

Генетический полиморфизм фиколина-2 в арктических популяциях

К.В. Афоничева, Э.В. Каспаров, И.В. Марченко, М.В. Смольникова ✉

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить распространенность полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена фиколина-2 *FCN2* среди ненцев, долган-нганасан и славян с помощью молекулярно-генетического исследования однонуклеотидных полиморфизмов.

Дизайн. Сравнительное популяционно-генетическое исследование.

Материалы и методы. Обследованы новорожденные Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края — ненцы (n = 261) и долганы-нганасаны (n = 104) — и дети-славяне г. Красноярска 8–18 лет с бронхиальной астмой разной степени тяжести и без нее. Проведена экстракция ДНК из венозной крови и сухих пятен крови. Генотипирование полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2* было произведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Минорный аллель полиморфизма rs17549193 гена *FCN2* у ненцев встречается значительно реже, чем у славян группы контроля и больных астмой, — 19,9% против 28,8% (p < 0,001) и 27,5% (p = 0,002). Распространенность аллельного варианта Т полиморфного локуса rs7851696 *FCN2* у ненцев и долган-нганасан также меньше, чем у славян с астмой и без нее, — 7,3 и 3,8% против 14,6 и 12,6% (p < 0,05).

Заключение. В связи с тем, что большинство заболеваний человека обладают генетической детерминированностью, актуальным является изучение характерных особенностей в отдельных популяциях для составления рекомендаций организациям здравоохранения. Понимание роли и функций фиколина-2 как одного из протеинов лектинового пути активации системы комплемента имеет большое значение для разработки новых методов профилактики заболеваний и оценки функционирования иммунной защиты.

Ключевые слова: фиколин-2, *FCN2*, ненцы, долганы, популяции, астма.

Для цитирования: Афоничева К.В., Каспаров Э.В., Марченко И.В., Смольникова М.В. Генетический полиморфизм фиколина-2 в арктических популяциях. Доктор.Ру. 2024;23(6):52–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-52-57

Genetic Polymorphism of Ficolin-2 in Arctic Populations

K.V. Afonicheva, E.V. Kasparov, I.V. Marchenko, M.V. Smolnikova ✉

Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, separate division “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”; 3-g Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Aim. To study the prevalence of polymorphisms rs17549193 and rs7851696 of the ficolin-2 gene *FCN2* among the Nenets, Dolgan-Ngasan and Slavic populations using a molecular genetic study of single nucleotide polymorphisms.

Design. Comparative population-genetic research.

Materials and methods. Newborn infants of the Taimyr Dolgan-Nenets district of the Krasnoyarsk Territory — Nenets (n = 261) and Dolgan-Ngasan (n = 104) — and Slavic children of Krasnoyarsk aged 8–18 years with and without bronchial asthma of varying severity were examined. DNA extraction from venous blood and dry blood stains was performed. The genotyping of polymorphisms rs17549193 and rs7851696 of the *FCN2* gene was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. The minor allele of the polymorphism rs17549193 *FCN2* in Nenets is significantly less than in Slavs of control group and with asthma — 19.9% vs. 28.8% (p < 0.001) and 27.5% (p = 0.002). The prevalence of the T allelic variant rs7851696 *FCN2* in the Nenets and Dolgan-Ngasans is also lower than in the Slavs with and without asthma — 7.3 and 3.8% vs. 14.6 and 12.6% (p < 0.05).

Conclusion. Due to the fact that most human diseases are genetic determinism, it is relevant to study the characteristic features in individual populations to draw up recommendations to healthcare organizations. Understanding the role and functions of ficolin-2 as one of the proteins of the lectin pathway of activation of the complement system is of great importance for the development of new methods of disease prevention and evaluation of the functioning of immune protection.

Keywords: ficolin-2, *FCN2*, Nenets, Dolgans, populations, asthma.

For citation: Afonicheva K.V., Kasparov E.V., Marchenko I.V., Smolnikova M.V. Genetic polymorphism of ficolin-2 in Arctic populations. Doctor.Ru. 2024;23(6):52–57. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-52-57

ВВЕДЕНИЕ

Арктика привлекает внимание ученых, политиков и общественности всего мира, поскольку она имеет уникальные климатогеографические условия и стратегическое значение.

Изучение арктических территорий и населения Арктики крайне важно в связи с современным изменением климата, так как данный регион считается одним из самых уязвимых в мире¹. Изменение климата приводит к таянию ледников,

✉ Смольникова Марина Викторовна / Smolnikova, M.V. — E-mail: smarinv@yandex.ru

¹ Постановление Правительства РФ от 30 марта 2021 г. N 484 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Социально-экономическое развитие Арктической зоны Российской Федерации”».

оттаиванию вечной мерзлоты и смене экосистем, что создает условия для распространения бактерий, потенциально опасных для человека [1, 2].

Ввиду географического положения арктические популяции сталкиваются с проблемами, связанными с отсутствием или недостаточным доступом к медицинской помощи, чистой воде и свежим продуктам, богатым витаминами, поэтому у них повышен риск различных заболеваний [3]. Результаты исследований показывают, что у детей и подростков северных регионов одними из самых распространенных хронических болезней являются аллергические, а заболевания бронхолегочной системы остаются одной из основных проблем здоровья среди арктических популяций [4].

Согласно проведенному анализу показателей заболеваемости гриппом, в среднем взрослые чаще болеют гриппом именно на территории Арктической зоны, чем на других территориях РФ [5]. В связи с этим изучение распространенности заболеваний в арктических популяциях необходимо для разработки эффективных стратегий профилактики, диагностики и лечения, а также для улучшения условий жизни в регионе. Только комплексный подход к проблеме сможет сохранить здоровье населения Арктики, как коренного, так и пришлого, и обеспечить устойчивое развитие региона.

Работы в рамках Программы арктических исследований Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) показывают, что коренное население Арктики имеет адаптивные механизмы иммунитета, развившиеся в ответ на постоянное воздействие неблагоприятных условий среды [6, 7]. Среди них могут быть улучшенная реакция на инфекции, более эффективное функционирование иммунной системы и повышенная устойчивость к некоторым заболеваниям. Так, у проживающих в Арктике женщин наблюдается гиперактивация цитотоксических Т-лимфоцитов при значительном дефиците Т-хелперов и В-активированных клеток [8].

Важную роль в защите организма от чужеродных и токсических агентов играет система комплемента (СК). СК — компонент иммунной системы, она состоит из протеинов, в том числе лектинов, участвующих в различных иммунных реакциях, таких как фагоцитоз, воспаление, цитолиз и опсонизация [9]. Лектиновый путь включает взаимодействие лектинов (протеинов, способных связываться с углеводами) с микроорганизмами или поврежденными клетками, что приводит к иницированию каскада реакций, в результате которых активируются защитные функции СК.

Участниками лектинового пути являются маннозосвязывающий лектин (MBL), фиколины (Н, L и М), коллектины (K1 и L1), MBL-ассоциированные сериновые протеазы 2 и 3 (MASP-2, 3), которые на поверхности микроорганизмов избирательно распознают углеводы и обратимо с ними связываются [9, 10].

Согласованная работа участников лектинового пути активации СК необходима для нормального функционирования иммунной системы, в том числе для предотвращения развития заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Фиколин-2 (L-фиколин) обладает антимикробной активностью. Он способен связываться с микроорганизмами путем воздействия на многие лиганды (липотейхоевые кислоты, полисахариды, 1,3-β-глюканы, ДНК и эластин) через четыре сайта связывания в своем домене FBG (fibrinogen-like domain) [11]. Показано, что фиколин-2 играет существенную роль в защите от вирусов и инфекций дыхательных путей. В частности, он может связываться с вирусами гриппа

и респираторно-синцитиальным вирусом и способствовать их элиминации [12]. Фиколин-2 участвует в защите от бактериальных инфекций дыхательных путей, таких как пневмококковая инфекция, за счет связывания с бактериями и стимулирования иммунной системы для борьбы с ними. Доказано, что L-фиколин способен связываться с компонентами поверхности мембран *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* [13, 14].

Ген фиколина-2 *FCN2* полиморфен, различные варианты аллелей могут влиять на уровень и функцию белка [15]. Существует несколько известных полиморфизмов гена *FCN2*, некоторые из которых ассоциированы с различными заболеваниями. Один из наиболее хорошо изученных полиморфизмов гена *FCN2* rs17549193 связан с уровнем экспрессии гена и уровнем белка фиколина-2 в плазме крови.

Некоторые исследователи ассоциируют этот полиморфизм с повышенным риском инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19, а также с аутоиммунными болезнями и иными патологиями [16].

Другой однонуклеотидный полиморфизм *FCN2* (rs17514136) связан с риском инфекционных заболеваний у детей, таких как шистосомоз, лейшманиоз, гепатит В, а также с развитием системной красной волчанки и бронхиальной астмы (БА) [17]. Полиморфизм rs3124952 гена *FCN2* ассоциируется с риском туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией [18].

В зависимости от этнической принадлежности варьирует частота минорного аллеля полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2* [17, 19]. Исследования в области взаимосвязи полиморфизмов гена *FCN2* в различных этнических группах и способности организма обеспечивать защиту от инфекций, их тяжелого течения и осложнений позволяют разработать новые стратегии профилактики и лечения заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Цель данного исследования — изучение распространенности полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2* среди ненцев, долган-нганасан и популяции славян.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы новорожденные Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края. Они были разделены на две группы согласно этнической принадлежности: ненцы (n = 261) и долганы-нганасаны (n = 104). Проведено также обследование детей-славян Красноярского края в возрасте от 8 до 18 лет, больных БА разной степени тяжести: легкой астмой (интермиттирующей и легкой персистирующей, n = 146) и тяжелой БА (средней тяжести и тяжелой персистирующей, n = 254). Группу контроля составляли дети-славяне г. Красноярска (n = 229) без патологий бронхолегочной системы.

Степень тяжести БА определена с помощью анкетирования по системе Global Initiative for Asthma.

Экстракция ДНК из венозной крови и сухих пятен крови выполнена с использованием набора реагентов DIALOM DNA Prep 100 (ООО «Изоген», Москва). Концентрацию ДНК измеряли на флуориметре Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Средняя концентрация ДНК составляла 45,5 нг/мл.

Генотипирование полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2* произведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров, флуоресцентно-меченых зондов TagMan (ООО «ДНК-синтез», Россия) и прибора Rotor-Gene Q 6plex (QIAGEN, Германия).

Частоту анализируемых признаков выражали в абсолютных и относительных значениях. Соответствие частот генотипов равновесию Харди — Вайнберга проверено с использованием критерия χ^2 . Частоты аллелей и генотипов в группах сравнивали с помощью онлайн-калькулятора Gen-Expert (<http://84.201.145.131/index.php>). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (№ 9 от 8.09.2014). Получено письменное информированное согласие на проведение исследования от родителей участников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 приведена частота аллелей гена *FCN2* у детей-славян группы контроля (г. Красноярск) и в популяции европеоидов, по данным ресурса Ensembl². Данные свидетельствуют о соответствии полученных в исследовании частот аллелей у славян таковым в европеоидных популяциях мира. Это говорит о том, что при отборе корректно определена раса детей-славян (европеоидная), а также о гомогенности генетической структуры славянских групп нашего исследования.

При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17549193 гена *FCN2* в разных популяциях выявлены статистически значимые различия между ненцами и славянами. Показано, что распространенность гомозиготного генотипа CC среди ненцев выше, чем в популяции здоровых детей-славян и больных БА (65,1% против 49,3 и 53,0%, $p < 0,05$) (табл. 2). Эта тенденция сохраняется и при сравнении ненцев с группами больных БА легкой и тяжелой степени (65,1% против 52,8 и 53,1% соответственно, $p < 0,05$).

Гетерозиготный генотип CT полиморфизма rs17549193 гена *FCN2* в популяции ненцев встречается реже, чем у славян с БА и без нее (29,9% против 38,8 и 43,7% соответственно, $p < 0,05$). Аллельный вариант T данного полиморфизма

чаще имеется у здоровых славян и больных БА, чем у ненцев (28,8 и 27,6% против 19,9%, $p < 0,05$).

При сравнении долган-нганасан с другими группами статистически значимые различия в распространенности генотипов и аллелей данного полиморфизма не выявлены.

Найдены различия в частоте генотипа GG полиморфизма rs7851696 гена *FCN2* — он чаще наблюдается у ненцев и долган-нганасан, чем у славян с БА (86,2 и 92,3% против 77,0% $p < 0,05$). Гетерозиготный генотип GT менее распространен в популяциях ненцев и долган-нганасан, чем в группах славян с БА и без нее (13,0 и 7,7% против 20,8 и 23,1% соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 1. Частота аллелей гена *FCN2* у детей-славян группы контроля (г. Красноярск) и в популяции европеоидов, по данным ресурса Ensembl, n (%)

Table 1. *FCN2* allele frequency in Slavonic children in the control group (Krasnoyarsk) and Caucasian population (according to Ensembl), n (%)

Аллель	Славяне г. Красноярск (n = 229)	Европеоиды (n = 503)
<i>rs17549193</i>		
C	326 (71,2)	729 (72,5)
T*	132 (28,8)	277 (27,5)
<i>rs7851696</i>		
G	391 (85,4)	901 (89,6)
T*	67 (14,6)	105 (10,4)

* Здесь и в таблице 2 — минорный аллель (MAF).

* Here and in table 2: minor allele (MAF).

Таблица 2. Частота генотипов и аллельных вариантов *FCN2* в разных популяциях и у пациентов с разной степенью тяжести бронхиальной астмы (БА), n (%)

Table 2. Frequency of genotypes and *FCN2* allelic variants in various population and in patients with bronchial asthma of various severity, n (%)

Аллель/генотип	Ненцы (n = 261) ₁	Долганы-нганасаны (n = 104) ₂	Славяне, больные БА		Общая группа славян с БА (n = 400) ₅	Группа контроля (славяне) (n = 229) ₆	P
			легкая (n = 146) ₃	тяжелая (n = 254) ₄			
<i>rs17549193</i>							
CC	170 (65,1)	61 (58,7)	77 (52,8)	135 (53,1)	212 (53,0)	113 (49,3)	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,02$ $p_{1-5} = 0,008$ $p_{1-6} < 0,001$
CT	78 (29,9)	36 (34,6)	58 (39,7)	97 (38,2)	155 (38,8)	100 (43,7)	$p_{1-3} = 0,044$ $p_{1-4} = 0,047$ $p_{1-5} = 0,023$ $p_{1-6} = 0,002$
TT	13 (5,0)	7 (6,7)	11 (7,5)	22 (8,7)	33 (8,2)	16 (7,0)	H3
T*	104 (19,9)	50 (24,0)	80 (27,4)	141 (27,8)	221 (27,6)	132 (28,8)	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-5} = 0,002$ $p_{1-6} < 0,001$

² Ensembl — геномный браузер для геномов позвоночных. 2023. URL: <https://www.ensembl.org/index.html> (дата обращения — 06.03.2024).

Аллель/ генотип	Ненцы (n = 261) ₁	Долганы- нганасаны (n = 104) ₂	Славяне, больные БА		Общая группа славян с БА (n = 400) ₅	Группа контроля (славяне) (n = 229) ₆	P
			легкая (n = 146) ₃	тяжелая (n = 254) ₄			
<i>rs7851696</i>							
GG	225 (86,2)	96 (92,3)	111 (76,0)	197 (77,6)	308 (77,0)	169 (73,8)	p ₁₋₃ = 0,010 p ₁₋₄ = 0,011 p ₁₋₅ = 0,004 p ₁₋₆ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,002 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001
GT	34 (13,0)	8 (7,7)	32 (21,9)	51 (20,1)	83 (20,8)	53 (23,1)	p ₁₋₃ = 0,020 p ₁₋₄ = 0,032 p ₁₋₅ = 0,011 p ₁₋₆ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,003 p ₂₋₄ = 0,005 p ₂₋₅ = 0,003 p ₂₋₆ < 0,001
TT	2 (0,8)	0 (0,0)	3 (2,1)	6 (2,3)	9 (2,2)	7 (3,1)	HЗ
T*	38 (7,3)	8 (3,8)	38 (13,0)	63 (12,4)	101 (12,6)	63 (13,8)	p ₁₋₃ = 0,007 p ₁₋₄ = 0,006 p ₁₋₅ = 0,002 p ₁₋₆ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001

Аллель T *rs7851696* чаще встречается в славянской популяции независимо от наличия диагностированной БА. Он найден у 14,6% здоровых славян и у 12,6% больных БА. В популяциях ненцев и долган-нганасан аллель T встречается значительно реже, чем у пациентов с БА (7,3 и 3,8%, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фиколин-2 является одной из основных опсонизирующих молекул респираторного секрета и протеином лектинового пути активации СК. Он взаимодействует с компонентами клеточных мембран микроорганизмов через узнавание уникальных углеводных структур на их поверхности, активирует СК, что приводит к разрушению клеточной мембраны микроорганизма и его уничтожению. Наличие полиморфизмов в гене этого лектина вызывает нарушение его связывающей способности, что может быть ассоциировано с более высокой восприимчивостью к инфекциям и вирусам, а также предрасположенностью к заболеваниям, обусловленным дефектами функционирования иммунной системы.

Ранее показано, что полиморфизм *rs17549193* гена *FCN2* связан с повышенным риском туберкулеза легких. В том же исследовании статистически значимая ассоциация с туберкулезом легких не обнаружена для других полиморфизмов *FCN2* (*rs3124952*, *rs3811140* и *rs3124953*) [15].

Результаты нашего исследования показали большую частоту гомозиготного генотипа CC и гетерозиготного генотипа CT полиморфизма *rs17549193 FCN2* у ненцев, чем в популяциях славян с астмой и без нее. Установлено, что аллель C ассоциируется с высокой связывающей способностью с N-ацетилглюкозаминном муреиновой сети бактерий [20].

Можно предположить, что коренные жители Таймырского Долгано-Ненецкого района более устойчивы к бактериальным инфекциям, а также их тяжелому течению и осложнениям.

Ввиду небольшого количества исследований точный механизм взаимодействия между полиморфизмом *rs17549193* гена *FCN2* и вирусами требует дальнейшего изучения. Например, в исследовании вьетнамских ученых по ассоциациям между полиморфизмами гена *FCN2* и лихорадкой денге выявлено, что полиморфизм *rs3124952* ассоциирован с увеличенным риском ее развития, а полиморфизм *rs17549193* имеет слабую связь с данной лихорадкой [21].

Ранее продемонстрировано, что полиморфизм *rs7851696* в гене *FCN2* (аллель G), как и *rs17549193*, ассоциируется с повышенным риском туберкулеза легких [22]. Кроме того, установлено, что аллель T связан с высоким родством фиколина-2 к углеводным компонентам мембран патогенных микроорганизмов [22]. По результатам нашего исследования, гомозиготный генотип GG *rs7851696* чаще встречается среди представителей арктических популяций, а гомозиготный генотип TT и аллельный вариант T данного полиморфизма — у славян.

Можно предположить, что такое распределение частот генотипов и аллелей обусловлено «защитной» гипотезой [23], согласно которой в связи с изолированностью территории проживания арктических популяций они позднее встретились с возбудителями инфекционных заболеваний [24, 25].

Активно исследуется также значение полиморфизмов гена фиколина-2 в формировании аутоиммунных заболеваний, связанных с нарушением процесса иммунной регуляции. Обнаружено, что низкий уровень фиколина-2 в крови

представляет собой фактор риска системной красной волчанки, а полиморфизмы rs3124952 и rs3124953 предрасполагают к развитию данного заболевания [26].

Таким образом, ген фиколина-2 может участвовать в патогенезе заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. Результаты нашей работы подчеркивают необходимость проведения дальнейших генетических исследований с участием больших выборок для подтверждения полученных результатов и более глубокого понимания роли генетических факторов в развитии разных заболеваний у различных этнических групп Арктических территорий Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании изучена распространенность полиморфизмов гена фиколина-2 среди ненцев, долган-нганасан и славян. Фиколин-2 играет важную роль во врожденном иммунном ответе организма, обладая способностью распознавать и связываться с различными микроорганизмами, включая бактерии, вирусы и грибы.

Данное исследование выполнено на примере БА ввиду ее высокой распространенности и значимости как глобальной медико-социальной проблемы. БА — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся повышенной чувствительностью бронхов к различным

раздражителям. Одними из основных факторов, способствующих развитию обострений БА и усугублению ее течения, являются вирусные и инфекционные агенты.

Некоторые генетические варианты фиколина-2 вызывают нарушение его способности связываться с патогенами и поэтому могут быть ассоциированы с повышенным риском различных болезней, таких как инфекции дыхательных путей, сепсис и другие заболевания, опосредованные нарушением функционирования иммунной системы.

В нашей работе показаны значительные различия в распределении генотипов и аллелей полиморфизмов гена *FCN2* между ненцами и долганами-нганасанами и славянами с астмой и без нее. Получена новая информация о частоте дефицитных вариантов протеина лектинового пути СК в популяциях Арктики.

В связи с тем, что большинство заболеваний человека обладают генетической детерминированностью, разной в различных популяциях, актуальным является изучение характерных особенностей в отдельных регионах для составления рекомендаций организациям здравоохранения. Понимание роли и функций фиколина-2 как одного из протеинов лектинового пути активации СК имеет большое значение для разработки новых методов профилактики заболеваний и оценки функционирования иммунной защиты.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Афоничева К.В. — создание концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование; Каспаров Э.В. — создание концепции и дизайна исследования, утверждение рукописи к публикации; Марченко И.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Смольникова М.В. — создание концепции и дизайна исследования, редактирование.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Afonicheva, K.V. — creation of the concept and design of research, writing, editing; Kasparov, E.V. — creation of the concept and design of research, approval of the manuscript for publication; Marchenko, I.V. — collection and processing of material, statistical processing, writing; Smolnikova, M.V. — creation of the concept and design of research, editing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование выполнено в рамках темы государственного задания «Исследование молекулярно-клеточных механизмов регуляции иммунного ответа и взаимодействия иммунной системы с другими системами организма у жителей Восточной Сибири», № 124020100065-3. The study was carried out within the framework of the state assignment “Study of molecular cellular mechanisms of regulation of the immune response and interaction of the immune system with other body systems in residents of Eastern Siberia”, No. 124020100065-3.

Этический комитет и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (№ 9 от 08.09.2014). Получено письменное информированное согласие на проведение исследования от родителей (законных представителей) участников исследования.

The study was approved by the biomed ethics committee of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North (protocol No. 9 of September 8, 2014). Study participants or their legal representatives were informed about the aims and methodology of the study and provided written consent for their participation and publication of data.

Об авторах / About the authors

Афоничева Ксения Васильевна / Afonicheva, K.V. — младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 1956-1186. <https://orcid.org/0000-0002-5006-0429>. E-mail: kseniya.kopylova@yandex.ru

Каспаров Эдуард Вильямович / Kasparov, E.V. — д. м. н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 8848-3659. <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>. E-mail: impn@impn.ru

Марченко Ирина Владимировна / Marchenko, I.V. — младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 7461-1291. <https://orcid.org/0000-0001-9795-2056>. E-mail: sonessoundfordj@mail.ru

Смольникова Марина Викторовна / Smolnikova, M.V. — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 6503-5093. <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>. E-mail: smarinv@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rantanen M., Karpechko A.Yu., Lipponen A., Nordling K. et al. The Arctic has warmed nearly four times faster than the globe since 1979. *Commun. Earth Environ.* 2022;3:168. DOI: 10.1038/s43247-022-00498-3
- Semenza J.C., Paz S. Climate change and infectious disease in Europe: impact, projection and adaptation. *Lancet Regional Health — Europe.* 2021;9:100230. DOI: 10.1016/j.lanrep.2021.100230
- Никанов А.Н., Дорофеев В.М., Талыкова Л.В., Стурлис Н.В. и др. Заболеваемость взрослого населения европейской Арктики Российской Федерации с развитой горно-металлургической промышленностью. *Российская Арктика.* 2019;1(6):20–7. Nikanov A.N., Dorofeev V.M., Talykova L.V., Sturlis N.V. et al. Morbidity of adult population in the Russian European Arctic with intensive mining and metallurgical industry. *Russian Arctic.* 2019;1(6):20–7. (in Russian). DOI: 10.24411/2658-4255-2019-10063
- Andersson A.M., Halling A.S., Loft N., Skov L. et al. Atopic dermatitis among children and adolescents in the Arctic region — a systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35(8):1642–54. DOI: 10.1111/jdv.17276
- Петрова Д.П., Миндлина А.Я. Сравнительный анализ заболеваемости респираторными инфекциями на территориях Арктической зоны и других территориях России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2020;19(4):48–56. Petrova D.P., Mindlina A.Ya. Comparative analysis of the morbidity of respiratory infections in the Arctic Zone and other territories of Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(4):48–56. (in Russian). DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-48-56
- Balashova S.N., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K., Belisheva N.K. Hematological reactions in the inhabitants of the Arctic on a polar night and a polar day. *Immun. Inflamm. Dis.* 2020;8(3):415–22. DOI: 10.1002/iid3.323
- Малявская С.И., Лебедев А.В., Кострова Г.Н., Торшин И.Ю. и др. Взаимосвязь патогенетических факторов метаболического и циркуляторного синдромов у молодежи Арктики. *Экология человека.* 2021;28(2):47–56. Malyavskaya S.I., Lebedev A.V., Kostrova G.N., Torshin I.Yu. et al. Associations between pathogenetic factors of metabolic and circulatory syndromes in young adults in a Russian Arctic city. *Human Ecology.* 2021;28(2):47–56. (in Russian). DOI: 10.33396/1728-0869-2021-2-47-56
- Kabbani M.S., Shchegoleva L.S. Adaptive immune response in residents of the Russian Arctic zone and South Ossetia. *IOP Conf. Ser: Earth Environ. Sci.* 2019;302:012076. DOI: 10.1088/1755-1315/302/1/012076
- Conigliaro P., Triggianese P., Ballanti E., Perricone C. et al. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2019;31(5):532–41. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000633
- Смольникова М.В., Терещенко С.Ю. Протеины лектинового пути активации системы комплемента: иммунобиологические функции, генетика и участие в патогенезе заболевания человека. *Инфекция и иммунитет.* 2022;12(2):209–21. Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu. Proteins of the lectin pathway of the complement system activation: immunobiological functions, genetics and involvement in the pathogenesis of human diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022;12(2):209–21. (in Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-POT-1777
- Garlatti V., Belloy N., Martin L., Lacroix M. et al. Structural insights into the innate immune recognition specificities of L- and H-ficolins. *EMBO J.* 2007;26(2):623–33. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601500
- Pan Q., Chen H., Wang F., Jeza V.T. et al. L-ficolin binds to the glycoproteins hemagglutinin and neuraminidase and inhibits influenza A virus infection both in vitro and in vivo. *J. Innate Immun.* 2012;4(3):312–24. DOI: 10.1159/000335670
- Aoyagi Y., Adderson E.E., Rubens C.E., Bohnsack J.F. et al. L-ficolin/mannose-binding lectin-associated serine protease complexes bind to group B Streptococci primarily through N-acetylneuraminic acid of capsular polysaccharide and activate the complement pathway. *Infection and Immunity.* 2008;76(1):179–88. DOI: 10.1128/IAI.00837-07
- Gil E., Noursadeghi M., Brown J.S. Streptococcus pneumoniae interactions with the complement system. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022;12:929483. DOI: 10.3389/fcimb.2022.929483
- Świerczko A.S., Jarych D., Gajek G., Chojnacka K. et al. Polymorphisms of the FCN2 gene 3'UTR region and their clinical associations in preterm newborns. *Front. Immunol.* 2021;12:741140. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741140
- Metzger M.L., Michelfelder I., Goldacker S., Melkaoui K. et al. Low ficolin-2 levels in common variable immunodeficiency patients with bronchiectasis. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;179(2):256–64. DOI: 10.1111/cei.12459
- Garred P., Honoré C., Ma Y.J., Rørvig S. et al. The genetics of ficolins. *JIN.* 2010;2(1):3–16. DOI: 10.1159/000242419
- Jensen M.L., Honoré C., Hummelshøj T., Hansen B.E. et al. Ficolin-2 recognizes DNA and participates in the clearance of dying host cells. *Mol. Immunol.* 2007;44(5):856–65. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.04.002
- Badarukhiya J.A., Tupperwar N., Nizamuddin S., Mulpur A.K. et al. Novel FCN2 variants and haplotypes are associated with rheumatic heart disease. *DNA Cell Biol.* 2021;40(10):1338–48. DOI: 10.1089/dna.2021.0478
- Hummelshoj T., Munthe-Fog L., Madsen H.O., Fujita T. et al. Polymorphisms in the FCN2 gene determine serum variation and function of ficolin-2. *Hum. Mol. Genet.* 2005;14(12):1651–8. DOI: 10.1093/hmg/ddi173
- Giang N.T., Tong H.V., Nghia T.H., Hung H.V. et al. Association of FCN2 polymorphisms and ficolin-2 levels with dengue fever in Vietnamese patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;95:253–61. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.029
- Xu D.D., Wang C., Jiang F., Wei L.L. et al. Association of the FCN2 gene single nucleotide polymorphisms with susceptibility to pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138356. DOI: 10.1371/journal.pone.0138356
- Смольникова М.В., Терещенко С.Ю. Дефицит протеинов лектинового пути активации системы комплемента у населения Арктических территорий. *Иммунология.* 2023;44(4):455–62. Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu. Lectin pathway proteins deficiency of the complement system activation in the Arctic population. *Immunologiya.* 2023;44(4):455–62. (in Russian). DOI: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-455-462
- Haerynck F., Van Steen K., Cattaert T., Loeys B. et al. Polymorphisms in the lectin pathway genes as a possible cause of early chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients. *Hum. Immunol.* 2012;73(11):1175–83. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.010
- van Kempen G., Meijvis S., Endeman H., Vlaminckx B. et al. Mannose-binding lectin and l-ficolin polymorphisms in patients with community-acquired pneumonia caused by intracellular pathogens. *Immunology.* 2017;151(1):81–8. DOI: 10.1111/imm.12705
- Elkoumi M.A., Emam A.A., Allah M.A.N., Sherif A.H. et al. Association of ficolin-2 gene polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus in Egyptian children and adolescents: a multicenter study. *Lupus.* 2019;28(8):995–1002. DOI: 10.1177/0961203319856089

Поступила / Received: 14.03.2024

Принята к публикации / Accepted: 20.06.2024