerebral haemorrhage // *Clin. Exp. Immunol.* 2014. Vol. 175, No. 2. P. 285–295. DOI: 10.1111/cei.12220
72. US Food and Drug Administration (2015) Soliris (eculizumab) [Электронный ресурс]. Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/79369/download>. Дата обращения: 2.06.2021.
73. European Medicines Agency. Soliris (eculizumab): EU summary of product characteristics [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000791/WC500054208.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf). Дата обращения: 2.06.2021.
74. Clinical Trial of BCD-148 and Soliris® for the Treatment of Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060264?term=BCD-148&draw=2&rank=1>. Дата обращения: 2.06.2021.
75. McKeage K. Ravulizumab: First global approval // *Drugs.* 2019. Vol. 79, No. 3. P. 347–352. DOI: 10.1007/s40265-019-01068-2
76. Intravitreal LFG316 in Patients With Age-related Macular Degeneration (AMD) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01527500?term=LFG316&draw=2&rank=4>. Дата обращения: 2.06.2021.
77. Hill A., Weston-Davies W., Nunn M. et al. Coversin, a novel C5 complement inhibitor, is safe and effective in the treatment of PNH: results of a phase II clinical trial // *Blood.* 2017. Vol. 130, No. Suppl. 1. P. 4747. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl\_1.4747.4747
78. A Study of ARC1905 (Anti-C5 Aptamer) in Subjects With Dry Age-related Macular Degeneration [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950638>. Дата обращения: 2.06.2021.
79. Badri P., Jiang X., Borodovsky A. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Cemdisiran, an RNAi therapeutic targeting complement component 5, in healthy subjects and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Clin. Pharmacokinet.* 2021. Vol. 60, No. 3. P. 365–378. DOI: 10.1007/s40262-020-00940-9
80. Merkel P.A., Jayne D.R., Wang C. et al. Evaluation of the safety and efficacy of Avacopan, a C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine: protocol for a randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial // *JMIR Res. Protoc.* 2020. Vol. 9, No. 4. P. e16664. DOI: 10.2196/16664
81. Ricklin D., Lambris J.D. Compstatin: a complement inhibitor on its way to clinical application // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. Vol. 632. P. 273–292. DOI: 10.1007/978-0-387-78952-1\_20
82. Pegcetacoplan (APL-2) in Neovascular AMD [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465709?term=Apellis&draw=2&rank=1>. Дата обращения: 2.06.2021.
83. Study of Pegcetacoplan (APL-2) Therapy in Patients With Geographic Atrophy [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02503332?term=Apellis&draw=2>. Дата обращения: 2.06.2021.
84. Pilot Study to Assess Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetics of S.C. Pegcetacoplan (APL-2) in PNH Subjects [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02588833?term=Apellis&draw=2>. Дата обращения: 2.06.2021.
85. First-In-Human Clinical Study of the C3 Complement Inhibitor AMY-101 in Healthy Male Volunteers [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03316521?term=Compst %D0 %B0tin&draw=2&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03316521?term=Compst%20%20in&draw=2&rank=1). Дата обращения: 2.06.2021.
86. Safety of Intravitreal POT-4 Therapy for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00473928?term=NCT00473928&draw=2&rank=1>. Дата обращения: 2.06.2021.
87. De Winter H., Buysse M.-A., Hack E. (inventors). Monoclonal antibody anti-C3-2 directed against the third component of complement (C3) and its use in methods to inhibit complement activation. World patent WO/2004/031240. 2002 Oct 4. EP.
88. Basi G.S., Barbour R. (inventors). Compositions and methods for treating diseases of protein aggregation involving iC3b deposition. World patent WO/2012/139069. 2011 Apr 7. US.
89. Risitano A.M., Ricklin D., Huang Y. et al. Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2014. Vol. 123, No. 13. P. 2094–101. DOI: 10.1182/blood-2013-11-536573
90. Paixao-Cavalcante D., Torreira E., Lindorfer M.A. et al. A humanized antibody that regulates the alternative pathway convertase: potential for therapy of renal disease associated with nephritic factors // *J. Immunol.* 2014. Vol. 192, No. 10. P. 4844–4851. DOI: 10.4049/jimmunol.1303131
91. Патент № RU2630647C1/27.05.2016. Картузова В.Е., Трофимов А.В., Ищенко А.М. и др. Гуманизированное антитело к конформационному эпитопу C3 компонента комплемента человека, последовательность ДНК (варианты), экспрессионный вектор, содержащий последовательность ДНК (варианты), и штамм клеток яичников китайского хомячка CHO-humC34 — продуцент данного гуманизированного антитела.
92. Huang Y. Evolution of compstatin family as therapeutic complement inhibitors // *Expert. Opin. Drug. Discov.* 2018. Vol. 13, No. 5. P. 435–444. DOI: 10.1080/17460441.2018.1437139



## References

- Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Stroke. Step-by-step instruction. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)
- Parmar P, Krishnamurthi R, Ikram MA, et al. The Stroke Riskometer (TM) App: validation of a data collection tool and stroke risk predictor. *Int J Stroke*. 2015;10(2):231–244. DOI: 10.1111/ijls.12411
- Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI. Neurology and neurosurgery: textbook: v 2 t. Ed. by A.N. Konovalova, A.V. Kozlova. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 2. (In Russ.)
- Amor S, Puentes F, Baker D, van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*. 2010;129(2):154–169. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x
- Francis K, van Beek J, Canova C, et al. Innate immunity and brain inflammation: the key role of complement. *Expert Rev Mol Med*. 2003;5(15):1–19. DOI: 10.1017/S1462399403006252
- Van Beek J, Bernaudin M, Petit E, et al. Expression of receptors for complement anaphylatoxins C3a and C5a following permanent focal cerebral ischemia in the mouse. *Exp Neurol*. 2000;161(1):373–382. DOI: 10.1006/exnr.1999.7273
- Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol*. 2015;6:257. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00257
- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. 2010;11(9):785–797. DOI: 10.1038/ni.1923
- Alper CA, Johnson AM, Birch AG, Moore FD. Human C'3: evidence for the liver as the primary site of synthesis. *Science*. 1969;163(3684):286–288. DOI: 10.1126/science.163.3864.286
- Singh Rao SK, Neal JW, Rushmere NK, et al. Spontaneous classical pathway activation and deficiency of membrane regulators render human neurons susceptible to complement lysis. *Am J Pathol*. 2000;157(3):905–918. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64604-4
- Orsini F, De Blasio D, Zangari R, et al. Versatility of the complement system in neuroinflammation, neurodegeneration and brain homeostasis. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:380. DOI: 10.3389/fncel.2014.00380
- Harris CL. Expanding horizons in complement drug discovery: challenges and emerging strategies. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):125–140. DOI: 10.1007/s00281-017-0655-8
- Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):503–516. DOI: 10.1038/s41577-019-0168-x
- Lo MW, Woodruff TM. Complement: bridging the innate and adaptive immune systems in sterile inflammation. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):339–351. DOI: 10.1002/JLB.3MIR0220-270R
- Gaboriaud C, Ling WL, Thielens NM, et al. Deciphering the fine details of C1 assembly and activation mechanisms: “mission impossible”? *Front Immunol*. 2014;5:565. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00565
- Héja D, Kocsis A, Doby J, et al. Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(26):10498–10503. DOI: 10.1073/pnas.1202588109
- Rawal N, Pangburn MK. Formation of high affinity C5 convertase of the classical pathway of complement. *J Biol Chem*. 2003;278(40):38476–38483. DOI: 10.1074/jbc.M307017200
- Chen ZA, Pellarin R, Fischer L, et al. Structure of complement C3(H<sub>2</sub>O) revealed by quantitative cross-linking/mass spectrometry and modeling. *Mol Cell Proteomics*. 2016;15(8):2730–2743. DOI: 10.1074/mcp.M115.056473
- Kouser L, Abdul-Aziz M, Nayak A, et al. Properdin and factor h: opposing players on the alternative complement pathway “see-saw”. *Front Immunol*. 2013;4:93. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00093
- Parker CL, Sodetz JM. Role of the human C8 subunits in complement-mediated bacterial killing: evidence that C8 gamma is not essential. *Mol Immunol*. 2002;39(7–8):453–458. DOI: 10.1016/S0161-5890(02)00121-9
- Shao S, Sun X, Chen Y, et al. Complement evasion: an effective strategy that parasites utilize to survive in the host. *Front Microbiol*. 2019;10:532. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00532
- Marinozzi MC, Vergoz L, Rybkine T, et al. Complement factor B mutations in atypical hemolytic uremic syndrome-disease-relevant or benign? *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2053–2065. DOI: 10.1681/ASN.2013070796
- Gasque P, Dean YD, McGreal EP, et al. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology*. 2000;49(1–2):171–186. DOI: 10.1016/S0162-3109(00)80302-1
- Brennan FH, Anderson AJ, Taylor SM, et al. Complement activation in the injured central nervous system: another dual-edged sword? *J Neuroinflammation*. 2012;9:137. DOI: 10.1186/1742-2094-9-137
- Gasque P, Morgan BP. Complement regulatory protein expression by a human oligodendrocyte cell line: cytokine regulation and comparison with astrocytes. *Immunology*. 1996;89(3):338–347. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1996.d01-756.x
- Yang C, Jones JL, Barnum SR. Expression of decay-accelerating factor (CD55), membrane cofactor protein (CD46) and CD59 in the human astrogloma cell line, D54-MG, and primary rat astrocytes. *J Neuroimmunol*. 1993;47(2):123–132. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90022-q
- Ischenko A, Sayah S, Patte C, et al. Expression of a functional anaphylatoxin C3a receptor by astrocytes. *J Neurochem*. 1998;71(6):2487–2496. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.71062487.x
- Murakami Y, Imamichi T, Nagasawa S. Characterization of C3a anaphylatoxin receptor on guinea-pig macrophages. *Immunology*. 1993;79(4):633–638.
- Elsner J, Oppermann M, Czech W, Kapp A. C3a activates the respiratory burst in human polymorphonuclear neutrophilic leukocytes via pertussis toxin-sensitive G-proteins. *Blood*. 1994;83(11):3324–3331. DOI: 10.1182/blood.V83.11.3324.3324
- Coulthard LG, Woodruff TM. Is the complement activation product C3a a proinflammatory molecule? Re-evaluating the evidence and the myth. *J Immunol*. 2015;194(8):3542–3548. DOI: 10.4049/jimmunol.1403068
- Schartz ND, Tenner AJ. The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):354. DOI: 10.1186/s12974-020-02024-8

32. Guo RF, Ward PA. Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:821–852. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115835
33. Brennan FH, Gordon R, Lao HW, et al. The complement receptor C5aR controls acute inflammation and astrogliosis following spinal cord injury. *J Neurosci.* 2015;35(16):6517–6531. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5218-14.2015
34. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20<sup>th</sup> century. *Lancet Neurol.* 2003;2(1):43–53. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00266-7
35. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology.* 2010;17(3):197–218. DOI: 10.1016/j.pathophys.2009.12.001
36. Pedersen ED, Loberg EM, Vege E, et al. In situ deposition of complement in human acute brain ischaemia. *Scand J Immunol.* 2009;69(6):555–562. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02253.x
37. Tsakanova G, Stepanyan A, Nahapetyan K, et al. Serine proteases of the complement lectin pathway and their genetic variations in ischaemic stroke. *J Clin Pathol.* 2018;71(2):141–147. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204403
38. Fust G, Munthe-Fog L, Illes Z, et al. Low ficolin-3 levels in early follow-up serum samples are associated with the severity and unfavorable outcome of acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2011;8:185. DOI: 10.1186/1742-2094-8-185
39. Zhang ZG, Wang C, Wang J, et al. Prognostic value of mannose-binding lectin: 90-day outcome in patients with acute ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2015;51(1):230–239. DOI: 10.1007/s12035-014-8682-0
40. Mocco J, Mack WJ, Ducruet AF, et al. Complement component C3 mediates inflammatory injury following focal cerebral ischemia. *Circ Res.* 2006;99(2):209–217. DOI: 10.1161/01.RES.0000232544.90675.42
41. Ducruet AF, Hassid BG, Mack WJ, et al. C3a receptor modulation of granulocyte infiltration after murine focal cerebral ischemia is reperfusion dependent. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28(5):1048–1058. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600608
42. Ducruet AF, Zacharia BE, Sosunov SA, et al. Complement inhibition promotes endogenous neurogenesis and sustained anti-inflammatory neuroprotection following reperfused stroke. *PLoS One.* 2012;7(6):e38664. DOI: 10.1371/journal.pone.0038664
43. Rahpeymai Y, Hietala MA, Wilhelmsson U, et al. Complement: a novel factor in basal and ischemia-induced neurogenesis. *Embo J.* 2006;25(6):1364–1374. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601004
44. Ahmad S, Pandya C, Kindelin A, et al. C3a receptor antagonist therapy is protective with or without thrombolysis in murine thromboembolic stroke. *Br J Pharmacol.* 2020;177(11):2466–2477. DOI: 10.1111/bph.14989
45. Mathieu MC, Sawyer N, Greig GM, et al. The C3a receptor antagonist SB290157 has agonist activity. *Immunol Lett.* 2005;100(2):139–145. DOI: 10.1016/j.imlet.2005.03.003
46. Stokowska A, Atkins AL, Morar'n J, et al. Complement peptide C3a stimulates neural plasticity after experimental brain ischaemia. *Brain.* 2017;140(2):353–369. DOI: 10.1093/brain/aww314
47. Jarlestedt K, Rousset CI, Stahlberg A, et al. Receptor for complement peptide C3a: a therapeutic target for neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *FASEB J.* 2013;27(9):3797–3804. DOI: 10.1096/fj.13-230011
48. Pischke SE, Gustavsen A, Orrem HL, et al. Complement factor 5 blockade reduces porcine myocardial infarction size and improves immediate cardiac function. *Basic Res Cardiol.* 2017;112(3):20. DOI: 10.1007/s00395-017-0610-9
49. Mehta G, Scheinman RI, Holers VM, Banda NK. A new approach for the treatment of arthritis in mice with a novel conjugate of an anti-C5aR1 antibody and C5 small interfering RNA. *J Immunol.* 2015;194(11):5446–5454. DOI: 10.4049/jimmunol.1403012
50. Costa C, Zhao L, Shen Y, et al. Role of complement component C5 in cerebral ischemia/reperfusion injury. *Brain Res.* 2006;1100:142–151. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.05.029
51. Garrett MC, Otten ML, Starke RM, et al. Synergistic neuroprotective effects of C3a and C5a receptor blockade following intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 2009;1298:171–177. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.04.047
52. Finch AM, Wong AK, Paczkowski NJ, et al. Low-molecular-weight peptidic and cyclic antagonists of the receptor for the complement factor C5a. *J Med Chem.* 1999;42(11):1965–1974. DOI: 10.1021/jm9806594
53. March DR, Proctor LM, Stoermer MJ, et al. Potent cyclic antagonists of the complement C5a receptor on human polymorphonuclear leukocytes. Relationships between structures and activity. *Mol Pharmacol.* 2004;65(4):868–879. DOI: 10.1124/mol.65.4.868
54. Arumugam TV, Tang SC, Lathia JD, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(35):14104–14109. DOI: 10.1073/pnas.0700506104
55. Kim GH, Mocco J, Hahn DK, et al. Protective effect of C5a receptor inhibition after murine reperfused stroke. *Neurosurgery.* 2008;63(1):122–126. DOI: 10.1227/01.NEU.0000335079.70222.8D
56. Vakeva AP, Agah A, Rollins SA, et al. Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy. *Circulation.* 1998;97(22):2259–2267. DOI: 10.1161/01.cir.97.22.2259
57. Pavlovski D, Thundyil J, Monk PN, et al. Generation of complement component C5a by ischemic neurons promotes neuronal apoptosis. *Faseb J.* 2012;26(9):3680–3690. DOI: 10.1096/fj.11-202382
58. Mukherjee P, Thomas S, Pasinetti GM. Complement anaphylatoxin C5a neuroprotects through regulation of glutamate receptor subunit 2 *in vitro* and *in vivo*. *J Neuroinflammation.* 2008;5:5. DOI: 10.1186/1742-2094-5-5
59. Bellander BM, Singhrao SK, Ohlsson M, et al. Complement activation in the human brain after traumatic head injury. *J Neurotrauma.* 2001;18(12):1295–1311. DOI: 10.1089/08977150152725605
60. Burk A-M, Martin M, Flierl MA, et al. Early complementopathy after multiple injuries in humans. *Shock.* 2012;37(4):348–354. DOI: 10.1097/shk.0b013e3182471795

61. Stahel PF, Morganti-Kossmann MC, Perez D, et al. Intrathecal levels of complement-derived soluble membrane attack complex (sC5b-9) correlate with blood-brain barrier dysfunction in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2001;18(8):773–781. DOI: 10.1089/089771501316919139
62. De Blasio D, Fumagalli S, Longhi L, et al. Pharmacological inhibition of mannose-binding lectin ameliorates neurobehavioral dysfunction following experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(3):938–950. DOI: 10.1177/0271678x16647397
63. Ruseva MM, Ramaglia V, Morgan BP, Harris CL. An anticomplement agent that homes to the damaged brain and promotes recovery after traumatic brain injury in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(46):14319–14324. DOI: 10.1073/pnas.1513698112
64. Stahel PF, Morganti-Kossmann MC, Kossmann T. The role of the complement system in traumatic brain injury. *Brain Res Rev Brain Res*. 1998;27(3):243–256. DOI: 10.1016/s0165-0173(98)00015-0
65. Alawieh A, Langley EF, Weber S, et al. Identifying the role of complement in triggering neuroinflammation after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2018;38(10):2519–2532. DOI: 10.1523/jneurosci.2197-17.2018
66. Hammad A, Westacott L, Zaben M. The role of the complement system in traumatic brain injury: a review. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):24. DOI: 10.1186/s12974-018-1066-z
67. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(2):128–142. DOI: 10.1038/nrn3407
68. Rynkowski MA, Kim GH, Garrett MC, et al. C3a receptor antagonist attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(1):98–107. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.95
69. Gorbunov NP, Ishchenko AM, Zhakhov AV, et al. Study of the inhibitory effect of anti-C3 antibodies in a model of traumatic brain injury in rats. *Russian Journal of Immunology*. 2018;12(4):641–643. (In Russ.). DOI: 10.31857/S102872210002623-0
70. Sewell DL, Nacewicz B, Liu F, et al. Complement C3 and C5 play critical roles in traumatic brain injury: blocking effects on neutrophil extravasation by C5a receptor antagonist. *J Neuroimmunol*. 2004;155(1–2):55–63. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2004.06.003
71. Li G, Fan RM, Chen JL, et al. Neuroprotective effects of argatroban and C5a receptor antagonist (PMX53) following intracerebral haemorrhage. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):285–295. DOI: 10.1111/cei.12220
72. US Food and Drug Administration (2015) Soliris (eculizumab) [Internet]. Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire. Available from: <https://www.fda.gov/media/79369/download>. Accessed: Jun 2, 2021.
73. European Medicines Agency. Soliris (eculizumab): EU summary of product characteristics [Internet]. Available from: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000791/WC500054208.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf). Accessed: Jun 2, 2021.
74. Clinical Trial of BCD-148 and Soliris® for the Treatment of Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060264?term=BCD-148&draw=2&rank=1>. Accessed: Jun 2, 2021.
75. McKeage K. Ravulizumab: First global approval. *Drugs*. 2019;79(3):347–352. doi: 10.1007/s40265-019-01068-2
76. Intravitreal LFG316 in Patients With Age-related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01527500?term=LFG316&draw=2&rank=4>. Accessed: Jun 2, 2021.
77. Hill A, Weston-Davies W, Nunn M, et al. Coversin, a novel C5 complement inhibitor, is safe and effective in the treatment of PNH: results of a phase II clinical trial. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):4747. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl\_1.4747.4747
78. A Study of ARC1905 (Anti-C5 Aptamer) in Subjects With Dry Age-related Macular Degeneration [Internet]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950638>. Accessed: Jun 2, 2021.
79. Badri P, Jiang X, Borodovsky A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Cemdisiran, an RNAi therapeutic targeting complement component 5, in healthy subjects and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(3):365–378. DOI: 10.1007/s40262-020-00940-9
80. Merkel PA, Jayne DR, Wang C, et al. Evaluation of the safety and efficacy of Avacopan, a C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine: protocol for a randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(4):e16664. DOI: 10.2196/16664
81. Ricklin D, Lambris JD. Compstatin: a complement inhibitor on its way to clinical application. *Adv Exp Med Biol*. 2008;632:273–292. DOI: 10.1007/978-0-387-78952-1\_20
82. Pegcetacoplan (APL-2) in Neovascular AMD [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465709?term=Apellis&draw=2&rank=1>. Accessed: Jun 2, 2021.
83. Study of Pegcetacoplan (APL-2) Therapy in Patients With Geographic Atrophy [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02503332?term=Apellis&draw=2>. Accessed: Jun 2, 2021.
84. Pilot Study to Assess Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetics of S.C. Pegcetacoplan (APL-2) in PNH Subjects [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02588833?term=Apellis&draw=2>. Accessed: Jun 2, 2021.
85. First-In-Human Clinical Study of the C3 Complement Inhibitor AMY-101 in Healthy Male Volunteers [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03316521?term=Compst%20%D0%B0tin&draw=2&rank=1>. Accessed: Jun 2, 2021.
86. Safety of Intravitreal POT-4 Therapy for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00473928?term=NCT00473928&draw=2&rank=1>. Accessed: Jun 2, 2021.
87. De Winter H, Buysse M-A, Hack E, inventors. Monoclonal antibody anti-C3-2 directed against the third component of

- complement (C3) and its use in methods to inhibit complement activation. World patent WO/2004/031240. 2002 Oct 4. EP.
88. Basi GS, Barbour R, inventors. Compositions and methods for treating diseases of protein aggregation involving iC3b deposition. World patent WO/2012/139069. 2011 Apr 7. US.
89. Risitano AM, Ricklin D, Huang Y, et al. Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;123(13):2094–101. DOI: 10.1182/blood-2013-11-536573
90. Paixao-Cavalcante D, Torreira E, Lindorfer MA, et al. A humanized antibody that regulates the alternative pathway convertase: potential for therapy of renal disease associated with nephritic factors. *J Immunol*. 2014;192(10):4844–4851. DOI: 10.4049/jimmunol.1303131
91. Patent № RU2630647C1/27.05.2016. Kartuzova VE, Trofimov AV, Ishchenko AM, et al. Gumanizirovannoe antitelo k konformatsionnomu epitopu S3 komponenta kompleмента cheloveka, posledovatel'nost' DNK (varianty), ekspressionnyy vektor, soderzhashchiy posledovatel'nost' DNK (varianty), i shtamm kletok yaichnikov kitayskogo khomyachka CHO-humC34 – produtsent dannogo gumanizirovannogo antitela [Humanized antibody to the conformational epitope C3 of the human complement component, DNA sequence (variants), expression vector containing the DNA sequence (variants), and the Chinese hamster ovary cell strain CHO-humC34 – the producer of this humanized antibody]. (In Russ.)
92. Huang Y. Evolution of compstatin family as therapeutic complement inhibitors. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(5):435–444. DOI: 10.1080/17460441.2018.1437139

### Информация об авторах / Information about the authors

*Ксения Александровна Некрасова* — начальник отдела организации научно-исследовательских работ. ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0242-9615>; e-mail: [k.a.nekrasova@hpb.spb.ru](mailto:k.a.nekrasova@hpb.spb.ru).

*Александр Митрофанович Ищенко* — канд. биол. наук, начальник лаборатории биохимии белка. ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [a.m.ischenko@hpb.spb.ru](mailto:a.m.ischenko@hpb.spb.ru).

*Александр Викторович Трофимов* — руководитель группы лаборатории биохимии белка. ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [a.v.trofimov@hpb.spb.ru](mailto:a.v.trofimov@hpb.spb.ru).

*Kseniya A. Nekrasova* — Head of R&D Department. State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0242-9615>; e-mail: [k.a.nekrasova@hpb.spb.ru](mailto:k.a.nekrasova@hpb.spb.ru).

*Alexander M. Ischenko* — PhD, Head of Laboratory of Protein Biochemistry. State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [a.m.ischenko@hpb.spb.ru](mailto:a.m.ischenko@hpb.spb.ru).

*Alexander V. Trofimov* — Group Leader, Laboratory of Protein Biochemistry. State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [a.v.trofimov@hpb.spb.ru](mailto:a.v.trofimov@hpb.spb.ru).

### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

*Ксения Александровна Некрасова / Kseniya A. Nekrasova*  
E-mail: [k.a.nekrasova@hpb.spb.ru](mailto:k.a.nekrasova@hpb.spb.ru)