

ПРОТЕИНЫ ЛЕКТИНОВОГО ПУТИ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА: ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ, ГЕНЕТИКА И УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

М.В. Смольникова, С.Ю. Терещенко

*НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр
Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия*

Резюме. Система комплемента является древнейшим компонентом врожденного иммунитета, основной функцией которого является преимущественно интраваскулярная элиминация бактериальных агентов. Кроме того, протеины комплемента играют роль своеобразного моста между системами врожденного и адаптивного иммунитета, обеспечивая адекватные условия для созревания и дифференциации В- и Т-лимфоцитов. Система комплемента состоит из плазменных протеинов и мембранных рецепторов. Плазменные протеины взаимодействуют между собой тремя известными каскадными путями — лектиновым (наиболее филогенетически древним), альтернативным и классическим. Лектины — общий термин протеинов, формирующих отдельное суперсемейство паттерн-распознающих рецепторов, способных к распознаванию и агрегации молекул олиго- и полисахаридной природы. Среди всех лектинов уникальными функциями формирования комплексов с углеводными компонентами микробной стенки обладают фиколины (FCN) (общий домен — фибриноген) и коллектины (общий домен — коллаген) — маннозосвязывающий лектин (MBL), печеночный и почечный коллектины. Образование сложного комплекса «полисахариды микробной стенки + коллектин/фиколин + специфические маннозосвязывающие лектин-ассоциированные сериновые протеазы (MASP)» приводит, в итоге, к активации системы комплемента, воспалительной реакции и элиминации бактерии. Такой путь активации называется лектиновым, в отличие от двух других путей — классического и альтернативного. Изучение роли системы комплемента и врожденных дефектов протеинов в патогенезе различных заболеваний крайне актуально в связи с тем, что врожденные дефициты компонентов комплемента составляют не менее 5% от общего числа первичных иммунодефицитов, тогда как аспекты их распространенности и патогенеза остаются неизученными. Актуальность изучения компонентов системы комплемента для различных популяций значительна, учитывая накапливающиеся доказательства важной роли лектинового пути в отношении вирусных инфекций. Лектины, основные протеины лектинового пути активации комплемента, кодируются полиморфными генами, точечные мутации (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) в которых приводят к изменению конформации и экспрессии белка, что в свою очередь имеет отражение на функциональности и способности отвечать на патоген. Распределение частот полиморфных генов лектинов и их гаплотипов имеет крайне выраженные популяционные различия. Согласно анализу доступных нам литературных данных,

Адрес для переписки:

Смольникова Марина Викторовна
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г,
НИИ медицинских проблем Севера — обособленное
подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр
Сибирского отделения РАН.
Тел.: 8 391 228-06-81.
E-mail: smarinv@yandex.ru

Contacts:

Marina V. Smolnikova
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana
Zheleznyaka str., 3g, Scientific Research Institute of Medical
Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science
Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Phone: +7 391 228-60-83.
E-mail: smarinv@yandex.ru

Для цитирования:

Смольникова М.В., Терещенко С.Ю. Протеины лектинового пути активации системы комплемента: иммунобиологические функции, генетика и участие в патогенезе заболеваний человека // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 209–221. doi: 10.15789/2220-7619-POT-1777

Citation:

Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu. Proteins of the lectin pathway of the complement system activation: immunobiological functions, genetics and involvement in the pathogenesis of human diseases // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 209–221. doi: 10.15789/2220-7619-POT-1777

в настоящее время популяционные частоты мутаций, в том числе ассоциированных с врожденными дефицитами компонентов лектинового пути малочисленны или не изучены, поэтому в данной работе приведен обзор основных лектинов и их функции, изученных функционально значимых мутаций в различных популяциях и их патогенетической значимости для защитных функций организма.

Ключевые слова: система комплемента, лектины, MBL, FCN, MASP, полиморфизм, этнические отличия.

PROTEINS OF THE LECTIN PATHWAY OF THE COMPLEMENT SYSTEM ACTIVATION: IMMUNOBIOLOGICAL FUNCTIONS, GENETICS AND INVOLVEMENT IN THE PATHOGENESIS OF HUMAN DISEASES

Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu.

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. The complement system is the most ancient components in the innate immunity, mainly functioning to primarily eliminate bacterial agents intravascularly. Moreover, the complement complex proteins play a role as a “bridge” between the systems of innate and adaptive immunity providing adequate conditions for maturation and differentiation of B- and T-lymphocytes. The complement system consists of plasma proteins and membrane receptors. Plasma proteins interact with each other via the three described cascade pathways — lectin (which is most ancient phylogenetically), alternative and classical. Lectins are proteins comprising a separate superfamily of pattern-recognizing receptors able to sense molecules of oligo- and polysaccharide nature and induce their aggregation. Among all the lectins, ficolins (FCN) (common domain — fibrinogen) and collectins (common domain — collagen) — mannose-binding lectin (MBL), hepatic and renal collectins have exert unique functions by complexing with carbohydrate components of microbial wall. Formation of a compound complex “microbial wall polysaccharides + collectin/ficolin + specific mannose-binding lectin-associated serine proteases (MARP)” results in the complement system activation, inflammatory reaction and bacterium elimination. Such scenario is proceeded along the lectin pathway compared to the two other pathways called classical and alternative. Examining a role of the complement system and congenital protein defects in the pathogenesis of various diseases is of topical interest because inborn deficiency of the complement components comprises at least 5% out of total primary immunodeficiency rate, whereas the aspects of their prevalence and pathogenesis remain unexplored. Relevance of investigating the complement system components for diverse populations is tremendous, taking into consideration accumulated evidence regarding an important role of the lectin pathway in viral infections. Lectins, the main proteins in the lectin pathway of the complement activation, are encoded by polymorphic genes, wherein single nucleotide polymorphisms (SNPs) result in altered protein conformation and expression, which, in turn, affects functionality and potential to respond to a pathogen. The distribution of the lectin polymorphic gene frequencies and their haplotypes displays extremely marked population differences. According to analyzing available data, population SNP frequencies including those associated with inborn deficiencies for components of the lectin pathway have been currently scarce or unexplored. hence, here we review major lectins and their functions, their functionally significant SNPs in diverse populations and their pathogenetic importance for host defense functions.

Key words: complement, lectins, MBL, FCN, MASP, polymorphism, ethnic differences.

Иммунная система классически делится на врожденную и адаптивную, которые представляют собой сложные системы взаимодействия множества белков и рецепторов, связанных друг с другом. Врожденная иммунная система обеспечивает немедленную неспецифическую первую линию защиты посредством гуморальных, клеточных и механических процессов, играя жизненно важную роль в защите от патогенного воздействия [31]. Система комплемента (СК) является древнейшим компонентом врожденного иммунитета, основной функцией которого является ликвидация инфекционных агентов и собственных клеток организма человека. Система комплемента состоит более чем из нескольких десятков белков плазмы, рецепторов на поверхности клеток и регуляторных белков. После протеолитического расщепления неактивные молекулы активируются, что при-

водит к ряду эффекторных функций, включая фагоцитоз, воспаление, лизис клеток [76]. Кроме того, протеины комплемента создают связь между системами врожденного и адаптивного иммунитета, обеспечивая нормальные условия для созревания и дифференциации В- и Т-лимфоцитов. Эффективная работа системы комплемента зависит от баланса регуляторных и активационных механизмов, направленных на уничтожение вторгающихся микроорганизмов и ограничение повреждения клеток и тканей хозяина [99].

В последние годы изучению роли врожденных дефектов системы комплемента в патогенезе различных заболеваний — от инфекционных и вирусных до аутоиммунных и кардиометаболических — в мировой литературе уделяется значительное внимание. Так, в документе Европейской ассоциации по изучению имму-

нодефицитных состояний (European Society for Immunodeficiencies, ESID) от 2020 г., специально посвященному обобщению современного состояния проблемы дефицитов различных компонентов комплемента, утверждается, что такие врожденные дефекты составляют не менее 5% общего числа первичных иммунодефицитов, а многие аспекты их распространенности и патогенеза остаются неизученными [21]. Плазменные протеины СК взаимодействуют между собой тремя известными путями — лектиновым (наиболее филогенетически древним), альтернативным и классическим.

Все три пути комплемента инициируются множеством стимулов независимо друг от друга, и впоследствии протеолитические каскады сходятся к активации основного компонента C3, что приводит к сборке мембраноатакующего комплекса [15]. Лектиновый путь (ЛП) может активироваться в отсутствие иммунных комплексов и инициироваться путем связывания молекул суперсемейства паттерн-распознающих рецепторов (лектинов), таких как маннозосвязывающий лектин (MBL), коллектин 11 (CL-K1) или фиколины, с углеводами или ацетилированными остатками, присутствующими на поверхности патогенов или собственных апоптотических/опухолевых клеток [6]. Циркулирующие MBL, CL-K1 и фиколины образуют комплексы со специфическими сериновыми протеазами (Mannose-Binding lectin-associated Serine Protease, MASP): MASP-1 и MASP-2. После связывания комплексов MBL/MASP, CL-K1/MASP или фиколин/MASP с их мишенями, MASP-1 может автоматически активироваться и запустить MASP-2 [41], приводя

к расщеплению C4 и C2. Это обеспечивает сборку конвертаз C3 и C5 с их последующей активацией и генерацией, соответственно, C3a и C5a — двух провоспалительных анафилатоксинов, которые усиливают воспалительную реакцию. Таким образом, образование сложного комплекса «полисахариды микробной стенки + коллектин/фиколин + специфические протеазы (MASP-1, MASP-2 и MASP-3)» приводит к активации ЛП системы комплемента, воспалительной реакции и элиминации бактерии (рис.).

В данном обзоре объединена информация о функциях и дефицитах белков ЛП активации системы комплемента, об их взаимодействии друг с другом и участии в патогенезе заболеваний человека. Кроме этого описаны гены этих протеинов, их полиморфизм, функциональные мутации и гаплотипические особенности, влияющие на иммунный ответ в целом, а также на avidность и ответ организма на патоген/инфекционный агент. Обзор будет полезен для иммунологов, инфекционистов, вирусологов, генетиков, молекулярных биологов, терапевтов.

Протеины лектинового пути системы комплемента

Маннозосвязывающий лектин (MBL)

Маннозосвязывающий лектин — это центральная молекула распознавания ЛП, синтезируемая в клетках печени и секретируемая в кровотоке в виде высокомолекулярных мультимерных комплексов [49]. Молекула MBL состоит из нескольких субъединиц и склонна

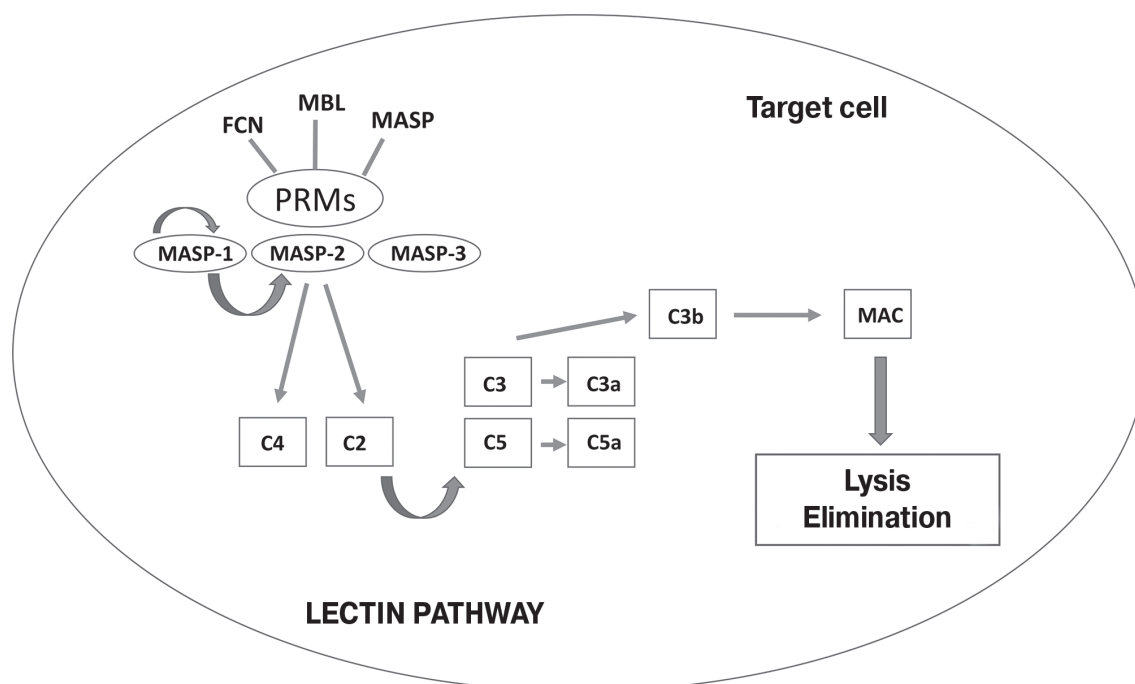


Рисунок. Схема лектинового пути активации системы комплемента

Figure. A scheme depicting lectin pathway of the complement system activation

к образованию димеров, тримеров и тетрамеров. Способность к олигомеризации генетически обусловлена и повышает активность MBL в отношении связывания полисахаридов бактерий и активации комплемента [51]. MBL является членом семейства белков-коллектинов и известен как лектин С-типа из-за способности распознавать не только маннозу, но и фрагменты сахаров Ca^{2+} -зависимым образом. Его также называют «защитным коллагеном» из-за важной роли во врожденном иммунитете и элиминации патогенов [16]. Маннозосвязывающий лектин распознает повторяющиеся массивы углеводных структур на патогенных организмах, таких как вирусы, бактерии, грибы, простейшие и многоклеточные паразиты, а также на апоптотических/опухолевых клетках [7, 48, 55, 56, 72]. После связывания с мишенями MBL вызывает несколько биологических эффектов, таких как активация комплемента лектиновым путем, опсонофагоцитоз, модуляция воспаления и распознавание измененных собственных структур [88]. Кроме того, MBL может модулировать продукцию цитокинов как на уровне мРНК, так и на уровне белка [50]. MBL считается протеином острой фазы [34], уровни которого могут увеличиваться в несколько раз во время острофазового ответа, в основном из-за повышающейся регуляции медиаторами острой фазы [9]. Уровни MBL в сыворотке колеблются от нескольких нанোগрам на миллилитр до более 10 мкг/мл со средним значением около 0,8 мкг/мл [54], что в значительной степени зависит от генетического полиморфизма кодирующего его гена (*MBL2*): межиндивидуальные уровни циркулирующих MBL могут отличаться до 10-кратных [83, 93]. Помимо генетической изменчивости, уровни MBL также могут значительно изменяться в течение жизни [89, 96].

Дефицит маннозосвязывающего лектина довольно распространен и встречается примерно у 8–10% людей и обычно определяется как ≤ 100 нг/мл в кровотоке [32, 39]. Влияние дефицита MBL на функционирование системы комплемента и состояние иммунитета более ощутимо, когда есть дополнительные сосуществующие иммунные дефекты [2], поскольку обычно большинство людей с дефицитом MBL практически здоровы [27]. Дефицит MBL часто имеет легкие клинические последствия [14]. Показано, что дефицит MBL связан с инфекциями верхних дыхательных путей у детей раннего возраста и с восприимчивостью к тяжелым инфекциям у пациентов, получающих химиотерапию [3, 39]. Явные клинические последствия MBL-дефицита можно наблюдать у пациентов с нейтропенией, после трансплантации органов и тканей, у новорожденных, особенно у недоношенных [26, 58]. В то же время значительное количество исследований показывает, что генетически детерминированный уровень MBL может

модифицировать риск возникновения и клинические характеристики многих инфекционных заболеваний, причем такое влияние имеет множественный характер. Достаточно высокий уровень MBL является защитным фактором в отношении возникновения и тяжести инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*), прежде всего у детей раннего возраста [31, 90]. В то же время нормальные/высокие уровни MBL могут повышать риск инфицирования и воспалительной реакции при инфекциях, вызванных некоторыми внутриклеточными возбудителями (*Mycobacterium tuberculosis*, *Leishmania*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*) [31, 98, 103]. Следовательно, носители некоторых MBL-дефицитных гаплотипов могут иметь определенное клиническое преимущество при этих внутриклеточных инфекциях.

Как было сказано выше, MBL может связываться с безмембранными структурами, в том числе вирусами. Пандемия COVID-19 дала рост исследований состояния иммунной системы человека и устойчивости к вирусу. Была доказана повышенная степень патологического тромбообразования, как осложнения тяжелой формы заболевания [63]. Показано, что у больных с тромбозами был повышен уровень MBL в плазме, и он коррелировал с уровнем D-димера — маркера коагулопатии. Активация системы комплемента посредством MBL также способствует массивной активации системы свертывания крови. Это изменение, наблюдаемое у многих пациентов с COVID-19, приводит к тромбозу, не поддающемуся стандартной фармакологической тромбопрофилактике. Исследование показывает, что система комплемента не только участвует в иммунной защите, но также может способствовать повышению склонности крови к свертыванию. Таким образом, именно связывание MBL с коронавирусом является основной причиной тромбозов при тяжелом течении [33].

Маннозосвязывающий лектин кодируется геном *MBL2*, расположенным на длинном плече хромосомы 10 (10q11.2-q21) [79]. На иммунологическую функцию лектинов влияют мутации в промоторном регионе и в кодирующей части их генов, модулируя транскрипционную активность и изменяя концентрацию белка. *MBL2* — высокополиморфный ген, показаны аллельные варианты, ответственные за большие вариации как уровней MBL, так и функциональной активности [12, 17, 19, 20, 98]. В настоящее время известно, что доминантные мутации в 1 экзоне гена *MBL2* приводят к снижению способности MBL к олигомеризации и, соответственно, к снижению его концентрации в плазме и подавлению функциональной активности, что в свою очередь ведет к повышенной восприим-

чивости к инфекциям. К таким последствиям приводят мутации в кодонах 52 (rs5030737; A/D), 54 (rs1800450; A/B) и 57 (rs1800451; A/C). Аллели, содержащие мутации в кодонах 52, 54 и 57 обозначаются, как D, B и C соответственно, в отличие от дикого аллеля (A). В связи с однотипными физиологическими последствиями мутации D, B и C в совокупности принято объединять в аллель «O», он дает начало дисфункциональным формам MBL, которые неспособны связываться со своими лигандами [57, 59, 86]. Индивиды O/O имеют почти неопределяемые уровни олигомеров MBL высокого порядка, тогда как индивиды A/O могут иметь пониженные уровни белка в плазме [60, 62]. На иммунологическую функцию MBL также влияют мутации в промоторном участке гена: диморфизмы в локусах rs11003125 (H/L) и rs7096206 (Y/X) модулируют транскрипционную активность, значительно влияя на концентрацию MBL в плазме крови [51]. Было установлено, что *HY*-диплотип ассоциирован с наиболее высокой плазменной концентрацией MBL, *LY*-диплотип — со средней концентрацией, а *LX* — с низкой [60]. Кроме того, был выявлен диморфизм в 5'-нетранслируемой части 1 экзона (rs7095891; *P/W*). Для оценки клинических последствий генетически детерминированных различий в экспрессии MBL было предложено выделять MBL-дефицитные (*YO/YO* или *XA/YO*), MBL-промежуточные (*YA/YO* или *XA/XA*) и MBL-высокоэкспрессирующие (*YA/YA* или *XA/YA*) диплотипы [37, 70]. В целом считается, что 20–25% всей человеческой популяции являются носителями MBL-дефицитных гаплотипов, а у 8–10% MBL в плазме крови отсутствует или крайне низок [25, 32, 60].

Фиколины (FCN)

Подобно MBL, фиколины представляют собой рецепторы распознавания, которые способны связываться с MASP и активировать систему комплемента через ЛП, играя важную роль в иммунной защите против клинически важных патогенов. Помимо активации комплемента, фиколины снижают риск инфицирования, стимулируя секрецию интерферона-гамма (IFN γ), IL-17, IL-6, фактора некроза опухоли-альфа (TNF α) макрофагами [75]. У человека описано три вида фиколинов: М-фиколин, кодирующийся геном *FCN1*, L-фиколин (*FCN2*) и Н-фиколин (*FCN3*). М-фиколин — исключительно тканевая молекула (экспрессируется в легких, моноцитах и селезенке), L-фиколин продуцируется в печени и циркулирует в крови, Н-фиколин экспрессируется в печени и легких. Показано, что в легких в наибольшей степени продуцируется Н-фиколин, а его комплемент-активирующая способность превышает таковую MBL. Структура фиколинов очень похожа на структуру MBL и также содержит домен, авидный к тем же углеводным компонентам бактерий, что

и MBL. L-фиколин, в отличие от MBL, дополнительно может связывать некоторые компоненты грамположительных бактерий, в частности *S. pneumoniae* (в том числе капсульные формы) и *S. aureus*. Фиколин-2 обладает широкой специфичностью в отношении микроорганизмов, тем самым играя важную роль в первой линии врожденного иммунитета. Хотя клинические исследования фиколина-2 все еще находятся на начальной стадии, есть доказательства того, что дефицит фиколина-2 может повышать риск респираторных инфекций [52]. Фиколин-3 является наиболее распространенной молекулой распознавания ЛП и так как он высоко экспрессируется в тканях печени и легких, это указывает на его значимость как для активации ЛП, так и для защиты легких хозяина [4, 44]. Кроме того, недавно были получены первые свидетельства антимикробной активности фиколина-3 в отношении кишечного комменсальных и условно-патогенных кишечных бактерий *Hafnia alvei* [67]. Примечательно, что фиколин-3 устойчив к коллагеназам (тогда как другие фиколины и коллагены нет), и это может отражаться на его антимикробной активности, в том числе в желудочно-кишечном тракте [44].

Описаны полиморфизмы промоторных и структурных регионов генов фиколинов. Ген *FCN1* расположен на хромосоме 9q34 и содержит девять экзонов. Среди нескольких SNP, описанных для гена *FCN1*, по крайней мере восемь связаны с уровнями фиколина-1, четыре из них расположены в промоторе и в первом экзоне [8]. Эти полиморфизмы частично ответственны за широкий диапазон (до 15 раз) межличностной изменчивости концентраций фиколина-1 в плазме (показатели могут различаться в 15 раз) [100]. Ген *FCN2* расположен на хромосоме 9q34.3 [65], три SNP в промоторной области и один в экзоне 8 связаны с вариациями уровня фиколина-2 в плазме: +6424 G>T, –986G>A, –602G>A и –4A>G и p.Ala258Ser, в то время как два других SNP в положениях –557 и –64, по-видимому, не влияют на экспрессию гена [42, 45]. Ген *FCN3* расположен на хромосоме 1p36.11 и высоко консервативен у человека. Было описано пять точечных мутаций, ответственных за замены аминокислот, все с частотами аллелей ниже 5%: p.Leu12Val, p.Leu117fs, p.Thr125Ala, p.Glu166Asp и p.Val287Ala [44]. Такой высокий консерватизм гена указывает на то, что фиколин-3 может выполнять решающую функцию в иммунном ответе. Действительно, недостаточность фиколина-3 встречается крайне редко [95].

Опубликованные результаты исследований связи концентрации и полиморфизмов генов фиколинов с какими-либо заболеваниями немногочисленны. Польские исследователи показали, что у детей с атопией с частыми респираторными инфекциями выявляются более низкие концентрации L-фиколина в плазме

крови [23]. Однако голландские исследователи не нашли какой-либо связи полиморфизмов генов *FCN2* и *FCN3* с рецидивирующими инфекциями у детей [77]. Описана связь полиморфизмов гена *FCN2* с предрасположенностью к таким заболеваниям, как висцеральный лейшманиоз, шистосомоз, гепатит В, туберкулез, синегнойная инфекция, а также преэклампсия, преждевременные роды, недоношенность и инфекций новорожденных [14, 69]. Среди полиморфизмов генов фиколинов наиболее изученными являются мутации rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2*. В настоящее время предполагается, что для мутации rs17549193 наличие вариантного аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) ассоциировано с низкой авидностью фиколина к патогенам. Показано, что этот структурный SNP ассоциирован с большей заболеваемостью висцеральным лейшманиозом и одновременно более высоким уровнем фиколина в плазме. Авторы предполагают, что высокие плазменные уровни L-фиколина обусловлены его низкой функциональной способностью связывать бактерию и, соответственно, меньшей способностью накапливаться в очаге воспаления [14].

Противоположная ситуация наблюдается с мутацией rs7851696, где с низкой авидностью ассоциирован нормальный (дикий) вариант гена *FCN2* (генотип GG). Показано, что у здоровых доноров в датской популяции уровень L-фиколина в плазме крови прогрессивно снижался при наличии мутации rs7851696 (генотипы GT и ТТ) [71]. Авторы предполагают, что наличие вариантного аллеля в этом случае связано с высокой тканевой активностью L-фиколина и, одновременно, его низкой концентрацией в плазме крови. Показано, что медианные уровни сыворотки дикого типа (GG), гетерозигот (GT) и гомозигот (ТТ) составляют 5100, 2200 и 900 нг/мл соответственно [53, 71]. Таким образом, гомозиготность не ведет к абсолютному дефициту фиколина-2, обычно ее называют недостаточностью фиколина-2 [52]. Еще ранее было показано, что генетический полиморфизм в 8 экзоне гена *FCN2*, приводящий к аминокислотной замене аланина на серин (р.А258S, мутация +6424G>T, rs7851696) повышает способность фиколина прикрепляться к углеводным компонентам бактерий, а тирозина на метионин (р.Т236М, мутация +6359C>T, rs17549193) — снижает такую способность [42]. Таким образом, с точки зрения тканевой функциональности фиколина (авидности), для мутации +6359C>T не выгодны вариантные генотипы СТ и ТТ, а для мутации +6424G>T нормальный вариант генотипа — GG. Хотя эти генотипы и ассоциированы с высокими плазменными уровнями L-фиколина [23, 77], считается, что это свидетельствует об их низкой авидности и способности накапливаться в тканях.

Н-фиколин (фиколин-3) является наиболее мощным из известных активаторов ЛП компле-

мента, и его сывороточные концентрации значительно превышают концентрации L-фиколина и MBL. Его концентрация у взрослых колеблется в десять раз (6100–60 300 нг/мл) со средним значением 19 500 нг/мл [78]. Мутация rs28357092 (+1637delC) в экзоне 5 гена *FCN3* представляет собой мутацию со сдвигом рамки считывания, ведущую к усечению C-концевого конца белка фиколина-3, она приводит к снижению плазменных уровней Н-фиколина по типу ген-эффект зависимости: гомозиготы с такой делецией демонстрируют полное отсутствие плазменного уровня Н-фиколина, а у гетерозигот выявляются средние уровни протеина [68]. Гомозиготность по +1637delC встречается крайне редко (0,01–0,02), что свидетельствует о важнейших функциях фиколина-3: в литературе описано всего 6 случаев (все гомозиготы страдали тяжелыми инфекциями в раннем детском возрасте) [14]. Данные о популяционной частоте гетерозиготного носительства также крайне немногочисленны: в исландской когорте здоровых доноров было выявлено 15 гетерозигот из 483 обследованных (частота составила 1,5%).

Маннозосвязывающие лектин-ассоциированные сериновые протеазы (MASP)

Помимо MBL и фиколинов, одним из ключевых участников ЛП активации комплемента является семейство маннозосвязывающих лектин-ассоциированных сериновых протеаз (MASP). MBL-ассоциированные сериновые протеазы действуют как активаторы ЛП при связывании MBL, фиколинов и CL-K1 с углеводами или ацетильными группами на поверхности патогенов или измененных собственных тканей [76]. В семействе MASP были идентифицированы три протеазы (MASP-1, MASP-2, MASP-3) и два родственных неферментативных белка: MAP19 (sMAP) и MAP44 (MAP-1). MASP-1 и MASP-2 играют решающую роль в активации ЛП. Недавние исследования показали, что MASP-1 может автоматически активироваться и приводить к активации MASP-2 [30, 40]. MASP-2 также может автоматически активироваться, но в физиологических условиях именно MASP-1 является основным активатором MASP-2 [54]. MASP-2 — это протеаза, которая расщепляет факторы комплемента C2 и C4, что приводит к активации каскада комплемента с образованием медиаторов воспаления (C3a и C5a), сборке комплекса мембранной атаки (MAC) и опсонизации [30, 40, 87]. С другой стороны, MASP-3, по-видимому, ослабляет активность ЛП из-за конкуренции за сайты связывания MASP на распознающих молекулах [29]. Кроме того, MASP-3 преимущественно образует комплекс с фиколином-3 и, как полагают, оказывает ингибирующее действие на активацию комплемента, опосредованную фиколином-3 [81]. Уровни MASP (MASP-1, MASP-2 и MASP-3) были показаны как предикторы

инфекции и длительной зависимости от интенсивной терапии у детей в критическом состоянии [46]. Наиболее изученной среди специфических ферментов, способных активировать как MBL, так и фиколины, является протеаза 2 типа — MASP-2. В результате анализа уровня MASP-2 в плазме у людей из различных этнических групп показано, что самым низким уровнем был у африканцев, за которыми следовали китайцы из Гонконга, индейцы и датчане [92]. Уровни MASP-2 в сыворотке колеблются от 125 до 1150 нг/мл, в среднем составляя 416 нг/мл [78].

В эпоху пандемии COVID-19 новые исследования направлены на лечение осложнений заболевания, одно из которых, как говорилось выше — тромбоз. Показано, что MASP-2 связывает нуклеокапсидный белок коронавируса-2, ассоциированного с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), что приводит к чрезмерной активации комплемента и повреждению легких. Иными словами, продукты активации комплемента организуют провоспалительную среду, которая может иметь решающее значение для индукции и поддержания тяжелого воспалительного ответа на SARS-CoV-2, привлекая клетки иммунной системы к участкам инфекции и изменяя их состояние активации в сторону воспалительного фенотипа. Он предшествует патофизиологическим процессам, таким как цитокиновый шторм, прогрессирующее эндотелиальное повреждение, вызывающее микроангиопатию и дальнейшую активацию комплемента, и вызывает острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) [5]. Итальянские ученые исследовали ингибирующее воздействие на активацию ЛП и антикоагулянтное действие Нарсоплимаба (Narsoplimab), человеческого моноклонального антитела гамма против MASP-2. В этом исследовании впервые был использован ингибитор ЛП для лечения COVID-19 и в сравнении с контрольными группами показана высокая степень выживаемости [74].

Полиморфный ген *MASP2* расположен на хромосоме 1p36.23-31, имеет 12 экзонов и кодирует два белка, MASP-2 и MAp19. Наиболее значимой мутацией *MASP2* является rs72550870 (p.D120G). Она приводит к замене аспарагиновой кислоты на глицин, вследствие чего белок теряет способность активировать комплемент из-за невозможности образовывать комплексы с лектинами, в частности с MBL и фиколинами. Врожденный дефицит MASP-2 обусловлен мутацией rs72550870 в гомозиготном состоянии (GG), характеризуется полным отсутствием сывороточной активности протеазы и приводит к нарушению связывания с MBL и с фиколинами [84, 94]. Всего тринадцать случаев гомозиготного носительства GG rs72550870 было описано в литературе с момента выявления первого случая, зарегистрированного в 2003 г. [84].

Клинические проявления снижения/отсутствия активности MASP-2 могут варьировать от полного здоровья до тяжелых инфекций и предрасположенности к онкологическим заболеваниям [14]. После того как появились данные о трех здоровых взрослых с дефицитом MASP-2, гомозиготных по GG в *MASP2* [36, 73], клиническая пенетрантность этого дефицита стала сомнительной. Таким образом, ассоциация дефицита MASP-2 (GG rs72550870) с клиническими проявлениями в настоящее время является неопределенной. Вероятно, что в ЛП участвуют неидентифицированные молекулы и функции, которые могут объяснить, почему дефицит MASP-2 относительно часто встречается у практически здоровых людей [14].

Было высказано предположение, что ЛП активации системы комплемента необязателен или даже избыточен (например, при тяжелом течении COVID) для формирования иммунного ответа у большинства здоровых лиц, а его дефицит клинически значим только в определенных ситуациях, например, у недоношенных новорожденных. С другой стороны, показана ассоциация полиморфизмов *MASP2* с восприимчивостью к лепре [18], малярии [43], болезни Шагаса [17], бактериальным инфекциям [28] и гепатиту С [97]. Уровни MASP-2 также были связаны с рядом системных заболеваний, включая шизофрению [66], септический шок [24], острый лимфообластный лейкоз, неходжкинскую лимфому, опухоли центральной нервной системы [35], колоректальный рак [101, 102]. Эти исследования доказывают возрастающее важное биологическое значение MASPs в патогенезе заболеваний человека.

Этнические особенности распределения полиморфизмов генов — компонентов лектинового пути активации комплемента

Распределение частот гаплотипов гена MBL имеет крайне выраженные популяционные различия [17, 60]. Так, частота встречаемости гаплотипа *HYP A*, ассоциированного с высокой концентрацией MBL, варьирует от 6–8% в африканских популяциях — Мозамбик, Кения [60, 61], до 64–81% в северных коренных популяциях — североамериканские индейцы и инуиты [13, 38, 70]. Европеиды в этой градации занимают промежуточное положение с 27–30% частотой гаплотипа *HYP A* [11, 80, 83]. В связи с выраженным неравновесным сцеплением все описанные выше мутации могут комбинироваться в ограниченное число гаплотипов из 64 возможных (*HYP A*, *LXPA*, *LYQA*, *LYPA*, *HYPD*, *LYPB*, *LYPD* и *LYQC*) [60, 85]. Важно понимать, что оценка риска связи генотипов и гаплотипов с восприимчивостью к заболеваниям в значительной мере может зависеть от этнического и возрастного состава исследованных популяций [10, 22].

Результаты исследований, проведенных в НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск [91], показывают, что частота высокопродуктивного гаплотипа *HYP A* гена *MBL2* составляет 35,4% у русских новорожденных Восточной Сибири, что соответствует частотам европейских популяций (Голландии — 27%, Дании — 30%, Чехии — 33%), а также европеоидов Бразилии (28–34%). В то же время у новорожденных Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края частота гаплотипа *HYP A* была статистически значимо выше, чем у русских, и составила 64% для ненцев и 56% для долган-нганасан, что близко к значениям частот распространения выявленных для эскимосов (81%) и североамериканских индейцев (64%). Данные о частотах генотипов и гаплотипов гена *MBL2* среди коренных народностей российских Арктических территорий в указанном исследовании были получены впервые.

Минорный аллель *FCN2* rs17549193 (+6359C>T) связан со значительным снижением связывающей способности L-фииколина с углеводными компонентами клеточных стенок бактерий, в то время как минорный аллель rs7851696 (+6424G>T) был связан с повышенной связывающей способностью [45]. Было показано, что у здоровых голландских доноров уровни L-фииколина в плазме прогрессивно снижались в зависимости от наличия мутантного аллеля rs7851696. Это свидетельствует о том, что данный вариантный аллель связан с высокой тканевой активностью L-фииколина и, одновременно, с его низкой концентрацией в плазме. Не было обнаружено статистически значимой связи между концентрацией L-фииколина в сыворотке и полиморфизмом rs17549193 в этой голландской когорте [71]. В то же время некоторые исследования показали, что высокие уровни L-фииколина были связаны с вариантным аллелем rs17549193 [26].

В аборигенных популяциях как ненцев, так и долган-нганасан Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края обнаружено снижение распространенности генотипа полиморфизма *FCN2* rs7851696, связанного с низкой связывающей способностью L-фииколина к углеводам, по сравнению с европеоидами Восточной Сибири. Результаты этого исследования показали, что ненецкая популяция обладает рядом важных особенностей по сравнению с долган-нганасанами: более низкая распространенность аллеля T для полиморфизма rs17549193 и более высокая распространенность аллеля T для полиморфизма rs7851696 *FCN2* [82]. Мы полагаем, что этот генотип является генетическим маркером высокой функциональной способности L-фииколина в ненецкой популяции. Иными словами, была показана большая частота распространенности генотипов, ассоциированных с высокой активностью L-фииколина, в Арктических популяциях ненцев и долган-нганасан,

в сравнении с европеоидами Восточной Сибири [82]. Таким образом, популяции коренных народов Арктики генетически характеризуются большей активностью как минимум двух различающихся компонентов ЛП активации комплемента — MBL и L-фииколина.

Как указывалось выше, данные о популяционной частоте полиморфных вариантов rs28357092 гена *FCN3* немногочисленны: ориентировочная частота гетерозиготного носительства среди европеоидов может составить 1.5% [14]. Значительно больше данных о популяционных частотах полиморфизмов rs72550870 гена *MASP2*. В датской когорте частота редкого аллеля G составила 3,9% [95], такая же частота выявлена в исландской выборке взрослых доноров [14]. Интересно, что аллель G вообще не был выявлен в популяциях китайцев Гонконга, африканских замбийцев и коренных американцев Бразилии [95].

Группа ученых из Исландии опубликовали данные результатов исследования частоты распределения вариантов *FCN2* + 6424, *FCN3* + 1637delC и rs72550870 *MASP2* у MBL-дефицитных здоровых лиц, предполагая, что отсутствие MBL может быть компенсировано другими паттерн-распознающими белками. Было высказано предположение, что варианты *FCN2* + 6424 и *FCN3* + 1637delC, которые вызывают зависимое от гена снижение уровней фииколина-2 и фииколина-3 соответственно, могут быть редкими у лиц с дефицитом MBL из-за процесса компенсации внутри ЛП [14]. Авторы продемонстрировали, что существует благоприятный баланс между концентрацией MBL и фииколина-2 в сыворотке для хозяина, который поддерживается на протяжении всей эволюции, что контролируется генетическими вариантами.

Данные о частотах распределения полиморфизмов генов *MBL2*, *FCN2*, *FCN3* и *MASP2* в российских популяциях и патогенетической роли компонентов ЛП компонента крайне немногочисленны. Российские ученые [1] изучили распространенность одного полиморфизма +230G/A гена *MBL* у жителей Санкт-Петербурга: гомозиготы по мутантному аллелю A составили 30 (25%) и 5 (4%) соответственно. Авторы делают вывод, что «учитывая частую встречаемость мутации гена MBL, являющейся причиной первичного иммунодефицита в популяции Санкт-Петербурга, необходим скрининг пациентов с рецидивирующими инфекциями». Ряд исследований российских авторов был посвящен клинико-генетическим сопоставлениям мутаций в гене *MBL* с риском сердечно-сосудистых заболеваний, преэклампсии, особенностями клинической картины муковисцидоза и прогрессирования ВИЧ-инфекции. Ранее было высказано предположение, что изолированные Арктические популяции Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края исторически позже столк-

нулись с инфекциями и, вследствие этого, сохранили сформированную на ранних этапах эволюции человека высокую активность ЛП активации комплемента [90].

Согласно анализу доступных нам литературных данных, в настоящее время популяционные частоты мутаций, ассоциированных с врожденными дефицитами протеинов ЛП активации системы комплемента в российских популяциях и в популяциях коренных народностей, не изучены. Актуальность получения таких данных для российских арктических популяций значительно возрастает, учитывая накапливающиеся доказательства важной роли компонентов ЛП активации комплемента (в том числе MBL, MASP2) в отношении вирусных инфекций, в том числе вызываемых новыми коронавирусными инфекциями — SARS и COVID-19 [47, 64].

Результаты вышеупомянутых исследований лежат в основе гипотезы, предполагающей, что эволюция человека продвигалась в направлении накопления генотипов с низкой активностью ЛП активации комплемента, вследствие широкого распространения некоторых внутриклеточных инфекций, таких как туберкулез и лепра, при которых низкая активность MBL и L-фиколина может оказывать протективный эффект [17, 32, 98]. Мы полагаем, что происходит селективное популяционное давление в отношении ЛП активации комплемента, как общего па-

тофизиологического механизма, опосредованного генами лектинов, и, вероятно, ассоциированного с предрасположенностью к некоторым инфекциям.

В заключение необходимо отметить, что к настоящему времени остается значительное число нерешенных вопросов в отношении истинной роли протеинов ЛП активации комплемента в патогенезе конкретных заболеваний. Во многом такая ситуация складывается из-за патогенетического дуализма ЛП активации комплемента. С одной стороны, его высокая функциональная активность способствует элиминации многих бактериальных и вирусных патогенов, что является необходимым компонентом противoinфекционной защиты, особенно в раннем детском возрасте. С другой стороны, избыточная активность протеинов ЛП может способствовать инфекциям, вызванным внутриклеточными бактериями, а также являться предрасполагающим фактором более агрессивного течения некоторых вирусных инфекций, например SARS-CoV-2. Авторы надеются, что представленная систематизация современных данных о функции, полиморфизме генов и участии в патогенезе заболеваний протеинов ЛП активации комплемента вызовет интерес у широкого круга иммунологов, генетиков и клиницистов и будет способствовать дальнейшему прогрессу в этой области исследований.

Список литературы/References

1. Романов А.О., Беляева Т.В., Красильщикова И.В. Частота встречаемости полиморфизма +230G/A гена MBL у жителей Санкт-Петербурга // *Medline.Ru*. 2006. Т. 7, № 1. С. 372–377. [Romanov A.O., Belyaeva T.V., Krasilshchikova I.V. Frequency of occurrence of +230G/A polymorphism of the MBL gene in residents of St. Petersburg. *Medline.Ru*, 2006, vol. 7, no. 1, pp. 372–377. (In Russ.)]
2. Aittoniemi J., Baer M., Soppi E., Vesikari T., Miettinen A. Mannan-binding lectin deficiency and concomitant immunodefects. *Arch. Dis. Child.*, 1998, vol. 78, pp. 245–248. doi: 10.1136/adc.78.3.245
3. Aittoniemi J., Miettinen A., Laippala P., Isolauri E., Viikari J., Ruuska T., Soppi E. Age-dependent variation in the serum concentration of mannan-binding protein. *Acta Paediatr.*, 1996, vol. 85, pp. 906–909. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14182.x
4. Akaiwa M., Yae Y., Sugimoto R., Suzuki S.O., Iwaki T., Izuhara K., Hamasaki N. Hakata antigen, a new member of the ficolin/opsonin p35 family, is a novel human lectin secreted into bronchus/alveolus and bile. *J. Histochem. Cytochem.*, 1999, vol. 47, pp. 777–786. doi: 10.1177/002215549904700607
5. Ali Y.M., Ferrari M., Lynch N.J., Yaseen S., Dudler T., Gragerov S., Demopoulos G., Heeney J.L., Schwaeble W.J. Lectin pathway mediates complement activation by SARS-CoV-2 proteins. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 714511. doi: 10.3389/fimmu.2021.714511
6. Ali Y.M., Lynch N.J., Haleem K.S., Fujita T., Endo Y., Hansen S., Holmskov U., Takahashi K., Stahl G.L., Dudler T., Girija U.V., Wallis R., Kadioglu A., Stover C.M., Andrew P.W., Schwaeble W.J. The lectin pathway of complement activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 7: e1002793. doi: 10.1371/journal.ppat.1002793
7. Ambrosio A.R., De Messias-Reason I.J. Leishmania (Viannia) braziliensis: interaction of mannose-binding lectin with surface glycoconjugates and complement activation. An antibody-independent defence mechanism. *Parasite Immunol.*, 2005, vol. 27, pp. 333–340. doi: 10.1111/j.1365-3024.2005.00782.x
8. Ammitzbøll C.G., Kjær T.R., Steffensen R., Stengaard-Pedersen K., Nielsen H.J., Thiel S., Bøgsted M., Jensenius J.C. Non-synonymous polymorphisms in the FCN1 gene determine ligand-binding ability and serum levels of M-ficolin. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 11: e50585. doi: 10.1371/journal.pone.0050585
9. Arai T., Tabona P., Summerfield J.A. Human mannose-binding protein gene is regulated by interleukins, dexamethasone and heat shock. *Q. J. Med.*, 1993, vol. 86, pp. 575–582. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068848
10. Areeshi M.Y., Mandal R.K., Akhter N., Dar S.A., Jawed A., Wahid M., Mahto H., Panda A.K., Lohani M., Haque S. A meta-analysis of MBL2 polymorphisms and tuberculosis risk. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6: 35728. doi: 10.1038/srep35728
11. Bernig T., Breunis W., Brouwer N., Hutchinson A., Welch R., Roos D., Kuijpers T., Chanock S. An analysis of genetic variation across the MBL2 locus in Dutch Caucasians indicates that 3' haplotypes could modify circulating levels of mannose-binding lectin. *Hum. Genet.*, 2005, vol. 118, no. 3–4, pp. 404–415. doi: 10.1007/s00439-005-0053-5

12. Bernig T., Taylor J.G., Foster C.B., Staats B., Yeager M., Chanock S.J. Sequence analysis of the mannose-binding lectin (MBL2) gene reveals a high degree of heterozygosity with evidence of selection. *Genes Immun.*, 2004, vol. 5, pp. 461–476. doi: 10.1038/sj.gene.6364116
13. Best L.G., Davidson M., North K.E., Maccluer J.W., Zhang Y., Lee E.T., Howard B.V., Decroo S., Ferrell R.E. Prospective analysis of mannose-binding lectin genotypes and coronary artery disease in American Indians: the strong heart study. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 4, pp. 471–475. doi: 10.1161/01.CIR.0000109757.95461.10
14. Bjarnadottir H., Arnardottir M., Ludviksson B.R. Frequency and distribution of FCN2 and FCN3 functional variants among MBL2 genotypes. *Immunogenetics*, 2016, vol. 68, no. 5, pp. 315–325. doi: 10.1007/s00251-016-0903-4
15. Blom A.M., Villoutreix B.O., Dahlbäck B. Complement inhibitor C4b-binding protein—friend or foe in the innate immune system? *Mol. Immunol.*, 2004, vol. 40, pp. 1333–1346. doi: 10.1016/j.molimm.2003.12.002
16. Bohlson S.S., Fraser D.A., Tenner A.J. Complement proteins C1q and MBL are pattern recognition molecules that signal immediate and long-term protective immune functions. *Mol. Immunol.*, 2007, vol. 44, pp. 33–43. doi: 10.1016/j.molimm.2006.06.021
17. Boldt A.B., Culpi L., Tsuneto L.T., De Souza I.R., Kun J.F., Petzl-Erler M.L. Diversity of the MBL2 gene in various Brazilian populations and the case of selection at the mannose-binding lectin locus. *Hum. Immunol.*, 2006, vol. 67, no. 9, pp. 722–734. doi: 10.1016/j.humimm.2006.05.009
18. Boldt A.B., Goeldner I., Stahlke E.R., Thiel S., Jensenius J.C., de Messias-Reason I.J. Leprosy association with low MASP-2 levels generated by MASP2 haplotypes and polymorphisms flanking MASP19 exon 5. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 7: e69054. doi: 10.1371/journal.pone.0069054
19. Boldt A.B., Luty A., Grobusch M.P., Dietz K., Dzeing A., Kombila M., Kreamsner P.G., Kun J.F. Association of a new mannose-binding lectin variant with severe malaria in Gabonese children. *Genes Immun.*, 2006, vol. 7, pp. 393–400. doi: 10.1038/sj.gene.6364312
20. Boldt A.B., Messias-Reason I.J., Meyer D., Schrago C.G., Lang F., Lell B., Dietz K., Kreamsner P.G., Petzl-Erler M.L., Kun J.F. Phylogenetic nomenclature and evolution of mannose-binding lectin (MBL2) haplotypes. *BMC Genet.*, 2010, vol. 11: 38. doi: 10.1186/1471-2156-11-38
21. Brodzki N., Frazer-Abel A., Grumach A.S., Kirschfink M., Litzman J., Perez E., Seppänen M.R.J., Sullivan K.E., Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J. Clin. Immunol.*, 2020, vol. 40, no. 4, pp. 576–591. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1
22. Cao Y., Wang X., Cao Z., Wu C., Wu D., Cheng X. Genetic polymorphisms of MBL2 and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis of 22 case-control studies. *Arch. Med. Sci.*, 2018, vol. 14, no. 6, pp. 1212–1232. doi: 10.5114/aoms.2017.65319
23. Cedzynski M., Nuytinck L., Atkinson A.P., St Swierzko A., Zeman K., Szemraj J., Szala A., Turner M.L., Kilpatrick D.C. Extremes of L-ficolin concentration in children with recurrent infections are associated with single nucleotide polymorphisms in the FCN2 gene. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, vol. 150, pp. 99–104. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03471.x
24. Chalmers J.D., Mchugh B.J., Doherty C., Smith M.P., Govan J.R., Kilpatrick D.C., Hill A.T. Mannose-binding lectin deficiency and disease severity in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective study. *Lancet Respir. Med.*, 2013, vol. 1, no. 3, pp. 224–232. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70001-8
25. Charchafieh J., Wei J., Labaze G., Hou Y.J., Babarsh B., Stutz H., Lee H., Worah M., Zhang M. The role of complement system in septic shock. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, vol. 2012: 407324. doi: 10.1155/2012/407324
26. Czerewaty M., Tarnowski M., Safranow K., Domanski L., Pawlik A. Mannose binding lectin 2 gene polymorphisms in patients after renal transplantation with acute graft rejection. *Transpl. Immunol.*, 2019, vol. 54, pp. 29–37. doi: 10.1016/j.trim.2019.01.004
27. Dahl M., Tybjaerg-Hansen A., Schnohr P., Nordestgaard B.G. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. *J. Exp. Med.*, 2004, vol. 199, pp. 1391–1399. doi: 10.1084/jem.20040111
28. De Rooij B.J.F., van Hoek B., ten Hove W.R., Roos A., Bouwman L.H., Schaapherder A.F., Porte R.G., Daha M.R., van der Reijden J.J., Coenraad M.J., Ringers J., Baranski A.G., Hepkema B.G., Hommes D.W., Verspaget H.W. Lectin complement pathway gene profile of donor and recipient determine the risk of bacterial infections after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 2010, vol. 52, pp. 1100–1110. doi: 10.1002/hep.23782
29. Degn S.E., Jensen L., Gál P., Dobó J., Holmvaad S.H., Jensenius J.C., Thiel S. Biological variations of MASP-3 and MASP4, two splice products of the MASP1 gene involved in regulation of the complement system. *J. Immunol. Methods*, 2010, vol. 361, pp. 37–50. doi: 10.1016/j.jim.2010.07.006
30. Degn S.E., Jensen L., Hansen A.G., Duman D., Tekin M., Jensenius J.C., Thiel S. Mannan-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 is crucial for lectin pathway activation in human serum, whereas neither MASP-1 nor MASP-3 is required for alternative pathway function. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, pp. 3957–3969. doi: 10.4049/jimmunol.1201736
31. Eisen D.P., Dean M.M., Boermeester M.A., Fidler K.J., Gordon A.C., Kronborg G., Kun J.F.J., Lau Y.L., Payeras A., Valdimarsson H., Brett S.J., Ip W.K.E., Mila J., Peters M.J., Saevarsdottir S., van Till J.W.O., Hinds C.J., McBryde E.S. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 47, no. 4, pp. 510–516. doi: 10.1086/590006
32. Eisen D.P., Ostho M. If there is an evolutionary selection pressure for the high frequency of MBL2 polymorphisms, what is it? *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, vol. 176, no. 2, pp. 165–171. doi: 10.1111/cei.12241
33. Eriksson O., Hultström M., Persson B., Lipcsey M., Ekdahl K.N., Nilsson B., Frithiof R. Mannose-binding lectin is associated with thrombosis and coagulopathy in critically ill COVID-19 patients. *Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 120, no. 12, pp. 1720–1724. doi: 10.1055/s-0040-1715835
34. Ezekowitz R.A., Day L.E., Herman G.A. A human mannose-binding protein is an acute-phase reactant that shares sequence homology with other vertebrate lectins. *J. Exp. Med.*, 1988, vol. 167, pp. 1034–1046. doi: 10.1084/jem.167.3.1034
35. Fisch U.P., Zehnder A., Hirt A., Niggli F.K., Simon A., Ozsahin H., Schlapbach L.J., Ammann R.A. Mannan-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 in children with cancer. *Swiss Med. Wkly*, 2011, vol. 141: w13191. doi: 10.4414/smw.2011.13191

36. Garcia-Laorden M.I., Sole-Violan J., Rodriguez de Castro F., Aspa J., Briones M.L., Garcia-Saavedra A., Rajas O., Blanquer J., Caballero-Hidalgo A., Marcos-Ramos J.A., Hernandez-Lopez J., Rodriguez-Gallego C. Mannose-binding lectin and mannan-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, vol. 122, no. 2, pp. 368–374. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.037
37. Garred P., Honore C., Ma Y.J., Munthe-Fog L., Hummelshøj T. MBL2, FCN1, FCN2 and FCN3 — the genes behind the initiation of the lectin pathway of complement. *Mol. Immunol.*, 2009, vol. 46, no. 14, pp. 2737–2744. doi: 10.1016/j.molimm.2009.05.005
38. Hegele R.A., Busch C.P., Young T.K., Connelly P.W., Cao H. Mannose-binding lectin gene variation and cardiovascular disease in Canadian Inuit. *Clin. Chem.*, 1999, vol. 45, no. 8 (pt 1), pp. 1283–1285. doi: 10.1093/clinchem/45.8.1283
39. Heitzeneder S., Seidel M., Förster-Wald I.E., Heitger A. Mannan-binding lectin deficiency — good news, bad news, doesn't matter? *Clin. Immunol.*, 2012, vol. 143, pp. 22–38. doi: 10.1016/j.clim.2011.11.002
40. Héja D., Harmat V., Fodor K., Wilmanns M., Dobó J., Kékési K.A. Monospecific inhibitors show that both mannan-binding lectin-associated serine protease-1 (MASP-1) and -2 are essential for lectin pathway activation and reveal structural plasticity of MASP-2. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, pp. 20290–20300. doi: 10.1074/jbc.M112.354332
41. Héja D., Kocsis A., Dobó J., Szilágyi K., Szász R., Závodszky P., Pál G., Gál P. 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, pp. 10498–10503. doi: 10.1073/pnas.1202588109
42. Herpers B.L., Immink M.M., de Jong B.A., van Velzen-Blad H., de Jongh B.M., van Hannen E.J. Coding and non-coding polymorphisms in the lectin pathway activator L-ficolin gene in 188 Dutch blood bank donors. *Mol. Immunol.*, 2006, vol. 43, pp. 851–855. doi: 10.1016/j.molimm.2005.06.035
43. Holmberg V., Onkamo P., Lahtela E., Lahermo P., Bedu-Addo G., Mockenhaupt F.P., Meri S. Mutations of complement lectin pathway genes MBL2 and MASP2 associated with placental malaria. *Malar. J.*, 2012, vol. 11: 61. doi: 10.1186/1475-2875-11-61
44. Hummelshøj T., Fog L.M., Madsen H.O., Sim R.B., Garred P. Comparative study of the human ficolins reveals unique features of ficolin-3 (Hakata antigen). *Mol. Immunol.*, 2008, vol. 45, pp. 1623–1632. doi: 10.1016/j.molimm.2007.10.006
45. Hummelshøj T., Munthe-Fog L., Madsen H.O., Fujita T., Matsushita M., Garred P. Polymorphisms in the FCN2 gene determine serum variation and function of ficolin-2. *Hum. Mol. Genet.*, 2005, vol. 14, pp. 1651–1658. doi: 10.1093/hmg/ddi173
46. Ingels C., Vanhorebeek I., Steffensen R., Derese I., Jensen L., Wouters P.J., Hermans G., Thiel S., den Berghe G.V. Lectin pathway of complement activation and relation with clinical complications in critically ill children. *Pediatr. Res.*, 2014, vol. 75, pp. 99–108. doi: 10.1038/pr.2013.180
47. Ip W.K.E., Chan K.H., Law H.K.W., Tso G.H.W., Kong E.K.P., Wong W.H.S., To Y.F., Yung R.W.H., Chow E.Y., Au K.L., Chan E.Y.T., Lim W., Jensenius J.C., Turner M.W., Peiris J.S.M., Lau Y.L. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 191, no. 10, pp. 1697–1704. doi: 10.1086/429631
48. Jack D., Turner M. Antimicrobial activities of mannan-binding lectin. *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, vol. 31, pp. 753–757. doi: 10.1042/bst0310753
49. Jensen P.H., Laursen I., Matthiesen F., Højrup P. Post translational modifications in human plasma MBL and human recombinant MBL. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2007, vol. 1774, pp. 335–344. doi: 10.1016/j.bbapap.2006.12.008
50. Kang H.J., Lee S.-M., Lee H.-H., Kim J.Y., Lee B.-C., Yum J.-S., Moon H.M., Lee B.L. Mannose-binding lectin without the aid of its associated serine proteases alters lipopolysaccharide-mediated cytokine/chemokine secretion from human endothelial cells. *Immunology*, 2007, vol. 122, pp. 335–342. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02644.x
51. Kilpatrick D. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus. Med.*, 2003, vol. 12, no. 6, pp. 335–352. doi: 10.1046/j.1365-3148.2002.00408.x
52. Kilpatrick D.C., Chalmers J.D. Human L-ficolin (ficolin-2) and its clinical significance. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2012, vol. 2012. doi: 10.1155/2012/138797
53. Kilpatrick D.C., St Swierzko A., Matsushita M., Domzalska-Popadiuk I., Borkowska-Klos M., Szczapa J., Cedzynski M. The relationship between FCN2 genotypes and serum ficolin-2 (L-ficolin) protein concentrations from a large cohort of neonates. *Hum. Immunol.*, 2013, vol. 74, pp. 867–871. doi: 10.1016/j.humimm.2013.04.011
54. Kjaer T.R., Thiel S., Andersen G.R. Toward a structure-based comprehension of the lectin pathway of complement. *Mol. Immunol.*, 2013, vol. 56, pp. 413–422. doi: 10.1016/j.molimm.2013.05.220
55. Klabunde J., Berger J., Jensenius J.C., Klinkert M.Q., Zelck U.E., Kremsner P.G., Kun J.F. Schistosoma mansoni: adhesion of mannan-binding lectin to surface glycoproteins of cercariae and adult worms. *Exp. Parasitol.*, 2000, vol. 95, pp. 231–239. doi: 10.1006/expr.2000.4539
56. Klabunde J., Uhlemann A.-C., Tebo A.E., Kimmel J., Schwarz R.T., Kremsner P.G., Kun J.F. Recognition of Plasmodium falciparum proteins by mannan-binding lectin, a component of the human innate immune system. *Parasitol. Res.*, 2002, vol. 88, pp. 113–117. doi: 10.1007/s00436-001-0518-y
57. Lipscombe R.J., Sumiya M., Summerfield J.A., Turner M.W. Distinct physico-chemical characteristics of human mannan binding protein expressed by individuals of differing genotype. *Immunology*, 1995, vol. 85, pp. 660–667.
58. Luo J., Xu F., Lu G.-J., Lin H.-C., Feng Z.-C. Low mannan-binding lectin (MBL) levels and MBL genetic polymorphisms associated with the risk of neonatal sepsis: an updated meta-analysis. *Early Hum. Dev.*, 2014, vol. 90, no. 10, pp. 557–564. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.07.007
59. Madsen H.O., Garred P., Kurtzhals J.A., Lamm L.U., Ryder L.P., Thiel S., Svejgaard A. A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein. *Immunogenetics*, 1994, vol. 40, pp. 37–44. doi: 10.1007/BF00163962
60. Madsen H.O., Garred P., Thiel S., Kurtzhals J.A., Lamm L.U., Ryder L.P., Svejgaard A. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J. Immunol.*, 1995, vol. 155, no. 6, pp. 3013–3020.
61. Madsen H.O., Satz M.L., Høgh B., Svejgaard A., Garred P. Different molecular events result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from southeast Africa and South America. *J. Immunol.*, 1998, vol. 161, no. 6, pp. 3169–3175.

62. Madsen H.O., Videm V., Svejgaard A., Svennevig J.L., Garred P. Association of mannose-binding lectin deficiency with severe atherosclerosis. *Lancet*, 1998, vol. 352, pp. 959–960. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61513-9
63. Manolis A.S., Manolis T.A., Manolis A.A., Papatheou D., Melita H. COVID-19 Infection: Viral Macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2021, vol. 26, no. 1, pp. 12–24. doi: 10.1177/1074248420958973
64. Matricardi P.M., Negro R.W.D., Nisin R. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2020, vol. 31, no. 5, pp. 454–470. doi: 10.1111/pai.13271
65. Matsushita M., Endo Y., Taira S., Sato Y., Fujita T., Ichikawa N., Nakata M., Mizuochi T. A novel human serum lectin with collagen and fibrinogen-like domains that functions as an opsonin. *J. Biol. Chem.*, 1996, vol. 271, pp. 2448–2454. doi: 10.1074/jbc.271.5.2448
66. Mayilyan K.R., Arnold J.N., Presanis J.S., Soghoyan A.F., Sim R.B. Increased complement classical and mannan-binding lectin pathway activities in schizo-phrenia. *Neurosci. Lett.*, 2006, vol. 404, pp. 336–341. doi: 10.1016/j.neulet.2006.06.051
67. Michalski M., St Swierzko A., Lukasiewicz J., Man-Kupisinska A., Karwaciak I., Przygodzka P., Cedzynski M. Ficolin-3 activity towards the opportunistic patho-gen, *Hafnia alvei*. *Immunobiology*, 2015, vol. 220, pp. 117–123. doi: 10.1016/j.imbio.2014.08.012
68. Michalski M., Szala A., St Swierzko A., Lukasiewicz J., Maciejewska A., Kilpatrick D.C., Matsushita M., Domzalska-Popadiuk L., Borkowska-Klos M., Sokolowska A., Szczapa J., Lugowski C., Cedzynski M. H-ficolin (ficolin-3) concentrations and FCN3 gene polymorphism in neonates. *Immunobiology*, 2011, vol. 217, pp. 730–737. doi: 10.1016/j.imbio.2011.12.004
69. Mishra A., Antony J.S., Sundaravadeivel P., Tong H.V., Meyer C.G., Jalli R.D., Velavan T.P., ThangaraJ. K. Association of ficolin-2 serum levels and FCN2 genetic variants with Indian visceral leishmaniasis. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 5: e0125940. doi: 10.1371/journal.pone.0125940
70. Monsey L., Best L.G., Zhu J., Decroo S., Anderson M.Z. The association of mannose binding lectin genotype and immune response to *Chlamydia pneumoniae*: the strong heart study. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 1: e0210640. doi: 10.1371/journal.pone.0210640
71. Munthe-Fog L., Hummelshøj T., Hansen B.E., Koch C., Madsen H.O., Skjodt K., Garred P. The impact of FCN2 polymorphisms and haplotypes on the ficolin-2 serum levels. *Scand. J. Immunol.*, 2007, vol. 65, pp. 383–392. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01915.x
72. Nauta A.J., Castellano G., Xu W., Woltman A.M., Borrias M.C., Daha M.R., Kooten C., Roos A. Opsonization with C1q and mannose-binding lectin targets apoptotic cells to dendritic cells. *J. Immunol.*, 2004, vol. 173, pp. 3044–3050. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3044
73. Notarangelo L., Casanova J.-L., Fischer A., Puck J., Rosen F., Seger R., Geha R. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, vol. 114, no. 3, pp. 677–687. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.044
74. Rambaldi A., Gritti G., Micò M.C., Frigeni M., Borleri G., Salvi A., Landi F., Pavoni C., Sonzogni A., Gianatti A., Binda F., Fagioli S., Marco F.D., Lorini L., Remuzzi G., Whitaker S., Demopoulos G. Endothelial injury and thrombotic microangiopathy in COVID-19: Treatment with the lectin-pathway inhibitor narsoplimab. *Immunobiology*, 2020, vol. 225, no. 6: 152001. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152001
75. Ren Y., Ding Q., Zhang X. Ficolins and infectious diseases. *Virol. Sin.*, 2014, vol. 29, pp. 25–32. doi: 10.1007/s12250-014-3421-2
76. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol.*, 2010, vol. 11, pp. 785–797. doi: 10.1038/ni.1923
77. Ruskamp J.M., Hoekstra M.O., Postma D.S., Kerkhof M., Bottema R.W., Koppelman G.H., Rovers M.M., Wijga A.H., de Jongste J.C., Brunekreef B., Sanders E.A.M. Exploring the role of polymorphisms in ficolin genes in respiratory tract infections in children. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, vol. 155, no. 3, pp. 433–440. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03844.x
78. Sallenbach S., Thiel S., Aebi C., Otth M., Bigler S., Jensenius J.C., Schlapbach L.J., Ammann R.A. Serum concentrations of lectin-pathway components in healthy neonates, children and adults: mannan-binding lectin (MBL), M-, L-, and H-ficolin, and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2). *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2011, vol. 22, pp. 424–430. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01104.x
79. Sastry K., Herman G.A., Day L., Deignan E., Bruns G., Morton C.C., Ezekowitz R.A.B. The human mannose-binding protein gene. Exon structure reveals its evolutionary relationship to a human pulmonary surfactant gene and localization to chromosome 10. *J. Exp. Med.*, 1989, vol. 170, pp. 1175–1189. doi: 10.1084/jem.170.4.1175
80. Skalnikova H., Freiberger T., Chumchalova J., Grombirikova H., Sediva A. Cost-effective genotyping of human MBL2 gene mutations using multiplex PCR. *J. Immunol. Methods*, 2004, vol. 295, no. 1–2, pp. 139–147. doi: 10.1016/j.jim.2004.10.007
81. Skjoedt M.-O., Hummelshøj T., Palarasah Y., Honore C., Koch C., Skjodt K., Garred P. A novel mannose-binding lectin/ficolin-associated protein is highly expressed in heart and skeletal muscle tissues and inhibits complement activation. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285, pp. 8234–8243. doi: 10.1074/jbc.M109.065805
82. Smolnikova M.V., Freidin M.B., Tereshchenko S.Y. The prevalence of the variants of the L-ficolin gene (FCN2) in the arctic populations of East Siberia. *Immunogenetics*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 409–413. doi: 10.1007/s00251-017-0984-8
83. Steffensen R., Thiel S., Varming K., Jersild C., Jensenius J.C. Detection of structural gene mutations and promoter polymorphisms in the mannan-binding lectin (MBL) gene by polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *J. Immunol. Methods*, 2000, vol. 241, pp. 33–42. doi: 10.1016/s0022-1759(00)00198-8
84. Stengaard-Pedersen K., Thiel S., Gadjeva M., Møller-Kristensen M., Sørensen R., Jensen L.T., Sjøholm A.G., Fugger L., Jensenius J.C. Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 349, no. 6, pp. 554–560. doi: 10.1056/NEJMoa022836
85. Sullivan K.E., Wooten C., Goldman D., Petri M. Mannose-binding protein genetic polymorphisms in black patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.*, 1996, vol. 39, no. 12, pp. 2046–2051. doi: 10.1002/art.1780391214
86. Sumiya M., Super M., Tabona P., Levinsky R.J., Arai T., Turner M.W., Summerfield J.A. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet*, 1991, vol. 337, pp. 1569–1570. doi: 10.1016/0140-6736(91)93263-9

87. Takahashi M., Iwaki D., Kanno K., Ishida Y., Xiong J., Matsushita M., Endo Y., Miura S., Ishii N., Sugamura K., Fujita T. Mannose-binding lectin (MBL)-associated serine protease (MASP)-1 contributes to activation of the lectin complement pathway. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, pp. 6132–6138. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.6132
88. Tenner A.J., Robinson S.L., Ezekowitz R.A. Mannose binding protein (MBP) enhances mononuclear phagocyte function via a receptor that contains the 126,000 M(r) component of the C1q receptor. *Immunity*, 1995, vol. 3, pp. 485–493. doi: 10.1016/1074-7613(95)90177-9
89. Terai I., Kobayashi K. Perinatal changes in serum mannose-binding protein (MBP) levels. *Immunol. Lett.*, 1993, vol. 38, pp. 185–187. doi: 10.1016/0165-2478(93)90004-1
90. Tereshchenko S.Y., Kasparov E.V., Smolnikova M.V., Kuvshinova E.V. Mannose-binding lectin deficiency in respiratory diseases. *Rus. Pulmonol.*, 2016, vol. 26, no. 6, pp. 748–752. doi: 10.1159/000228159
91. Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Freidin M.B. Mannose-binding lectin gene polymorphisms in the East Siberia and Russian Arctic populations. *Immunogenetics*, 2020, vol. 72, no. 6–7, pp. 347–354. doi: 10.1007/s00251-020-01175-5
92. Thiel S. Complement activating soluble pattern recognition molecules with collagen-like regions, mannan-binding lectin, ficolins and associated proteins. *Mol. Immunol.*, 2007, vol. 44, pp. 3875–3888. doi: 10.1016/j.molimm.2007.06.005
93. Thiel S., Holmskov U., Hviid L., Laursen S.B., Jensenius J.C. The concentration of the C-type lectin, mannan-binding protein, in human plasma increases during an acute phase response. *Clin. Exp. Immunol.*, 1992, vol. 90, pp. 31–35. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05827.x
94. Thiel S., Kolev M., Degn S., Steffensen R., Hansen A.G., Ruseva M., Jensenius J.C. Polymorphisms in mannan-binding lectin (MBL)-associated serine protease 2 affect stability, binding to MBL, and enzymatic activity. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, pp. 2939–2947. doi: 10.4049/jimmunol.0802053
95. Thiel S., Steffensen R., Christensen I.J., Ip W.K., Lau Y.L., Reason I.J., Eiberg H., Gadjeva M., Ruseva M., Jensenius J.C. Deficiency of mannan-binding lectin associated serine protease-2 due to missense polymorphisms. *Genes Immun.*, 2007, vol. 8, pp. 154–163. doi: 10.1038/sj.gene.6364373
96. Trégoat V., Montagne P., Béné M.-C., Faure G. Changes in the mannan binding lectin (MBL) concentration in human milk during lactation. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2002, vol. 16, pp. 304–307. doi: 10.1002/jcla.10055
97. Tulio S., Faucz F.R., Werneck R.I., Olandoski M., Alexandre R.B., Boldt A.B., Pedrosa M.L., de Messias-Reason I.J. MASP2 gene polymorphisms associated with susceptibility to hepatitis C virus infection. *Hum. Immunol.*, 2011, vol. 72, pp. 912–915. doi: 10.1016/j.humimm.2011.06.016
98. Verdu P., Barreiro L.B., Patin E., Gessain A., Cassar O., Kidd J.R., Kidd K.K., Behar D.M., Froment A., Heyer E., Sica L., Casanova J.L., Abel L., Quintana-Murci L. Evolutionary insights into the high worldwide prevalence of MBL2 deficiency alleles. *Hum. Mol. Genet.*, 2006, vol. 15, no. 17, pp. 2650–2658. doi: 10.1093/hmg/ddl193
99. Walport M.J. Complement. First of two parts. *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 344, pp. 1058–1066. doi: 10.1056/NEJM200104053441406
100. Wittenborn T., Thiel S., Jensen L., Nielsen H.J., Jensenius J.C. Characteristics and biological variations of M-ficolin, a pattern recognition molecule, in plasma. *J. Innate Immun.*, 2010, vol. 2, pp. 167–180. doi: 10.1159/000218324
101. Ytting H., Christensen I.J., Thiel S., Jensenius J.C., Nielsen H.J. Pre- and postoperative levels in serum of mannan-binding lectin associated serine protease-2 — a prognostic marker in colorectal cancer. *Hum. Immunol.*, 2008, vol. 69, pp. 414–420. doi: 10.1016/j.humimm.2008.05.005
102. Ytting H., Christensen I.J., Thiel S., Jensenius J.C., Nielsen H.J. Serum mannan-binding lectin-associated serine protease-2 levels in colorectal cancer: relation to recurrence and mortality. *Clin. Cancer Res.*, 2005, vol. 11, pp. 1441–1446. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1272
103. Zhang J.X., Gong W.P., Zhu D.L., An H.R., Yang Y.R., Liang Y., Wang J., Tang J., Zhao W.G., Wu X.Q. Mannose-binding lectin 2 gene polymorphisms and their association with tuberculosis in a Chinese population. *Infect. Dis. Poverty*, 2020, vol. 9, no. 1: 46. doi: 10.1186/s40249-020-00664-9

Авторы:

Смоляникова М.В., к.б.н., руководитель группы молекулярно-генетических исследований, ведущий научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия;

Терещенко С.Ю., д.м.н., профессор, зав. клиническим отделением соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Smolnikova M.V., PhD (Biology), Head of the Molecular Genetic Research Group, Leading Researcher, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Tereshchenko S.Yu., PhD, MD (Medicine), Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 28.07.2021
Принята к печати 14.01.2022

Received 28.07.2021
Accepted 14.01.2022