

Патофизиологические основы нового направления терапии географической атрофии – ингибиторов комплемента

И.А. Лоскутов, д.м.н., М.П. Югай, к.м.н., А.Р. Зотова

Адрес для переписки: Игорь Анатольевич Лоскутов, loskoutigor@mail.ru

Для цитирования: Лоскутов И.А., Югай М.П., Зотова А.Р. Патофизиологические основы нового направления терапии географической атрофии – ингибиторов комплемента. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (21): 62–67.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-21-62-67

Географическая атрофия (ГА) представляет собой исход поздней стадии возрастной макулярной дегенерации и приводит к необратимой потере зрения. Патогенез ГА обусловлен гибелью фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки, а также дегенерацией хориокапилляров, что проявляется формированием атрофических зон в макулярной области. Заболевание характеризуется постепенной безболезненной утратой центрального зрения и ассоциируется с существенным снижением качества жизни пациентов. В связи с увеличением продолжительности жизни населения таких пациентов становится все больше. Углубленное понимание фундаментальных механизмов патогенеза ГА и активное внедрение современных терапевтических стратегий позволят не только замедлить прогрессирование заболевания и улучшить клинические исходы, но также предотвратить его манифестацию на ранних стадиях, а значит, сохранить зрительные функции и общее качество жизни.

Ключевые слова: географическая атрофия, возрастная макулярная дегенерация, система комплемента, ретинальный пигментный эпителий

Введение

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД), в частности финальная стадия ее сухой формы – географическая атрофия (ГА), остается ведущей причиной инвалидности по зрению в развитых странах среди лиц старше 60 лет. Согласно экспертной оценке, в настоящее время в Российской Федерации насчитывается около 370 тыс. пациентов с ГА [1]. Многофакторность патогенеза, обусловленная сложным взаимодействием метаболических, генетических и иммунных факторов, затрудняет разработку эффективного лечения данного заболевания. Если в терапии экссудативной (влажной) формы ВМД достигнуты значительные успехи, то лечение сухой формы, финальной стадией которой является ГА, вплоть до недавнего времени оставалось симптоматическим.

ВМД – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание сетчатки, характеризующееся необратимой потерей фоторецепторных клеток и клеток пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). ПЭС выполняет ряд важных функций для поддержания структуры сетчатки: служит гематоретинальным барьером, обеспечивает трофику и участвует в фагоцитозе [2]. В основе патофизиологии ВМД лежит сложный каскад механизмов, включающий

локальное воспаление и нейродегенерацию макулы. Развитие заболевания ассоциируется с пожилым возрастом, эндогенными (метаболический дисбаланс, окислительный стресс) и экзогенными (прежде всего табакокурение) факторами [3].

Материал и методы

Поиск научных работ, размещенных в отечественных и зарубежных базах данных, в частности PubMed и Scopus, осуществлялся по ключевым словам, соответствующим тематике исследования. Полученная информация систематизирована и обобщена для формирования целостного представления о ключевых звеньях патогенеза ГА в современной офтальмологической практике. В отобранных источниках проанализированы данные о биохимических каскадах, генетических полиморфизмах и клеточных взаимодействиях с целью установления взаимосвязи между метаболическими нарушениями, иммунным ответом и последующей гибелью клеток.

Цель – систематизировать, обобщить и проанализировать современные данные о патогенезе ГА на молекулярном, клеточном и сосудистом уровнях для более глубокого понимания причин ее развития и обозначения наиболее перспективных направлений терапии.

Клинический случай

Пациент К., 65 лет, предъявляет жалобы на выраженное безболезненное снижение остроты центрального зрения в течение последних пяти лет, наличие постоянного серого пятна перед левым глазом (положительная центральная скотома). Испытывает затруднения при чтении, письме, работе с мелкими предметами (занимается шитьем), отмечает искажение контуров предметов (метаморфопсии).

Объективный статус: Visus OS – 0,07, не корригируется. Внутриглазное давление (ВГД) OS – 16 мм рт. ст. (по пневмометрии). Биомикроскопия переднего отрезка глаза без особенностей. Помутнение хрусталика в кортикальных слоях. Деструкция стекловидного тела. Полная задняя отслойка стекловидного тела.

Офтальмоскопия глазного дна: в макулярной области визуализируется округлый очаг депигментации (атрофии) с четкими краями – 3,5 диаметра диска зрительного нерва. Вследствие полной атрофии ПЭС и хориокапилляров определяются склерозированные хориоидальные сосуды и обнаженная склера (рис. 1).

Данные оптической когерентной томографии (ОКТ): выраженное истончение сетчатки в центральной зоне до 185 мкм. Деструкция наружных слоев сетчатки: наружной пограничной мембраны, миоидной и эллипсоидной зон, а также ПЭС и подлежащих хориокапилляров. Эффект гипертрансмиссии (повышенное прохождение ОКТ-сигнала) за счет отсутствия экранирующего пигментного эпителия (рис. 2).

При ГА поражаются наружные слои сетчатки, что приводит к прогрессирующему снижению числа клеток пигментного эпителия, фоторецепторов и плотности сосудов хориокапилляров [4, 5]. Центральная ямка, расположенная в центре макулы, содержит большое количество колбочковых фоторецепторов и отвечает за центральное и цветовое зрение. Скорость прогрессирования ВМД зависит от размера и локализации атрофии, а также от степени вовлечения центральной ямки [3, 6]. Первоначально изменения при ВМД появляются в перифовеальной области макулы, а затем, обычно в те-

чение 1,5–2,4 года, распространяются на центральную ямку [6, 7]. Перифовеальная атрофия приводит к значительным трудностям при выполнении повседневных задач (чтение, вождение автомобиля, ориентация в условиях недостаточной освещенности). Атрофические изменения, затрагивающие центральную ямку, могут стать причиной существенного ухудшения центрального зрения [8].

Патогенез ГА представляет собой сложный многофакторный процесс. Ранняя стадия заболевания характеризуется появлением внеклеточных липид-содержащих скоплений – друз. Они локализуются преимущественно в макулярной зоне между базальной пластинкой ПЭС и внутренним коллагеновым слоем мембраны Бруха [9]. Друзы состоят из липидов, белков, клеточного детрита, отложений бета-амилоида (продуктов клеточного распада), аполипопротеинов, ионов железа и цинка [10]. Наличие крупных или мягких друз с нечеткими границами указывает на высокий риск прогрессирования заболевания.

Для понимания патогенеза ГА необходимо обратиться к механизму зрительного восприятия – физиологическому процессу преобразования световой энергии в нервный импульс. Фотон света попадает на сетчатку и поглощается молекулой родопсина. В сетчатке происходит непрерывная цепь биохимических реакций, обеспечивающих восстановление и регенерацию зрительного пигмента, что приводит к его постоянному обновлению. Ключевым компонентом этого цикла является витамин А (ретинол), который в форме 11-цис-ретинала рассматривается как необходимый кофактор зрительного цикла [11]. При этом иногда образуются побочные продукты димеризации витамина А, в частности N-ретинилиден-N-ретинилэтаноламин (A2E) – склеенная молекула, токсичная и неспособная утилизироваться клетками сетчатки, – из димера транс-ретинолальдегида. Ускоренная димеризация витамина А приводит к быстрому накоплению димеров и отложений липофусцина, что вызывает атрофию пигментного эпителия [12]. Избыточное накопление токсичных димеров, например

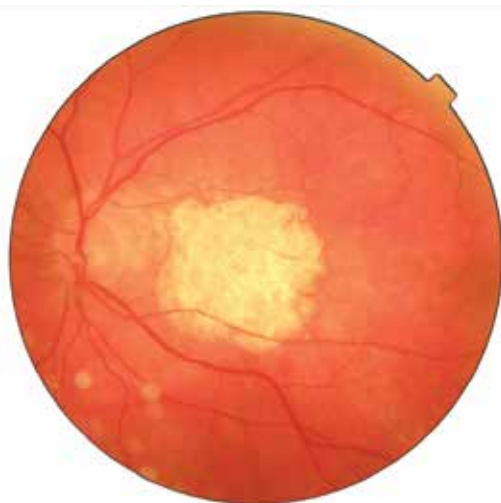


Рис. 1. Фундус-изображение географической атрофии

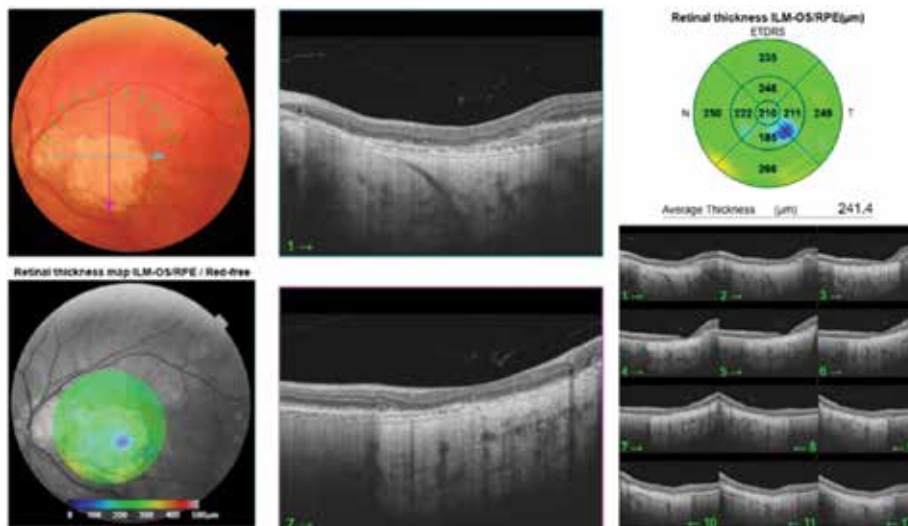


Рис. 2. ОКТ-изображение географической атрофии

A2E, провоцирует постоянную деградацию клеток ПЭС, лежащую в основе развития ВМД [12, 13].

Накопление A2E повышает pH лизосом в клетках ПЭС, нарушая их ферментативную активность и делая их неспособными утилизировать отработанные клеточные структуры [14, 15]. Кроме того, под действием света липофусцин генерирует активные формы кислорода [16], вызывающие окислительное повреждение клеток пигментного эпителия [15]. Ситуация усугубляется тем, что ПЭС теряет способность эффективно утилизировать фрагменты мембранных дисков, отделяющиеся от фоторецепторов, что ведет к накоплению липидных включений. Доказано их чрезмерное воздействие синего света в большей степени повреждает пигментный эпителий, а белого света – фоторецепторы. Сочетание генетической предрасположенности, неблагоприятных внешних факторов и хронического воспаления запускает необратимые дегенеративные изменения, характерные для макулярной дистрофии, в том числе ГА.

Еще один фактор риска связан с потерей фермента DICER1 вследствие возрастного окислительного стресса [17]. DICER1 – рибонуклеаза, разрезающая длинные двухцепочечные РНК на короткие фрагменты. При дисфункции DICER1 в клетках пигментного эпителия накапливаются опасные фрагменты – Alu-РНК [18, 19]. Эти молекулы блокируют антиоксидантную защиту клетки, делая ее уязвимой к повреждениям [20].

Курение является одним из ведущих факторов риска развития ВМД [21]. Компоненты табачного дыма, например гидрохинон, вызывают окислительное повреждение клеток и образование активных форм кислорода [22]. Окислительному стрессу в сетчатке также способствуют отслойка фоторецепторов, избыточное освещение и старение [23]. В норме фоторецепторы используют глюкозу для гликолиза и вырабатывают большое количество лактата, который поглощается клетками пигментного эпителия для продукции энергии через окислительное фосфорилирование в митохондриях [24]. Однако под действием окислительного стресса в митохондриях усиливается гликолитический метаболизм вследствие метаболического перепрограммирования, что нарушает их функцию и приводит к гибели фоторецепторов [25].

Роль микроглии и моноцитов в патобиологии ВМД

Микроглия сетчатки поддерживает гомеостаз, удаляя токсичные продукты, выявляя повреждения и обеспечивая врожденный иммунный ответ [26]. Однако сочетанное воздействие генетических и средовых факторов переводит микроглию в реактивное состояние: она начинает секретировать патогенные цитокины, стимулирует миграцию моноцитов в субретинальное пространство и нарушает целостность фоторецепторов и пигментного эпителия [27]. В условиях хронического стресса гиперактивный иммунный ответ, обусловленный инфильтрацией мононуклеарных фагоцитов



Рис. 3. Патобиологические механизмы развития географической атрофии

(микроглии, макрофагов, моноцитов), активирует провоспалительный путь NF- κ B, что приводит к массивной секреции воспалительных цитокинов и ускоренной гибели нейронов сетчатки [28].

Роль системы комплемента

Активную роль в патогенезе ГА играет система комплемента – группа более чем из 30 циркулирующих системных белков, участвующих в воспалении, фагоцитозе, гибели клеток, а также в обнаружении и элиминации патогенов [29]. Система комплемента обеспечивает опсонизацию – покрытие чужеродных агентов молекулами-опсонинами, облегчающими их уничтожение. Активация комплемента происходит по трем путям: классическому (активируется комплексами «антиген – антитело»), лектиновому (активируется полисахаридами на поверхности микробов) и альтернативному (активируется поверхностными белками патогенов) [30]. C1q, ключевой белковый комплекс, запускающий классический путь, активируется компонентами друз – липидами (лизофосфолипидами) и бета-амилоидом [31, 32]. С возрастом и при воспалении происходит накопление C1q, что приводит к повреждению сетчатки и является значимым фактором риска развития ВМД [33].

Активация комплемента способствует образованию конвертаз C3 и C5, которые воздействуют на центральные белки C3 и C5 [29]. Расщепление C3 на провоспалительный анафилаксин C3a и опсонин C3b вызывает воспаление и опсонизацию клеток для последующего фагоцитоза. У пациентов с ВМД в субретинальном пространстве и друзах обнаруживаются компоненты C5, C3 и их фрагменты [33, 34]. Показано, что C3 и его продукты активации запускают множество процессов, включая привлечение макрофагов и микроглии в субретинальное пространство, нарушение функции лизосом и активацию внутриклеточных сигналов в пигментном эпителии [35–37]. C3 также участвует в активации инфламмасом – внутриклеточных белковых комплексов, инициирующих воспалительный ответ и продукцию защитных цитокинов. Активация инфламмасом кристаллами холестерина, липофусцином или компонентами друз повышает уровень провоспалительных интерлейкинов 1-бета и 18, участвующих во врожденном и адаптивном иммунитете [38–42]. В связи с этим белки C3 и C5 рассматриваются как идеальные мишени для терапевтического ингибирования при ГА.

При разработке ингибиторов комплемента для лечения ГА следует учитывать, что эта система участвует не только в патологических процессах, но и в элиминации иммунных комплексов и апоптотических клеток, сохраняя целостность сетчатки. Так, длительная блокада C3 может приводить к негативным последствиям, связанным с недостаточностью комплемента [43]. На мышиной модели показано, что генетическая абляция C3 снижает клиренс апоптотических клеток и ускоряет дегенерацию фоторецепторов [3]. Напротив, воздействие на дистальную часть каскада – белок C5 – позволяет уменьшить образование мембраноатакующих ком-

плексов (МАК) и продукцию C5a. При этом активность C3 сохраняется, а значит, сохраняются полезные функции системы комплемента без ее чрезмерной активации [29, 44, 45] (рис. 3).

Терапевтические подходы

Таргетная терапия ГА уже разработана и доступна в некоторых странах мира. Например, в США, Японии и Австралии одобрен препарат авацинкаптад пегол (АКП) (Изервей) [46].

АКП – пегелированный РНК-аптамер. Он активно связывается с C5, блокирует его, предотвращая расщепление на биологически активные фрагменты C5a (мощный провоспалительный анафилаксин) и C5b, что делает невозможным образование МАК (C5b–9). МАК является основным цитотоксическим фактором, повреждающим клетки пигментного эпителия. Таким образом, ингибирование C5 способно замедлять прогрессирование дегенерации клеток сетчатки при ВМД [47].

Исследования II и III фаз АКП показали многообещающие результаты у пациентов с ГА. По данным исследования GATHER1, через 12 месяцев терапии АКП в дозах 2 и 4 мг (интравитреально один раз в месяц) наблюдалось значительное замедление роста очагов ГА по сравнению с группой имитации лечения (на 27,4 и 27,8% соответственно; $p < 0,05$) при приемлемом профиле безопасности [48]. Через 12 месяцев лечения в группе АКП в дозе 2 мг отмечалось снижение риска стойкой потери остроты зрения более чем на 15 букв по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) от исходного уровня BCVA (Best Corrected Visual Acuity, наилучшая корригированная острота зрения) по сравнению с контрольной группой: в среднем снижение остроты зрения составило 3,4 и 7,8% соответственно [49]. Через 18 месяцев замедление роста очагов атрофии достигло 28,1% (для дозы 2 мг) и 30,0% (для дозы 4 мг) по сравнению с контрольной группой [50]. Увеличение продолжительности лечения (до 18 месяцев) не выявило дополнительных сигналов безопасности. Большинство нежелательных явлений со стороны глаза было связано с процедурой инъекции. За 18 месяцев наблюдения зарегистрирован один случай ишемической нейропатии зрительного нерва (в группе АКП 2 мг) и один случай отслойки сетчатки (в группе АКП 4 мг). Случаев эндофтальмита не зафиксировано. У пациентов, получавших АКП, чаще отмечалась макулярная неоваскуляризация (у 11,9 и 15,7% в группах АКП 2 и 4 мг соответственно против 2,7% в контрольной группе) [50]. Причины этого явления остаются неизвестными.

Результаты открытого расширенного исследования GATHER2 продемонстрировали дальнейшее замедление роста очагов ГА при увеличении длительности терапии (до двух лет). Через 48 месяцев от начала лечения при продолжении приема АКП в дозе 2 мг увеличение размера очагов поражения было на 40,5% ($\text{мм}^2/\text{год}$) меньше по сравнению с прогнозируемым в контрольной группе в период с 24-го по 42-й месяц ($p < 0,001$) [51]. Среди пациентов контрольной группы, переведенных на терапию АКП 2 мг один раз в месяц, также отмечалось замедление роста атрофии: к концу наблюдения

размер очагов был в среднем на 37,1% меньше прогнозируемого [51].

Таким образом, терапия АКП эффективна для замедления прогрессирования ГА и безопасна в долгосрочной перспективе по сравнению с отсутствием лечения (или имитацией), а раннее начало терапии обеспечивает более выраженное и устойчивое замедление прогрессирования заболевания.

Заключение

До настоящего времени не существовало препаратов, способных остановить или замедлить прогрессирование ГА. Лечение оставалось симптоматическим, что

приводило к нарастанию инвалидизации и неуклонному снижению качества жизни пациентов.

Применение препаратов, блокирующих белок комплемента C5, основано на глубоком изучении патофизиологии ГА и представляет собой новый перспективный метод лечения, способный затормозить прогрессирование заболевания. Учитывая рост продолжительности жизни, увеличение численности больных ГА и ее инвалидизирующий характер, важно обратить внимание на возможность внедрения АКП в клиническую практику и включения его в стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ГА в Российской Федерации. ●

Литература

1. Lindblad A.S., Lloyd P.C., Clemons T.E., et al. Change in area of geographic atrophy in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report number 26. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127 (9): 1168–1174.
2. Arya M., Sabrosa A.S., Duker J.S., Waheed N.K. Choriocapillaris changes in dry age-related macular degeneration and geographic atrophy: a review. *Eye Vis. (Lond.)* 2018; 5: 22.
3. Boyer D.S., Schmidt-Erfurth U., van Lookeren Campagne M., et al. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. *Retina.* 2017; 37 (5): 819–835.
4. Clevenger L., Rachitskaya A. Identifying geographic atrophy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2023; 34 (3): 195–202.
5. Bagheri S., Lains I., Silverman R.F., et al. Percentage of foveal vs total macular geographic atrophy as a predictor of visual acuity in age-related macular degeneration. *J. Vitreoretin. Dis.* 2019; 3 (5): 278–282.
6. Fleckenstein M., Mitchell P., Freund K.B., et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2018; 125 (3): 369–390.
7. Bakri S.J., Bektas M., Sharp D., et al. Geographic atrophy: mechanism of disease, pathophysiology, and role of the complement system. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2023; 29 (5-a Suppl.): S2–S11.
8. Sunness J.S., Rubin G.S., Applegate C.A., et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology.* 1997; 104 (10): 1677–1691.
9. Fritsche L.G., Fariss R.N., Stambolian D., et al. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2014; 15: 151–171.
10. Crabb J.W., Miyagi M., Gu X., et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (23): 14682–14687.
11. Saari J.C. Vitamin A metabolism in rod and cone visual cycles. *Annu. Rev. Nutr.* 2012; 32: 125–145.
12. Mihai D.M., Washington I. Vitamin A dimers trigger the protracted death of retinal pigment epithelium cells. *Cell Death Dis.* 2014; 5 (7): e1348.
13. Penn J., Mihai D.M., Washington I. Morphological and physiological retinal degeneration induced by intravenous delivery of vitamin A dimers in rabbits. *Dis. Model Mech.* 2015; 8 (2): 131–138.
14. Holz F.G., Schutt F., Kopitz J., et al. Inhibition of lysosomal degradative functions in RPE cells by a retinoid component of lipofuscin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40 (3): 737–743.
15. Schutt F., Davies S., Kopitz J., et al. Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41 (8): 2303–2308.
16. Rozanowska M., Jarvis-Evans J., Korytowski W., et al. Blue light-induced reactivity of retinal age pigment. In vitro generation of oxygen-reactive species. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (32): 18825–18830.
17. Wiesen J.L., Tomasi T.B. Dicer is regulated by cellular stresses and interferons. *Mol. Immunol.* 2009; 46 (6): 1222–1228.
18. Kaneko H., Dridi S., Tarallo V., et al. DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. *Nature.* 2011; 471 (7338): 325–330.
19. Tarallo V., Hirano Y., Gelfand B.D., et al. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell.* 2012; 149 (4): 847–859.
20. Wang W., Wang W.H., Azadzi K.M., et al. Alu RNA accumulation in hyperglycemia augments oxidative stress and impairs eNOS and SOD2 expression in endothelial cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 426: 91–100.
21. Chakravarthy U., Augood C., Bentham G.C., et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology.* 2007; 114 (6): 1157–1163.
22. Pryor W.A., Hales B.J., Premovic P.I., Church D.F. The radicals in cigarette tar: their nature and suggested physiological implications. *Science.* 1983; 220 (4595): 425–427.
23. Cai J., Nelson K.C., Wu M., et al. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000; 19 (2): 205–221.
24. Kanow M.A., Giarmarco M.M., Jankowski C.S., et al. Biochemical adaptations of the retina and retinal pigment epithelium support a metabolic ecosystem in the vertebrate eye. *Elife.* 2017; 6: e28899.
25. Brown E.E., DeWeerd A.J., Ildefonso C.J., et al. Mitochondrial oxidative stress in the retinal pigment epithelium (RPE) led to metabolic dysfunction in both the RPE and retinal photoreceptors. *Redox Biol.* 2019; 24: 101201.
26. Karlstetter M., Scholz R., Rutar M., et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy. *Prog. Retin. Eye Res.* 2015; 45: 30–57.

27. Fletcher E.L. Contribution of microglia and monocytes to the development and progression of age related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2020; 40 (2): 128–139.
28. Yu C., Roubeyx C., Sennlaub F., Saban D.R. Microglia versus monocytes: distinct roles in degenerative diseases of the retina. *Trends Neurosci.* 2020; 43 (6): 433–449.
29. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol.* 2010; 11 (9): 785–797.
30. Park Y.G., Park Y.S., Kim I.B. Complement system and potential therapeutics in age-related macular degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (13): 6851.
31. Tacnet-Delorme P., Chevallier S., Arlaud G.J. Beta-amyloid fibrils activate the C1 complex of complement under physiological conditions: evidence for a binding site for A beta on the C1q globular regions. *J. Immunol.* 2001; 167 (11): 6374–6381.
32. Ma W., Paik D.C., Barile G.R. Bioactive lysophospholipids generated by hepatic lipase degradation of lipoproteins lead to complement activation via the classical pathway. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (10): 6187–6193.
33. Yednock T., Fong D.S., Lad E.M. C1q and the classical complement cascade in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Int. J. Retina Vitreous.* 2022; 8 (1): 79.
34. Anderson D.H., Mullins R.F., Hageman G.S., Johnson L.V. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 134 (3): 411–431.
35. Kim B.J., Liu T., Mastellos D.C., Lambris J.D. Emerging opportunities for C3 inhibition in the eye. *Semin. Immunol.* 2022; 59: 101633.
36. De Jong S., Tang J., Clark S.J. Age-related macular degeneration: a disease of extracellular complement amplification. *Immunol. Rev.* 2023; 313 (1): 279–297.
37. Keenan T.D.L. Geographic atrophy in age-related macular degeneration: a tale of two stages. *Ophthalmol. Sci.* 2023; 3 (3): 100306.
38. Swanson K.V., Deng M., Ting J.P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19 (8): 477–489.
39. Celkova L., Doyle S.L., Campbell M. NLRP3 inflammasome and pathobiology in AMD. *J. Clin. Med.* 2015; 4 (1): 172–192.
40. Doyle S.L., Campbell M., Ozaki E., et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 791–798.
41. Asgari E., Le Fric G., Yamamoto H., et al. C3a modulates IL-1beta secretion in human monocytes by regulating ATP efflux and subsequent NLRP3 inflammasome activation. *Blood.* 2013; 122 (20): 3473–3481.
42. Liu R.T., Gao J., Cao S., et al. Inflammatory mediators induced by amyloid-beta in the retina and RPE in vivo: implications for inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (3): 2225–2237.
43. Hoh Kam J., Lenassi E., Malik T.H., et al. Complement component C3 plays a critical role in protecting the aging retina in a murine model of age-related macular degeneration. *Am. J. Pathol.* 2013; 183 (2): 480–492.
44. Kim B.J., Mastellos D.C., Li Y., et al. Targeting complement components C3 and C5 for the retina: key concepts and lingering questions. *Prog. Retin. Eye Res.* 2021; 83: 100936.
45. Лоскутов И.А., Югай М.П., Зотова А.Р., Сибикина А.И. Географическая атрофия на фоне возрастной макулярной дегенерации: клиническое значение, патогенез и современные возможности терапии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (3): 64–67.
46. FDA approves new treatment for geographic atrophy, a leading cause of blindness. US Food and Drug Administration, 2023. Press release.
47. Highlights of prescribing information. 2023. URL: www.fda.gov/medwatch (дата обращения: 26.06.2026).
48. Jaffe G.J., Westby K., Csaky K.G., et al. C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology.* 2021; 128 (4): 576–586.
49. Danzig C.J., Khanani A.M., Kaiser P.K., et al. Vision loss reduction with avacincaptad pegol for geographic atrophy: a 12-month post hoc analysis of the GATHER1 and GATHER2 trials. *Ophthalmol. Retina.* 2024; 8 (11): 1052–1060.
50. Patel S.S., Lally D.R., Hsu J., et al. Avacincaptad pegol for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: 18-month findings from the GATHER1 trial. *Eye.* 2023; 37 (17): 3551–3557.
51. Khanani A.M., Heier J.S., Danzig C.J., et al. Avacincaptad pegol for GA: 3-year results from the GATHER2 open-label extension trial [oral slide presentation]. American Association of Ophthalmology (AAO). Orlando, FL, USA, 2025.

Pathophysiological Rationale for a Novel Therapeutic Approach to Geographic Atrophy – Complement Inhibitors

I.A. Loskutov, PhD, M.P. Yugay, PhD, A.R. Zotova

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Igor A. Loskutov, loskoutigor@mail.ru

Geographic atrophy (GA) is an outcome of the late stage of age related macular degeneration and leads to irreversible vision loss. The pathogenesis of GA is driven by the loss of photoreceptors and retinal pigment epithelium, as well as degeneration of the choriocapillaris, which results in the formation of atrophic areas in the macula. The disease is characterized by gradual painless loss of central vision and is associated with a significant decline in patients' quality of life. Due to increasing life expectancy, the number of such patients is steadily rising. A deeper understanding of the fundamental mechanisms of GA pathogenesis and the active implementation of modern therapeutic strategies will not only slow disease progression and improve clinical outcomes, but also prevent its manifestation at early stages, thereby preserving visual function and overall quality of life.

Keywords: *geographic atrophy, age related macular degeneration, complement system, retinal pigment epithelium*