

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

Смольникова М. В.,

Терещенко С. Ю.

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

**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. 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.** 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 полисахарида микробной стенки + коллектин / фиколин + специфические маннозо-связывающие 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 комплимента, 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, 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, изученные функционально значимые мутации в различных популяциях и их патогенетическая значимость для защитных функций организма.

**Ключевые слова:** система комплимента; лектины; MBL; FCN; MASP; полиморфизм; этнические отличия.

**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 (MARPs)’ 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:** compliment; lectins; MBL; FCN; MASP; polymorphism; ethnic differences.

1 Иммуная система классически делится на врожденную и адаптивную,  
2 которые представляют собой сложные системы взаимодействий множества  
3 белков и рецепторов, связанных между собой. Врожденная иммунная  
4 система обеспечивает немедленную неспецифическую первую линию  
5 защиты посредством гуморальных, клеточных и механических процессов,  
6 играя жизненно важную роль в защите от патогенного воздействия [31].  
7 Система комплемента (СК) является древнейшим компонентом врожденного  
8 иммунитета, основной функцией которого является ликвидация  
9 инфекционных агентов и собственных клеток организма человека. Система  
10 комплемента состоит более чем из нескольких десятков белков плазмы,  
11 рецепторов на поверхности клеток и регуляторных белков. После  
12 протеолитического расщепления неактивные молекулы активируются, что  
13 приводит к ряду эффекторных функций, включая фагоцитоз, воспаление,  
14 лизис клеток [76]. Кроме того, протеины комплемента создают связь между  
15 системами врожденного и адаптивного иммунитета, обеспечивая нормальные  
16 условия для созревания и дифференциации В- и Т-лимфоцитов. Эффективная  
17 работа системы комплемента зависит от баланса регуляторных и  
18 активационных механизмов, направленных на уничтожение вторгающихся  
19 микроорганизмов и ограничение повреждения клеток и тканей хозяина [99].

20 В последние годы изучению роли врожденных дефектов системы  
21 комплемента в патогенезе различных заболеваний от инфекционных и  
22 вирусных до аутоиммунных и кардио-метаболических в мировой литературе  
23 уделяется значительное внимание. Так, в документе Европейской ассоциации  
24 по изучению иммунодефицитных состояний (European Society for  
25 Immunodeficiencies, ESID) от 2020 года, специально посвященному  
26 обобщению современного состояния проблемы дефицитов различных  
27 компонентов комплемента, утверждается, что такие врожденные дефекты  
28 составляют не менее 5% общего числа первичных иммунодефицитов, а  
29 многие аспекты их распространенности и патогенеза остаются неизученными

30 [21]. Плазменные протеины СК взаимодействуют между собой тремя  
31 известными путями – лектиновым (наиболее филогенетически древним),  
32 альтернативным и классическим.

33 Все три пути комплемента инициируются множеством стимулов  
34 независимо друг от друга, и впоследствии протеолитические каскады  
35 сходятся к активации основного компонента С3, что приводит к сборке  
36 мембрано-атакующего комплекса [15]. Лектиновый путь (ЛП) может  
37 активироваться в отсутствие иммунных комплексов и инициироваться путем  
38 связывания молекул суперсемейства паттерн-распознающих рецепторов  
39 (лектинов), таких как маннозосвязывающий лектин (MBL), коллектин 11  
40 (CL-K1) или фиколины, с углеводами или ацетилированными остатками,  
41 присутствующими на поверхности патогенов или собственных  
42 апоптотических / опухолевых клеток [6]. Циркулирующие MBL, CL-K1 и  
43 фиколины образуют комплексы со специфическими сериновыми протеазами  
44 (Mannose-binding lectin-associated serine protease, MASP): MASP-1 и MASP-2.  
45 После связывания комплексов MBL / MASP, CL-K1 / MASP или фиколин /  
46 MASP с их мишенями, MASP-1 может автоматически активироваться и  
47 запустить MASP-2 [41], приводя к расщеплению С4 и С2. Это обеспечивает  
48 сборку конвертаз С3 и С5 с их последующей активацией, соответственно, и  
49 генерацией С3а и С5а – двух провоспалительных анафилатоксинов, которые  
50 усиливают воспалительную реакцию. Таким образом, образование сложного  
51 комплекса: полисахариды микробной стенки + коллектин/фиколин +  
52 специфические протеазы ([MASP-1](#), [MASP-2](#) и [MASP-3](#)) приводит к  
53 активации ЛП системы комплемента, воспалительной реакции и элиминации  
54 бактерии (рисунок 1).

55 В данном обзоре объединена информация о функциях и дефицитах  
56 белков лектинового пути активации системы комплемента, о взаимодействии  
57 друг с другом и об их участии в патогенезе заболеваний человека. Кроме  
58 этого описаны гены этих протеинов, их полиморфизм, функциональные

59 мутации и гаплотипические особенности, влияющие на иммунный ответ в  
60 целом, а также на авидность и ответ организма на патоген / инфекционный  
61 агент. Обзор будет полезен для иммунологов, инфекционистов, вирусологов,  
62 генетиков, молекулярных биологов, терапевтов.

63

64 Протеины лектинового пути системы комплемента

65 *Маннозо-связывающий лектин (MBL)*

66

67 Маннозо-связывающий лектин – это центральная молекула  
68 распознавания лектинового пути, синтезируемая в клетках печени и  
69 секретируемая в кровотоке в виде высокомолекулярных мультимерных  
70 комплексов [49]. Молекула MBL состоит из нескольких субъединиц и  
71 склонна к образованию димеров, тримеров и тетрамеров. Способность к  
72 олигомеризации генетически обусловлена и повышает активность MBL в  
73 отношении связывания полисахаридов бактерий и активации комплемента  
74 [51]. MBL является членом семейства белков коллектинов и известен как  
75 лектин С-типа из-за способности распознавать не только маннозу, но и  
76 фрагменты сахаров Ca<sup>2+</sup>-зависимым образом, а также его называют  
77 «защитным коллагеном» из-за важной роли в врожденном иммунитете и  
78 элиминации патогенов [16]. Маннозо-связывающий лектин распознает  
79 повторяющиеся массивы углеводных структур на патогенных организмах,  
80 таких как вирусы, бактерии, грибы, простейшие и многоклеточные паразиты,  
81 а также на апоптотических / опухолевых клетках [7, 48, 55, 56, 72]. После  
82 связывания с мишенями MBL вызывает несколько биологических эффектов,  
83 таких как активация комплемента лектиновым путем, опсонофагоцитоз,  
84 модуляция воспаления и распознавание измененных собственных структур  
85 [88]. Кроме того, MBL может модулировать продукцию цитокинов как на  
86 уровне мРНК, так и на уровне белка [50]. MBL считается протеином острой  
87 фазы [34], уровни которого могут увеличиваться в несколько раз во время

88 острофазового ответа, в основном из-за повышающейся регуляции  
89 медиаторами острой фазы [9]. Уровни MBL в сыворотке колеблются от  
90 нескольких нанограмм на миллилитр до более 10 мкг / мл со средним  
91 значением около 0,8 мкг / мл [54], что в значительной степени зависит от  
92 генетического полиморфизма кодирующего его гена (*MBL2*):  
93 межиндивидуальные уровни циркулирующих MBL могут отличаться до 10-  
94 кратных [83, 93]. Помимо генетической изменчивости, уровни MBL также  
95 могут значительно изменяться в течение жизни [89, 96].

96 Дефицит маннозо-связывающего лектина довольно распространен и  
97 встречается примерно у 8–10% людей и обычно определяется как  $\leq 100$  нг /  
98 мл в кровотоке [32, 39]. Влияние дефицита MBL на функционирование  
99 системы комплемента и состояние иммунитета более ощутимо, когда есть  
100 дополнительные сосуществующие иммунные дефекты [2], поскольку обычно  
101 большинство людей с дефицитом MBL практически здоровы [27]. Дефицит  
102 MBL часто имеет легкие клинические последствия [14]. Показано, что  
103 дефицит MBL связан с инфекциями верхних дыхательных путей у детей  
104 раннего возраста и с восприимчивостью к тяжелым инфекциям у пациентов,  
105 получающих химиотерапию [39]. Явные клинические последствия MBL-  
106 дефицита можно наблюдать у пациентов с нейтропенией, после  
107 трансплантации органов и тканей, у новорожденных, особенно у  
108 недоношенных [26, 58]. В то же время значительное количество  
109 исследований показывает, что генетически детерминированный уровень  
110 MBL может модифицировать риск возникновения и клинические  
111 характеристики многих инфекционных заболеваний. Причем, такое влияние  
112 имеет множественный характер. Достаточно высокий уровень MBL является  
113 защитным фактором в отношении возникновения и тяжести инфекций,  
114 вызванных инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*,  
115 *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*), прежде всего у детей раннего  
116 возраста [31, 90]. В то же время, нормальные/высокие уровни MBL могут



117 повышать риск инфицирования и воспалительной реакции при инфекциях,  
118 вызванных некоторыми внутриклеточными возбудителями (*Mycobacterium*  
119 *tuberculosis*, *Leishmania*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamyphila*  
120 *pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*) [31, 98]. Следовательно,  
121 носители некоторых MBL-дефицитных гаплотипов могут иметь  
122 определенное клиническое преимущество при этих внутриклеточных  
123 инфекциях.

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

139 Маннозо-связывающий лектин кодируется геном *MBL2*,  
140 расположенном на длинном плече хромосомы 10 (10q11.2 – q21) [79]. На  
141 иммунологическую функцию лектинов влияют мутации в промоторном  
142 регионе и в кодирующей части их генов, модулируя транскрипционную  
143 активность и изменяя концентрацию белка. *MBL2* - высокополиморфный  
144 ген, показаны аллельные варианты, ответственные за большие вариации как  
145 уровней MBL, так и функциональной активности [12, 17, 19, 20, 98]. В

146 настоящее время известно, что доминантные мутации в 1 экзоне гена *MBL2*  
147 приводят к снижению способности MBL к олигомеризации и,  
148 соответственно, к снижению его концентрации в плазме и функциональной  
149 активности, что в свою очередь ведет к повышенной восприимчивости к  
150 инфекциям. К таким последствиям приводят мутации в кодонах 52  
151 (rs5030737; A/D), 54 (rs1800450; A/B) и 57 (rs1800451; A/C). Аллели,  
152 содержащие мутации в кодонах 52, 54 и 57 обозначаются, как D, B и C,  
153 соответственно, в отличие от дикого аллеля (A). В связи с однотипными  
154 физиологическими последствиями мутации D, B и C в совокупности принято  
155 объединять в аллель «O», он дает начало дисфункциональным формам MBL,  
156 которые неспособны связываться со своими лигандами [57, 59, 86].  
157 Индивиды O/O имеют почти неопределяемые уровни олигомеров MBL  
158 высокого порядка, тогда как индивиды A/O могут иметь пониженные уровни  
159 белка в плазме [60, 62]. На иммунологическую функцию MBL также влияют  
160 мутации в промоторном участке гена: диморфизмы в локусах rs11003125  
161 (H/L) и rs7096206 (Y/X) модулируют транскрипционную активность,  
162 значительно влияя на концентрацию MBL в плазме крови [51]. Было  
163 установлено, что *HY* диплотип ассоциирован с наиболее высокой плазменной  
164 концентрацией MBL, *LY* диплотип – со средней концентрацией, а *LX* – с  
165 низкой [60]. Кроме того, был выявлен диморфизм в 5'-нетранслируемой  
166 части 1 экзона (rs7095891; P/W). Для оценки клинических последствий  
167 генетически детерминированных различий в экспрессии *MBL* было  
168 предложено выделять MBL-дефицитные (*YO/YO* или *XA/YO*), MBL-  
169 промежуточные (*YA/YO* или *XA/XA*) и MBL-высоко экспрессирующие (*YA/YA*  
170 или *XA/YA*) диплотипы [37, 70]. В целом считается, что 20-25% всей  
171 человеческой популяции являются носителями MBL-дефицитных  
172 гаплотипов, а у 8-10% MBL в плазме крови отсутствует или крайне низок [24,  
173 32, 60].

174

175

Фиколины (*FCN*)

176

177 Подобно MBL, фиколины представляют собой рецепторы  
178 распознавания, которые способны связываться с MASP и активировать  
179 систему комплемента через лектиновый путь, играя важную роль в  
180 иммунной защите против клинически важных патогенов. Помимо активации  
181 комплемента, фиколины снижают риск инфицирования, стимулируя  
182 секрецию интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), IL-17, IL-6, фактора некроза опухоли-  
183 альфа (TNF- $\alpha$ ) макрофагами [75]. У человека описано три вида фиколинов:  
184 М-фиколин, кодирующийся геном *FCN1*, L-фиколин (*FCN2*) и Н-фиколин  
185 (*FCN3*). М-фиколин – исключительно тканевая молекула (экспрессируется в  
186 легких, моноцитах и селезенке), L-фиколин продуцируется в печени и  
187 циркулирует в крови, Н-фиколин экспрессируется в печени и легких.  
188 Показано, что в легких в наибольшей степени продуцируется Н-фиколин, а  
189 его комплемент-активирующая способность превышает таковую MBL.  
190 Структура фиколинов очень похожа на структуру MBL и также имеет домен,  
191 авидный к тем же углеводным компонентам бактерий, что и MBL. L-  
192 фиколин, в отличие от MBL, дополнительно может связывать некоторые  
193 компоненты грамположительных бактерий, в частности *S. pneumoniae* (в том  
194 числе капсульные формы) и *S. aureus*. Фиколин-2 обладает широкой  
195 специфичностью в отношении микроорганизмов, тем самым играя важную  
196 роль в первой линии врожденного иммунитета. Хотя клинические  
197 исследования фиколина-2 все еще находятся на начальной стадии, есть  
198 доказательства того, что дефицит фиколина-2 может повышать риск  
199 респираторных инфекций [52]. Фиколин-3 является наиболее  
200 распространенной молекулой распознавания лектинового пути и так как он  
201 высоко экспрессируется в тканях печени и легких, это указывает на его  
202 значимость как для активации лектинового пути, так и для защиты легких  
203 хозяина [4, 44]. Кроме того, недавно были получены первые свидетельства

204 антимикробной активности фиколина-3 в отношении кишечного-  
 205 комменсальных и условно-патогенных кишечных бактерий *Hafnia alvei* [67].  
 206 Примечательно, что фиколин-3 устойчив к коллагеназам (тогда как другие  
 207 фиколины и коллагены нет), и это может отражаться на его антимикробной  
 208 активности, в том числе в желудочно-кишечном тракте [44].

209 Описаны полиморфизмы промоторных и структурных регионов генов  
 210 фиколинов. Ген *FCN1* расположен на хромосоме 9q34 и содержит девять  
 211 экзонов. Среди нескольких SNP, описанных для гена *FCN1*, по крайней мере  
 212 восемь связаны с уровнями фиколина-1, четыре из них расположены в  
 213 промоторе и в первом экзоне [8]. Эти полиморфизмы частично ответственны  
 214 за широкий диапазон (до 15 раз) межиндивидуальной изменчивости  
 215 концентраций фиколина-1 в плазме [100]. Ген *FCN2* расположен на  
 216 хромосоме 9q34.3 [65], три SNP в промоторной области и один в экзоне 8  
 217 связаны с вариациями уровней фиколина-2 в плазме: +6424 G>T, -986G> A, -  
 218 602G> A и -4A> G и p.Ala258Ser, в то время как два других SNP в  
 219 положениях -557 и -64, по-видимому, не влияют на экспрессию гена [42, 45].  
 220 Ген *FCN3* расположен на хромосоме 1p36.11 и высоко консервативен у  
 221 человека. Было описано пять точечных мутаций, ответственных за замены  
 222 аминокислот, все с частотами аллелей ниже 5%: p.Leu12Val, p.Leu117fs,  
 223 p.Thr125Ala, p.Glu166Asp и p.Val287Ala [44]. Такой высокий консерватизм  
 224 гена указывает на то, что фиколин-3 может выполнять решающую функцию  
 225 в иммунном ответе. Действительно, недостаточность фиколина-3 встречается  
 226 крайне редко [95].

227 Опубликованные результаты исследований связи концентрации и  
 228 полиморфизмов генов фиколинов с какими-либо заболеваниями  
 229 немногочисленны. Польские исследователи показали, что у детей с атопией с  
 230 частыми респираторными инфекциями выявляются более низкие  
 231 концентрации L-фиколина в плазме крови [23]. Однако голландские  
 232 исследователи не нашли какой-либо связи полиморфизмов генов *FCN2* и

233 *FCN3* с рецидивирующими инфекциями у детей [77]. Описана связь  
234 полиморфизмов гена *FCN2* с предрасположенностью к таким заболеваниям,  
235 как висцеральный лейшманиоз, шистосомоз, гепатит В, туберкулез,  
236 синегнойная инфекция, а также преэклампсия, преждевременные роды,  
237 недоношенность и инфекции новорожденных [14, 69]. Среди  
238 полиморфизмов генов фиколинов наиболее изученными являются мутации  
239 rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2*. В настоящее время предполагается, что  
240 для мутации rs17549193 наличие вариантного аллеля Т (генотипы *CT* и *TT*)  
241 ассоциировано с низкой авидностью фиколина к патогенам. Показано, что  
242 этот структурный SNP ассоциирован с большей заболеваемостью  
243 висцеральным лейшманиозом и одновременно более высоким уровнем  
244 фиколина в плазме. Авторы предполагают, что высокие плазменные уровни  
245 L-фиколина обусловлены его низкой функциональной способностью  
246 связывать бактерию и, соответственно, меньшей способностью  
247 накапливаться в очаге воспаления [14].

248 Противоположная ситуация наблюдается с мутацией rs7851696, где с  
249 низкой авидностью ассоциирован нормальный (дикий) вариант гена *FCN2*  
250 (генотип *GG*). Показано, что у здоровых доноров в датской популяции  
251 уровень L-фиколина в плазме крови прогрессивно снижался при наличии  
252 мутации rs7851696 (генотипы *GT* и *TT*) [71]. Авторы предполагают, что  
253 наличие вариантного аллеля в этом случае связано с высокой тканевой  
254 активностью L-фиколина и, одновременно, его низкой концентрацией в  
255 плазме крови. Показано, что медианные уровни сыворотки дикого типа (*GG*),  
256 гетерозигот (*GT*) и гомозигот (*TT*) составляют 5100, 2200 и 900 нг / мл  
257 соответственно [53, 71]. Таким образом, гомозиготность не ведет к  
258 абсолютному дефициту фиколина-2, обычно ее называют недостаточностью  
259 фиколина-2 [52]. Еще ранее было показано, что генетический полиморфизм в  
260 8 экзоне гена *FCN2*, приводящий к аминокислотной замене аланина на серин  
261 (р.А258S, мутация +6424G>T, rs7851696) повышает способность фиколина

262 прикрепляться к углеводным компонентам бактерий, а тирозина на метионин  
263 (р.Т236М, мутация +6359С>Т, rs17549193) снижает такую способность [42].  
264 Таким образом, с точки зрения тканевой функциональности фиколина  
265 (авидности), для мутации +6359С>Т не выгодны вариантные генотипы СТ и  
266 ТТ, а для мутации +6424G>Т нормальный вариант генотипа – GG. Хотя эти  
267 генотипы и ассоциированы с высокими плазменными уровнями L-фиколина  
268 [23, 77], считается, что это свидетельствует об их низкой авидности и  
269 способности накапливаться в тканях.

270 Н-фиколин (фиколин-3) является наиболее мощным из известных  
271 активаторов лектинового пути комплемента, и его сывороточные  
272 концентрации значительно превышают концентрации L-фиколина и MBL.  
273 Его концентрация у взрослых колеблется в десять раз (6100–60 300 нг / мл)  
274 со средним значением 19 500 нг / мл [78]. Мутация rs28357092 (+1637delC) в  
275 экзоне 5 гена *FCN3* представляет собой мутацию со сдвигом рамки  
276 считывания, ведущую к усечению С-концевого конца белка фиколина-3, она  
277 приводит к снижению плазменных уровней Н-фиколина по типу ген-эффект  
278 зависимости: гомозиготы с такой делецией демонстрируют полное  
279 отсутствие плазменного уровня Н-фиколина, а у гетерозигот выявляются  
280 средние уровни протеина [68]. Гомозиготность по +1637delC встречается  
281 крайне редко (0,01–0,02), что свидетельствует о важнейших функциях  
282 фиколина-3: в литературе описано всего 6 случаев (все они страдали  
283 тяжелыми инфекциями в раннем детском возрасте) [14]. Данные о  
284 популяционной частоте гетерозиготного носительства также крайне  
285 немногочисленны: в исландской когорте здоровых доноров было выявлено  
286 15 гетерозигот из 483 обследованных (частота составила 1.5 %).

287

288 *Маннозо-связывающие лектин-ассоциированные сериновые протеазы*  
289 *(MASP)*

290

291 Помимо MBL и фиколинов, одними из ключевых участников  
292 лектинового пути активации комплемента является семейство маннозо-  
293 связывающих лектин-ассоциированных сериновых протеаз (MASP). MBL-  
294 ассоциированные сериновые протеазы действуют как активаторы  
295 лектинового пути при связывании MBL, фиколинов и CL-K1 с углеводами  
296 или ацетильными группами на поверхности патогенов или измененных  
297 собственных тканях [76]. В семействе MASP были идентифицированы три  
298 протеазы (MASP-1, MASP-2, MASP-3) и два родственных неферментативных  
299 белка, MAp19 (sMAP) и MAp44 (MAP-1). MASP-1, и MASP-2 играют  
300 решающую роль в активации лектинового пути. Недавние исследования  
301 показали, что MASP-1 может автоматически активироваться и приводить к  
302 активации MASP-2 [30, 40]. MASP-2 также может автоматически  
303 активироваться, но в физиологических условиях именно MASP-1 является  
304 основным активатором MASP-2 [54]. MASP-2 - это протеаза, которая  
305 расщепляет факторы комплемента C2 и C4, что приводит к активации  
306 каскада комплемента с образованием медиаторов воспаления (C3a и C5a),  
307 сборке комплекса мембранной атаки (MAC) и опсонизации [30, 40, 87]. С  
308 другой стороны, MASP-3, по-видимому, ослабляет активность лектинового  
309 пути из-за конкуренции за сайты связывания MASP на распознающих  
310 молекулах [29]. Кроме того, MASP-3 преимущественно образует комплекс с  
311 фиколином-3 и, как полагают, оказывает ингибирующее действие на  
312 активацию комплемента, опосредованную фиколином-3 [81]. Уровни MASP  
313 (MASP-1, MASP-2 и MASP-3) были показаны как предикторы инфекции и  
314 длительной зависимости от интенсивной терапии у детей в критическом  
315 состоянии [46]. Наиболее изученной среди специфических ферментов,  
316 способных активировать как MBL, так и фиколины, является протеаза 2 типа –  
317 MASP-2. В результате анализа уровня MASP-2 в плазме у людей из  
318 различных этнических групп показано, что самым низким уровень был у  
319 африканцев, за которыми следовали китайцы из Гонконга, индейцы и

320 датчане европеоидной расы [92]. Уровни MASP-2 в сыворотке колеблются от  
321 125 до 1150 нг / мл, в среднем 416 нг / мл [78].

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

342 Полиморфный ген *MASP2* расположен на хромосоме 1p36.23-31, имеет  
343 12 экзонов и кодирует два белка, MASP-2 и MAp19. Наиболее значимой  
344 мутацией *MASP2* является rs72550870 (p.D120G), она приводит к замене  
345 аспарагиновой кислоты на глицин, вследствие чего белок теряет способность  
346 активировать комплемент из-за невозможности образовывать комплексы с  
347 лектинами, в частности с MBL и фиколинами. Врожденный дефицит MASP-2  
348 обусловлен мутацией rs72550870 в гомозиготном состоянии (GG),



349 характеризуется полным отсутствием сывороточной активности протеазы и  
350 приводит к нарушению связывания с MBL и с фиколинами [84, 94]. Всего  
351 тринадцать случаев гомозиготного носительства GG rs72550870 было  
352 описано в литературе с момента выявления первого случая,  
353 зарегистрированного в 2003 году [84]. Клинические проявления  
354 снижения/отсутствия активности MASP-2 могут варьировать от полного  
355 здоровья до тяжелых инфекций и предрасположенности к онкологическим  
356 заболеваниям [14]. После того, как появились данные о трех здоровых  
357 взрослых с дефицитом MASP-2, гомозиготных по GG в *MASP2* [36, 73],  
358 клиническая пенетрантность этого дефицита стала сомнительной. Таким  
359 образом, ассоциация дефицита MASP-2 (GG rs72550870) с клиническими  
360 проявлениями в настоящее время является неопределенной. Вероятно, что в  
361 ЛП участвуют неидентифицированные молекулы и функции, которые могут  
362 объяснить, почему дефицит MASP-2 относительно часто встречается у  
363 практически здоровых людей [14].

364 Было высказано предположение, что лектиновый путь активации  
365 системы комплемента необязателен или даже избыточен (например, при  
366 тяжелом течении COVID) для формирования иммунного ответа у  
367 большинства здоровых лиц, а его дефицит клинически значим только в  
368 определенных ситуациях, например, у недоношенных новорожденных. С  
369 другой стороны, показана ассоциация полиморфизмов *MASP2* с  
370 восприимчивостью к лепре [18], малярии [43], болезни Шагаса [17],  
371 бактериальным инфекциям [28] и гепатиту С [97]. Уровни MASP-2 также  
372 были связаны с рядом системных заболеваний, включая шизофрению [66],  
373 септический шок [25], острый лимфобластный лейкоз, неходжкинскую  
374 лимфому, опухоли центральной нервной системы [35], колоректальный рак  
375 [101, 102]. Эти исследования доказывают возрастающую важную  
376 биологическую роль MASPs в заболеваниях человека.

377

378 *Этнические особенности распределения полиморфизмов генов компонентов*  
379 *лектинового пути активации комплемента*

380

381       Распределение частот гаплотипов гена *MBL* имеет крайне выраженные  
382 популяционные различия [17, 60]. Так, частота встречаемости гаплотипа  
383 *НУРА*, ассоциированного с высокой концентрацией *MBL*, варьирует от 6–8 %  
384 в африканских популяциях – Мозамбик, Кения [60, 61], до 64–81 % в  
385 северных коренных популяциях – североамериканские индейцы и инуиты  
386 [13, 38, 70]. Европеиды в этой градации занимают промежуточное  
387 положение с 27–30 % частотой гаплотипа *НУРА* [11, 80, 83]. В связи с  
388 выраженным неравновесным сцеплением все описанные выше мутации  
389 могут комбинироваться в ограниченное число гаплотипов из 64 возможных  
390 (*НУРА*, *LXPA*, *LYQA*, *LYPA*, *НУPD*, *LYPB*, *LYPD* и *LYQC*) [60, 85]. Важно  
391 понимать, что оценка риска связи генотипов и гаплотипов с  
392 восприимчивостью к заболеваниям в значительной мере может зависеть от  
393 этнического и возрастного состава исследованных популяций [10, 22].

394       Результаты исследований, проведенных в НИИ медицинских проблем  
395 Севера, г. Красноярск [91], показывают, что частота высоко-  
396 продуцирующего гаплотипа *НУРА* гена *MBL2* составляет 35.4% у русских  
397 новорожденных Восточной Сибири, что соответствует частотам Европейских  
398 популяций (Голландии – 27%, Дании – 30%, Чехии – 33%, а также  
399 европеоидов Бразилии (28-34%). В то же время у новорожденных  
400 Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края частота  
401 гаплотипа *НУРА* была статистически значимо выше, чем у русских и  
402 составила 64% для ненцев и 56% для долган-нганасан, что близко к  
403 значениям частот распространения выявленных для Эскимосов (81%) и  
404 Северо-Американских индейцев (64%). Данные о частотах генотипов и  
405 гаплотипов гена *MBL2* среди коренных народностей российских  
406 Арктических территорий в указанном исследовании были получены впервые.

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

420 В аборигенных популяциях как ненцев, так и долган-нганасан  
421 Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края обнаружено  
422 снижение распространенности генотипа полиморфизма *FCN2* rs7851696,  
423 связанного с низкой связывающей способностью L-фиколина к углеводам, по  
424 сравнению с европеоидами Восточной Сибири. Результаты этого  
425 исследования показали, что ненецкая популяция обладает рядом важных  
426 особенностей по сравнению с долганами-нганасанами: более низкая  
427 распространенность аллеля Т для полиморфизма rs17549193 и более высокая  
428 распространенность аллеля Т для полиморфизма rs7851696 *FCN2* [82]. Мы  
429 полагаем, что этот генотип является генетическим маркером высокой  
430 функциональной способности L-фиколина в ненецкой популяции. Иными  
431 словами, была показана большая частота распространенности генотипов,  
432 ассоциированных с высокой активностью L-фиколина, в Арктических  
433 популяциях ненцев и долган-нганасан, в сравнении с европеоидами  
434 Восточной Сибири [82]. Таким образом, популяции коренных народов  
435 Арктики генетически характеризуются большей активностью как минимум

436 двух различающихся компонентов лектинового пути активации комплемента  
437 – MBL и L-фиколина.

438 Как указывалось выше, данные о популяционной частоте полиморфных  
439 вариантов rs28357092 гена *FCN3* немногочисленны: ориентировочная  
440 частота гетерозиготного носительства среди европеоидов может составить  
441 1.5% [14]. Значительно больше данных о популяционных частотах  
442 полиморфизмов rs72550870 гена *MASP-2*. В датской когорте частота редкого  
443 аллеля G составила 3.9% [95], такая же частота выявлена в исландской  
444 выборке взрослых доноров [14]. Интересно, что аллель G вообще не был  
445 выявлен в популяциях китайцев Гонконга, африканских замбийцев и  
446 коренных американцев Бразилии [95].

447 Группа ученых из Исландии опубликовали данные результатов  
448 исследования частоты распределения вариантов *FCN2* + 6424, *FCN3* +  
449 1637delC и rs72550870 *MASP2* у MBL-дефицитных здоровых лиц,  
450 предполагая, что отсутствие MBL может быть компенсировано другими  
451 паттерн-распознающими белками. Было высказано предположение, что  
452 варианты *FCN2* + 6424 и *FCN3* + 1637delC, которые вызывают зависимое от  
453 гена снижение уровней фиколина-2 и фиколина-3, соответственно, могут  
454 быть редкими у лиц с дефицитом MBL из-за процесса компенсации внутри  
455 лектинового пути [14]. Авторы продемонстрировали, что существует  
456 благоприятный между концентрацией MBL и фиколина-2 в сыворотке для  
457 хозяина, который поддерживается на протяжении всей эволюции, что  
458 контролируется генетическими вариантами.

459 Данные частот распределения полиморфизмов генов *MBL2*, *FCN2*,  
460 *FCN3* и *MASP2* в российских популяциях и патогенетической роли  
461 компонентов лектинового пути компонента крайне немногочисленны.  
462 Российские ученые [1] изучили распространенность одного полиморфизма  
463 +230G/A гена *MBL* у жителей Санкт-Петербурга: гомозиготы по мутантному  
464 аллелю А составили 30 (25%) и 5 (4%), соответственно. Авторы делают

465 вывод что, “учитывая частую встречаемость мутации гена *MBL*, являющейся  
466 причиной первичного иммунодефицита, в популяции Санкт-Петербурга,  
467 необходим скрининг пациентов с рецидивирующими инфекциями”. Ряд  
468 исследований российских авторов был посвящен клинико-генетическим  
469 сопоставлениям мутаций в гене *MBL* с риском сердечно-сосудистых  
470 заболеваний, преэклампсии, особенностями клинической картины  
471 муковисцидоза и прогрессирования ВИЧ-инфекции. Ранее было высказано  
472 предположение, что изолированные Арктические популяции Таймырского  
473 Долгано-Ненецкого района Красноярского края исторически позже  
474 столкнулись с инфекциями и, вследствие этого, сохранили сформированную  
475 на ранних этапах эволюции человека высокую активность лектинового пути  
476 активации комплемента [90].

477 Согласно анализу доступных нам литературных данных, в настоящее  
478 время популяционные частоты мутаций, ассоциированных с врожденными  
479 дефицитами протеинов лектинового пути активации системы комплемента в  
480 российских популяциях и в популяциях коренных народностей не изучены.  
481 Актуальность получения таких данных для Российских арктических  
482 популяций значительно возрастает, учитывая накапливающиеся  
483 доказательства важной роли компонентов лектинового пути активации  
484 комплемента (в том числе *MBL*, *MASP-2*) в отношении вирусных инфекций,  
485 в том числе вызываемых новыми коронавирусными инфекциями – SARS и  
486 COVID-19 [47, 64].

487 Результаты вышеупомянутых исследований лежат в основе гипотезы,  
488 предполагающей, что эволюция человека продвигалась в направлении  
489 накопления генотипов с низкой активностью лектинового пути активации  
490 комплемента, вследствие широкого распространения некоторых  
491 внутриклеточных инфекций, таких как туберкулез и лепра, при которых  
492 низкая активность *MBL* и L-фиколина может оказывать протективный  
493 эффект [17, 32, 98]. Мы полагаем, что происходит селективное

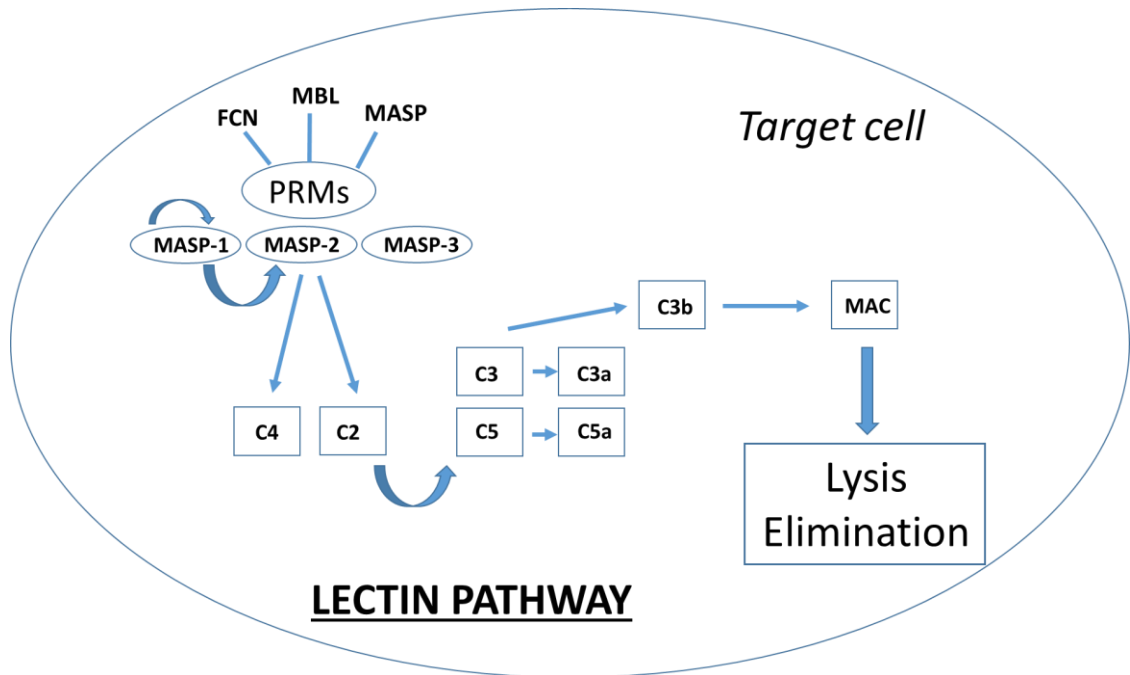
494 популяционное давление в отношении лектинового пути активации  
495 комплемента, как общего патофизиологического механизма,  
496 опосредованного генами лектинов, и, вероятно, ассоциированного с  
497 предрасположенностью к некоторым инфекциям.

498         Заключая настоящий обзор необходимо отметить, что к настоящему  
499 времени остается значительное число нерешенных вопросов в отношении  
500 истинной роли протеинов лектинового пути активации комплемента в  
501 патогенезе конкретных заболеваний. Во многом такая ситуация складывается  
502 из-за патогенетического дуализма лектинового пути активации комплемента.  
503 С одной стороны, его высокая функциональная активность способствует  
504 элиминации многих бактериальных и вирусных патогенов, что является  
505 необходимым компонентом противоинфекционной защиты, особенно, в  
506 раннем детском возрасте. С другой стороны, избыточная активность  
507 протеинов лектинового пути может способствовать инфекциям, вызванными  
508 внутриклеточными бактериями, а также являться предрасполагающим  
509 фактором более агрессивного течения некоторых вирусных инфекций,  
510 например, SARS-CoV-2. Авторы надеются, что представленная  
511 систематизация современных данных о функции, полиморфизм генов и  
512 участии в патогенезе заболеваний протеинов лектинового пути активации  
513 комплемента вызовет интерес у широкого круга иммунологов, генетиков и  
514 клиницистов и будет способствовать дальнейшему прогрессу в этой области  
515 исследований.

**РИСУНКИ**

**Рисунок 1.** Схема лектинового пути активации системы комплемента.

**Figure 1.** A scheme depicting lectin pathway of the complement system activation.



## 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@vandcx.ru
5. Терещенко С.Ю., д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей.

Название статьи: Протеины лектинового пути активации системы комплемента: иммунобиологические функции, генетика и участие в патогенезе заболеваний человека

Proteins of the lectin pathway of the complement system activation: immunobiological functions, genetics and participation in the pathogenesis of human diseases

Количество страниц текста - 17; количество рисунков - 1.

Статья предназначена для раздела журнала - обзор литературы.

Дата отправления работы: 28 июля 2021 г.



## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

Протеины лектинового пути активации системы комплемента:  
иммунобиологические функции, генетика и участие в патогенезе  
заболеваний человека

Proteins of the lectin pathway of the complement system activation:  
immunobiological functions, genetics and participation in the pathogenesis of  
human diseases

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.

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

Белки лектинового пути  
Proteins of the lectin pathway

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

Key words: compliment; lectins; MBL; FCN; MASP; polymorphism; ethnic  
differences.

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.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., Krasil'shchikova 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.	<a href="http://www.medline.ru/public/pdf/7_035.pdf">http://www.medline.ru/public/pdf/7_035.pdf</a>
2	Aittoniemi J., Baer M., Soppi E., Vesikari T., Miettinen A. Mannan-binding lectin deficiency and concomitant immunodefects. Arch Dis		doi: 10.1136/adc.78.3.245

	Child., 1998, vol. 78, pp. 245–248.		
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.		doi: 10.1177/002215549904700607

	777–786.		
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. <i>Front Immunol.</i> , 2021, vol. 12, pp. 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., Giriya U.V., Wallis R., Kadioglu A., Stover C.M., Andrew P.W., Schwaeble W.J. The lectin pathway of complement		doi: 10.1371/journal.ppat.1002793

	activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. PLoS Pathog., 2012, vol. 8, no. 7: e1002793.		
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-		doi: 10.1371/journal.pone.0050585

	<p>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. PLoSOne, 2012, vol. 7, no. 11:e50585.</p>		
9	<p>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.</p>		<p>doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068848</p>
10	<p>Areeshi M.Y., Mandal R.K., Akhter N., Dar S.A., Jawed A.,</p>		<p>doi: 10.1038/srep35728</p>

	<p>Wahid M., Mahto H., Panda A.K., Lohani M., Haque S. A meta-analysis of MBL2 polymorphisms and tuberculosis risk. <i>Sci. Rep.</i>, 2016, vol. 6: 35728.</p>		
11	<p>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. <i>Hum. Genet.</i>, 2005, vol. 118, no. 3-4, pp. 404-415</p>		<p>doi: 10.1007/s00439-005-0053-5</p>

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. <i>Genes Immun.</i> , 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. <i>Circulation</i> , 2004, vol. 109, no.		doi: 10.1161/01.CIR.0000109757.95461.10



	4, pp. 471-475.		
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	Bohlon S.S., Fraser D.A., Tenner A.J. Complement		doi.org/10.1016/j.molimm.2006.06.021

	proteins C1q and MBL are pattern recognition molecules that signal immediate and long-term protective immune functions. <i>Mol Immunol.</i> , 2007, vol. 44, pp. 33–43.		
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. <i>Hum. Immunol.</i> , 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		doi: 10.1371/journal.pone.0069054

	association with low MASP-2 levels generated by MASP2 haplotypes and polymorphisms flanking MAp19 exon 5. PLoSOne, 2013, vol. 8, no. 7: e69054.		
19	Boldt A.B., Luty A., Grobusch M.P., Dietz K., Dzeing A., Kombila M., Kremsner 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.,		doi: 10.1186/1471-2156-11-38

	<p>Kremsner P.G., Petzl-Erler M.L., Kun J.F. Phylogenetic nomenclature and evolution of mannose-binding lectin (MBL2) haplotypes. BMC Genet., 2010, vol. 11, pp. 38.</p>		
21	<p>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:</p>		<p>doi: 10.1007/s10875-020-00754-1</p>

	Deficiencies, Diagnosis, and Management. J Clin Immunol., 2020, vol. 40, no. 4, pp. 576-591.		
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 I-ficolin concentration in children with recurrent infections are		doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03471.x

	associated with single nucleotide polymorphisms in the FCN2 gene. Clinical and Experimental Immunology, 2007, vol. 150, pp. 99-104.		
24	Charchafliéh 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
25	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		doi: 10.1016/S2213-2600(13)70001-8

	bronchiectasis: a prospective study. <i>Lancet Respir. Med.</i> , 2013, vol. 1, no. 3, pp. 224-232.		
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. <i>Transpl. Immunol.</i> , 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. <i>J Exp Med.</i> , 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. <i>Hepatology</i> , 2010, vol. 52, pp. 1100–1110.		doi: 10.1002/hep.23782
29	Degn S.E., Jensen L., Gál P., Dobó J., Holmvad S.H., Jensenius J.C., et al. Biological		doi: 10.1016/j.jim.2010.07.006



	variations of MASP-3 and MAp44, two splice products of the MASP1 gene involved in regulation of the complement system. J Immunol Methods, 2010, vol. 361, pp. 37–50.		
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., Eddie Ip W.K., 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		doi: 10.1111/cei.12241

	of MBL2 polymorphisms, what is it? Clin. Exp. Immunol., 2014, vol. 176, no. 2, pp. 165-171.		
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		doi: 10.1084/jem.167.3.1034

	sequence homology with other vertebrate lectins. <i>J ExpMed.</i> , 1988, vol. 167, pp. 1034–1046.		
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. <i>Swiss Med Wkly.</i> , 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.,		doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.037

	Rodriguez-Gallego C. Mannose-binding lectin and mannose-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.		
37	Garred P., Honore C., Ma Y.J., Munthe-Fog L., Hummelshoj 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.,		doi: 10.1093/clinchem/45.8.1283

	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.		
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., Kékesi K.A. Monospecific inhibitors show that both mannan-binding		doi: 10.1074/jbc.M112.354332

	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.		
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 U S A, 2012, vol. 109, pp. 10498–10503.		<a href="https://doi.org/10.1073/pnas.1202588109">doi.org/10.1073/pnas.1202588109</a>

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, pp. 61.		doi: 10.1186/1475-2875-11-61



44	Hummelshoj 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	Hummelshoj 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.,		doi: 10.1038/pr.2013.180

	Thiel S., den Berghe G.V. Lectin pathway of complement activation and relation with clinical complications in critically ill children. <i>Pediatr Res.</i> , 2014, vol. 75, pp. 99–108.		
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. <i>J Infect Dis.</i> , 2005, vol. 191, no. 10, pp.		doi: 10.1086/429631

	1697-1704.		
48	Jack D., Turner M. Anti-microbial activities of mannose-binding lectin. <i>Biochem Soc Trans.</i> , 2003, vol. 31, pp. 753–757.		doi: 10.1042/bst0310753
49	Jensen PH., Laursen I., Matthiesen F., Højrup P. Post translational modifications in human plasma MBL and human recombinant MBL. <i>Biochim Biophys Acta.</i> , 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		doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02644.x

	serine proteases alters lipopolysaccharide-mediated cytokine/chemokine secretion from human endothelial cells. Immunology, 2007, vol. 122, pp. 335–342.		
51	Kilpatrick D. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. Transfusion Medicine, 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.org/10.1155/2012/138797
53	Kilpatrick D.C., St Swierzko A., Matsushita M., Domzalska-		doi: 10.1016/j.humimm.2013.04.011

	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.		
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.,		doi.org/10.1006/expr.2000.4539

	<p>Kun J.F. Schistosoma mansoni: adhesion of mannan-binding lectin to surface glycoproteins of cercariae and adult worms. <i>Exp Parasitol.</i>, 2000, vol. 95, pp. 231–239.</p>		
56	<p>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. <i>Parasitol Res.</i>, 2002, vol. 88, pp. 113–117.</p>		<p>doi: 10.1007/s00436-001-0518-y</p>
57	<p>Lipscombe R.J., Sumiya M., Summerfield J.A., Turner M.W. Distinct physicochemical</p>		<p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383797/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383797/</a></p>

	characteristics of human mannose 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 mannose-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		doi: 10.1007/BF00163962

	<p>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.</p>		
60	<p>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.</p>		<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7673719/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7673719/</a></p>
61	<p>Madsen H.O., Satz M.L., Høgh B., Svejgaard A., Garred P. Different molecular events</p>		<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743385/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743385/</a></p>



	result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from southeast Africa and South America. <i>J. Immunol.</i> , 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. <i>Lancet</i> , 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		doi: 10.1177/1074248420958973

	and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. J Cardiovasc Pharmacol Ther., 2021, vol. 26, no. 1, pp. 12-24.		
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. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> , 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		doi: 10.1074/jbc.271.5.2448

	domains that functions as an opsonin. <i>J Biol Chem.</i> , 1996, vol. 271, pp. 2448–2454.		
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 schizophrenia. <i>Neurosci Lett.</i> , 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 pathogen, <i>Hafnia alvei</i> . <i>Immunobiology</i> , 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 I., 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., Sundaravadivel P., Tong H.V., Meyer C.G., Jalli R.D., Velavan T.P., Thangaraj K. Association of Ficolin-2 Serum Levels		doi: 10.1371/journal.pone.0125940

	and FCN2 Genetic Variants with Indian Visceral Leishmaniasis. PloS One, 2015, vol. 10, no. 5: e0125940.		
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., Hummelshoj 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.		doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01915.x

	Scand J Immunol., 2007, vol. 65, pp. 383–392.		
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		doi: 10.1016/j.imbio.2020.152001

	M.C., Frigeni M., Borleri G., Salvi A., Landi F., Pavoni C., Sonzogni A., Gianatti A., Binda F., Fagiuoli 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, pp. 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.,		doi: 10.1038/ni.1923

	Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. <i>Nat Immunol.</i> , 2010, vol. 11, pp. 785–797.		
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. <i>Clin Exp Immunol.</i> , 2009, vol. 155, no. 3, pp. 433–440.		doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03844.x
78	Sallenbach S., Thiel S., Aebi C.,		doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01104.x



	<p>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). <i>Pediatr Allergy Immunol.</i>, 2011, vol. 22, pp. 424–430.</p>		
79	<p>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</p>		<p>doi: 10.1084/jem.170.4.1175</p>

	pulmonary surfactant gene and localization to chromosome 10. J Exp Med., 1989, vol. 170, pp. 1175–1189.		
80	Skalnikova H., Freiburger 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., Hummelshoj 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		doi: 10.1074/jbc.M109.065805

	skeletal muscle tissues and inhibits complement activation. J Biol Chem., 2010, vol. 285, pp. 8234–8243.		
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		doi: 10.1016/s0022-1759(00)00198-8

	reaction with sequence-specific primers. J Immunol Methods, 2000, vol. 241, pp. 33–42.		
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		doi: 10.1002/art.1780391214

	erythematosus. Arthritis Rheumatol., 1996, vol. 39, no. 12, pp. 2046-2051.		
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		doi: 10.4049/jimmunol.180.9.6132

	complement pathway. J Immunol., 2008, vol. 180, pp. 6132–6138.		
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		doi: 10.1159/000228159

	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.		
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,		doi: 10.1016/j.molimm.2007.06.005

	ficolins and associated proteins. Mol Immunol., 2007, vol. 44, pp. 3875–3888.		
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,		doi: 10.4049/jimmunol.0802053



	and enzymatic activity. J. Immunol., 2009, vol. 182, pp. 2939–2947.		
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		doi: 10.1002/jcla.10055

	Anal., 2002, vol. 16, pp. 304–307.		
97	Tulio S., Faucz F.R., Werneck R.I., Olandoski M., Alexandre R.B., Boldt A.B., Pedroso 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		doi.org/10.1093/hmg/ddl193

	high worldwide prevalence of MBL2 deficiency alleles. Hum. Mol. Genet., 2006, vol. 15, no. 17, pp. 2650-2658.		
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		doi: 10.1016/j.humimm.2008.05.005

	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.		
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-		doi: 10.1186/s40249-020-00664-9

binding lectin 2 gene polymorphisms and their association with tuberculosis in a Chinese population. Infect. Dis. Poverty, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 46.		
---	--	--