

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.11.40-46>

Ассоциация аллельных вариантов гена *STOX1* с преэклампсией в популяционных выборках России

Трифонов Е.А., Бабовская А.А., Гавриленко М.М., Степанов В.А.

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Научно-исследовательский институт медицинской генетики
634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10

Преэклампсия (ПЭ) – тяжелая акушерская патология, ежегодно затрагивающая до 8% всех беременностей. К настоящему времени проведены многочисленные генетические исследования с использованием как кандидатного, так и полногеномного подходов, чтобы раскрыть генетическую основу ПЭ. Эти работы выявили ряд многообещающих генов-кандидатов ПЭ, включая локус *STOX1*. В представленной работе проведен анализ роли наследственной вариативности гена *STOX1* в формировании предрасположенности к ПЭ в различных этнических группах России. Обнаруженные нами ассоциации генотипов локуса *STOX1* с ПЭ характеризуются популяционной специфичностью: у русских установлены рискованные генотипы полиморфных маркеров rs4746796 и rs7095976, в якутской этнической выборке был выявлен протективный генотип аллельного варианта rs1694505.

Ключевые слова: ген *STOX1*, преэклампсия, популяция, генотип.

Для цитирования: Трифонов Е.А., Бабовская А.А., Гавриленко М.М., Степанов В.А. Ассоциация аллельных вариантов гена *STOX1* с преэклампсией в популяционных выборках России. *Медицинская генетика* 2023; 22(11): 40-46.

Автор для корреспонденции: Трифонов Е.А.; **e-mail:** ekaterina.trifonova@medgenetics.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания на фундаментальные научные исследования № 122020200083-8 «Популяционная геномика и транскриптомика человека: анализ формирования генетической архитектуры болезней в контексте эволюционной медицины».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.11.2023

Association of allelic variants of the *STOX1* gene with preeclampsia in Russian population samples

Trifonova E.A., Babovskaya A.A., Gavrilenko M.M., Stepanov V.A.

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
Research Institute of Medical Genetics
10, Naberejnaya Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

Preeclampsia (PE) is a severe obstetric pathology that affects up to 8% of all pregnancies per year. By now numerous genetic studies have been conducted using both candidate and genome-wide approaches to reveal the genetic basis of PE. Therefore, a number of promising candidate genes for PE, including the *STOX1* locus, were identified. In this article, the role of heritable variation of the *STOX1* gene in the formation of predisposition to PE in various ethnic groups of Russia was analyzed. The associations of genotypes of the *STOX1* locus with PE that we found were characterized by population specificity. Genotypes of polymorphic markers rs4746796 and rs7095976 with risk effect were identified in Russians. The protective genotype of the rs1694505 allele variant was revealed in the Yakut ethnicity.

Keywords: *STOX1* gene, preeclampsia, population, genotype.

For citation: Trifonova E.A., Babovskaya A.A., Gavrilenko M.M., Stepanov V.A. Association of allelic variants of the *STOX1* gene with preeclampsia in Russian population samples. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(11): 40-46. (In Russ.)

Corresponding author: Trifonova E.A.; **e-mail:** ekaterina.trifonova@medgenetics.ru

Funding. The work was carried out under the state order for fundamental scientific research No. 122020200083-8 "Population genomics and human transcriptomics: analysis of the formation of the genetic architecture of diseases in the context of evolutionary medicine."

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 3.11.2023

Введение

Презеклампсия (ПЭ) — осложнение беременности, характеризующееся развитием артериальной гипертензии, протеинурии или других дисфункций материнских органов, а также аномалиями плода. Частота ПЭ во время беременности составляет 2-8%. На сегодняшний день по данным Минздрава России, гипертензивные расстройства беременности, в том числе ПЭ, сохраняют лидирующие позиции в списке причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Поскольку данная патология приводит к снижению качества дальнейшей жизни женщины, а также нарушению развития плода и повышению риска появления у рожденных детей в будущем соматических заболеваний, ПЭ является одной из наиболее острых медико-социальных проблем [1, 2].

Установленным фактором риска развития ПЭ является семейный анамнез, что демонстрирует важность лежащего в основе данного заболевания генетического компонента. К настоящему времени проведены многочисленные молекулярно-генетические исследования с использованием как кандидатного, так и полногеномного подходов с целью выявить генетическую основу ПЭ и понять ее происхождение [3]. Стоит отметить, что большинство исследователей, работающих в этой области, столкнулись с проблемами репликации обнаруженных генетических ассоциаций с ПЭ в различных популяциях, характеристики функциональной значимости выявленных генетических вариантов и определения их причинной связи с развитием этого заболевания. Так, обширные исследования, проведенные методом полногеномного сканирования семейных случаев ПЭ, идентифицировали только два локуса (*ACVR2A* и *STOX1*), реплицированные в нескольких популяционных выборках и имеющие подтверждение их роли в структуре подверженности к данному забо-

леванию на уровне транскриптома и/или ассоциативных исследований на геномном уровне в рамках подхода случай-контроль [4, 5]. Анализ ассоциаций с ПЭ полиморфных маркеров гена *ACVR2A* был проведен ранее в нескольких популяционных выборках, проживающих на территории России [6, 7], в то время как исследование роли аллельных вариантов гена *STOX1* в структуре подверженности к ПЭ проводится впервые.

Методы

Характеристика пациентов

В ходе работы обследовано 1263 женщины, принадлежащие к трем этническим выборкам: якуты из г. Якутск (N = 428), буряты из г. Улан-Удэ (N = 345), русские из г. Томск (N = 490). В группу с ПЭ вошли более 550 женщин (219 якуток, 192 русских и 140 буряток) с умеренной и тяжелой степенью ПЭ. Диагноз ПЭ установлен врачами-акушерами в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Контрольная группа представлена 712 женщинами (209 якуток, 298 русских и 205 буряток) с физиологично протекавшими беременностью и родами, а также с отсутствием неблагоприятного акушерского анамнеза (табл. 1).

Молекулярно-генетические и статистические методы

Выделение ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. Праймеры подбирали с помощью программного обеспечения «Sequenom Assay Design», нуклеотидные последовательности праймеров доступны по запросу у авторов. Генотипирование осуществляли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на платформе «Sequenom MassARRAY4», как

Таблица 1. Краткая характеристика обследуемых групп

Table 1. Brief characteristics of the study groups

Показатель	Пациентки с ПЭ			Контрольная группа		
	Русские	Буряты	Якуты	Русские	Буряты	Якуты
Количество индивидов	192	140	219	298	205	209
Средний возраст, лет	28,6±5,7	29,1±5,2	30,4±7,7	27,5±4,6	47,5±4,8	32,5±7,2
Умеренная ПЭ, %	53	50	54	-	-	-
Тяжелая ПЭ, %	47	50	46	-	-	-
Наличие хронических заболеваний, %	76	86	83	23	25	39

описано ранее [8]. В работе изучено четыре полиморфных маркера гена *STOX1* (tagSNPs), идентифицированных с помощью алгоритма «Aggressive tagging» программы «Haploview 4.2» [9]. Для анализа структуры неравновесия по сцеплению и выбора tagSNPs использовались данные проекта HapMap по популяциям европеоидов. Предсказательная способность данного набора tag-меток относительно всего массива исследованных полиморфизмов составляла 100%. Краткая характеристика исследованных SNPs приводится в **табл. 2**.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ «SPSS 13», «ARLEQUIN» и «Haploview 4.2». Распределение генотипов исследованных полиморфных вариантов проверяли на соответствие ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (PXB) с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали также показатель «отношение шансов» — OR. Исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Результаты

Все изученные аллельные варианты оказались полиморфными во всех обследованных группах. В целом, частоты аллелей и генотипов находились в диапазоне, наблюдаемом в мировых популяциях по данным проекта «1000 геномов». В **табл. 3** представлены распределение частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных вариантов и соответствие распределения частот генотипов PXB в контрольных группах и у больных ПЭ, принадлежащих к трем этническим выборкам.

Анализ PXB с помощью критерия χ^2 показал отклонение соответствия распределения частот генотипов маркера rs4746796 как в контрольной груп-

пе, так и в группе с ПЭ у русских. В группе больных у русских также наблюдалось отклонение по локусу rs7095976. Ошибки генотипирования были исключены использованием высокоточного метода анализа однонуклеотидных генных полиморфизмов MALDI-TOF масс-спектрометрии с применением системы iPLEX Gold (Agena), а также анализом исследуемых образцов в репликах. В связи с этим, можно предположить, что наблюдаемое отклонение обусловлено специфической популяционно-генетических процессов, либо связано с функциональной значимостью полиморфного локуса [10].

Из четырех изученных полиморфных маркеров гена *STOX1* не выявлено ни одного аллельного варианта, ассоциированного с развитием ПЭ во всех трех этнических группах, тем не менее, установлены ассоциации отдельных SNPs с ПЭ в русской и якутской популяционных выборках (**табл. 4**). Так, статистически значимое повышение частоты генотипа GG локуса rs4746796 в группе больных по сравнению с контрольной выборкой показано в популяции русских. Также в этой этнической группе обнаружена ассоциация с ПЭ генотипа AA полиморфного маркера rs7095976. В якутской этнической выборке была установлена ассоциация с ПЭ полиморфизма rs1694505: в группе больных отмечалось значимое снижение частоты генотипа GG по сравнению с этими показателями в контроле, что свидетельствует о протективном эффекте данного генотипа в отношении развития ПЭ. В бурятской популяции изученные варианты гена *STOX1* не были связаны с рассматриваемой патологией.

Обсуждение

В настоящей работе впервые в популяциях России была показана ассоциация полиморфных маркеров гена *STOX1* с ПЭ. Известно, что ген *STOX1* кодирует ДНК-связывающий протеин, являющийся транскрипционным фактором (ТФ). Известны шесть альтерна-

Таблица 2. Краткая характеристика исследованных полиморфных маркеров гена *STOX1*.

Table 2. Brief characteristics of the studied polymorphic markers of the *STOX1* gene.

Полиморфный маркер	Ген	Локализация в гене	Локализация в хромосоме	Аллели	Предковый аллель
rs1417940	<i>STOX1</i>	1 интрон	chr10:68859163	G/A	A
rs1694505	<i>STOX1</i>	1 интрон	chr10:68830135	A/G	G
rs4746796	<i>STOX1</i>	1 интрон	chr10:68859520	G/A	G
rs7095976	<i>STOX1</i>	1 интрон	chr10:68877689	A/G	G

тивно сплайсированных изоформ данного гена, две из которых изучены наиболее детально. Основные изоформы белкового продукта гена *STOX1*: *STOX1A* (наиболее полная изоформа, включающая ДНК-связывающий и трансаактиваторный домены, способная перемещаться между ядром и цитоплазмой) и *STOX1B* (изоформа, имеющая только ДНК-связывающий домен и локализованная исключительно в ядре). Обе изоформы способны конкурировать за один и тот же сайт связывания, но предполагается, что только *STOX1A* активирует экспрессию генов [11, 12]. Показано, что одним из генов мишеней *STOX1* является *CTNNA3* –

эффекторный ген, расположенный в непосредственной близости от локализации гена *STOX1* на хромосоме 10. Связывание ТФ *STOX1* с промотором *CTNNA3* усиливает экспрессию гена *CTNNA3*, продукт которого отвечает за межклеточную адгезию α -Т-катенина. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению инвазии трофобласта, занимающей центральное место в патогенезе ПЭ [13].

Известно, что изменения экспрессии локуса *STOX1*, а также его полиморфные маркеры связаны с ПЭ и болезнью Альцгеймера. Гиперэкспрессия *STOX1* в клеточной линии хориокарциномы JEG-3 или в плаценте трансген-

Таблица 3. Частоты генотипов и предковых аллелей исследуемых полиморфных маркеров гена *STOX1*

Table 3. Frequencies of genotypes and ancestral alleles of the studied polymorphic markers of the *STOX1* gene

SNP	Генотип/ Предковый аллель	Русские		Якуты		Буряты	
		Контроль (N=298)	ПЭ (N=192)	Контроль (N=209)	ПЭ (N=219)	Контроль (N=205)	ПЭ (N=140)
rs1417940	GG	49,83	54,24	57,00	57,41	72,68	68,35
	AG	44,03	34,46	39,13	39,35	23,90	29,50
	AA	6,14	11,30	3,86	3,24	3,41	2,16
	Аллель А	28,16	28,53	23,43	22,92	15,37	16,91
	$\chi^2(p)$	1,10 (0,29)	2,16 (0,14)	0,83 (0,36)	1,45 (0,23)	0,50 (0,48)	0,20 (0,66)
rs1694505	GG	9,12	12,78	13,04	5,53	10,73	7,91
	AG	48,31	45,00	38,16	46,08	42,44	38,85
	AA	42,57	42,22	48,79	48,39	46,83	53,24
	Аллель А	66,72	64,72	67,87	71,43	68,05	72,66
	$\chi^2(p)$	1,27 (0,26)	0,03 (0,86)	1,65 (0,20)	2,13 (0,14)	0,05 (0,82)	0,06 (0,81)
rs4746796	GG	6,08	15,87	3,85	4,11	3,41	2,16
	AG	50,00	30,69	39,90	38,36	25,85	29,50
	AA	43,92	53,44	56,25	57,53	70,73	68,35
	Аллель G	31,08	31,22	23,80	23,29	16,34	16,91
	$\chi^2(p)$	7,56 (0,006)	4,62 (0,03)	1,27 (0,26)	0,69 (0,41)	0,43 (0,51)	0,20 (0,66)
rs7095976	GG	37,41	39,89	54,81	55,25	68,14	65,47
	AG	55,10	46,28	40,38	40,64	27,94	32,37
	AA	7,48	13,83	4,81	4,11	3,92	2,16
	Аллель G	64,97	63,03	75,00	75,57	82,11	81,65
	$\chi^2(p)$	0,00 (0,96)	6,87 (0,009)	0,65 (0,42)	1,17 (0,28)	0,14 (0,70)	0,62 (0,43)

Примечание: $\chi^2(p)$ – результаты теста Харди–Вайнберга для каждого из исследуемых полиморфных маркеров гена *STOX1*, ширным шрифтом показаны статистически значимые различия.

Note: $\chi^2(p)$ – results of the Hardy–Weinberg test for each of the studied polymorphic markers of the *STOX1* gene, statistically significant differences are shown in large font.

ных мышей приводит к нарушению регуляции генов, участвующих в коагуляции, гипоксии, окислительном стрессе и воспалительных функциях — процессах, являющихся основными патогенетическими звеньями молекулярного патогенеза ПЭ [11]. Также было показано, что гиперэкспрессия гена *STOX1* в плаценте человека индуцирует гиперактивность митохондрий, активирует пути синтеза оксида азота (NO) как в плаценте, так и в линии клеток трофобласта и способствует развитию окислительного стресса и системного воспалительного ответа, характерных для ПЭ [14].

Стоит отметить, что, несмотря на успехи, полученные при полногеномном анализе сцепления в ряде популяций и картировании участка десятой хромосомы 10q22, включающего ген *STOX1*, как кандидатного локуса ПЭ, последующие исследования так и не смогли

выявить причинный SNP в этом гене. Ранее зарубежными исследователями была показана связь с развитием ПЭ маркеров rs884181 и rs1341667 [15-17], локализованных вблизи 5'-нетранслируемой области и в интроне 1 этого гена (рисунок). Можно предположить, что ассоциированные в настоящей работе аллельные варианты rs1694505, rs4746796 и rs7095976 сцеплены с функциональным полиморфизмом промоторной области или первого экзона гена *STOX1*, не исследованными в настоящей работе. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют и о популяционной специфичности в структуре материнской подверженности к развитию этого патологического состояния, а также о потенциальной вовлеченности в генетическую архитектуру ПЭ редких полиморфных вариантов гена *STOX1*, участвующих в регуляции его транскрипции и/или конформа-



Рисунок. Локализация в гене *STOX1* полиморфных вариантов, ассоциированных с ПЭ в различных этнических группах.

Figure. Localization of polymorphic variants in the *STOX1* gene associated with PE in various ethnic groups.

Таблица 4. Отношение шансов для генотипов и предковых аллелей исследуемых полиморфных маркеров гена *STOX1* у русских, якутов и бурят

Table 4. Odds ratios for genotypes and ancestral alleles of the studied polymorphic markers of the *STOX1* gene in Russians, Yakuts and Buryats

SNP	Популяция	Генотип/Предковый аллель	χ^2 (p)	OR (CI-95%)
rs1694505	Якуты	GG	6,289 (0,012)	0,39 (0,19-0,79)
		AG	2,408 (0,121)	1,38 (0,94-2,04)
		AA	<0,001 (0,989)	0,98 (0,67-1,44)
		Аллель А	1,105 (0,293)	0,92 (0,68-1,24)
rs4746796	Русские	GG	11,329 (<0,001)	2,91 (1,57-5,40)
		AG	16,826 (<0,001)	0,44 (0,30-0,65)
		AA	3,818 (0,051)	1,47 (1,02-2,11)
		Аллель G	<0,001 (0,979)	1,01 (0,76-1,33)
rs7095976	Русские	GG	0,202 (0,653)	1,11 (0,76-1,62)
		AG	3,232 (0,072)	0,70 (0,49-1,01)
		AA	4,468 (0,035)	1,98 (1,09-3,62)
		Аллель G	0,294 (0,588)	0,92 (0,70-1,20)

Примечание: ширным шрифтом показаны статистически значимые различия.

Note: Statistically significant differences are shown in larger font.

ции кодируемого протеина, которые не представляется возможным идентифицировать с помощью подхода, использованного в настоящем исследовании. Таким образом, последующие работы по выявлению структуры генетической подверженности к ПЭ в локусе *STOX1* должны распространяться далеко за пределы блока неравновесия по сцеплению, в котором локализованы ассоциированные tagSNPs, а дизайн анализа должен соответствовать возможности выявления также редких причинных аллельных вариантов.

Необходимо также отметить, что для многофакторных заболеваний человека предположение об общности происхождения причинного генетического варианта в различных популяциях является достаточно спорным. Разное происхождение мутаций в одном и том же гене подтверждается тем, что для многих генов, участвующих в детерминации болезни, обнаружены различные патогенные мутации, приводящие к нарушению одного и того же метаболического процесса и имеющие одинаковое фенотипическое проявление [18]. 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 маркерные аллели, что является возможным объяснением отсутствия репликации ассоциаций идентичных полиморфных вариантов гена *STOX1* с ПЭ в исследованных популяционных выборках.

Заключение

В рамках настоящего исследования был осуществлен анализ роли полиморфных маркеров гена *STOX1*, кодирующего ТФ, в подверженности к ПЭ с учетом этнической принадлежности обследованных индивидов. Показано, что в качестве генетических факторов, ассоциированных с повышенной предрасположенностью к ПЭ, у русских можно выделить аллельные варианты rs4746796 и rs7095976. Кроме того, в якутской популяции был выявлен протективный генотип полиморфного маркера rs1694505. В целом, обнаруженные нами ассоциации генотипов полиморфных маркеров гена *STOX1* с ПЭ характеризуются популяционной специфичностью. Результаты исследования расширяют представления о роли генетических факторов локуса *STOX1* в развитии ПЭ, а также на примере данной патологии демонстрируют вариабельность генетической компоненты МФЗ, связанную, вероятно, с особенностями структуры генофондов различных этно-популяционных групп населения России.

Литература

1. Beckett A.G., McFadden M.D., Warrington J.P. Preeclampsia history and postpartum risk of cerebrovascular disease and cognitive impairment: Potential mechanisms. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1141002.
2. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;(5):275-289.
3. Than N.G., Romero R., Tarca A.L., Kekesi K.A., Xu Y., Xu Z., Juhasz K. et al. Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1661.
4. van Dijk M., Oudejans C. (Epi)genetics of pregnancy-associated diseases. *Frontiers in Genetics*. 2013;4:180.
5. Yong H.E.J., Murthi P., Brennecke S.P., Moses E.K. Genetic Approaches in Preeclampsia. *Methods in Molecular Biology*. 2018;1710:53-72.
6. Глотов А.С., Вашукова Е.С., Данилова М.М. и др. Секвенирование нового поколения (NGS) для изучения гена ACVR2A у беременных с гестозом. *Молекулярная медицина*. 2014;(5):33-40.
7. Ворожищева А.Ю., Трифонова Е.А., Будко Ю.К. и др. Роль генетической вариабельности локуса ACVR2A в формировании подверженности преэклампсии. *Медицинская генетика* 2013; (10): 35-40.
8. Степанов В.А., Трифонова Е.А. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом масс-спектрометрии MALDI-TOF: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека. *Молекулярная биология*. 2013; 47(6): 976-986.
9. Barrett J.C.. Haploview: Visualization and analysis of SNP genotype data. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2009;(10):pdb.ip71.
10. Хедрик Ф. Генетика популяций. — М.: Техносфера, 2003. — 592 с.
11. Vaiman D., Miralles F. Targeting STOX1 in the therapy of preeclampsia. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016;20(12):1433-1443.
12. Jin F., Jin L., Wang Y. Downregulation of *STOX1* is a novel prognostic biomarker for glioma patients. *Open Life Sci*. 2021;16(1):1164-1174.
13. George E.M., Bidwell G.L. STOX1: a new player in preeclampsia? *Hypertension*. 2013;61(3):561-3.
14. Doridot L., Châtre L., Ducat A., et al. Nitroso-redox balance and mitochondrial homeostasis are regulated by STOX1, a pre-eclampsia-associated gene. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;21(6):819-34.
15. Akin S., Pinarbasi E., Bildirici A.E., Cekin N. *STOX1* promotor region -922 T>C polymorphism is associated with Early-Onset preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022;42(8):3464-3470.
16. van Dijk M., Mulders J., Poutsma A., et al. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nature Genetics*. 2005;37(5):514-9.
17. Pinarbasi E., Cekin N., Bildirici A.E., Akin S., Yanik A. STOX1 gene Y153H polymorphism is associated with early-onset preeclampsia in Turkish population. *Gene*. 2020;754:144894.
18. Аульченко Ю.С., Аксенович Т.И. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека. *Информационный вестник ВОГиС*. 2006;(10):189-202.

References

1. Beckett A.G., McFadden M.D., Warrington J.P. Preeclampsia history and postpartum risk of cerebrovascular disease and cognitive

- impairment: Potential mechanisms. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1141002.
2. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;(5):275-289.
 3. Than N.G., Romero R., Tarca A.L., Kekesi K.A., Xu Y., Xu Z., Juhász K. et al. Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1661.
 4. van Dijk M., Oudejans C. (Epi)genetics of pregnancy-associated diseases. *Frontiers in Genetics*. 2013;4:180.
 5. Yong H.E.J., Murthi P., Brennecke S.P., Moses E.K. Genetic Approaches in Preeclampsia. *Methods in Molecular Biology*. 2018;1710:53-72.
 6. Glotov A.S., Vashukova E.S., Danilova M.M., et al. Sekvenirovaniye novogo pokoleniya (NGS) dlya izucheniya gena ACVR2A u beremennykh s gestoatom [Application of NGS method for ACVR2A gene sequencing in women with preeclampsia]. *Molekulyarnaya Meditsina [Molecular medicine]*. 2014;(5):33-40. (In Russ.)
 7. Vorozhischeva A.Y., Trifonova E.A., Butko Y.K., et al. Rol' geneticheskoy variabel'nosti lokusa ACVR2A v formirovaniy podverzhennosti preeklampsii. [Genetic variability of the ACVR2 a locus in the structure of hereditary predisposition to complications of pregnancy] *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]*. 2013;(10):35-40. (In Russ.)
 8. Stepanov V.A., Trifonova E.A. Multiplex SNP Genotyping by MALDI-TOF Mass Spectrometry: Frequencies of 56 Immune Response Gene SNPs in Human Populations. *Molecular Biology*. 2013; 47(6): 852-862.
 9. Barrett J.C.. Haploview: Visualization and analysis of SNP genotype data. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2009;(10):pdb.ip71.
 10. Hedrick F. *Genetika populyatsiy [Population genetics]*. — M.: Tekhnosfera [M.: Technosphere], 2003. — 592 p. (In Russ.)
 11. Vaiman D., Miralles F. Targeting STOX1 in the therapy of preeclampsia. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016;20(12):1433-1443.
 12. Jin F., Jin L., Wang Y. Downregulation of *STOX1* is a novel prognostic biomarker for glioma patients. *Open Life Sci*. 2021;16(1):1164-1174.
 13. George E.M., Bidwell G.L. STOX1: a new player in preeclampsia? *Hypertension*. 2013;61(3):561-3.
 14. Doridot L., Châtre L., Ducat A., et al. Nitroso-redox balance and mitochondrial homeostasis are regulated by STOX1, a pre-eclampsia-associated gene. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;21(6):819-34.
 15. Akin S., Pinarbasi E., Bildirici A.E., Cekin N. *STOX1* promotor region -922 T>C polymorphism is associated with Early-Onset preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022; 42(8): 3464-3470.
 16. van Dijk M., Mulders J., Poutsma A., et al. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nature Genetics*. 2005;37(5):514-9.
 17. Pinarbasi E., Cekin N., Bildirici A.E., Akin S., Yanik A. STOX1 gene Y153H polymorphism is associated with early-onset preeclampsia in Turkish population. *Gene*. 2020;754:144894.
 18. Aulchenko Yu.S., Axenovich T.I. Metodologicheskiye podkhody i strategii kartirovaniya genov, kontroliruyushchikh kompleksnyye priznaki cheloveka [Methodological approaches and strategies for mapping genes controlling complex human traits]. *Vestnik VOGiS [The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeding Scientists]*. 2006;(10):189–202. (In Russ.)