

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МАННОЗО-СВЯЗЫВАЮЩЕЙ ЛЕКТИН-  
АССОЦИИРОВАННОЙ СЕРИНОВОЙ ПРОТЕАЗЫ (MASP2) У  
КОРЕННЫХ ПОПУЛЯЦИЙ РОССИЙСКИХ АРКТИЧЕСКИХ  
ТЕРРИТОРИЙ**

Смольникова М. В.

Малинчик М. А.

Терещенко С. Ю.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера -  
обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН.

**GENE POLYMORPHISM OF MANNANOSE-BINDING LECTIN-  
ASSOCIATED SERINE PROTEASE (MASP2) IN INDIGENOUS  
POPULATIONS OF THE RUSSIAN ARCTIC TERRITORIES**

Smolnikova M. V.

Malinchik M. A.

Tereschenko S. Y.

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North - a separate unit of  
the Federal Research Center of the Krasnoyarsk Science Center of the SB RAS.

**Резюме.** Маннозо-связывающие лектин-ассоциированные сериновые протеазы (MASP) являются одними из ключевых участников лектинового пути (lectin pathway, LP) активации комплемента. MASP-2 наиболее изучена среди ферментов, способных активировать как маннозсвязывающий лектин (mannose-binding lectin, MBL), так и фиколины – паттерн-распознающие острофазовые белки, участвующие в элиминации патогенных микроорганизмов посредством активации LP комплемента. Ген *MASP2* имеет ряд мутаций, наиболее значимой является rs72550870 (p.D120G), в гомозиготном состоянии (GG) она ассоциирована с врожденным дефицитом MASP-2 и характеризуется полным отсутствием сывороточной активности протеазы, приводя к нарушению связывания с лектинами. Это способствует тяжелому течению инфекционных заболеваний с высоким риском неблагоприятного исхода. Частота генотипов и гаплотипов полиморфизмов в гене *MASP2* имеют значительные популяционные различия. К настоящему времени данные относительно распределения генотипов гена *MASP2* в коренных популяциях российских Арктических регионов отсутствуют.

Целью исследования явилось изучение частоты и этнической специфики распределения аллельных вариантов полиморфизма гена *MASP2* rs72550870 в популяциях Таймырско-Долгано-Ненецкого округа Красноярского края (ненцы, долганы, нганасаны) и г. Красноярска (русские). Генотипирование *MASP2* осуществлено при помощи метода ПЦР в режиме реального времени. Частота встречаемости генотипа AG, ассоциированного с низкой концентрацией MASP-2, составила 6,6% для русских новорожденных Восточной Сибири. У новорожденных Арктических популяций частота генотипа AG была статистически значимо ниже, чем у русских и составила 0,3% для ненцев и 0,9% для долган-нганасан, что приближается к значениям частотам, выявленных для азиатских и африканских популяций (0%). Не было детектировано ни одного гомозиготного генотипа GG, ассоциированного с врожденным дефицитом MASP-2, в образцах ДНК от новорожденных коренных популяций Таймырского Долгано-Ненецкого

района Красноярского края (ненцев и долган-нганасан) и европеоидов г. Красноярска. Частота аллельного варианта G rs72550870 у русских составила 3,3%, что приближено к частотам в европейских популяциях мира (4,0%), тогда как у коренных жителей Арктического региона составила 0,5%.

Мы предполагаем, что изолированные Арктические популяции исторически позже столкнулись с некоторыми внутриклеточными инфекциями и, в отличие от европеоидных популяций, сохранили сформированную на ранних этапах эволюции человека высокую активность лектинового пути активации комплемента.

**Ключевые слова:** MASP-2; полиморфизм; новорожденные; Россия; Арктические популяции; лектиновый путь.

**Abstract.** Mannose-binding lectin-associated serine proteases (MASP) are one of the key components in the lectin pathway (LP) of the complement activation. MASP-2 is the most studied agent among specific enzymes activating both mannose-binding lectin (MBL) and ficolins, pattern-recognition proteins involved in the elimination of pathogenic microorganisms through the LP complement activation. There are some mutations in the *MASP2*, with the most significant identified as rs72550870 (p.D120G). The homozygous GG rs72550870 is associated with congenital MASP-2 deficiency and characterized by a total lack of serum protease activity, which leads to impaired binding to lectins. This, in turn, results in severe course of infectious diseases with a high risk of adverse outcome. There seem to be some marked populational differences in the genotype and haplotype prevalence in *MASP2* gene polymorphisms. To date, no data are available on the genotype distribution for the *MASP2* gene in the indigenous populations of the Russian Arctic regions.

The aim of the work was to study the prevalence and ethnic specificity in the distribution of allelic variants of *MASP2* rs72550870 in the populations of the Taimyr-Dolgan-Nenets District of the Krasnoyarsk Territory (Nenets, Dolgans, Nganasans) as well as the city of Krasnoyarsk (Russians). *MASP2* genotyping was

performed by using real-time PCR. The frequencies of the AG genotype associated with low MASP-2 level was 6.6% for ethnic Russian newborns in the Eastern Siberia. The prevalence of the AG genotype was significantly lower in newborns of the Arctic populations than in the Russians, being 0.3% and 0.9% for the Nenets and the Dolgan-Nganasans, respectively, which is close to the prevalence values identified for Asian and African populations (0%). No homozygous GG rs72550870 associated with congenital MASP-2 deficiency in newborns of the indigenous populations of the Taimyr Dolgan-Nenets region of Krasnoyarsk Territory (Nenets and Dolgan-Nganasans) and ethnic Caucasian subjects of Krasnoyarsk city was detected. The frequency of the rare allelic variant G rs72550870 in ethnic Russian subjects was 3.3%, being close to the frequencies in the European populations of the world (4.0%), whereas it was 0.5% in the indigenous inhabitants of the Arctic region.

We have suggested that isolated Arctic populations encounter some intracellular infections historically later and, as contrasted with Caucasoid populations, retained a high activity in the lectin pathway of the complement activation established at the early stage of human evolution.

**Key words:** MASP-2; polymorphism; newborns; Russia; Arctic populations, lectin pathway.

## 1 Введение

2 Врожденные дефекты системы комплемента в патогенезе различных  
3 заболеваний от инфекционных до аутоиммунных и кардио-метаболических  
4 составляют не менее 5% общего числа первичных иммунодефицитов, а  
5 многие аспекты их распространенности и патогенеза остаются неизученными  
6 [5]. Система комплемента является древнейшим компонентом врожденного  
7 иммунитета, основной функцией которого является ликвидация  
8 инфекционных агентов и собственных клеток организма человека. Кроме  
9 того, протеины комплемента создают связь между системами врожденного и  
10 адаптивного иммунитета, обеспечивая нормальные условия для созревания и  
11 дифференциации В- и Т-лимфоцитов. Плазменные протеины  
12 взаимодействуют между собой тремя известными путями – лектиновым  
13 (наиболее филогенетически древним), альтернативным и классическим.

14 Лектины – общий термин протеинов, формирующих отдельное  
15 суперсемейство рецепторов [21], способных к распознаванию и агрегации  
16 молекул олиго- и полисахаридной природы. Среди всех лектинов  
17 уникальными функциями формирования комплексов с углеводными  
18 компонентами микробной стенки обладают фиколины и коллектины –  
19 маннозосвязывающий лектин (mannose-binding lectin, MBL), печеночный и  
20 почечный коллектины [24]. Образование сложного комплекса:  
21 полисахариды микробной стенки + коллектин/фиколин + специфические  
22 протеазы (Mannose-binding lectin-Associated Serine Protease: MASP-1, MASP-2  
23 и MASP-3) приводит к активации лектинового пути системы комплемента,  
24 воспалительной реакции и элиминации бактерии. Дефицит или дефект  
25 какого-либо из звеньев такого комплекса приводит к нарушению защитных  
26 функций иммунитета, повышается подверженность к заболеваниям.

27 На иммунологическую функцию лектинов влияют мутации в  
28 промоторном регионе и в кодирующей части их генов, модулируя  
29 транскрипционную активность и изменяя концентрацию белка. Так,  
30 доминантные мутации в 1 экзоне гена *MBL*, расположенного на 10

31 хромосоме (10q11.2-q21), приводят к снижению способности MBL к  
32 олигомеризации и, соответственно, к снижению его концентрации в плазме и  
33 функциональной активности. Для оценки клинических последствий  
34 генетически детерминированных различий в экспрессии *MBL* было  
35 предложено выделять MBL-дефицитные, MBL-промежуточные и MBL-  
36 высоко экспрессирующие диплотипы [10]. В целом считается, что 20-25%  
37 всей человеческой популяции являются носителями MBL-дефицитных  
38 гаплотипов, а у 8-10% MBL в плазме крови отсутствует или крайне низок [7].  
39 Большинство MBL-дефицитных индивидов являются в целом здоровыми. В  
40 то же время значительное количество исследований показывает, что  
41 генетически детерминированный уровень MBL может модифицировать риск  
42 возникновения и клинические характеристики многих инфекционных  
43 заболеваний, а недостаточность MBL считается наиболее частым  
44 иммунодефицитом человека, имеющим множество клинических ассоциаций  
45 [22]. Причем, такое влияние имеет разнонаправленный характер.  
46 Многочисленные исследования связывают дефицит MBL с повышенной  
47 восприимчивостью к ряду инфекционных и аутоиммунных заболеваний [3,  
48 4]. Высокий уровень MBL является защитным фактором в отношении  
49 возникновения и тяжести инфекций, вызванных инкапсулированными  
50 бактериями, прежде всего у детей раннего возраста [19]. В то же время была  
51 высказана гипотеза, что нормальные/высокие уровни MBL могут повышать  
52 риск инфицирования и воспалительной реакции при инфекциях, вызванных  
53 некоторыми внутриклеточными возбудителями (*Mycobacterium tuberculosis*,  
54 *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* и др.) [8]. Следовательно,  
55 носители некоторых MBL-дефицитных гаплотипов могут иметь  
56 определенное клиническое преимущество при этих внутриклеточных  
57 инфекциях.

58 Фиколины – лектин-распознающие молекулы, структурно и  
59 функционально гомологичные MBL. Описано три вида фиколинов: М-  
60 фиколин, кодирующийся геном *FCN1*, L-фиколин (*FCN2*) и Н-фиколин

61 (*FCN3*). Структура фиколинов очень похожа на структуру MBL и также  
62 имеет домен, авидный к тем же углеводным компонентам бактерий, что и  
63 MBL. Описаны полиморфизмы промоторных и структурных регионов генов  
64 фиколинов, ответственные за многократные различия в концентрации белка,  
65 а полное отсутствие фиколинов (нулевые плазменные уровни), в отличие от  
66 MBL, к настоящему времени не зафиксировано. Опубликованные результаты  
67 исследований связи концентрации и полиморфизмов генов фиколинов с  
68 какими-либо заболеваниями немногочисленны. Польские исследователи  
69 показали, что у детей с атопией с частыми респираторными инфекциями  
70 выявляются более низкие концентрации L-фиколина в плазме крови [6]. А.  
71 Mishra et al. [14] показали, что высокие плазменные уровни L-фиколина  
72 обусловлены его низкой функциональной способностью связывать бактерию  
73 и, соответственно, меньшей способностью накапливаться в очаге воспаления.  
74 Наиболее изучен ген *FCN2*, расположенный в хромосомной области 9q34.3.  
75 Была обнаружена связь между полиморфизмом *FCN2*, повышенными  
76 уровнями L-фиколина в плазме и восприимчивостью к висцеральному  
77 лейшманиозу, шистосомозу, гепатиту В и туберкулезу [14].

78 Помимо MBL и фиколинов, одними из ключевых участников  
79 лектинового пути активации комплемента является семейство маннозо-  
80 связывающих лектин-ассоциированных сериновых протеаз (MASP). В  
81 семействе MASP были идентифицированы три протеазы (MASP-1, MASP-2,  
82 MASP-3) и два родственных неферментативных белка, MAp19 (sMAP) и  
83 MAp44 (MAP-1). Наиболее изученной среди специфических ферментов,  
84 способных активировать как MBL, так и фиколины, является протеза 2 типа –  
85 MASP-2. В результате анализа уровня MASP-2 в плазме у людей из  
86 различных этнических групп показано, что самым низким уровень был у  
87 африканцев, за которыми следовали китайцы из Гонконга, индейцы и  
88 датчане европеоидной расы [22]. Полиморфный ген *MASP2* расположен на  
89 хромосоме 1p36.23-31, имеет 12 экзонов и кодирует два белка, MASP-2 и  
90 MAp19. Наиболее значимой мутацией *MASP2* является rs72550870

91 (p.D120G), она приводит к замене аспарагиновой кислоты на глицин,  
92 вследствие чего белок теряет способность активировать комплемент из-за  
93 невозможности образовывать комплексы с лектинами, в частности с MBL.  
94 Врожденный дефицит MASP-2 обусловлен мутацией rs72550870 в  
95 гомозиготном состоянии (GG), характеризуется полным отсутствием  
96 сывороточной активности протеазы и приводит к нарушению связывания с  
97 MBL и с фиколинами [18, 23]. Всего тринадцать случаев гомозиготного  
98 носительства GG rs72550870 было описано в литературе с момента  
99 выявления первого случая, зарегистрированного в 2003 году [18].

100 Клинические проявления снижения/отсутствия активности MASP-2  
101 могут варьировать от полного здоровья до тяжелых инфекций и  
102 предрасположенности к онкологическим заболеваниям [3]. После того, как  
103 появились данные о трех здоровых взрослых с дефицитом MASP-2,  
104 гомозиготных по GG в MASP2 [9, 16], клиническая пенетрантность этого  
105 дефицита стала сомнительной. Вероятно, что в LP участвуют  
106 неидентифицированные молекулы и функции, которые могут объяснить,  
107 почему дефицит MASP-2 относительно часто встречается у практически  
108 здоровых людей [3]. Было высказано предположение, что лектиновый путь  
109 активации системы комплемента необязателен или даже избыточен  
110 (например, при тяжелом течении COVID) для формирования иммунного  
111 ответа у большинства здоровых лиц, а его дефицит клинически значим  
112 только в определенных ситуациях, например, у недоношенных  
113 новорожденных.

114 Таким образом, ассоциация дефицита MASP-2 (GG rs72550870) с  
115 клиническими проявлениями в настоящее время является неопределенной.

116

117 *Этнические особенности частот распределения полиморфизмов генов*  
118 *компонентов лектинового пути активации комплемента.*

119

120 Распределение частот гаплотипов гена MBL имеет крайне выраженные



121 популяционные различия. Так, частота встречаемости гаплотипа *НУРА*,  
122 ассоциированного с высокой концентрацией MBL, варьирует от 6-8% в  
123 африканских популяциях (Мозамбик, Кения, до 64-81% в северных коренных  
124 популяциях (Северо-Американские индейцы, Инуиты. Европеиды занимают  
125 промежуточное положение с 27-30% частотой гаплотипа *НУРА* [2, 11, 13].

126 Минорный аллель *FCN2* rs17549193 (+6359C>T) связан со  
127 значительным снижением связывающей способности L-фиколина с  
128 углеводными компонентами клеточных стенок бактерий, в то время как  
129 минорный аллель rs7851696 (+6424G>T) был связан с повышенной  
130 связывающей способностью [12]. Кроме того, было показано, что у здоровых  
131 голландских доноров уровни L-фиколина в плазме прогрессивно снижались в  
132 зависимости от наличия мутантного аллеля rs7851696. Это свидетельствует о  
133 том, что этот вариантный аллель связан с высокой тканевой активностью L-  
134 фиколина и, одновременно, с его низкой концентрацией в плазме. Не было  
135 обнаружено статистически значимой связи между концентрацией L-  
136 фиколина в сыворотке и полиморфизмом rs17549193 в этой голландской  
137 когорте [15]. В то же время некоторые исследования показали, что высокие  
138 уровни L-фиколина были связаны с вариантным аллелем rs17549193 [6].

139 Данные о популяционных частотах полиморфизмов гена *MASP2* стали  
140 появляться в литературе относительно недавно. Так, в датской когорте  
141 частота редкого аллеля G\* rs72550870 составила 3.9%, такая же частота  
142 выявлена в исландской выборке взрослых доноров. Интересно, что аллель G  
143 вообще не был выявлен в популяциях китайцев Гонконга, африканских  
144 замбийцев и коренных американцев Бразилии [22].

145 Данные частот распределения полиморфизмов генов *MBL2*, *FCN2*,  
146 *FCN3* и *MASP2* в российских популяциях и патогенетической роли  
147 компонентов лектинового пути компонента крайне немногочисленны. А.О.  
148 Романов с соавт. [1] изучили распространенность одного полиморфизма  
149 +230G/A гена *MBL* у жителей Санкт-Петербурга: гомозиготы по мутантному  
150 аллелю А составили 30 (25%) и 5 (4%), соответственно. Авторы делают

151 вывод что, “учитывая частую встречаемость мутации гена *MBL*, являющейся  
152 причиной первичного иммунодефицита, в популяции Санкт-Петербурга,  
153 необходим скрининг пациентов с рецидивирующими инфекциями”. Ряд  
154 исследований Российских авторов был посвящен клинко-генетическим  
155 сопоставлениям мутаций в гене *MBL* с риском сердечно-сосудистых  
156 заболеваний, преэклампсии, особенностями клинической картины  
157 муковисцидоза и прогрессирования ВИЧ-инфекции.

158 Результаты наших более ранних исследований [20] показывают, что  
159 частота высоко-продуцирующего гаплотипа *HYPА* гена *MBL2* составляет  
160 35.4% у русских новорожденных Восточной Сибири, что соответствует  
161 частотам Европейских популяций (Голландии – 27%, Дании – 30%, Чехии –  
162 33%, а также европеоидов Бразилии (28-34%). В то же время у  
163 новорожденных Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского  
164 края частота гаплотипа *HYPА* была статистически значимо выше, чем у  
165 русских и составила 64% для ненцев и 56% для долган-нганасан, что близко к  
166 значениям частот распространения выявленных для Эскимосов (81%) и  
167 Северо-Американских индейцев (64%). Кроме того, в аборигенных  
168 популяциях как ненцев, так и долган-нганасан мы обнаружили снижение  
169 распространенности генотипа полиморфизма *FCN2* rs7851696, связанного с  
170 низкой связывающей способностью L-фииколина к углеводам, по сравнению с  
171 русским населением. Результаты нашего исследования [17] показали, что  
172 ненецкая популяция обладает рядом важных особенностей по сравнению с  
173 долганами-нганасанами: более низкая распространенность аллеля T для  
174 полиморфизма rs17549193 и более высокая распространенность аллеля T для  
175 полиморфизма rs7851696 *FCN2*. Мы полагаем, что этот генотип является  
176 генетическим маркером высокой функциональной способности L-фииколина в  
177 ненецкой популяции.

178 Согласно анализу доступных нам литературных данных, в настоящее  
179 время популяционные частоты мутаций, ассоциированных с врожденным  
180 дефицитом MASP-2 (rs72550870) в российских популяциях и в популяциях

181 коренных народностей российских Арктических территорий не изучены.  
182 Актуальность получения таких данных для Российских арктических  
183 популяций значительно возрастает, учитывая накапливающиеся  
184 доказательства важной роли лектинового пути активации комплемента в  
185 отношении вирусных инфекций. Так, например, предполагается важная роль  
186 MBL в отношении респираторных вирусных инфекций, в том числе  
187 вызываемых новыми коронавирусными инфекциями – SARS и COVID-19  
188 [38, 39]. Роль врожденных дефицитов протеинов LP, в том числе MASP-2, в  
189 таких клинических ситуациях совершенно не изучена. Принимая во  
190 внимание, что инфекции являются основными факторами детской  
191 смертности, а лектины являются решающими факторами  
192 противoinфекционной защиты, вероятно, что дефицит лектинов будет  
193 способствовать увеличению смертности.

194 Целью данной работы было выявить популяционно-этнические  
195 различия распределения аллельных вариантов гена маннозо-связывающей  
196 лектин-ассоциированной сериновой протеазы (*MASP2*) среди коренных  
197 популяций Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края  
198 (ненцев и долган-нганасан) по сравнению с европеоидами г. Красноярска.

199

## 200 **Материалы и методы.**

201

202 Для изучения однонуклеотидного полиморфизма *MASP2* rs72550870  
203 использованы 920 образцов высохших пятен крови от новорожденных из  
204 Таймырско-Долгано-Ненецкого района Красноярского края и г. Красноярск,  
205 полученные ранее в Красноярском краевом консультативно-диагностическом  
206 центре медицинской генетики.

207 Демографические характеристики обследованных новорожденных по  
208 региону проживания матери опубликованы в нашем раннем исследовании  
209 [17]. Новорожденные были разделены на четыре группы для изучения  
210 этнической специфики полиморфизма *MASP2*: (1) 323 из деревень с

211 преимущественно ненецким населением (ненцы составляют 85% населения);  
212 (2) 112 из деревень с преимущественно долган-нганасанским населением  
213 (долган-нганасаны составляют 91% населения); (3) 243 из деревень со  
214 смешанным населением с различной комбинацией коренных и смешанных  
215 популяций; (4) 242 новорожденных из города Красноярска, у которых были  
216 европейские корни (русские).

217 Исследование было одобрено Этическим комитетом Научно-  
218 исследовательского института медицинских проблем Севера (№ 9 от  
219 8.09.2014). Получено письменное информированное согласие на проведение  
220 исследования от всех участников.

221 Материалом исследования послужила ДНК, выделенная из сухих пятен  
222 крови с использованием набора DIAtom DNA Prep100 (ООО «Изоген»,  
223 Россия). Генотипирование rs72550870 было осуществлено при помощи  
224 метода ПЦР в режиме реального времени с использованием специфических  
225 олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов (TagMan)  
226 (ООО «ДНК- синтез», Россия) по протоколу производителя. Нуклеотидная  
227 последовательность аллель-специфической пробы для генотипирования:  
228 rs72550870-F = GCAAGGACACTTTCTACTCGC, rs72550870-R =  
229 TCACCCTCGGCTGCATAG, флюорофор FAM соответствовал аллельному  
230 варианту А, а VIC – аллельному варианту G.

231 Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга было  
232 проверено с использованием  $\chi^2$ . Статистически значимые различия были  
233 приняты при  $p < 0,05$  после коррекции для множественного тестирования.

234

### 235 **Результаты и обсуждение.**

236 Преимуществом нашего подхода к популяционной оценке  
237 распространённости иммунодефицитных генотипов является исследование  
238 популяций новорожденных, когда еще не произошло исключение  
239 неблагоприятных генетических вариаций, возможное в старшем возрасте в  
240 результате клинической реализации генетической предрасположенности.

241 Частоты генотипов и вариантного аллеля *MASP2* rs72550870  
242 представлены в таблице 1. Анализ распространенности генотипов *MASP2*  
243 показал преобладание гомозиготного варианта AA во всех исследованных в  
244 работе популяциях, что сходится с доступными мировыми данными.  
245 Гетерозиготный генотип AG rs72550570 встречается в единичных случаях у  
246 ненцев и долган-нганасан по сравнению с новорожденными европеоидного  
247 происхождения, проживающими в г. Красноярска. Частота генотипа AG у  
248 русских (6,6%) статистически значимо выше по сравнению с арктическими  
249 популяциями (ненцы: 0,3%,  $p < 0,001$ ; долганы-нганасаны: 0,9%,  $p = 0,02$ ;  
250 смешанные: 2,1%,  $p = 0,02$ ). Таким образом, гетерозиготный вариант AG  
251 присутствует у 16 из 242 русских новорожденных, тогда как среди 323  
252 ненцев только у одного. Ни в одной из популяционных групп не было  
253 обнаружено гомозигот по минорному аллелю G\*, ассоциированному с  
254 отсутствием сывороточной активности протеазы.

255 Аллельный вариант G\* *MASP2* rs72550870 имеет нулевые или крайне  
256 низкие частоты в популяциях мира. Согласно источнику ensemble.org,  
257 частота в европеоидных популяциях составляет 4,0%, в американской  
258 популяции – 2,0%, среди азиатских и африканских популяций – нулевая.

259 В результате нашего исследования получены данные о  
260 распространенности мутантного аллеля G\* rs72550870 в Российских  
261 арктических популяциях: 0,5% среди новорожденных Таймырско-Долгано-  
262 Ненецкого района Красноярского края ( $n = 678$ ) и 3,3% среди русских г.  
263 Красноярска ( $n = 242$ ).

264 В результате двух наиболее информативных исследований,  
265 проведенных группой S. Triel в 2007 и 2009 годах, получены данные о девяти  
266 мутациях в гене *MASP2*, частота встречаемости мутантных аллельных  
267 вариантов почти во всех крайне низкие. Только в результате мутации  
268 rs72550870 происходит изменения структуры белка MASP-2, что ведет к  
269 нарушению его связывания в комплекс с MBL и, как результат,  
270 неспособности активировать систему комплемента. Кроме этого, авторы

271 отмечают, что именно у европеоидов вариантный аллель G rs72550870  
272 является основной причиной более низких уровней MASP-2 [22]. По  
273 результату популяционного анализа сообщается об отсутствии  
274 гомозиготного генотипа GG rs72550870 среди взрослых китайцев,  
275 африканцев, европеоидов, инуитов Гренландии и бразильцев [22].  
276 Гетерозиготный вариант преобладал у европеоидов из Дании (3,9%) и  
277 инуитов западной Гренландии (где высока примесь европеоидной  
278 популяции, как сообщают авторы) (3,7%), но не встречался в других  
279 исследованных популяциях ( $p < 0,0001$ ). Кроме этого, авторы приводят  
280 частоты редкого аллельного варианта, полученные другими исследователями  
281 на разных популяциях у здоровых лиц и пациентов с различными  
282 заболеваниями. Так, в шведской популяции обнаружено 14 гетерозигот среди  
283 112 пациентов с муковисцидозом (частота 6,3%) и пять гетерозигот среди 200  
284 здоровых людей (частота 1,3%). В исследовании пациентов с псориазом и  
285 членов их семей 894 человека были протестированы на MASP2 rs72550870, и  
286 в общей сложности было обнаружено 62 гетерозиготы и одна гомозигота, что  
287 дало частоту гена 3,6% (аллель не был связан с псориазом). Гомозиготность  
288 была зарегистрирована у одного человека в группе из 293 польских детей с  
289 респираторными инфекциями и у одного ребенка с муковисцидозом. Новое  
290 исследование испанской популяции выявило двух гомозиготных из 2008  
291 человек (включая 967 пациентов с пневмонией, 130 пациентов с СКВ, 43  
292 детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и 868 здоровых  
293 людей), но ассоциации заболеваний с вариантным аллелем не было  
294 выявлено. Отсутствие аллеля G MASP2 rs72550870 в Китае подтверждается  
295 отчетом, в котором исследуется влияние генотипов MBL2 и MASP2 на  
296 предрасположенность к тяжелому острому респираторному синдрому  
297 (SARS). У всех 1757 протестированных азиатов аллель G обнаружен не  
298 был. Таким образом, следует сделать вывод, что касается MBL, а также  
299 других компонентов комплемента (в том числе, MASP2), дефицит сам по себе  
300 не приводит к заболеванию или восприимчивости к инфекциям, а скорее

301 является модификатором, который может проявляться клинически, когда  
302 также нарушаются другие элементы.

303 Кроме этого, распределение частот мутаций, ассоциированных с  
304 концентрацией протеазы MASP-2 в разных популяциях отличается.  
305 Отмеченное выше географическое распространение rs72550870 MASP2 в  
306 соответствии с данными ресурса ensemble.org и результатом работ ряда  
307 авторов может отражать результат эволюционной адаптации к разным  
308 условиям проживания, либо, как мы полагаем, «эффектом основателя».  
309 Иными словами, указанная мутация может быть исторически молодой и  
310 частота ее распределения между континентами и изолированными  
311 народностями связана с популяционно-генетическими процессами, не  
312 включающими естественный отбор.

313 Как указывалось выше, в настоящее время популяционные частоты  
314 мутаций, ассоциированных с врожденным дефицитом MASP-2 (rs72550870) в  
315 российских популяциях, в целом, и в популяциях коренных народностей  
316 российских Арктических территорий, в частности, не изучены. В настоящем  
317 исследовании были впервые получены данные о частотах генотипов  
318 rs72550870 MASP2 среди коренных народностей российских Арктических  
319 территорий. При этом, ранее нами было показано, что популяции коренных  
320 народов Арктики генетически характеризуются большей активностью как  
321 минимум двух различающихся компонентов лектинового пути активации  
322 комплемента – MBL и L-фиколина [17, 20].

323 В основе гипотезы, объясняющей результаты настоящего и  
324 предыдущих наших исследований [17, 20] лежит предположение о том, что  
325 эволюция человека продвигалась в направлении накопления генотипов с  
326 низкой активностью лектинового пути активации комплемента, вследствие  
327 широкого распространения некоторых внутриклеточных инфекций, таких как  
328 туберкулез и лепра, при которых низкая активность отдельных компонентов  
329 каскадного пути может оказывать защитный эффект. Мы предполагаем, что  
330 изолированные Арктические популяции Таймырского Долгано-Ненецкого

331 района Красноярского края исторически позже столкнулись с этими  
332 инфекциями и, таким образом, сохранили сформированную на ранних этапах  
333 эволюции человека высокую активность лектинового пути активации  
334 комплемента. В свете указанной гипотезы мы ожидали и выявили более  
335 низкие цифры распространенности генетических маркеров MASP-2  
336 дефицитов в популяциях коренных жителей Арктических территорий  
337 Красноярского края по сравнению с европеоидами г. Красноярска.

338 Исследование этнически ассоциированного уровня неспецифической  
339 противоинфекционной защиты среди коренного населения Таймырского  
340 Долгано-Ненецкого района Красноярского края можно будет использовать  
341 для формирования планов органов практического здравоохранения в  
342 отношении профилактики инфекционной заболеваемости и в целях наиболее  
343 рационального привлечения трудовых ресурсов для работ в условиях  
344 возможной высокой инфекционной нагрузки. Дополнительный анализ  
345 инфекционной заболеваемости в планируемых нами к изучению  
346 Арктических популяциях позволит выявить фенотипические характеристики,  
347 сопряженные с высокой функциональной активностью лектинового пути  
348 активации комплемента в роли важнейшего фактора первой линии  
349 противоинфекционной защиты, в том числе и в отношении новых вирусных  
350 заболеваний, таких как COVID-19. Такие клинико-генетические  
351 сопоставления чрезвычайно важны для выяснения физиологической роли  
352 MBL2, фиколинов и MASP-2, а выявленные нами генетические особенности  
353 этнически изолированных коренных Арктических популяций Красноярского  
354 края представляют уникальный шанс для проведения такого исследования.

355

356 **Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке  
357 Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической  
358 деятельности (грант № 2020090306591).



ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Частоты генотипов *MASP2* у новорожденных различных этнических популяций Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края и города Красноярска, n (%).

Table 1. *MASP2* genotype frequencies among newborns from different ethnic populations of the Taymyr-Dolgan-Nenets region in the Krasnoyarskiy Krai and the city of Krasnoyarsk, n (%)

| Генотип<br>Genotype<br><i>MASP2</i><br>(rs72550870) | Ненцы<br>Nenets<br>(n=323) | Долганы-<br>нганасане<br>Dolgans-<br>Nnganasans<br>(n=112) | Смешанная<br>популяция<br>Mixed<br>Arctic<br>populations<br>(n=243) | Русские<br>Russians<br>(n=242) | p   |
|---|----------------------------|--|---|--------------------------------|---|
|   | 1                          | 2  | 3   | 4                              |   |
| AA  | 322 (99.7)                 | 111 (99.1)   | 238 (97.9)  | 226 (93.4)                     | 1-3 = 0.05<br>1-4 < 0.001<br>2-4 = 0.02<br>3-4 = 0.01 |
| AG  | 1 (0.3)                    | 1 (0.9)  | 5 (2.1)   | 16 (6.6)                       | 1-3 = 0.05<br>1-4 < 0.001<br>2-4 = 0.02<br>3-4 = 0.01 |
| GG  | 0 (0)                      | 0 (0)  | 0 (0)   | 0 (0)                          | –   |
| G*  | 1 (0.2)                    | 1 (0.4)  | 5 (1.0)   | 16 (3.3)                       | 1-3 = 0.05<br>1-4 < 0.001<br>2-4 = 0.02               |

|  |  |  |  |  |            |
|--|--|--|--|--|------------|
|  |  |  |  |  | 3-4 = 0.01 |
|--|--|--|--|--|------------|

Примечание: указаны только значения  $p \leq 0.05$ .

Comments: values with significant  $p \leq 0.05$  are shown only.

**МЕТАДАННЫЕ**

1. Смольникова Марина Викторовна, к.б.н., руководитель группы молекулярно-генетических исследований, ведущий научный сотрудник.

Smolnikova Marina Viktorovna, Ph.D. (Biology), Head of the Molecular Genetic Research Group, Leading Researcher.

2. Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия.

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

3. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.

660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizan Zheleznyaka, d. 3g.

4. Тел./факс +7 (391) 228-06-81, e-mail: [smarinv@yandex.ru](mailto:smarinv@yandex.ru)

5. Малинчик М.А., младший научный сотрудник.

Терещенко С.Ю., д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей.

Название статьи: Полиморфизм гена маннозо-связывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы (*MASP2*) у коренных популяций российских Арктических территорий

Gene polymorphism of Mannose-binding lectin-associated serine protease (*MASP2*) in indigenous populations of the Russian Arctic territories

Количество страниц текста – 8; количество таблиц – 1.

Статья предназначена для раздела журнала – короткое сообщение.

Дата отправления работы: 30 марта 2021 г.

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ**

Полиморфизм гена маннозо-связывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы (*MASP2*) у коренных популяций российских Арктических территорий

Gene polymorphism of Mannose-binding lectin-associated serine protease (*MASP2*) in indigenous populations of the Russian Arctic territories

Смольникова Марина Викторовна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетических исследований.

Smolnikova Marina Viktorovna, Ph.D (Biology), Leading Researcher, Head of the Molecular Genetic Research Group.

Малинчик Марина Александровна, младший научный сотрудник.

Malinchik Marina Aleksandrovna, Researcher.

Терещенко Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей.

Tereschenko Sergey Yuryevich, PhD, MD (Medicine), Head of the Clinical department of somatic and mental health of children.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера - обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН.

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North - a separate unit of the Federal Research Center of the Krasnoyarsk Science Center of the SB RAS.

Полиморфизм MASP2 в Арктических популяциях

Polymorphism MASP2 in Arctic populations

Ключевые слова: MASP-2; полиморфизм; новорожденные; Россия; Арктические популяции, лектиновый путь.

Key words: MASP-2; polymorphism; newborns; Russia; Arctic populations, lectin pathway.

660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; тел./факс +7 (391) 228-06-81, e-mail: [smarinv@yandex.ru](mailto:smarinv@yandex.ru).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| Порядковый номер ссылки | Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные   | ФИО, название публикации и источника на английском   | Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.   |
|-------------------------|--|--|---|
| 1                       | Романов А., Беляева Т., Красильщикова И. Частота встречаемости полиморфизма+ 230G/A гена MBL у жителей Санкт-Петербурга // Medline. Ru. 2006. Т. 7, № 1. С. 372-377.   | Romanov A., Belyaeva T., Krasil'shchikova I. 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. | <a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10230024">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10230024</a> |
| 2                       | 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  |
| 3                       | Bjarnadottir H., Arnardottir M., Ludviksson B. R. Frequency and distribution of FCN2 and FCN3 functional variants among MBL2   |  | doi: 10.1007 / s00251-016-0903-4  |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
|   | genotypes. Immunogenetics, 2016, vol. 68, no. 5, pp. 315-325.  |  |   |
| 4 | Bjarnadottir H, Ludviksson B.R. Inherited deficiency of the initiator molecules of the lectin-complement pathway. Laeknabladid, 2010, vol. 96, pp. 611–617.  |  | doi: 10.17992 / lbl.2010.10.319         |
| 5 | 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. Journal of Clinical Immunology, 2020, vol. 40, no. 4, pp. 576-591. |  | doi:10.1007 / s10875-020-00754-1        |
| 6 | Cedzynski M., Nuytinck L., Atkinson A.P., Swierzko A.St., Zeman K., Szemraj J., Szala A., Turner M.L., Kilpatrick D.C.   |  | doi: 10.1111 / j.1365-2249.2007.03471.x |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
|   | 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, no. 1, pp. 99-104.  |  |  |
| 7 | 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 |
| 8 | Eisen D. P., Osthoff 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               |
| 9 | 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-   |  | doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.037        |



|    |  |  |                                     |
|----|--|--|-------------------------------------|
|    | Ramos J.A., Hernandez-Lopez J., Rodriguez-Gallego C. Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> , 2008, vol. 122, no. 2, pp. 368-74. |  |                                     |
| 10 | 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. <i>Mol. Immunol.</i> , 2009, vol. 46, no. 14, pp. 2737-2744.  |  | doi: 10.1016 / j.molimm.2009.05.005 |
| 11 | 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. <i>Clin. Chem.</i> , 1999, vol. 45, no. 8 Pt 1, pp. 1283-1285.  |  |                                     |
| 12 | Hummelshoj T., Munthe-Fog L., Madsen H.O., Fujita T., Matsushita M., Garred P.   |  | doi:10.1093/hmg/ddi173              |

|    |   |  |                                      |
|----|---|--|--------------------------------------|
|    | Polymorphisms in the FCN2 gene determine serum variation and function of Ficolin-2. Hum. Mol. Genet., 2005, vol. 14, pp. 1651-1658.   |  |                                      |
| 13 | Madsen H.O., Satz M.L., Høgh B., 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.                  |  |                                      |
| 14 | Mishra A., Antony J. S., Sundaravadivel 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    |
| 15 | 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  |  | doi:10.1111/j.1365-3083.2007.01915.x |

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
|    | serum levels. Scand. J. Immunol., 2007, vol. 65, pp. 383-392.  |  |   |
| 16 | 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. 677-87.  |  | doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.044           |
| 17 | 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          |
| 18 | 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.<br><br>N. Engl. J. Med., 2003, vol. 349, no. 6, pp. 554-60. |  | doi: 10.1056/NEJMoa022836                 |
| 19 | Tereshchenko S.Y., Kasparov  |  | doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-748-752 |

|    |   |  |  |
|----|---|--|--|
|    | E.V., Smol'nikova M.V., Kuvshinova E.V. Mannose-binding lectin deficiency in respiratory diseases. Russian Pulmonology, 2016, vol. 26, no. 6, pp. 748-752.  |  |  |
| 20 | 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      |
| 21 | Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V. Congenitally impaired pattern-recognition receptors in pathogenesis of pediatric invasive and recurrent pneumococcal infection. Russian Journal of Infection and Immunity, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 229-238. |  | doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238 |
| 22 | Thiel S., Steffensen R., Christensen I.J., Ip W.K., Lau Y.L., Reason I.J.M., Eiberg H., Gadjeva M., Ruseva M., Jensenius J.C. Deficiency of mannan-binding lectin associated  |  | doi: 10.1038/sj.gene.6364373           |

|    |  |  |                               |
|----|--|--|-------------------------------|
|    | serine protease-2 due to missense polymorphisms. <i>Genes Immun.</i> , 2007, vol. 8, pp. 154-63.   |  |                               |
| 23 | 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. <i>J. Immunol.</i> , 2009, vol. 182, pp. 2939–2947. |  | doi: 10.4049/jimmunol.0802053 |
| 24 | Troldborg A., Hansen A., Hansen S.W., Jensenius J.C., Stengaard-Pedersen K., Thiel S. Lectin complement pathway proteins in healthy individuals. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> , 2017, vol. 188, no. 1, pp. 138-147.  |  | doi: 10.1111 / cei.12909.     |