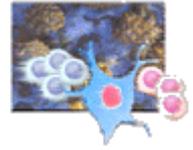


СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

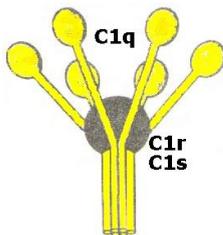


Комплемент представляет собой систему из 40 функционально связанных между собой плазменных белков, способных к последовательному активационному каскаду с конечным неспецифическим цитотоксическим (микробицидным) эффектом. Наряду с кинин-калликреиновой, свёртывающей и фибринолитической системами комплемент входит в состав мегасистемы Хагемана. В 1898 г. С. Bordet, будущий Нобелевский лауреат (1919), установил, что сыворотка иммунизированного животного *in vitro* обладает явным бактериолитическим эффектом, который отменяется прогреванием до 56°C или простой недельной экспозицией. Позднее было установлено, что это связано с особенной плазменной системой белков, которую назвали «комплементом» - С.



Система комплемента включает 5 групп белков:

1. Белки-активаторы (начальные компоненты): C1qrs, C2, C3, C4
2. Белки конечной последовательности (терминальные компоненты): C5, C6, C7, C8, C9
3. Факторы альтернативного пути активации: D, В, Р (пропердин)
4. Белки-ингибиторы и белки-инактиваторы: фактор I, карбоксипептидазы, C4b-связывающий белок (C4bp), S- белок (витронектин), C1-ингибитор (C1-INH), фактор H, DAF (CD55), протектин (CD59), MCP (CD46) и др.
5. Рецепторы к белкам комплемента: CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), C5aR (CD88) и др.



Основными функциями комплемента являются:

- 1) микробицидная (по отношению к бактериям, вирусам, грибам и простейшим),
- 2) онколитическая,
- 3) участие в воспалительных реакциях,
- 4) активация фагоцитоза,
- 5) взаимодействие в другими плазменными системами мегасистемы Хагемана,
- 6) участие в регуляции иммунных ответов.

Биосинтез белков комплемента происходит в печени, эпителии тонкого кишечника, макрофагах костного мозга и селезёнки. Синтез и потребление, также как и активация и ингибция, находятся в лабильном равновесии. В некоторых случаях полипептидные цепи одного компонента (C1 и C8) синтезируются отдельно и собираются подобно бинарному оружию непосредственно перед секрецией. У плода синтез белков комплемента регистрируется с 6-й недели, а цитолитическая активность – с 10-й недели.

Система комплемента может активироваться по нескольким путям, главными из которых являются **классический** и **альтернативный**. В процессе активации компоненты

комплемента расщепляются на фрагменты, более крупный и более мелкий. Эти фрагменты обладают биологической активностью, вызывая боль (C2a), отёк (C4a), поддерживая воспаление (C3a, C5a), активируя фагоцитоз (C3b), стимулируя хемотаксис нейтрофилов (Ba). В конце каждого пути активации образуется мембранатакающий комплекс (C5b6789...9), который пробуравливает мембраны клеток-мишеней, нарушая осмотическое равновесие цитоплазмы и межклеточной среды.

1. **Классический** – запускается циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), в состав которых входит IgM или IgG и антиген. Этот путь также может запускаться СРБ, маннозо-связывающим лектином (лектиновый путь), сурфактантными белками SP-A и SP-D. Классический путь имеет большое значение в эффекторных реакциях естественного и адаптивного иммунитета.

C1 имеет сложную "тюльпаноподобную" структуру и состоит из 10 разных молекул: 6 C1q, 2 C1r и 2 C1s. Образование ЦИК меняет конформацию входящих в него иммуноглобулинов, которые фиксируют C1q, что приводит к высвобождению молекул C1r и приобретению ими ферментативных свойств. Субстратами для C1r являются молекулы C1s, которые высвобождаются из C1qrs и также приобретают ферментативные свойства. Субстратами для C1s являются компоненты C2 и C4.

Из схемы активационного каскада комплемента видно (см. ниже), что ключевыми для классического пути являются два фермента - конвертазы:

C4b2b – конвертаза I классического пути;

C4b2b3b – конвертаза II классического пути,

а конечным продуктом - мембранатакающий комплекс.

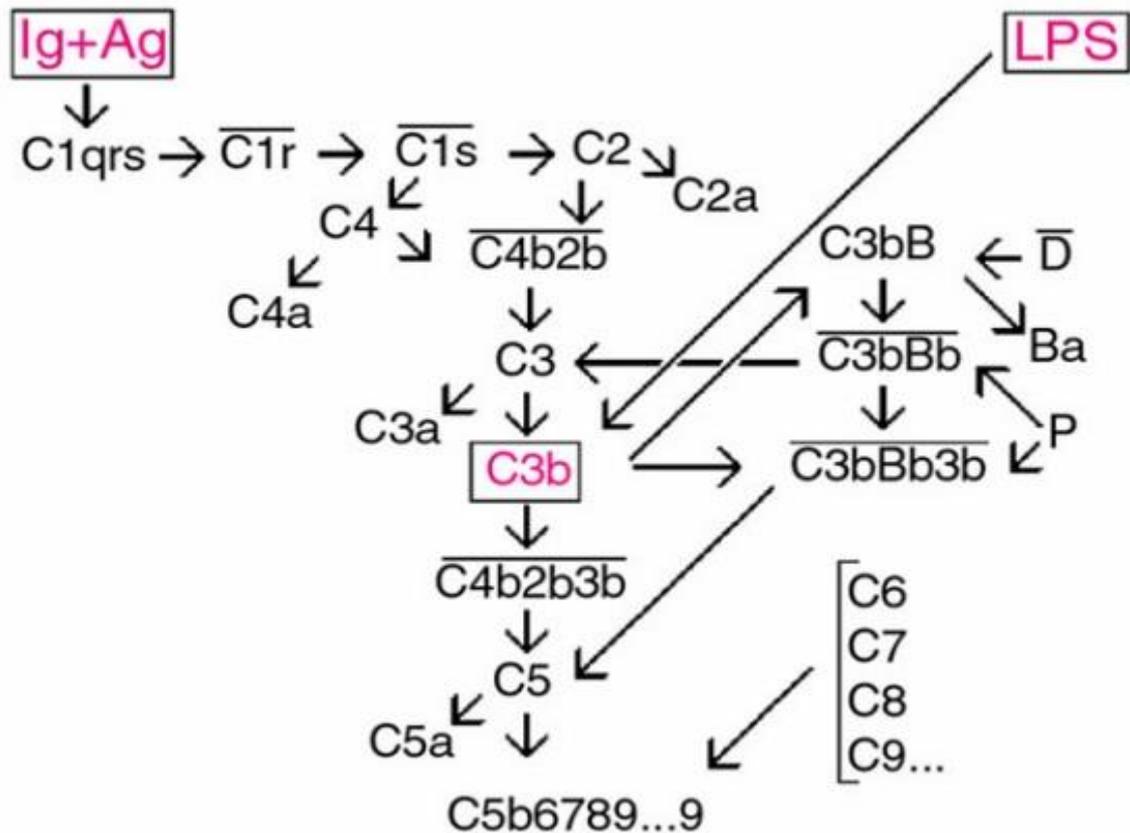
2. **Альтернативный** – запускается бактериальными липополисахаридами (ЛПС), денатурированными белками, IgA, IgE, некоторыми лекарствами, клетками, протеиназами (протеиназный путь). Альтернативный путь имеет большое значение в реакциях естественного иммунитета.

ЛПС и др. инициаторы данного пути вызывают высвобождение из C3 исходного "запускающего" количества C3b. C3b связывается с фактором В (относящегося по номенклатуре к активаторам альтернативного пути) в комплекс C3bB, который служит субстратом для другого активатора - постоянно циркулирующей молекулы D, имеющей ферментативные свойства. В дальнейшем в процессе альтернативного пути образуются два ключевых фермента - конвертазы:

C3bBb – конвертаза I альтернативного пути;

C3bBb3b – конвертаза II альтернативного пути,

а конечным продуктом, как видно из схемы активационного каскада, также является мембранатакающий комплекс. Роль фактора P (пропердина) заключается в стабилизации активности конвертаз альтернативного пути. Известно, что он обладает и непосредственным микробицидным действием.



Регуляция комплемента осуществляется за счёт короткого срока жизни фрагментов и с помощью белков-ингибиторов и белков-инактиваторов.

С наследственными дефектами комплемента связаны некоторые болезни: наследственный ангионевротический отёк (**дефицит C1-INH**), пароксизмальная ночная гемоглобинурия (дефицит CD59 и DAF), СКВ-подобные синдромы, гемолитическая анемия (дефициты различных компонентов и регуляторных белков). Считается, что комплементарные дефекты могут ассоциироваться с повышенной чувствительностью к *Neisseria meningitidis*.