Роль генетической вариабельности локуса *ACVR2A* в формировании подверженности преэклампсии*

Ворожищева А.Ю.[1], Трифонова Е.А.[2], Бутко Ю.К.[2], Сереброва В.Н.[2], Максимова Н.Р.[3], Павлова К.К.[3], Габидулина Т.В.[4], Степанов В.А.[2]

[1] — МЛПУ «Городская клиническая больница №1», 654057, г.Новокузнецк
[2] — ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» СО РАМН, 634050, г.Томск, ул. Набережная р.Ушайки, д. 10, факс: 8(3822)513744, e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru
[3] — Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, Якутск
[4] — ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г.Томск

Преэклампсия (ПЭ), обусловливающая значительный уровень материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, является одним из наиболее тяжёлых гестационных осложнений, в реализации которого участвует множество генетических и средовых факторов. Используя метод позиционного клонирования в комбинации с биоинформационными подходами и анализом экспрессионных профилей генов, зарубежные исследователи в качестве высокоприоритетного позиционного кандидата ПЭ обозначили локус 2q22, включающий область гена рецептора активина 2-го типа — *ACVR2A*. В представленной работе проведён анализ роли наследственной вариабельности гена *ACVR2A* в формировании предрасположенности к ПЭ в различных этнических группах России. Установлена ассоциация полиморфизма rs17742342 гена *ACVR2A* с развитием тяжёлой формы ПЭ у русских, выявлены два рисковых гаплотипа. Показана популяционная специфичность в структуре неравновесия по сцеплению и распределении гаплотипов гена *ACVR2a*.

Ключевые слова: преэклампсия, однонуклеотидный полиморфный вариант, ген *ACVR2A*, гаплотип

Введение

Одним из наиболее тяжёлых осложнений беременности, определяющих в значительной мере уровень материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, остаётся ПЭ. Несмотря на существенные достижения отечественной и зарубежной медицины в комплексной терапии этого заболевания, его частота не имеет тенденции к снижению и варьирует, по данным ряда авторов, от 7 до 22% [1, 19]. К настоящему времени выдвинуто множество теорий этиопатогенеза ПЭ, однако ни одна из предложенных гипотез полностью не объясняет механизм развития данной патологии и не определяет значимые факторы, предрасполагающие к её развитию, а многие авторы рассматривают это гестационное осложнение как многофакторное заболевание (МФЗ) [1, 3].

Данные, полученные при проведении ряда независимых исследований генетической архитектуры ПЭ в пяти популяциях (Исландии, Австралии/Новой Зеландии, Норвегии, Финляндии и Дании) на семейном материале методом полногеномного анализа сцепления родословных (Genom-wide linkage studies), свидетельствуют о существовании нескольких локусов, обеспечивающих предрасположенность к преэклампсии и расположенных на различных хромосомах [7, 15, 17]. Однако необходимо отметить, что в трёх из обследованных популяций была картирована ассоциация ПЭ с близлежащими участками второй хромосомы (Исландия: 2p13 и 2q23; Австралия/Новая Зеландия: 2p11-12 и 2q22; Финляндия: 2p25). Используя метод позиционного клонирования в комбинации с биоинформационными подходами и анализом экспрессионных профилей генов, австралийская группа исследователей в качестве высокоприоритетного позиционного кандидата ПЭ выделила локус 2q22, который включает область гена рецептора активина 2-го типа — *ACVR2A*, лигандом которого является член суперсемейства сигнальных белков трансформирующего фактора роста β-активин А [7, 8]. Показано, что данный протеин вовлечён в такие процессы, как регуляция апоптоза, инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий, являющиеся ключевыми в патогенезе ПЭ [9, 10, 11]. Кроме того, в нескольких зарубежных исследованиях была установлена связь развития преэклампсии с повышением уровня активина А в сыворотке крови на ранних сроках гестации [12, 13].

Целью настоящей работы была оценка роли наследственной вариабельности гена *ACVR2A* в формировании предрасположенности к ПЭ в различных этнических группах России.

Поскольку ПЭ является многофакторным состоянием, то для идентификации новых полиморфных вариантов, предрасполагающих к развитию данного заболевания, активно используется метод анализа генетических ассоциаций. Однако исследования ассоциаций одного или нескольких маркёров кандидатных генов охватывают лишь незначительную долю вариабельности генома

* Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 гг.» (Соглашение №8118).

каждого пациента. Одним из решений данной проблемы является использование подхода, базирующегося на концепции «блочной организации» генома человека, постулирующей существование неравновесия по сцеплению среди полиморфных сайтов в геноме. Анализ ассоциаций в рамках данного подхода подразумевает, что даже если SNPs, причинно вовлечённые в процесс болезни, непосредственно не изучаются, то ассоциация может быть детектирована с помощью исследованного «полномочного» полиморфизма (tagSNP), находящегося в тесном сцеплении с ними [14]. В настоящей работе вышеописанный подход был применён для выбора изучаемых полиморфных вариантов гена *ACVR2A*.

Материалы и методы

Было обследовано более 600 женщин из двух этнических выборок (якуты из г.Якутска, N=346 чел., и русские из г.Томска, N=290 чел.), из них 356 пациенток с ПЭ. Группа больных была неоднородной как по степени тяжести ПЭ, так и по наличию ранее предшествовавших и сопутствующих фоновых заболеваний. Контрольная группа была представлена 280 женщинами (160 русских и 130 якутских женщин) с физиологически протекавшими беременностью и родами, а также отсутствием неблагоприятного акушерского анамнеза. По показателю среднего возраста все исследуемые группы были сопоставимы. Обследованные индивиды относятся к европеоидной (русские) и монголоидной (якуты) расам.

Исследованы четыре tagSNPs, расположенные в интронах гена *ACVR2A*: rs1014064, rs17742342, rs1049725, rs2161984 (табл. 1). Для выбора этих полиморфных вариантов был использован алгоритм Aggressive tagging программного обеспечения Haploview 4.2, основанный на выявлении tagSNPs в 2- и 3-маркёрных гаплотипах, в пределах которых все входящие полиморфные варианты должны находиться в состоянии сильного сцепления (LOD>3) между собой [8]. Данный анализ был проведён на массиве данных по популяциям европеоидов (CEU), японцев (JPT) и китайцев (HCB), полученных в ходе реализации II фазы международного проекта «HapMap». Предсказательная способность данного набора tagSNPs относительно всего массива исследованных полиморфизмов гена *ACVR2A* составляла 100%.

Генотипирование изученных полиморфных вариантов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени, воспроизводимым с помощью линейных разрушаемых проб TaqMan Genotyping Assay (Applied Biosystems). Статистическая обработка результатов исследования проводилась посредством пакетов статистических программ Statistica 7.0 и Haploview 4.2.

Результаты

Анализ распределения частот генотипов и аллелей в изученных выборках

В табл. 2 представлены распределение частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных вариантов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди—Вайнберга и уровень значимости, полученный при сравнении групп больных с контрольными выборками.

Как видно, распределение частот генотипов во всех контрольных выборках соответствовало равновесию Харди—Вайнберга, а частоты аллелей и генотипов находились в диапазоне мировых.

Полученные данные не выявили в якутской и русской выборках ассоциации с ПЭ ни одного из изученных tagSNPs гена *ACVR2A*, однако при анализе отдельных клинических форм данной патологии были получены статистически значимые различия для маркёра rs17742342 в этнической выборке русских (рис. 1): в группе пациенток с ПЭ тяжёлой степени отмечалось значимое повышение частоты генотипа AC по сравнению с этим показателем в контрольной выборке (p=0,01; OR=1,96; CI: 1,11—3,47).

Анализ различий частот генотипов и аллелей между исследованными этническими группами показал статистически значимые различия по двум генетическим маркёрам — rs17742342 и rs10497025. При сравнении как больных из популяционных выборок русских и якутов, так и женщин с физиологическим течением беременности у русских была выявлена более высокая частота гетерозигот (уровень значимости для критерия Фишера при попарном сравнении больных составил $6{,}7\times10^{-10}$, контрольных выборок — 0,002 для rs17742342 и $p=2{,}62\times10^{-13}$ и $p=1{,}85\times10^{-7}$ для rs10497025 соответственно). Интересным представляется, что именно эти генетические маркёры показали ассоциацию с тяжёлой формой ПЭ в настоящей работе (rs17742342) и исследовании зарубежных учёных (rs10497025) [10].

Таблица 1

Характеристика исследуемых полиморфных вариантов

№	Полиморфный вариант	Локализация на хромосоме	Локализация в гене	Аллели	Предковый аллель
1	rs1014064	148612154	Интрон 1	A/G	A
2	rs17742342	148633936	Интрон 1	A/C	A
3	rs2161984	148648486	Интрон 1	A/G	G
4	rs10497025	148662202	Интрон 4	C/G	C

Распределение частот гаплотипов и структура неравновесия по сцеплению гена ACVR2A в исследованных группах

Нами был проведён также анализ совместного наследования аллелей в гаплотипах и неравновесия по сцеплению (LD) в изученных выборках. В популяции русских было обнаружено 4 гаплотипа гена *ACVR2A*, встречающихся с частотой более 1%, в изученных выборках якутов — 5 гаплотипов (рис. 2).

Частота гаплотипа AAGC статистически значимо была выше в группе женщин с ПЭ из якутской популяции (χ^2=12,77; p=0,0003), в то время как частота гаплотипов GAAG и ACGC преобладала у русских (для гаплотипа GAAG χ^2=66,36, $p<1\times10^{-5}$; χ^2=28,91, $p<1\times10^{-5}$; при сравнении между собой больных и женщин с физиологической беременностью из различных этнических групп соответственно; для гаплотипа ACGC χ^2=46,11, $p<1\times10^{-5}$; χ^2=14,35, p=0,0001 соответственно).

Сравнение частот гаплотипов у пациенток с ПЭ и в контрольной группе в разных этнических выборках показало статистические различия только у русских, где выявлена ассоциация с развитием тяжёлой формы ПЭ гаплотипа GCAG, включающего только производные аллели (уровень значимости для критерия Фишера p=0,008; OR 8,54; CI:0,98—73,72), и гаплотипа ACGC (χ^2=5,08; p=0,024, OR1,87; CI:1,08—3,25). По остальным гаплотипам статистически значимых различий не обнаружено.

Анализ гаплотипической архитектуры гена *ACVR2A* в исследованных группах продемонстрировал как межэтнические, так и внутрипопуляционные различия в структуре LD (рис. 3). Так, сильное сцепление всех изученных маркёров наблюдалось в контрольной выборке и группе пациенток с ПЭ у русских, в то время как у якутов тесное сцепление было выявлено только между тремя первыми полиморфными вариантами (1 — rs1014064, 2 — rs17742342, 3 — rs2161984).

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей исследованных полиморфных вариантов гена *ACVR2A* в изученных популяциях

Исследуемые полиморфизмы			Исследуемые популяции					
			Якуты			Русские		
			Пациентки с ПЭ, N=216	Контрольная группа, N=130	p*	Пациентки с ПЭ, N=140	Контрольная группа, N=150	p*
rs1014064	Частоты генотипов, %	AA	39	36	0,63	38	45	0,40
		AG	49	49		45	42	
		GG	12	15		17	13	
	Частота аллеля, %	G	36	39	0,39	40	34	0,16
	p**		0,53	0,84		0,63	0,99	
rs17742342	Частоты генотипов, %	AA	92	89	0,66	66	75	0,10
		AC	8	11		33	25	
		CC	0	0		1	0	
	Частота аллеля, %	C	4	5	0,37	18	13	0,16
	p**		0,53	0,86		0,19	0,48	
rs2161984	Частоты генотипов, %	AA	12	14	0,57	15	13	0,64
		AG	47	49		44	42	
		GG	42	37		41	45	
	Частота аллеля, %	A	35	61	0,29	37	34	0,33
	p**		0,83	0,79		0,62	0,61	
rs10497025	Частоты генотипов, %	CC	86	85	0,52	51	57	0,51
		CG	12	14		39	36	
		GG	2	1		10	7	
	Частота аллеля, %	G	8	7	0,84	29	25	0,23
	p**		0,06	0,88		0,58	0,72	

Примечание. N — количество индивидов в группе; * — уровень значимости p для критерия χ^2 с поправкой Йейтса или критерия Фишера получены при сравнении частот аллелей или генотипов контрольной группы и группы больных ПЭ; ** — уровень значимости p, полученный при анализе на соответствие распределению Харди—Вайнберга

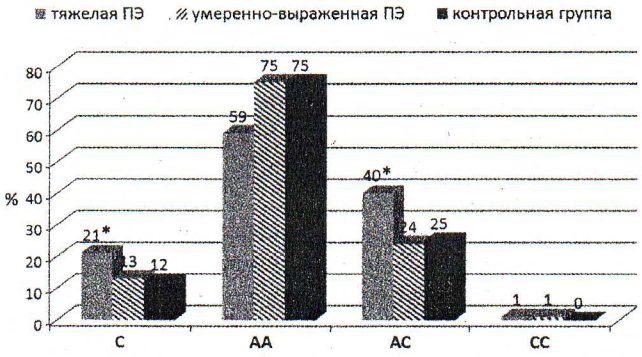

Рис. 1. Распределение частот аллеля С и генотипов полиморфного варианта rs17742342 в исследованных группах:
* — статистически значимые отличия при сравнении с контрольной группой

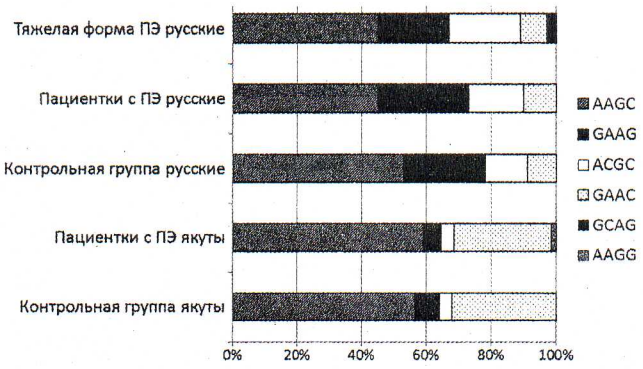

Рис. 2. Распределение частот гаплотипов гена *ACVR2A* в исследованных группах:
порядок аллей полиморфных вариантов в гаплотипе (слева направо): rs1014064, rs1774234, rs2161984 и rs1049725

Кроме того, у русских были показаны существенные различия в структуре LD между женщинами с физиологической беременностью и пациентками с тяжёлой ПЭ: в то время как в контрольной группе все исследованные маркёры формируют единый блок сцепления, в группе пациенток с тяжёлой ПЭ наблюдается участок рекомбинации в области локализации rs17742342, ассоциированного, согласно полученным данным, с развитием тяжёлой формы ПЭ.

Обсуждение результатов

В последнее время роль генетической вариабельности локуса *ACVR2A* в развитии ПЭ была предметом ряда исследований. Проведённый анализ неравновесной передачи аллелей в 34 австралийских и новозеландских семьях выявил ассоциацию между развитием ПЭ и полиморфным вариантом rs1424954, расположенным на расстоянии около 1800 п.н. выше сайта инициации транскрипции гена *ACVR2A* [16]. Последующий анализ 45 SNPs этого гена у 480 индивидуумов из 74 семей идентичного происхождения показал связь с развитием ПЭ маркёров rs10497025 (p=0,025), rs13430086 (p=0,010), LF004, LF013 и LF020, однако после введения поправки на множественные сравнения не было получено статистически значимой ассоциации ни с одним из изученных полиморфизмов [10]. L.T. Roten с соавторами провели исследование более 70 SNPs, расположенных в локусе 2q22-23 в большой когорте норвежских женщин (1139 пациенток с ПЭ и 2269 женщин из контрольной группы). В работе не было показано ассоциации с ПЭ полиморфного варианта rs1424954, однако была обнаружена связь с развитием данной патологии других маркёров гена *ACVR2A* — rs1424941, rs1014064, rs2161983 и rs3768687 [17]. Необходимо отметить, что данный участок генома ранее был картирован позиционно-кандидатным способом в качестве локуса предрасположенности к ПЭ в норвежской популяции. Не было получено подтверждений результатов исследования E.K. Moses с соавторами по ассоциации rs1424954 с ПЭ и в финской популяции [14]. Настоящая работа также не выявила в якутской и русской популяциях ассоциации с ПЭ ни одного из изученных SNPs, тем не менее, была показана связь аллеля С и генотипа АС маркёра rs17742342, расположенного вблизи промоторной области гена *ACVR2A,* с развитием тяжёлой формы ПЭ у русских.

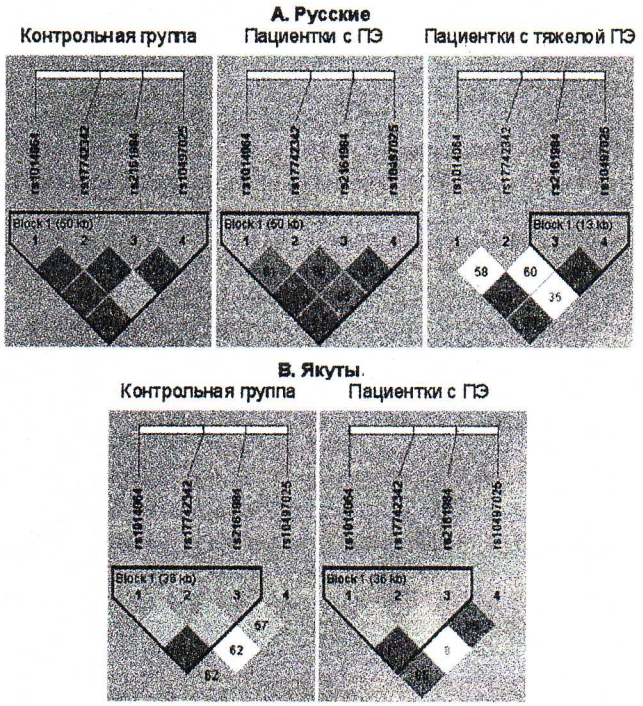

Рис. 3. Структура неравновесия по сцеплению в гене *ACVR2A* в исследованных группах. Цветовая гамма в ячейках отображает силу сцепления между SNPs: тёмно-серый — сильное сцепление (D'=1, LOD>2); серый и светло-серый — значительное сцепление (D'<1, LOD>2); белый — слабое сцепление (D'<1, LOD<2). Порядок SNPs слева направо: 1 — rs1014064; 2 — rs17742342; 3 — rs2161984; 4 — rs10497025

Результаты проведённого нами анализа ассоциации гаплотипов также свидетельствуют о роли гена *ACVR2A* в формировании предрасположенности к тяжёлой форме ПЭ у русских. Поскольку оба рисковых гаплотипа — GCAG и ACGC, — ассоциированных с тяжёлой ПЭ, отличаются по аллелям всех входящих в них SNPs, за исключением аллеля C, принадлежащего rs17742342, а ранее зарубежными исследователями была показана связь с развитием ПЭ маркёров rs1424954, rs1364658, rs1014064, rs1895694 (рис. 4), локализованных вблизи или непосредственно в 5`-нетранслируемой области этого гена, то можно предположить, что аллельный вариант rs17742342 сцеплен с функциональным полиморфизмом промоторной области гена *ACVR2A*, участвующим в регуляции его транскрипции и не исследованном в настоящей работе. Кроме того, интересным представляется факт существования значительных различий в распределении паттернов LD гена *ACVR2A* в якутской и русской этнических выборках, а также группах из русской популяции, дифференцирующихся по наличию/отсутствию гестационных осложнений. Необходимо отметить, что в предыдущих наших исследованиях также были получены результаты, демонстрирующие популяционную специфичность структуры неравновесия по сцеплению ряда генов-кандидатов МФЗ [4, 5].

Несмотря на успехи, полученные при проведении полногеномного анализа сцепления в ряде популяций, и картирования участка второй хромосомы 2q22, включающего ген *ACVR2A*, как кандидатного локуса ПЭ, последующие ассоциативные исследования не выявили причинный SNP в этом гене. Результаты вышеописанных работ, посвящённых данной проблеме, свидетельствуют о возможной популяционной специфичности в структуре подверженности развитию этого патологического состояния: во всех изученных популяциях были зафиксированы ассоциации различных генетических маркёров с развитием ПЭ.

Кроме того, были обнаружены сходные паттерны неравновесия по сцеплению (LD) в группах пациенток с ПЭ из австралийской и норвежской популяций, при наблюдаемых различных ассоциированных с ПЭ генетических маркёрах в этих этнических группах [10, 17], что указывает на вовлечённость в генетическую архитектуру ПЭ редких полиморфных вариантов гена *ACVR2A*.

Необходимо отметить, что для распространённых болезней человека предположение об общности происхождения причинного варианта в большой открытой популяции, на котором основано использование неравновесия по сцеплению для картирования генов МФЗ, достаточно спорно. Этноспецифичное происхождение мутаций в геноме подтверждается тем, что для многих генов, участвующих в детерминации болезни, обнаружены различные неблагоприятные мутации, приводящие к нарушению одного и того же метаболического процесса и имеющие одинаковое фенотипическое проявление [2]. Очевидно, что такие мутации впервые возникали у разных людей в различных этнических группах и, таким образом, у каждого из них рядом с причинным функционально значимым аллелем могли находиться разные маркёрные аллели, что служит одной из возможных причин наблюдаемого отсутствия репликации ассоциаций идентичных полиморфных вариантов гена *ACVR2A* с ПЭ в исследованных популяционных выборках.

Наличие популяционной специфичности ассоциации полиморфных маркёров, локализованных вблизи 5`-нетранслируемой области гена *ACVR2A*, с развитием ПЭ свидетельствует о возможной классификации полученных ассоциаций как «синтетических» (термин *синтетические ассоциации* введён S.P. Dickson с соавторами в 2010 г.) [9]. Принимая во внимание свойства таких ассоциаций, участки генома, планируемые для изучения в последующих работах по выявлению структуры генетической подверженности ПЭ в локусе *ACVR2A*, должны распространяться далеко за пределы блока неравновесия по сцеплению, в котором локализованы ассоциированные tagSNPs, а дизайн анализа должен соответствовать возможности выявления редких причинных аллельных вариантов.

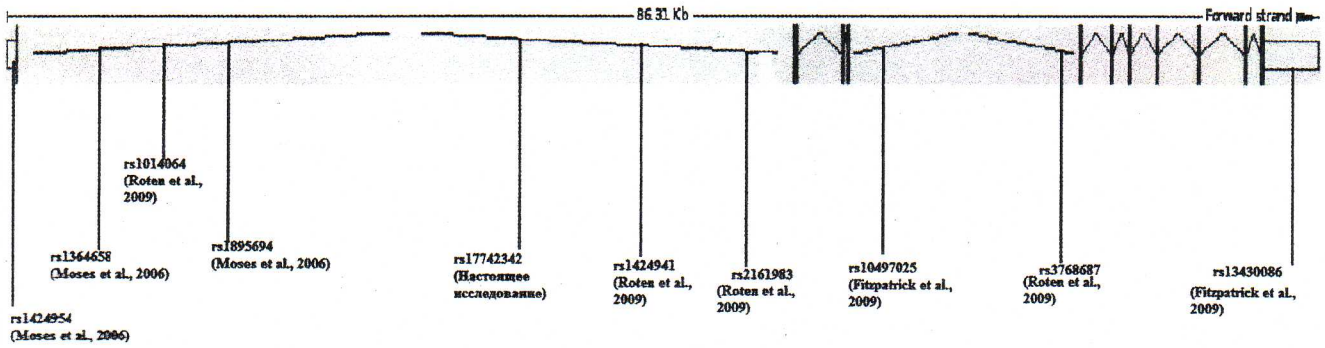

Рис. 4. Локализация в гене *ACVR2A* полиморфных вариантов, ассоциированных с ПЭ, в различных этнических группах

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. — М.: МЕДпресс-Информ, 2008. — 272 с.
2. Аульченко Ю.С., Аксенович Т.И. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека // Вестник ВОГиС. — 2006. — №10. — С. 189—202.
3. Картик П. Патогненез поздних гестозов беременных // Международный медицинский журнал. — 2010. — №1. — С. 62—66.
4. Трифонова Е.А., Едачева А.А., Павлова К.К. и др. Ассоциации tagSNPs и гаплотипов гена VEGF с развитием гестоза в популяциях различного этнического происхождения // Медицинская генетика. — 2012. — №1. — С. 28—36.
5. Трифонова Е.А., Еремина Е.Р., Урнов Ф.Д. и др. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена MTHFR в популяциях Северной Евразии // Acta Naturae. — 2012. — Т. 4, №1(12). — С. 79—96.
6. Altshuler D., Daly M.J., Lander E.S. Genetic Mapping in Human Disease // Science. — 2008. — Vol. 322. — P. 881—888.
7. Arngrimsson R., Siguroaroottir S., Frigge M.L. et al. A Genome-Wide Scan Reveals a Maternal Susceptibility Locus for Pre-Eclampsia on Chromosome 2p13 // Hum. Mol. Genet. — 1999. — Vol. 8, №9. — P. 1799—1805.
8. Barrett J.C., Fry B., Maller J., Daly M.J. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps // Bioinformatics. — 2005. — №21. — P. 263—265.
9. Dickson S.P., Wang K., Krantz I. et al. Rare variants create synthetic genome-wide associations // PLoS Biol. — 2010. — Vol. 8, №1. — P. e1000294.
10. Fitzpatrick E., Johnson M.P., Dyer T.D. et al. Genetic association of the activin A receptor gene (ACVR2A) and pre-eclampsia // Mol. Hum. Reprod. — 2009. — Vol. 15, №3. — P. 195—204.
11. Florio P., Gabbanini M., Borges L.E. et al. Reviews: activins and related proteins in the establishment of pregnancy // Reprod. Sci. — 2010. — Vol. 17, №4. — P. 320—330.
12. Hoegh A.M., Borup R., Nielsen F.C. et al. Gene Expression Profiling of Placentas Affected by Pre-Eclampsia // J. Biomed. Biotechnol. — 2010. Article ID 787545.
13. Lai J., Pinas A., Syngelaki A. et al. Maternal serum activin-A at 30—33 weeks in the prediction of preeclampsia // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2013. [Epub ahead of print]
14. Lokki A.I., Klemetti M.M., Heino S. et al. Association of the rs1424954 polymorphism of the ACVR2A gene with the risk of pre-eclampsia is not replicated in a Finnish study population // BMC Res. Notes. — 2011. — Vol. 4. — P. 545.
15. Moses E.K., Lade J.A., Guo G.L. et al. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2 // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 67, №6. — P. 1581—1585.
16. Moses E.K., Fitzpatrick E., Freed K.A. et al. Objective prioritization of positional candidate genes at a quantitative trait locus for pre-eclampsia on 2q22 // Mol. Hum. Reprod. — 2006. — Vol. 12, №8. — P. 505—512.
17. Roten L.T., Johnson M.P., Forsmo S. et al. Association between the candidate susceptibility gene ACVR2A on chromosome 2q22 and pre-eclampsia in a large Norwegian population-based study (the HUNT study) // Eur. J. Hum. Genet. — 2009. — Vol. 17, №2. — P. 250—257.
18. Schneider-Kolsky M.E., Manuelpillai U., Waldron K. et al. The distribution of activin and activin receptors in gestational tissues across human pregnancy and during labour // Placenta. — 2002. — Vol. 23, №4. — P. 294—302.
19. Srinivas S.K., Morrison A.C., Andrela C.M. et al. Allelic variations in angiogenic pathway genes are associated with preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 202, №5. — P. 445. e1-11.
20. The GeneCards Human [Electronic resource] // GENECARDS.ORG: GeneCards is a searchable, integrated, database of human genes that provides concise genomic related information, on all known and predicted human genes. — Weizmann Institute of Science. — 1996.
21. Yu L., Li D., Liao Q. et al. High levels of activin A detected in preeclamptic placenta induce trophoblast cell apoptosis by promoting nodal signaling // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97, №8. — P. 1370—1379.

Genetic variability of the *ACVR2A* locus in the structure of hereditary predisposition to complications of pregnancy

Vorozhischeva A.Y.[1], Trifonova E.A.[2], Butko Y.K.[2], Serebrova V.N.[2], Maksimova N.R.[3], Pavlova K.K.[3], Gabidulina T.V.[4], Stepanov V.A.[2]

[1] — The City Clinical Hospital №1, Novokuznetsk
[2] — Institute for Medical Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk; Fax: (3822)513144
[3] — Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Yakutsk
[4] — Siberian State Medical University, Tomsk

Pre-eclampsia (PE) is one of the most severe gestational complications, which is associated with significant maternal and perinatal morbidity and mortality. The suspected aetiology of pre-eclampsia is complex, with susceptibility being attributable to multiple environmental factors and a large genetic component. Using the method of positional cloning in combination with bioinformatics approaches and the analysis of gene expression profiles, foreign researchers have identified 2q22locus as a high positional PE candidate, which includes the gene region of activin receptor type 2 – *ACVR2A*. In this study, we analyzed the role of genetic variation in the *ACVR2A* gene in predisposition to PE in the different ethnic groups of Russia. We found the association of rs17742342 polymorphism of *ACVR2A* gene with development of severe forms PE in Russians and found two risk haplotypes. Population specificity in the structure of linkage disequilibrium and haplotype distribution of *ACVR2A* gene has been shown.

Key words: pre-eclampsia, single nucleotide polymorphisms, *ACVR2A* gene, haplotype