 10.46235/1028-7221-16854-AOT

АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ФИКОЛИНА (*FCN2*) У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ

Смольникова М. В. [1],
Афоничева К. В. [1],
Марченко И. В. [1],
Терещенко С. Ю. [1]

[1] Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16854-AOT

ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF FICOLIN GENE POLYMORPHISMS (FCN2) IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA DIFFERENT SEVERITY

Smolnikova M. V. [a],
Afonicheva K. V. [a],
Marchenko I. V. [a],
Tereshchenko S. Yu. [a]

[a] Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16854-AOT

Резюме

Введение. Бронхиальная астма (БА) представляет собой одно из самых распространенных хронических заболеваний во всех возрастных группах. Астма имеет гетерогенные фенотипы с различной этиологией. В связи с этим для классификации БА используется множество параметров, например, степень тяжести и уровень контроля течения. Фенотип БА во многом зависит от состояния иммунной системы, а врожденный иммунитет играет важную роль в восприимчивости и патофизиологии астмы. Система комплемента (СК) является одним из компонентов гуморального иммунитета и состоит из комплекса защитных протеолитических ферментов (в том числе лектинов). Фиколин-2 (L-фиколин) является одной из основных опсонирующих молекул респираторного секрета и протеином лектинового пути активации СК. Наличие полиморфизмов в гене L-фиколина влияют на уровень экспрессии, нарушение его связывающей способности, что может быть ассоциировано с более высокой восприимчивостью к инфекциям и вирусам, а также предрасположенностью к астме. Цель. Изучить распространенность полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена L-фиколина (*FCN2*) у детей больных бронхиальной астмой различной степени тяжести. Материалы и методы. Исследованы русские дети, направленные в детский аллергологический центр (Красноярск, Россия), в возрасте от 8 до 18 лет. Дети с БА были разделены на группы в зависимости от степени тяжести заболевания в соответствии с GINA-2023: легкая (n=146) и тяжелая (включала персистирующую средней тяжести и тяжелую персистирующую, n=254). В группу сравнения включены дети сопоставимые по возрасту и полу без БА, аллергии и инфекций. Экстракция ДНК из венозной крови проведена с использованием сорбентного метода. Генотипирование полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена *FCN2* произведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Результаты. Полученные результаты представляют информативные данные о частоте распределения полиморфных вариантов гена *FCN2* в популяции здорового населения русской национальности и у детей с социально и экономически важным заболеванием – бронхиальной астмой. Распределение rs17549193 и rs7851696 *FCN2* соответствует мировым европеоидным популяциям. Статистически значимых отличий между больными астмой с разной степенью тяжести заболевания и здоровыми в исследованной выборке не выявлено. Выводы. Результаты исследования указывают на расширение выборки и спектра исследуемых полиморфных генов протеинов лектинового пути активации СК в связи с их важным значением для профилактики тяжелых форм заболеваний, а также на их значимость в функционировании иммунной системы.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16854-AOT

Ключевые слова: астма, степень тяжести, дети, фиколин, генетический полиморфизм.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16854-AOT

Abstract

Introduction. Asthma is one of the most common chronic diseases in all age groups. Asthma has heterogeneous phenotypes with different etiologies. Many parameters are used to classify asthma, for example, the severity and level of flow control. The asthma phenotype is dependent on the state of the immune system, and innate immunity plays an important role in the susceptibility and pathophysiology of asthma. The complement system (CS) consists of a complex of protective proteolytic enzymes (including lectins). Ficolin-2 (L-ficolin) is one of the main opsonizing molecules of respiratory secretions and a protein of the lectin pathway of CS activation. The polymorphisms in the L-ficolin gene affects the level of expression which may be associated with a higher susceptibility to infections and viruses, as well as a predisposition to asthma. Aim. To study the distribution of polymorphisms rs17549193 and rs7851696 of the L-ficolin (*FCN2*) gene in children with asthma of varying severity. Materials and methods. The Russian children from the Children's Allergy Center (Krasnoyarsk, Russia), aged from 8 to 18 years, were studied. Children with asthma were divided into groups depending on the severity of the disease in accordance with GINA-2023: mild (n=146) and severe (n=254). The comparison group includes children of comparable age and gender without asthma, allergies and infections. DNA extraction from blood was performed using the sorbent method. Genotyping of polymorphisms rs17549193 and rs7851696 *FCN2* was performed by real-time polymerase chain reaction. Results. The results obtained provide distribution of the polymorphic variants *FCN2* gene in the population of healthy Russian and in children with a socially and economically important disease – asthma. The distribution of rs17549193 and rs7851696 *FCN2* corresponds to the global Caucasoid populations. There were no statistically significant differences between asthma patients with varying degrees of severity of the disease and healthy ones in the studied sample. Conclusions. The results indicate an expansion of the sample and range of studied polymorphic genes of proteins of the lectin pathway of CS activation due to their importance for the prevention of severe forms of diseases, as well as their significance in the functioning of the immune system.

Keywords: asthma, severity, children, ficolin, genetic polymorphism.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16854-AOT

1 **Введение**

Бронхиальная астма (БА) – неинфекционное гетерогенное заболевание мультифакториальной природы, развитие которого зависит от генетической предрасположенности и факторов окружающей среды. К пусковым механизмам окружающей среды, в результате которых происходят обострения астмы, относятся различные аллергены, инфекции, некоторые заболевания. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) принимает ряд мер для улучшения диагностики и лечения астмы. Данное заболевание включено в Глобальный план действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, а также в повестку дня в области устойчивого развития до 2030 года, принятую Организацией Объединенных Наций (ООН). Доказано, что врожденный иммунитет играет важную роль в восприимчивости и патофизиологии бронхиальной астмы. Одним из факторов гуморального иммунитета является система комплемента (СК) – комплекс защитных протеолитических ферментов, постоянно присутствующих в крови. Данная система обеспечивает связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. СК состоит из множества белков, разделяющихся на группы: компоненты классического пути активации комплемента); белки, принимающие участие в альтернативном пути активации комплемента, а также белки-регуляторы интенсивности реакций. Функциями СК являются опсонизация патогенных организмов и усиление фагоцитоза, участие в стимулировании воспалительных реакций, а также разрушение мембраны чужеродной клетки путем образования мембранотакующего комплекса [1].

Одним из трех основных путей активации СК, наряду с классическим и альтернативным путями, является лектиновый путь (ЛП). Во время ЛП включается взаимодействие протеинов (лектинов), способных связываться с углеводами, с микроорганизмами или поврежденными клетками. В результате этого происходит инициирование каскада реакций и активация защитных функций СК. Основные лектины, избирательно распознающие углеводы на поверхности микроорганизмов и обратимо с ними связывающиеся – это фиколины трех типов (H, L и M), маннозосвязывающий лектин (MBL), MBL-ассоциированные сериновые протеазы 2 и 3 (MASP-2, 3) [6]. Для нормального функционирования иммунной системы и для предотвращения риска развития заболеваний инфекционной и неинфекционной природы крайне необходима четкая работа участников ЛП активации СК.

Показано, что L-фиколин обладает антимикробной активностью и играет существенную роль в защите от вирусов и инфекций дыхательных путей. В частности, он может связываться и элиминировать респираторно-синцитиальный вирус и вирусы грипп [13]. Кроме этого, L-фиколин участвует в защите от бактериальных инфекций дыхательных путей, например, пневмококковой инфекции, за счет связывания с бактерией и стимуляции иммунной системы. L-фиколин (или фиколин-2) способен связываться с микроорганизмами путем воздействия на ряд лигандов (липотейхоевые кислоты, полисахариды, ДНК и эластин) через сайты связывания в своем

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

домене (fibrinogen-like domain). Показано, что L-фиколин связывается с компонентами поверхности мембран *Mycobacterium tuberculosis,* некапсулированнными формами *Streptococcus pneumoniae, Aspergillus fumigatus*. *Salmonella typhimurium, Streptococcus pyogenes и Streptococcus agalactiae* также входят в число патогенов, которые распознаются фиколином-2 [9].

Изменения в генетической структуре полиморфных генов лектиновых белков, ассоциированных с уровнем продукции лектинов, влияют на работоспособность системы комплемента и, соответственно, элиминацию чужеродных агентов. Описан ряд полиморфных участков в гене L-фиколина, которые ассоциированы с уровнем экспрессии и активностью белка, например, rs17549193 *FCN2* [14]. Полиморфизмы *FCN2* ассоциированы с различным течением заболеваний и с более высоким риском подверженности к инфекционным заболеваниям, в том числе к COVID-19, а также с аутоиммунными заболеваниями и другими патологиями [12]. Показано, что полиморфизм rs17514136 *FCN2* у детей ассоциирован с риском развития инфекционных заболеваний, таких как гепатит В, лейшманиоз, шистосомоз, системная красная волчанка, а также с риском развития бронхиальной астмы [7]. У лиц с HIV-инфекцией полиморфизм rs3124952 *FCN2* связан с риском развития туберкулеза [11].

Таким образом, развитие бронхиальной астмы, степень тяжести заболевания, различия в концентрации и функциональной активности белков системы комплемента обуславливаются в том числе генетической составляющей. Необходимо отметить, что частота встречаемости вариантов полиморфизмов гена *FCN2*, в частности, rs17549193 и rs7851696 варьируется зависимости от этнической принадлежности [2, 8].

В связи с вышеописанным актуальным является выявление факторов риска развития фенотипов астмы путем проведения сравнительного анализа генетических показателей в отдельно взятой популяции. Целью данной работы является анализ распределения полиморфизмов гена L-фиколина (rs17549193 и rs7851696) у русских детей с бронхиальной астмой.

2 **Материалы и методы**

В исследование были включены больные бронхиальной астмой с разной степенью тяжести дети в возрасте от 8 до 18 лет. Степень тяжести была определена с помощью анкетирования по системе GINA. В зависимости от степени тяжести заболевания, определяемой в соответствии с рекомендациями рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma), были выделены группы: легкая (n=146) и тяжелая (включала персистирующую средней тяжести и тяжелую персистирующую, n=254). Группа сравнения включала детей г. Красноярска (n=229) без патологий бронхолегочной системы. Национальность детей, согласно анкетным данным, определена как русские. Для всех обследованных было получено письменное информированное согласие на проведение исследования от родителей.

Выделение ДНК из венозной крови было проведено с использованием набора реагентов DIAtomTM DNA Prep 100 (ООО «Изоген», Москва). Определение вариантов rs17549193 и rs7851696 *FCN2* было произведено с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Частоту встречаемости анализируемых признаков выражали в абсолютных и относительных значениях. Статистически значимыми считались различия на уровне значимости $p < 0,05$. Распределение генотипов по полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (РХВ) с помощью критерия $\chi 2$. Для выявления ассоциации генетических маркеров с различными вариантами течения астмы рассчитывали отношение шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (Cl). Исследования одобрены на заседании локального этического комитета Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (Протокол № 12 от 10.12.2013 г).

3 **Результаты**

В результате сравнительного анализа частоты распределения аллельных вариантов rs17549193 и rs7851696 *FCN2* у детей из контрольной группы (русские) с популяциями европеоидов мира (по данным ресурса ensembl.org) показано, что частота диких и минорных аллелей rs17549193 и rs7851696 у русских соотносятся с таковыми у европеоидов. Это говорит о том, что при отборе групп сравнения корректно определен славянский состав, относящийся к европеоидам, а также о гомогенности генетической структуры исследованных групп.

В проведенном исследовании выявлено, что частота генотипа ТТ полиморфизма rs17549193 гена *FCN2* в исследованной выборке ниже как в группе здоровых, так и в группах больных БА по сравнению с другими генотипами (7,5% при легкой БА, 8,7% при тяжелой и 7,0% у здоровых детей, $p>0,05$) (рисунок 1). Генотип СТ чаще встречается в группе детей без астмы по сравнению с больными астмой (43,7% против 38,8%, $p>0,05$). Структурный полиморфизм rs17549193, локализованный в экзоне 8 гена *FCN2,* ассоциирован с более высоким уровнем фиколина в плазме, который обусловлен его низкой функциональной способностью к связыванию бактерий и, соответственно, меньшей способностью накапливаться в очаге воспаления [3]. Ранее показано, что полиморфизм rs17549193 гена *FCN2* связан с повышенным риском развития туберкулеза легких. В том же исследовании статистически значимой ассоциации с туберкулезом легких не было обнаружено для других полиморфизмов *FCN2* (rs3124952, rs3811140 и rs3124953) [5].

При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs7851696 гена *FCN2* выявлены незначительные различия в частоте встречаемости гомозиготного генотипа GG среди больных БА и контрольной группой (76% у больных легкой БА, 77% - у больных тяжелой БА и 73,8% у здоровых, $p>0,05$) (рисунок 2). Аллельный вариант Т чаще встречается в контрольной группе по сравнению с больными БА вне зависимости от тяжести заболевания (14,6% против 12,4%, $p>0,05$). Наличие редкого аллеля полиморфизма rs7851696 в 8

экзоне гена *FCN2* приводит к аминокислотной замене аланина на серин (p.A258S, +6424G>T) что повышает способность фиколина прикрепляться к углеводным компонентам бактерий [4]. В данной мутации гомозиготный вариант GG гена *FCN2* ассоциирован с низкой тканевой функциональной активностью. Ранее сообщалось, что аллельный вариант G rs7851696 *FCN2*, также как и rs17549193, ассоциирован с повышенным риском развития туберкулеза легких [15]. Кроме этого, установлено, что аллель T ассоциирован с высоким сродством фиколина-2 к углеводным компонентам мембран патогенных микроорганизмов [10].

4 **Заключение**

По результатам данного исследования впервые получены данные по распределению полиморфизмов rs17549193 и rs7851696 гена L-фиколина (*FCN2*) у детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести и здоровых детей русской национальности. В исследованной выборке не были показаны статистически значимые отличия в частоте генетических вариантов между группами сравнения.

Данное исследование проведено на примере бронхиальной астмы ввиду ее широкого распространения и важности как серьезной медицинской и социальной проблемы. Один из основных факторов, способствующих обострениям и ухудшению течения бронхиальной астмы, - вирусные и инфекционные агенты. Генетические варианты *FCN2* могут нарушать способность L-фиколина связываться с патогенами, что может увеличить риск развития различных заболеваний, например, инфекций дыхательных путей, сепсиса и других, связанных с нарушением работы иммунной системы.

В связи с вышесказанным, существует необходимость проведения дальнейших исследований с участием больших выборок и расширенным спектром изучаемых полиморфных участков в генах лектинов для понимания роли генетических вариантов протеинов лектинового пути активации системы комплемента (в том числе маннозосвязывающего лектина и MBL-ассоциированных сериновых протеаз) в развитии заболеваний у различных этнических групп для оценки функционирования иммунной защиты и разработки новых методов их профилактики.

Благодарности

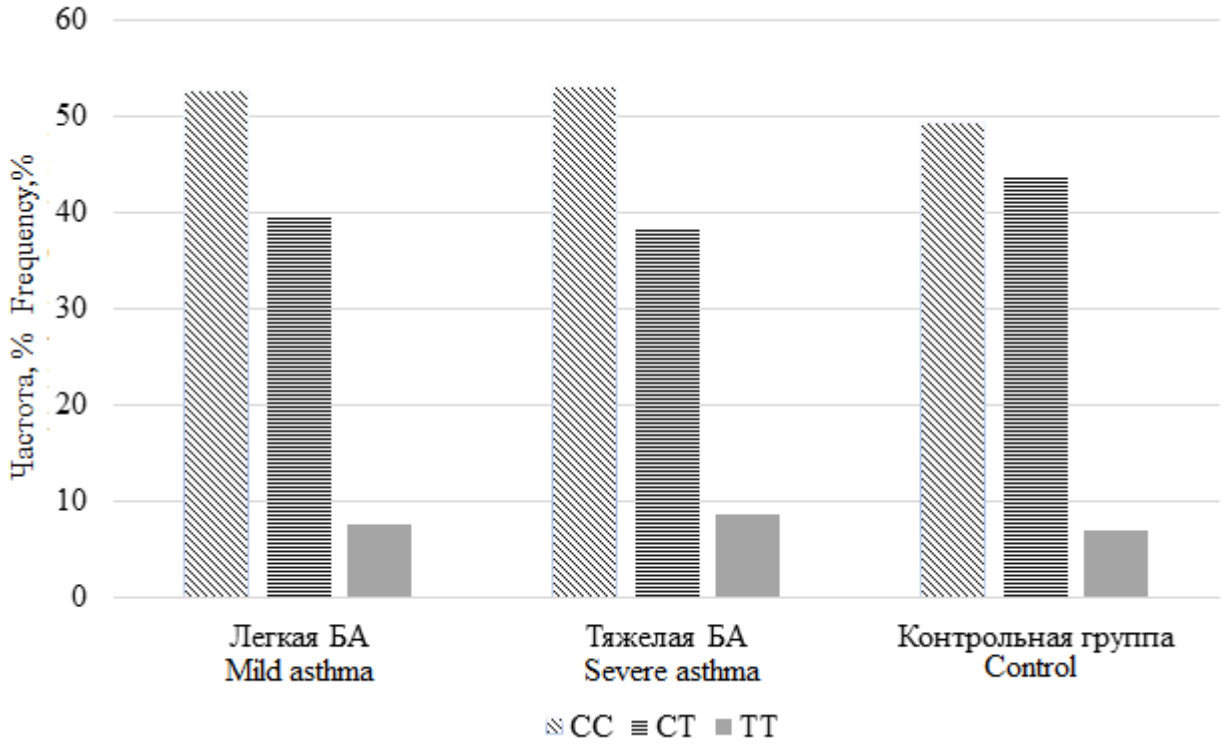
Исследование выполнено в НИИ медицинских проблем Севера – обособленном подразделении ФИЦ КНЦ СО РАН в рамках Госзадания № 124020100065-3.

 10.46235/1028-7221-16854-AOT

РИСУНКИ

Рисунок 1. Частота распределения генотипов полиморфизма rs7851696 гена *FCN2*.

Figure 1. Distribution of genotypes of polymorphism rs7851696 of *FCN2*.

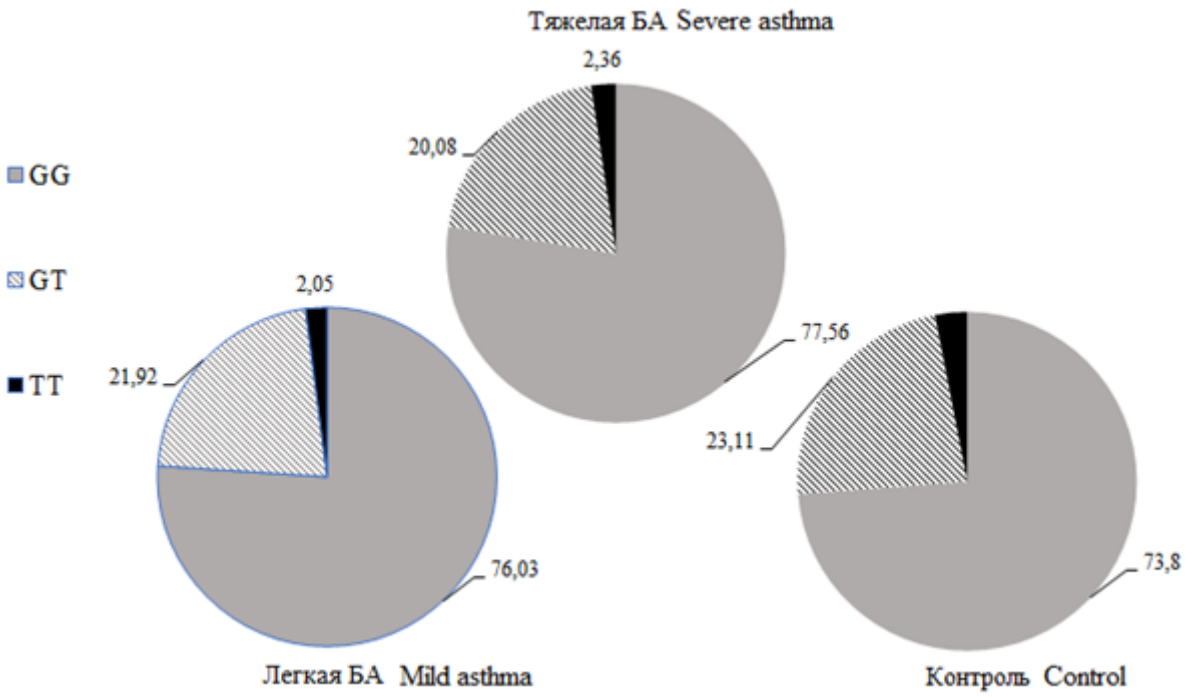


 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16854-AOT

Рисунок 2. Частота распределения генотипов полиморфизма rs17549193 гена *FCN2*.

Figure 2. Distribution of genotypes of polymorphism rs17549193 of *FCN2*.



 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16854-AOT

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Смольникова Марина Викторовна – к.б.н., руководитель группы молекулярно-генетических исследований, в.н.с.;
адрес: 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.;
телефон: 8(391)228-06-81;
e-mail: smarinv@yansdex.ru
Smolnikova Marina Victorovna – Ph.D. (Biology), Head of the Molecular Genetic Research Group, Leading Researcher;
address: 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, st. Partizana Zheleznyaka, 3g.;
telephone: 8(391)228-06-81;
e-mail: smarinv@yansdex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Афоничева Ксения Васильевна – младший научный сотрудник группы молекулярно-генетических исследований;
Afonicheva Kseniya Vasilievna – Junior Researcher at the Molecular Genetic Research Group;

Марченко Ирина Владимировна – младший научный сотрудник группы молекулярно-генетических исследований;
Marchenko Irina Vladimirovna – Junior Researcher at the Molecular Genetic Research Group;

Терещенко Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей;
Tereshchenko Sergey Yurevich – M.D. (Medicine), Professor, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-16854-AOT

Блок 3. Метаданные статьи

АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ФИКОЛИНА (*FCN2*) У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ

ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF FICOLIN GENE POLYMORPHISMS (*FCN2*) IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA DIFFERENT SEVERITY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
ПОЛИМОРФИЗМ *FCN2* И ТЯЖЕСТЬ АСТМЫ
FCN2 POLYMORPHISM AND ASTHMA SEVERITY

Ключевые слова: астма, степень тяжести, дети, фиколин, генетический полиморфизм.
Keywords: asthma, severity, children, ficolin, genetic polymorphism.

Объединенный иммунологический форум 2024.
Количество страниц текста – 4,
Количество таблиц – 0,
Количество рисунков – 2.
01.04.2024

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	Смольникова М.В., Терещенко С.Ю. Протеины лектинового пути активации системы комплемента: иммунобиологические функции, генетика и участие в патогенезе заболеваний человека // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 209–221.	**Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu. Proteins of the lectin pathway of the complement system activation: immunobiological functions, genetics and involvement in the pathogenesis of human diseases**. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, Vol. 12, no. 2, pp. 209–221*.	https://iimmun.ru/iimm/article/view/1777 [10.15789/2220-7619-POT-1777]
2	Badarukhiya J.A., Tupperwar N., Nizamuddin S., Mulpur A.K., Thangaraj K. Novel FCN2 Variants and Haplotypes are Associated with Rheumatic Heart Disease. DNA Cell Biol., 2021, Vol. 40, no. 10, pp. 1338–1348.	-	https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dna.2021.0478 [10.1089/dna.2021.0478]

3	Bjarnadottir H., Arnardottir M., Ludviksson B.R. Frequency and distribution of FCN2 and FCN3 functional variants among MBL2 genotypes. Immunogenetics, 2016, no. 68, pp. 315–325.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00251-016-0903-4 [10.1007/s00251-016-0903-4]
4	Cedzynski M., Nuytinck L., Atkinson A.P.M., St Swierzko A., Zeman K., Szemraj J., Szala A., Turner M.L., Kilpatrick D.C. Extremes of l-ficolin concentration in children with recurrent infections are associated with single nucleotide polymorphisms in the FCN2 gene. Clin Exp Immunol., 2007, Vol. 150, no. 1, pp. 99–104.	-	https://academic.oup.com/cei/article/150/1/99/6457697?login=false [10.1111/j.1365-2249.2007.03471.x]
5	Dabrowska-Zamojcin E., Czerewaty M., Malinowski D., Tarnowski M., Słuczanowska-Głabowska S., Domanski L., Safranow K., Pawlik A. Ficolin-2 Gene rs7851696	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00005-017-0475-5 [10.1007/s00005-017-0475-5]

	Polymorphism is Associated with Delayed Graft Function and Acute Rejection in Kidney Allograft Recipients. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2018, Vol. 66, no. 1, pp. 65–72.		
6	Dobó J., Kocsis A., Farkas B., Demeter F., Cervenak L., Gál P. The Lectin Pathway of the Complement System—Activation, Regulation, Disease Connections and Interplay with Other (Proteolytic) Systems. International Journal of Molecular Sciences, 2024, Vol. 25, no. 3, p. 1566.	-	https://www.mdpi.com/1422-0067/25/3/1566 [10.3390/ijms25031566]
7	Garred P., Honoré C., Ma Y.J., Rørvig S., Cowland J., Borregaard N., Hummelshøj T. The Genetics of Ficolins. JIN, 2010, Vol. 2, no. 1, pp. 3–16.	-	https://karger.com/jin/article/2/1/3/180165/The-Genetics-of-Ficolins [10.1159/000242419]

8	Gaździcka J., Gołąbek K., Hudy D., Miśkiewicz-Orczyk K., Zięba N., Tynior W., Asman M., Misiołek M., Strzelczyk J.K. Selected SNPs of FCN2 Associated with Chronic Tonsillitis in the Polish Adult Population. Genes (Basel), 2023, Vol. 14, no. 2, p. 242.	-	https://www.mdpi.com/2073-4425/14/2/242 [10.3390/genes14020242]
9	Gil E., Noursadeghi M., Brown J.S. Streptococcus pneumoniae interactions with the complement system. Front Cell Infect Microbiol., 2022, no. 12, p. 929483.	-	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.929483/full [10.3389/fcimb.2022.929483]
10	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. Human Molecular Genetics, 2005, Vol. 14, no. 12, pp. 1651–1658.	-	https://academic.oup.com/hmg/article/14/12/1651/640375 [10.1093/hmg/ddi173]
11	Jensen M.L., Honoré C., Hummelshøj T., Hansen B.E., Madsen H.O.,	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S01615890

	Garred P. Ficolin-2 recognizes DNA and participates in the clearance of dying host cells. Mol Immunol., 2007, Vol. 44, no. 5, pp. 856–865.		06001507?via%3Dihub [10.1016/j.molimm.2006.04.002]
12	Metzger M.-L., Michelfelder I., Goldacker S., Melkaoui K., Litzman J., Guzman D., Grimbacher B., Salzer U. Low ficolin-2 levels in common variable immunodeficiency patients with bronchiectasis. Clinical & Experimental Immunology, 2015, Vol.179, no. 2, pp. 256–264.	-	https://academic.oup.com/cei/article/179/2/256/6422010?login=false [10.1111/cei.12459]
13	Pan Q., Chen H., Wang F., Jeza V.T., Hou W., Zhao Y., Xiang T., Zhu Y., Endo Y., Fujita T., Zhang X.-L. 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, Vol. 4, no. 3, pp. 312–324.	-	https://karger.com/jin/article/4/3/312/180336/L-Ficolin-Binds-to-the-Glycoproteins-Hemagglutinin [10.1159/000335670]

14	Świerzko A.S., Jarych D., Gajek G., Chojnacka K., Kobiela P., Kufelnicka-Babout M., Michalski M., Sobczuk K., Szala-Poździej A., Matsushita M., Mazela J., Domżalska-Popadiuk I., Kilpatrick D.C., Kalinka J., Sekine H., Cedzyński M. Polymorphisms of the FCN2 Gene 3'UTR Region and Their Clinical Associations in Preterm Newborns. Frontiers in Immunology, 2021, Vol. 28, no. 12, p. 741140.	-	https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.741140/full [10.3389/fimmu.2021.741140]
15	Xu D.-D., Wang C., Jiang F., Wei L.-L., Shi L.-Y., Yu X.-M., Liu C.-M., Liu X.-H., Feng X.-M., Ping Z.-P., Jiang T.-T., Chen Z.-L., Li Z.-J., Li J.-C. Association of the FCN2 Gene Single Nucleotide Polymorphisms with Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis. PLoS One, 2015, Vol. 10, no. 9, p. e0138356.	-	https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0138356 [10.1371/journal.pone.0138356]