

# Роль генетически детерминированного дефицита лектинового пути активации комплемента при хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей

С.Ю. Терещенко, М.В. Смольникова ✉, Н.Н. Горбачева

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 связи 6 полиморфных регионов гена маннозосвязывающего лектина (*MBL2*) (rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs1800450, rs1800451, rs5030737), 2 регионов гена Л-фиколина (*FCN2*) (rs7851696, rs17549193) и 1 региона гена маннозосвязывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы (*MASP2*) (rs72550870) с *Helicobacter pylori*-инфицированностью и выраженностью нейтрофильного воспаления в слизистой желудка у детей с рецидивирующими болями в животе.

**Дизайн.** Генетическое ассоциативное исследование однонуклеотидных полиморфизмов типа «случай — контроль».

**Материалы и методы.** Обследовано 96 подростков в возрасте 12–17 лет с рецидивирующей абдоминальной болью. Обследование включало сбор анамнеза, общеклинические методы и фиброгастроскопию с биопсией слизистой оболочки желудка. Биоптаты фиксировали и обрабатывали для оценки нейтрофильной инфильтрации и наличия *H. pylori*. Результаты интерпретировали согласно Сиднейской системе классификации хронического гастрита. Генотипирование аллельных вариантов генов осуществлено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (*MBL2*, *MASP2*), а также с помощью рестрикционного анализа продуктов амплификации специфических участков генома (*MBL2*, *FCN2*).

**Результаты.** Высокая степень колонизации *H. pylori* ассоциировалась с высокой частотой аллеля L полиморфного региона rs11003125 гена *MBL2* и со снижением доли MBL-высокоэкспрессирующих генотипов. Носительство аллеля Q участка rs7095891 гена *MBL2* ассоциировалось с менее выраженной нейтрофильной инфильтрацией, а высокая частота аллеля T полиморфного участка rs7851696 гена *FCN2* — с выраженным нейтрофильным воспалением слизистой оболочки желудка. В распределении генотипов *MASP2* различий не установлено.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить, что генетические дефекты продукции MBL и фиколина-2 могут способствовать формированию хронического хеликобактериоза у детей и более выраженному воспалению слизистой оболочки желудка. Дальнейшее изучение роли этих белков представляется перспективным для определения новых подходов к терапии и профилактике осложнений инфекции *H. pylori* у детей.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, маннозосвязывающий лектин, фиколин, MASP, полиморфизм генов.

**Для цитирования:** Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Роль генетически детерминированного дефицита лектинового пути активации комплемента при хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей. Доктор.Ру. 2024;23(3):24–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-24-31

## The Role of Genetically Determined Deficiency of the Lectin Pathway of Complement Activation in Chronic *Helicobacter pylori* Among Children

S.Yu. Tereshchenko, M.V. Smolnikova ✉, N.N. Gorbacheva

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

## ABSTRACT

**Aim.** To study the association of six polymorphic regions of *MBL2* (rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs1800450, rs1800451, rs5030737), two regions of *FCN2* (rs7851696, rs17549193) and one region of *MASP2* (rs72550870) with *Helicobacter pylori* infection and the severity of neutrophilic inflammation in gastric mucosa among children with recurrent abdominal pain.

**Design.** Genetic association study of single nucleotide polymorphisms, case — control type.

**Materials and methods.** 96 adolescents aged 12–17 years with recurrent abdominal pain were examined. Medical history, general clinical methods and fibrogastroscopy with a biopsy of the gastric mucosa were included in the medical testing. Biopsy samples were recorded and processed to assess the neutrophil infiltration and the presence of *H. pylori*. The results were interpreted according to the Sydney System of Gastritis Classification. Genotyping of allelic gene variants was carried out using real-time polymerase chain reaction (*MBL2*, *MASP2*), as well as the restriction analysis of amplification products of specific genome regions (*MBL2*, *FCN2*).

**Results.** A high rate of *H. pylori* colonization was associated with a high frequency of the L allele of the rs11003125 gene polymorphism of the *MBL2* gene and with a decrease in the proportion of high MBL — expressing genotypes. Carriage of the Q allele of the rs7095891 gene polymorphism of the *MBL2* gene was associated with less pronounced neutrophilic infiltration, and a high frequency of the T allele of the rs7851696 gene polymorphism of the *FCN2* gene was associated with severe neutrophilic inflammation in gastric mucosa. No differences in the distribution of *MASP2* genotypes were found.

**Conclusion.** The results obtained suggest that genetic defects in the production of MBL and ficolin-2 may cause chronic helicobacteriosis in children and more severe inflammation of gastric mucosa. Further study of these proteins seems to be promising for new approaches to the treatment and prevention of *H. pylori* complications in children to be identified.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, mannose-binding lectin, ficolin, MASP, gene polymorphism.

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

**For citation:** Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. The role of genetically determined deficiency of the lectin pathway of complement activation in chronic *Helicobacter pylori* among children. Doctor.Ru. 2024;23(3):24–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-24-31

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция *Helicobacter pylori* является одной из наиболее распространенных хронических бактериальных инфекций человека. Несмотря на то что заражение происходит обычно в детском возрасте, клинические проявления чаще развиваются у взрослых. Тем не менее *H. pylori*-ассоциированные заболевания, такие как хронический гастрит и язвенная болезнь, встречаются и у детей [1, 2]. Особенности течения инфекции *H. pylori* у детей изучены недостаточно. С одной стороны, высокая колонизационная активность *H. pylori* в детском возрасте может приводить к более тяжелым последствиям инфекции в будущем; с другой стороны, активный иммунный ответ и быстрая регенерация слизистой оболочки у детей могут ограничивать повреждение тканей желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. Актуальными задачами являются изучение механизмов хронической персистенции *H. pylori* у детей, поиск новых диагностических подходов, а также оптимизация схем эрадикационной терапии с учетом врожденных и приобретенных особенностей иммунного реагирования [3].

Врожденный иммунитет является первой линией защиты от вторжения патогенов и играет важнейшую роль в иммунной системе. Он отвечает за распознавание и реакцию на патогены с помощью паттерн-распознающих рецепторов и активацию воспалительных путей, способствующих элиминации патогенов и поврежденных клеток хозяина. Коллектины (mannose-binding lectin (MBL), печеночный и почечный коллектины) и фиколины являются уникальными паттерн-распознающими рецепторами, которые способны образовывать комплексы с углеводными компонентами патогенов и поврежденных клеток хозяина [4–6]. Эти комплексы вместе со специфическими маннозосвязывающими лектин-ассоциированными сериновыми протеазами (mannose-binding lectin-associated serine protease, MASP) активируют систему комплемента и вызывают воспалительную реакцию, что приводит к элиминации патогенов и поврежденных клеток путем фагоцитоза. Этот путь активации комплемента называется лектиновым, в отличие от двух других путей — классического и альтернативного.

MBL представляет собой наиболее изученный паттерн-распознающий рецептор C-типа, состоящий из нескольких субъединиц и склонный к олигомеризации в димеры, тримеры и тетрамеры. Свойства олигомеризации генетически детерминированы и критически повышают активность MBL в отношении связывания бактериальных полисахаридов и активации комплемента [7]. Известно, что доминантные мутации в экзоне 1 гена *MBL2*, расположенного на хромосоме 10 (10q21.1), приводят к нарушению способности MBL к олигомеризации и, соответственно, к снижению концентрации и функциональной активности в плазме крови. К аналогичным последствиям приводят мутации в кодонах 52 (rs5030737; A/D), 54 (rs1800450; A/B) и 57 (rs1800451; A/C). Аллели, содержащие мутации в кодонах 52, 54 и 57, обозначены как D, B и C соответственно, в отличие от аллеля дикого типа (A). Мутации D, B и C принято объединять под общим обозначением «O» в связи с однотипными физиологическими последствиями. Помимо кодирующих мутаций в экзоне 1, на иммунологическую функцию MBL влияют и промоторные мутации гена: диморфизмы в локусах rs11003125 (H/L)

и rs7096206 (Y/X) модулируют транскрипционную активность, тем самым существенно влияя на концентрацию MBL в плазме крови ( $H > L$  и  $Y > X$ ) [7]. Установлено, что гаплотип HY ассоциирован с самой высокой концентрацией MBL в плазме крови, гаплотип LY — со средней, а LX — с низкой. Кроме того, обнаружен диморфизм в некодирующей области экзона 1 (rs7095891; P/Q).

У человека описаны три вида фиколинов: ficolin-1 (M-фиколин), ficolin-2 (L-фиколин) и ficolin-3 (H-фиколин). Фиколин-1 вырабатывается только в определенных тканях, таких как легкие, моноциты и селезенка, и имеет очень низкую концентрацию в крови. Фиколин-2 производится в печени и циркулирует в крови, а фиколин-3 экспрессируется в печени и легких и имеет наибольшую концентрацию в крови. Описаны различные полиморфизмы генов фиколинов [6], но они не оказывают такого сильного влияния на концентрацию фиколинов в крови, как полиморфизмы гена *MBL2*.

Одним из важных участников процесса активации комплемента через лектиновый путь является семейство MASPs, в котором выделены 3 протеазы (MASP-1, MASP-2, MASP-3) и 2 родственных неферментативных белка (MAp19 и MAp44). Специфический фермент, способный активировать как MBL, так и фиколины, — это протеаза 2-го типа, известная как MASP-2. Ген *MASP2* расположен на хромосоме 1p36 и кодирует 2 белка: MASP-2 и MAp19. Одной из наиболее значимых мутаций *MASP2* является замена аспарагиновой кислоты на глицин (rs72550870), которая приводит к потере способности белка активировать комплемент из-за невозможности формирования комплексов с лектинами, включая MBL. Если мутация rs72550870 находится в гомозиготном состоянии (GG), то это может привести к врожденному дефициту MASP-2, который характеризуется полным отсутствием активности протеазы в крови [8, 9].

Роль различных факторов врожденного иммунитета при *H. pylori*-инфекции широко обсуждается [10]. Основные исследования связи хронической *H. pylori*-инфекции с лектиновым путем активации комплемента ранее были сконцентрированы на изучении роли MBL. Получены довольно противоречивые результаты [11–15], что, вероятно, связано с узким спектром исследованных полиморфизмов и невозможностью рассчитать частоты высоко- и низкопродуцирующих *MBL2*-гаплотипов. К тому же, насколько нам известно, связь полиморфизмов других важных генов лектинового пути активации комплемента — *FCN2* и *MASP2* — с гистологическими особенностями *H. pylori*-инфекции изучена не была.

**Целью** исследования было изучение связи 6 полиморфных регионов гена *MBL2* (rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs1800450, rs1800451, rs5030737), 2 регионов гена *FCN2* (rs7851696, rs17549193) и 1 региона гена *MASP2* (rs72550870) с *H. pylori*-инфицированностью и выраженностью нейтрофильного воспаления в слизистой оболочке желудка у детей с рецидивирующими болями в животе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В гастроэнтерологическом отделении клиники НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН было обследовано 96 подростков-европеоидов в возрасте 12–17 лет, которые предъявляли жалобы на рецидивирующую абдоминальную боль. В рамках

обследования были проведены сбор анамнеза, фиброгастро-скопия, использованы общеклинические методы обследования. Биопсии слизистой оболочки желудка были получены во время фиброгастродуоденоскопии из антрума и тела желудка. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном буферизованном формалине и затем обрабатывали стандартным методом, включая дегидратацию, формировали парафиновые блоки, делали срезы толщиной 4 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином для оценки нейтрофильной инфильтрации и по методу Гимза для детекции *H. pylori*. Подсчитывали число микроорганизмов в поле зрения при увеличении 400. Результаты интерпретировали согласно Сиднейской системе [16]: I степень обсеменения — единичные бактерии; II степень — умеренное количество; III степень — обильная бактериальная колонизация. Для оценки выраженности нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки подсчитывали число нейтрофилов в поле зрения при увеличении 400. Результаты также интерпретировали согласно Сиднейской системе: I степень — нейтрофилы встречаются единично; II степень — умеренная инфильтрация; III степень — выраженная инфильтрация.

Материалом исследования послужила ДНК, выделенная из цельной крови с использованием набора «DIAtom DNAprep100» (ООО «Изоген»). Генотипирование двух полиморфизмов rs1800450 и rs1800451 гена *MBL2* и полиморфизмов rs7851696 и rs17549193 гена *FCN2* произведено с помощью рестрикционного анализа продуктов амплификации специфических участков генома. Фрагмент из 349 bp гена *MBL2* был амплифицирован с использованием пары праймеров: forward 5'-TAGGACAGAGGGCATGCTC-3' и reverse 5'-CAGGCAGTTTCTCTGGAAGG-3' (температура отжига 60°C). Эндонуклеазы рестрикции *AccB1 I* (rs1800450) и *Mbo II* (rs1800451) применяли для гидролиза амплификатов и далее фрагменты разделяли в 2% агарозном геле с этидиумом бромидом для визуализации результатов. В случае полиморфизма rs1800450 использовали рестриктазу *AccB1 I*: фрагмент 349 bp соответствовал аллелю В, а фрагменты 260 и 89 bp — аллелю А. В случае rs1800451 использовали *Mbo II* эндонуклеазу: фрагмент 349 bp соответствовал аллелю А, а фрагменты 270 и 79 bp — аллелю С. Фрагмент из 237 bp гена *FCN2* был амплифицирован с использованием пары праймеров: 5'-CTGCCTGTAACGATGCTCAC-3' и 5'-ATCCTTCCCGACTTCCAG-3' (температура отжига 60°C). Эндонуклеазы рестрикции *Mro XI* (rs7851696) и *HpySE526 I* (rs17549193) применяли для гидролиза амплификатов и далее фрагменты разделяли в 2% агарозном геле с этидиумом бромидом для визуализации результатов. В случае полиморфизма rs7851696 использовали рестриктазу *Mro XI*: фрагмент 237 bp соответствовал аллелю G, а фрагменты 110 и 127 bp — аллелю Т. В случае rs17549193 использовали *HpySE526 I* эндонуклеазу: фрагмент 237 bp соответствовал аллелю Т, а фрагменты 189 и 48 bp — аллелю С.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов *MBL2* rs11003125, rs7096206, rs7095891 и rs5030737, а также *MASP2* rs72550870 осуществляли при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченных зондов (TagMan, ООО «ДНК-синтез»).

Связи между *H. pylori*-статусом/нейтрофильной инфильтрацией и генотипом проверяли по критерию  $\chi^2$ . Сравнивали распределение генотипов и аллелей каждого полиморфизма между группами пациентов. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 и табл. 2 представлены данные о распределении генотипов генов *MBL2*, *FCN2* и *MASP2* в зависимости от статуса инфицированности бактерией *H. pylori*, верифицированного на основании микроскопии биоптатов слизистой оболочки желудка у обследованных детей. Установлено, что *H. pylori*-инфицированность была ассоциирована с большей частотой аллеля L полиморфного региона rs11003125 (0,63 vs 0,47;  $p = 0,04$ ; ОШ = 1,86; 95% ДИ: 1,03–3,37) и тенденцией к большей частоте встречаемости аллеля В региона rs1800450 (0,18 vs 0,08;  $p = 0,06$ ) гена *MBL2*. Различий в распределении генотипов генов *FCN2* и *MASP2* не выявлено.

Дополнительно, в соответствии с ранее предложенным подходом [17–19], для оценки клинических последствий

Таблица 1. Распределение *MBL2* генотипов в зависимости от статуса инфицированности *Helicobacter pylori* (HP), n (%)

Table 1. Distribution of *MBL2* genotypes depending on contamination status of *Helicobacter pylori* (HP), n (%)

Генотип		HP- (n = 36)	HP+ (n = 60)	p
<i>MBL2</i> rs11003125 promoter	LL	8 (0,22)	22 (0,37)	$\chi^2 = 4,81$ $p = 0,09$
	HL	18 (0,50)	31 (0,52)	
	HH	10 (0,28)	7 (0,11)	
	L*	0,47	0,63	$\chi^2 = 4,28$ $p = 0,04$
<i>MBL2</i> rs7096206 promoter	XX	2 (0,06)	5 (0,08)	$\chi^2 = 2,42$ $p = 0,30$
	XY	9 (0,25)	23 (0,38)	
	YY	25 (0,69)	32 (0,54)	
	Y*	0,82	0,73	$\chi^2 = 2,20$ $p = 0,14$
<i>MBL2</i> rs7095891 5'UTR	PP	25 (0,69)	43 (0,72)	$\chi^2 = 0,28$ $p = 0,87$
	PQ	9 (0,25)	15 (0,25)	
	QQ	2 (0,06)	2 (0,03)	
	Q*	0,18	0,16	$\chi^2 = 0,16$ $p = 0,69$
<i>MBL2</i> rs1800450 exon 1	AA	30 (0,83)	39 (0,65)	$\chi^2 = 3,96$ $p = 0,14$
	AB	6 (0,17)	20 (0,33)	
	BB	0 (0,0)	1 (0,02)	
	B*	0,08	0,18	$\chi^2 = 3,61$ $p = 0,06$
<i>MBL2</i> rs1800451 exon 1	AA	36 (1,00)	58 (0,97)	$\chi^2 = 1,23$ $p = 0,54$
	AC	0 (0,0)	2 (0,03)	
	CC	0 (0,0)	0 (0,0)	
	C*	0,0	0,02	$\chi^2 = 1,21$ $p = 0,27$
<i>MBL2</i> rs5030737 exon 1	AA	34 (0,94)	55 (0,92)	$\chi^2 = 0,26$ $p = 0,88$
	AD	2 (0,06)	5 (0,08)	
	DD	0 (0,00)	0 (0,00)	
	D*	0,03	0,04	$\chi^2 = 0,25$ $p = 0,62$

Примечание. \*В строке представлены частоты вариантов аллелей в обследованных группах.

Note. \*The line represents the frequency of variant alleles in the study groups.

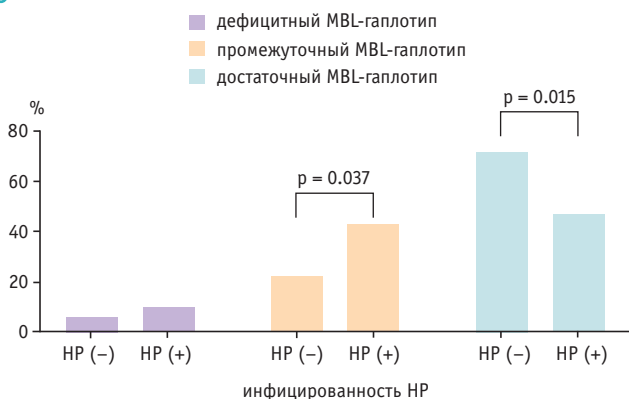
**Таблица 2.** Распределение *FCN2* и *MASP2* генотипов в зависимости от статуса инфицированности *Helicobacter pylori* (HP), n (%)  
**Table 2.** Distribution of *FCN2* and *MASP2* genotypes depending on contamination status of *Helicobacter pylori* (HP), n (%)

Генотип		HP <sup>-</sup> (n = 36)	HP <sup>+</sup> (n = 60)	р
<i>FCN2</i> rs7851696	GG	32 (0,89)	48 (0,80)	$\chi^2 = 1,89$ p = 0,39
	GT	3 (0,08)	11 (0,18)	
	TT	1 (0,03)	1 (0,02)	
	T*	0,07	0,11	$\chi^2 = 0,80$ p = 0,37
<i>FCN2</i> rs17549193	CC	14 (0,39)	33 (0,55)	$\chi^2 = 2,86$ p = 0,24
	CT	18 (0,50)	24 (0,40)	
	TT	4 (0,11)	3 (0,05)	
	T*	0,36	0,25	$\chi^2 = 2,69$ p = 0,10
<i>MASP2</i> rs72550870	AA	33 (0,91)	56 (0,93)	$\chi^2 = 3,99$ p = 0,14
	AG	1 (0,03)	4 (0,07)	
	GG	2 (0,06)	0 (0,00)	
	G*	0,07	0,03	$\chi^2 = 1,31$ p = 0,25

**Примечание.** \*В строке представлены частоты вариантных аллелей в обследованных группах.  
**Note.** \*The line represents the frequency of variant alleles in the study groups.

генетически обусловленных различий в экспрессии MBL нами выделены MBL-дефицитный (Y0/Y0 или XA/Y0), MBL-промежуточный (YA/Y0 или XA/XA) и MBL-высокоэкспрессирующий (YA/YA или XA/YA) гаплотипы. Результаты распределения выделенных генетических вариантов в зависимости от статуса *H. pylori*-инфицированности представлены на рис. 1. Из представленных данных следует, что у детей, инфицированных *H. pylori*, реже встречались генотипы, характеризующиеся высокой экспрессией MBL (47% vs 75%; p = 0,015),

**Рис. 1.** Распределение гаплотипов MBL в зависимости от статуса *H. pylori*-инфицированности  
**Fig. 1.** Distribution of MBL haplotypes depending on *H. pylori* infection status



что происходило за счет увеличения долей промежуточного и дефицитного гаплотипов. Таким образом, хроническая инфицированность бактерией *H. pylori* была ассоциирована с генетически-детерминированной низкой продукцией MBL.

В табл. 3 и табл. 4 представлены данные о распределении генотипов генов *MBL2*, *FCN2* и *MASP2* в зависимости от степени инфильтрации слизистой оболочки желудка нейтрофилами, свидетельствующей о степени активности воспалительного процесса. Как следует из представленных

**Таблица 3.** Распределение генотипов *MBL2* в зависимости от степени нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка, n (%)  
**Table 3.** Distribution of *MBL2* genotypes depending on the degree of neutrophil infiltration of gastric mucosa, n (%)

Генотип		I–II степень инфильтрации нейтрофилами (n = 79)	III степень инфильтрации нейтрофилами (n = 17)	р
<i>MBL2</i> rs11003125 promoter	HH	24 (0,30)	6 (0,35)	$\chi^2 = 0,17$ p = 0,92
	HL	41 (0,52)	8 (0,47)	
	LL	14 (0,18)	3 (0,18)	
	L*	0,44	0,41	$\chi^2 = 0,07$ p = 0,79
<i>MBL2</i> rs7096206 promoter	XX	5 (0,06)	2 (0,12)	$\chi^2 = 1,48$ p = 0,48
	XY	25 (0,32)	7 (0,41)	
	YY	49 (0,62)	8 (0,47)	
	Y*	0,78	0,68	$\chi^2 = 1,60$ p = 0,21
<i>MBL2</i> rs7095891 5'UTR	PP	52 (0,66)	16 (0,94)	$\chi^2 = 6,89$ p = 0,03
	PQ	24 (0,30)	0 (0,00)	
	QQ	3 (0,04)	1 (0,06)	
	Q*	0,19	0,06	$\chi^2 = 3,46$ p = 0,06
<i>MBL2</i> rs1800450 exon 1	AA	58 (0,74)	11 (0,65)	$\chi^2 = 0,88$ p = 0,64
	AB	20 (0,25)	6 (0,35)	
	BB	1 (0,01)	0 (0,00)	
	B*	0,14	0,18	$\chi^2 = 0,31$ p = 0,58
<i>MBL2</i> rs1800451 exon 1	AA	77 (0,97)	17 (1,00)	$\chi^2 = 0,44$ p = 0,80
	AC	2 (0,03)	0 (0,00)	
	CC	0 (0,00)	0 (0,00)	
	C*	0,01	0,00	$\chi^2 = 0,43$ p = 0,51
<i>MBL2</i> rs5030737 exon 1	AA	73 (0,92)	16 (0,94)	$\chi^2 = 0,06$ p = 0,97
	AD	6 (0,08)	1 (0,06)	
	DD	0 (0,00)	0 (0,00)	
	D*	0,04	0,03	$\chi^2 = 0,06$ p = 0,81

**Примечание.** \*В строке представлены частоты вариантных аллелей в обследованных группах.  
**Note.** \*The line represents the frequency of variant alleles in the study groups.

**Таблица 4.** Распределение генотипов *FCN2* и *MASP2* в зависимости от степени нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка, n (%)

**Table 4.** Distribution of *FCN2* and *MASP2* genotypes depending on the degree of neutrophil infiltration of gastric mucosa, n (%)

Генотип		I–II степень инфильтрации нейтрофилами (n = 79)	III степень инфильтрации нейтрофилами (n = 17)	р
<i>FCN2</i> rs7851696	GG	69 (0,87)	11 (0,65)	$\chi^2 = 5,41$ p = 0,07
	GT	9 (0,12)	5 (0,29)	
	TT	1 (0,01)	1 (0,06)	
	T*	0,07	0,21	$\chi^2 = 6,11$ p = 0,01
<i>FCN2</i> rs17549193	CC	38 (0,48)	9 (0,53)	$\chi^2 = 0,97$ p = 0,62
	CT	36 (0,46)	6 (0,35)	
	TT	5 (0,06)	2 (0,12)	
	T*	0,29	0,29	$\chi^2 = 0,00$ p = 0,97
<i>MASP2</i> rs72550870	AA	74 (0,93)	15 (0,88)	$\chi^2 = 2,18$ p = 0,34
	AG	3 (0,04)	2 (0,12)	
	GG	2 (0,03)	0 (0,00)	
	G*	0,04	0,06	$\chi^2 = 0,13$ p = 0,72

**Примечание.** \*В строке представлены частоты вариантных аллелей в обследованных группах.

**Note.** \*The line represents the frequency of variant alleles in the study groups.

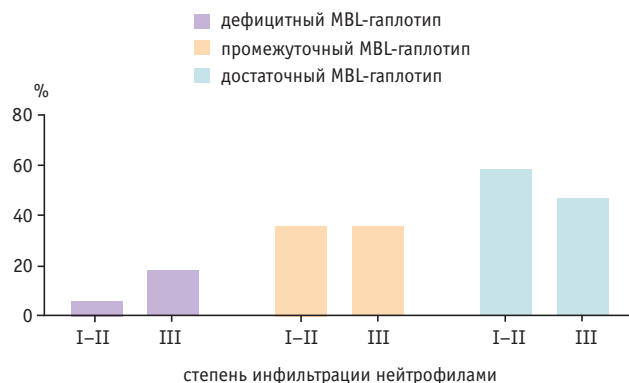
данных, не было выявлено различий в распределении *MBL2*-генотипов, за исключением полиморфного участка rs7095891. Дополнительные расчеты показали, что при использовании рецессивной модели наследования носительство аллеля Q обладает протективным эффектом в отношении выраженности нейтрофильного воспаления: частота суммарного генотипа PQ+QQ составила 0,06% при наличии нейтрофильной инфильтрации III степени и 0,34% при инфильтрации I–II степени (ОШ = 0,12; 95% ДИ: 0,02–0,96; p = 0,02).

Результаты распределения гаплотипов *MBL2* с разной экспрессией протеина в зависимости от степени нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка представлены на рис. 2. Статистически значимых различий в распределении генотипов не выявлено, однако обращает на себя внимание тенденция к большей частоте встречаемости дефицитных гаплотипов при высокой степени нейтрофильного воспаления: 18% при наличии нейтрофильной инфильтрации III степени и 6% при инфильтрации I–II степени; p = 0,1.

Кроме того, нами было установлено, что высокая степень нейтрофильной инфильтрации ассоциирована с большей частотой встречаемости минорного аллеля Т полиморфного участка rs7851696 гена *FCN2*, ассоциированного с низкой продукцией фиколина-2 (0,21 vs 0,07; ОШ = 3,46; 95% ДИ: 1,23–9,73; p = 0,01).

**Рис. 2.** Распределение гаплотипов *MBL2*- с разной экспрессией протеина в зависимости от степени нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка

**Fig. 2.** Distribution of *MBL2* haplotypes with different protein expression depending on the degree of neutrophil infiltration of the gastric mucosa



**ОБСУЖДЕНИЕ**

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о наличии ассоциаций полиморфных вариантов генов *MBL2* и *FCN2* с особенностями течения *H. pylori*-инфекции у детей.

В частности, было показано, что хроническая инфицированность *H. pylori* ассоциирована с высокой частотой аллеля L полиморфного региона rs11003125 гена *MBL2* и со снижением доли MBL-высокоэкспрессирующих генотипов. Это согласуется с данными о том, что дефицит MBL, обусловленный полиморфизмом гена *MBL2*, сопряжен с повышенным риском инфицирования внеклеточными патогенами [20–23].

Известно, что носительство аллеля L участка rs11003125 гена *MBL2* нарушает синтез протеина и проявляется его более низкими концентрациями в плазме крови [24, 25]. В ряде исследований было показано, что полиморфизм *MBL2* rs11003125, а именно носительство аллеля L, ассоциировано с риском формирования кариеса [26–29]. Авторы связывают эти находки с более высоким риском оральных бактериальных инфекций в результате снижения тканевых концентраций MBL, обусловленным носительством аллеля L. Кроме того, было показано, что носительство аллеля L ассоциировано с ранним инфицированием *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом [30]. Указанные данные корреспондируют с выявленной нами провокативной ролью носительства аллеля L в отношении инфицирования бактерией *H. pylori*. Обращает на себя внимание и тенденция к большей частоте встречаемости вариантного аллеля В региона rs1800450, ассоциация которого с низкой активностью MBL и большей подверженностью инфекциям, включая COVID-19, показана некоторыми исследователями [31, 32]. Наконец, снижение доли MBL-высокоэкспрессирующих гаплотипов у детей, инфицированных *H. pylori*, также может свидетельствовать о защитной роли MBL при *H. pylori*-инфекции (рис. 1).

Нами выявлена ассоциация носительства аллеля Q участка rs7095891 гена *MBL2* с менее выраженной нейтрофильной инфильтрацией слизистой оболочки желудка. В исследовании A. Rantala и соавт. продемонстрировано, что у носителей аллеля Q наблюдаются более высокие концентрации MBL в плазме крови в сравнении с носителями аллеля Р [24]. Хотя статистически значимых различий в распределении

*MBL2*-гаплотипов в зависимости от выраженности воспаления не обнаружено, отмечалась тенденция к увеличению доли MBL-дефицитных генотипов при высокой степени нейтрофильной инфильтрации (рис. 2). Эти данные могут косвенно указывать на протективную роль высокой экспрессии *MBL* в отношении выраженности воспалительных изменений слизистой при хеликобактериозе.

Кроме того, продемонстрировано, что выраженная нейтрофильная инфильтрация ассоциирована с более высокой частотой аллеля Т полиморфного участка rs7851696 гена *FCN2*. Ранее было показано, что носительство вариантного аллеля Т приводит к более низким концентрациям фиколина-2 в плазме крови у детей, чем носительство дикого аллеля G [33, 34], и сопряжено с большей частотой инфекций у недоношенных новорожденных [35]. Было показано, что подобно полиморфизму *MBL2* rs11003125, носительство минорного аллеля Т участка rs7851696 *FCN2* сопряжено с ранней колонизацией *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом [36]. Наши данные показывают, что генетически детерминированная низкая способность к продукции фиколина-2 сопряжена с более агрессивным течением *H. pylori*-инфекции у детей.

Таким образом, все выявленные нами значимые генетические вариации образуют однонаправленную тенденцию — генотипы и гаплотипы, ассоциированные с дефицитной активностью лектинового пути активации комплемента, предрасполагают как к хроническому инфицированию *H. pylori*, так и к более выраженному воспалительному ответу в виде высокого уровня нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка. В то же время полученные результаты предполагают, что высокопродуктивные генетические варианты могут обладать протективным действием.

Лектиновый путь активации комплемента может быть вовлечен в патогенез *H. pylori*-ассоциированного гастрита различными путями. Протеины лектинового пути активации комплемента (MBL и фиколины) связываются с гликопротеинами патогенов, включая бактерии, которые могут инфицировать желудок, такие как *H. pylori*, что приводит к активации системы комплемента и воспалению, способствуя ее эрадикации. Показано, что *H. pylori* может связывать и прямо активировать MBL [15]. Кроме того, протеины лектинового пути активации комплемента могут связываться с гликопротеинами и гликолипидами на эпителиальных клетках желудка, когда они повреждены или находятся в апоптозе, что может влиять на выраженность и характер воспаления. Так, L. Vák-Romaniszyn и соавт. обнаружили повышенную продукцию *MBL2*-специфичной мРНК при *H. pylori*-ассоциированном гастрите у детей, что показывает его вовлеченность в механизмы инфицированности и воспаления [15].

Наши данные согласуются с некоторыми ранее проведенными исследованиями. Так, у детей с гастритом выявлено снижение плазменного уровня MBL (независимо от статуса *H. pylori*-инфицированности), что может иметь первичную, генетически-опосредованную природу [11]. O. Scudifero и соавт. обнаружили, что носители аллеля А rs7851696 гена *MBL2*, ассоциированного с низкой концентрацией MBL в плазме крови, имели более высокий риск развития рака желудка, чем носители аллеля G; этот риск был особенно высоким у пациентов, инфицированных *H. pylori* [12]. A. Vaccarelli и соавт. показали, что MBL-дефицитные гаплотипы ассоциированы с риском рака желудка, что, по их мнению, связано с большей предрасположенностью к агрессивному течению *H. pylori*-инфекции [37]. F.Y. Wang и соавт. обнаружили, что вариант В кодона 54 *MBL2* в большей степени встречается

у молодых японских пациентов с диагнозом рака желудка, что также может быть связано с большим риском инфицирования агрессивными штаммами *H. pylori* [13]. Интересны в этой связи данные E. Mortazavi и соавт. о том, что среди пациентов с диабетом 2-го типа носители низкопродуктивного генотипа *MBL2* rs1800450 ВВ в 4 раза чаще заражаются штаммом *H. pylori*, продуцирующим СаgА, чем лица, не имеющие такой генетической особенности [38].

Имеются и исследования с негативными результатами. Исследование японских ученых показало, что полиморфизм rs1800450 гена *MBL2* связан с выраженной атрофией слизистой оболочки, вызванной наличием бактерии *H. pylori* [14]. Однако не обнаружено связи между этим полиморфизмом и самим фактом инфицирования *H. pylori*, а также с развитием эрозий и язв. В исследованиях A. Vaccarelli и соавт., D.L. Worthley и соавт., Y.W. Chang и соавт. не установлено ассоциации *H. pylori*-инфицированности с *MBL2*-генотипами у пациентов с раком желудка [37, 39, 40]. В уже упомянутых работах L. Vák-Romaniszyn и соавт. также не было выявлено подобных связей у детей с хроническим гастритом [11, 15]. T. Tahara и соавт. не обнаружили связи между полиморфизмами в 54-м кодоне гена *MBL2* и функциональной диспепсией или инфицированием *H. pylori* в японской популяции [41]. Отличия от полученных нами результатов могут быть связаны с относительно узким спектром исследованных полиморфизмов в этих исследованиях. В нашей работе впервые были одновременно протестированы 6 *MBL2*-полиморфизмов, что позволило рассчитать частоты дефицитных и высокопродуктивных гаплотипов. Кроме того, мы впервые в связи с *H. pylori*-инфекцией и степенью нейтрофильного воспаления в слизистой оболочке желудка проанализировали генотипы *FCN2* и *MASP2*.

Возможные механизмы включения выявленных врожденных нарушений лектинового пути активации комплемента в сложный механизм развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у детей:

1. Нарушение процессов опсонизации и фагоцитоза бактерии *H. pylori*, которые способствуют переходу от первичной инфекции к хронической персистенции. Вероятно, такое нарушение более характерно для случаев инфицирования высокопатогенным штаммом бактерии СаgА [37].

2. Имеются доказательства возможности внутриклеточной персистенции *H. pylori* в клетках слизистой оболочки желудка, что позволяет предположить участие лектин-ассоциированного фагоцитоза в механизмах клининга инфицированных клеток [42, 43]. Нарушение этого процесса может приводить к распространению бактерии внутри слизистой и усилению воспалительного процесса.

3. Снижение функциональной активности лектинового пути активации комплемента может изменить про- и противовоспалительные механизмы, которые опосредованы другими иммунными и неиммунными механизмами.

4. Неэффективный/неполный лектин-ассоциированный фагоцитоз экстрацеллюлярных бактерий и инфицированных клеток может привести к избыточному притоку нейтрофилов в очаг воспаления, более выраженному воспалительному процессу, образованию эрозий и язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и ее атрофии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности основных белков лектинового пути активации комплемента — MBL и фиколина-2, в модуляцию воспалительного ответа и течение хеликобактериоза у детей. Дальнейшее

изучение роли этих белков при данной патологии представляется перспективным для выявления новых подходов к терапии и профилактике осложнений хеликобактерной инфекции у детей.

#### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Терещенко С.Ю. — разработка дизайна исследования, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, утверждение рукописи для публикации; Смольникова М.В. — разработка дизайна исследования, генетические исследования, анализа и интерпретация данных, написание статьи, оформление статьи к публикации; Горбачева Н.Н. — обследование пациентов, сбор клинического материала и анамнеза, составление базы данных, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tereshchenko, S.Yu. — development of study design, examination and treatment of patients, analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the article, writing the article, approval of the manuscript for publication; Smolnikova, M.V. — development of research design, genetic research, analysis and interpretation of data, writing an article, preparing an article for publication; Gorbacheva, N.N. — examination of patients, collection of clinical material and anamnesis, compilation of a database, review of publications on the topic of the article.

#### Конфликт интересов / Disclosure

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

#### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
This study was not supported by any external sources of funding.

#### Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 6 от 06.11.2012). Участники исследования или их законные представители были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

The study was approved by the biomed ethics committee of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North (protocol No. 6 of November 6, 2012). 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

Терещенко Сергей Юрьевич / Tereshchenko, S.Yu. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 5291-5020. <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>. E-mail: legise@mail.ru

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

Горбачева Нина Николаевна / Gorbacheva, N.N. — старший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 7613-7371. <https://orcid.org/0000-0003-3920-0694>. E-mail: n-n-gorbacheva@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zabala Torres B., Lucero Y., Lagomarcino A.J. et al. Review: prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter*. 2017;22(5). DOI: 10.1111/hel.12399
- Aguilera Matos I., Diaz Oliva S.E., Escobedo A.A. et al. *Helicobacter pylori* infection in children. *BMJ Paediatrics Open*. 2020;4(1):e000679. DOI: 10.1136/bmjpo-2020-000679
- Nguyen J., Kotileva K., Bontems P., Miendje Deyi V.Y. *Helicobacter pylori* Infections in Children. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(9):1440. DOI: 10.3390/antibiotics12091440
- Garred P., Genster N., Pilely K. et al. A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond. *Immunol. Rev*. 2016;274(1):74–97. DOI: 10.1111/imr.12468
- Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Врожденные дисфункции паттерн-распознающих рецепторов в патогенезе инвазивной и рецидивирующей пневмококковой инфекции у детей. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(2):229–238. Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Congenitally impaired pattern-recognition receptors in pathogenesis of pediatric invasive and recurrent pneumococcal infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(2):229–238. (in Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238
- 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):209–221. 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):209–221. (in Russian). DOI: 10.15789/2220-7619-POT-1777
- Kilpatrick D.C. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. *Biochim. Biophys. Acta*. 2002;1572(2–3):401–413. DOI: 10.1016/s0304-4165(02)00321-5
- Stengaard-Pedersen K., Thiel S., Gadjeva M. et al. nherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N. Engl. J. Med*. 2003;349(6):554–560. DOI: 10.1056/NEJMoa022836
- Thiel S., Kolev M., Degn S. et al. Polymorphisms in mannan-binding lectin (MBL)-associated serine protease 2 affect stability, binding to MBL, and enzymatic activity. *J. Immunol*. 2009;182(5):2939–2947. DOI: 10.4049/jimmunol.0802053
- Cedzyński M., Świerzko A.S. Components of the lectin pathway of complement in solid tumour cancers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1543. DOI: 10.3390/cancers14061543
- Bak-Romaniszyn L., Świerzko A., Szemraj J. et al. Mannan-binding lectin (MBL) in duodenal ulcer and gastritis. *Polski Merkuriusz Lekarski Polish Medical Journal*. 2009;26(155):412–415.
- Scudiero O., Nardone G., Omodei D. et al. A mannose-binding lectin-defective haplotype is a risk factor for gastric cancer. *Clin. Chem*. 2006;52(8):1625–1627. DOI: 10.1373/clinchem.2006.071696
- Wang F.Y., Tahara T., Arisawa T. et al. Mannan-binding lectin (MBL) polymorphism and gastric cancer risk in Japanese population. *Dig. Dis. Sci*. 2008;53(11):2904–2908. DOI: 10.1007/s10620-008-0249-3

14. Tahara T., Shibata T., Wang F.Y. et al. Mannan-binding lectin B allele is associated with a risk of developing more severe gastric mucosal atrophy in *Helicobacter pylori*-infected Japanese patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;21(7):781–786. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328309c76b
15. Kuipers S., Aerts P.C., van Dijk H. Differential microorganism-induced mannose-binding lectin activation. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003;36(1):33–39. DOI: 10.1016/S0928-8244(03)00032-4
16. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am. J. Surg. Pathol.* 1996;20(10):1161–1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
17. Wallis R., Lynch N.J. Biochemistry and genetics of the collectins. In: Kilpatrick D. (ed.) *Collagen-related lectins in innate immunity. Research Signpost*; 2007:33–56.
18. Garred P., Honoré C., Ma Y.J. et al. MBL2, FCN1, FCN2 and FCN3 — the genes behind the initiation of the lectin pathway of complement. *Mol. Immunol.* 2009;46(14):2737–2744. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.05.005
19. Monsey L., Best L.G., Zhu J. et al. The association of mannose binding lectin genotype and immune response to *Chlamydia pneumoniae*: The Strong Heart Study. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210640. DOI: 10.1371/journal.pone.0210640
20. Eisen D.P., Minchinton R.M. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2003;37(11):1496–1505. DOI: 10.1086/379324
21. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J. Innate Immun.* 2010;2(2):114–122. DOI: 10.1159/000228159
22. Kalia N., Singh J., Kaur M. The ambiguous role of mannose-binding lectin (MBL) in human immunity. *Open Med.* 2021;16(1):299–310. DOI: 10.1515/med-2021-0239
23. Brodzski N., Frazer-Abel A., Grumach A.S. et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J. Clin. Immunol.* 2020;40(4):576–591. DOI: 10.1007/s10875-020-00754-1
24. Rantala A., Lajunen T., Juvonen R. et al. Mannose-binding lectin concentrations, MBL2 polymorphisms, and susceptibility to respiratory tract infections in young men. *J. Infect. Dis.* 2008;198(8):1247–1253. DOI: 10.1086/591912
25. Zhang N., Zhuang M., Ma A. et al. Association of levels of mannose-binding lectin and the MBL2 gene with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2013;8(12):e83059. DOI: 10.1371/journal.pone.0083059
26. Olszowski T., Adler G., Janiszewska-Olszowska J. et al. MBL2, MASP2, AMELX, and ENAM gene polymorphisms and dental caries in Polish children. *Oral Dis.* 2012;18(4):389–395. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2011.01887.x
27. Yang Y., Wang W., Qin M. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are not associated with susceptibility to severe early childhood caries. *Hum. Immunol.* 2013;74(1):110–113. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.012
28. Alyousef Y.M., Borgio J.F., Abdulazeez S. et al. Association of MBL2 Gene Polymorphism with Dental Caries in Saudi Children. *Car. Res.* 2017;51(1):12–16. DOI: 10.1159/000450963
29. Mokhtari M.J., Koohpeima F., Hashemi-Gorji F. Association of the risk of dental caries and polymorphism of MBL2 rs11003125 gene in Iranian adults. *Car. Res.* 2019;53(1):60–64. DOI: 10.1159/000489572
30. Yokoyama E., Chávez-Saldaña M., Orozco L. et al. Influence of SNPs in genes that modulate lung disease severity in a group of Mexican patients with cystic fibrosis. *Arch. Med. Res.* 2018;49(1):18–26. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.04.010
31. El-Behedy E.M., Akeel N., El-Maghraby H.M., Shawky A. Serum level and genetic polymorphism of mannose-binding lectin in infants with neonatal sepsis at Zagazig University Hospitals. *Egypt. J. Immunol.* 2019;26(1):91–99.
32. Speletas M., Dadouli K., Syrakouli A. et al. MBL deficiency-causing B allele (rs1800450) as a risk factor for severe COVID-19. *Immunobiology.* 2021;226(6):152136. DOI: 10.1016/j.imbio.2021.152136
33. Cedzynski M., Nuytinck L., Atkinson A.P. et al. Extremes of l-ficolin concentration in children with recurrent infections are associated with single nucleotide polymorphisms in the FCN2 gene. *Clin. Exp. Immunol.* 2007;150(1):99–104. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03471.x
34. Kilpatrick D.C., St Swierczko A., Matsushita M. et al. The relationship between FCN2 genotypes and serum ficolin-2 (L-ficolin) protein concentrations from a large cohort of neonates. *Human Immunol.* 2013;74(7):867–871. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.04.011
35. Świerczko A.S., Jarych D., Gajek G. 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
36. Haerynck F., Van Steen K., Cattaert T. 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):1175–1183. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.010
37. Baccarelli A., Hou L., Chen J. et al. Mannose-binding lectin-2 genetic variation and stomach cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2006;119(8):1970–1975. DOI: 10.1002/ijc.22075
38. Mortazavi E., Eslami B., Aghahosseini P. et al. Association of mannose-binding lectin rs1800450 and tumor necrotic factor- $\alpha$  rs1800620 polymorphism with *Helicobacter pylori* in type II diabetes mellitus. *Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.* 2017;36(5):236–241. DOI: 10.1089/mab.2017.0039
39. Worthley D.L., Bardy P.G., Gordon D.L., Mullighan C.G. Mannose-binding lectin and gastric cancer. *Int. J. Cancer.* 2007;120(12):2751–2752. DOI: 10.1002/ijc.22662
40. Chang Y.W., Oh C.H., Kim J-W. et al. Combination of *Helicobacter pylori* infection and the interleukin 8–251T>A polymorphism, but not the mannose-binding lectin 2 codon 54G>A polymorphism, might be a risk factor of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2017;17(1):388. DOI: 10.1186/s12885-017-3378-2
41. Tahara T., Shibata T., Wang F. et al. Genetic polymorphisms of molecules associated with innate immune responses, TRL2 and MBL2 genes in Japanese subjects with functional dyspepsia. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010;47(3):217–223. DOI: 10.3164/jcfn.10-40
42. Ko G.H., Kang S.M., Kim Y.K. et al. Invasiveness of *Helicobacter pylori* into human gastric mucosa. *Helicobacter.* 1999;4(2):77–81. DOI: 10.1046/j.1523-5378.1999.98690.x
43. Bak-Romaniszyn L., Cedzyński M., Szemraj J. et al. Mannan-binding lectin in children with chronic gastritis. *Scand. J. Immunol.* 2006;63(2):131–135. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2005.01719.x

Поступила / Received: 30.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 15.02.2024