

Ген глутатионредуктазы *GSR* как возможный ген-кандидат предрасположенности к миоме матки

Бушуева О.Ю., Кудрявцева О.К., Барышева Е.М., Зайцев С.М., Иванова О.Ю., Полоников А.В., Иванов В.П.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
305041 г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Миома матки (ММ), или лейомиома, – это наиболее распространенная опухоль репродуктивной системы у женщин. Окислительный стресс является одним из основных патогенетических механизмов развития ММ. Глутатион (GSH) – неферментный антиоксидант, играющий ведущую роль в защите организма от окислительного стресса. Восстановление окисленного глутатиона осуществляется ферментом глутатионредуктазой, кодируемой геном *GSR*. Целью исследования было изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs2551715 гена *GSR* с риском развития ММ. В исследование было включено 978 неродственных жителей Центральной России: 590 пациенток с ММ и 388 здоровых женщин соответствующего возраста. Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма rs2551715 гена *GSR* проводили методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов. Для анализа ассоциаций генотипов с развитием заболевания пользовались лог-аддитивной регрессионной моделью. Все расчеты выполнены относительно минорного аллеля; введены поправки на возраст. Аллель *T* rs2551715 *GSR* (OR=0,81, 95%CI=0,67-0,97; $p=0,02$) ассоциировался со сниженным риском развития ММ. Анализ частот генотипов показал, что SNP rs2551715 *GSR* был связан со сниженным риском ММ (OR=0,82, 95% CI=0,69-0,98; $p=0,028$). Биоинформатический анализ выявил, что транскрипционные факторы, связывающиеся с аллелем *T*, участвуют в регуляции сигнального пути гладкомышечных клеток, ответ на фактор роста, регуляции дифференцировки клеток и пролиферации клеточной популяции. Таким образом, впервые установлена ассоциация rs2551715 *GSR* с предрасположенностью к развитию ММ.

Ключевые слова: миома матки, *GSR*, глутатионредуктаза, rs2551715, глутатион, окислительный стресс.

Для цитирования: Бушуева О.Ю., Кудрявцева О.К., Барышева Е.М., Зайцев С.М., Иванова О.Ю., Полоников А.В., Иванов В.П. Ген глутатионредуктазы *GSR* как возможный ген-кандидат предрасположенности к миоме матки. *Медицинская генетика* 2021; 20(3): 41–46.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.03.41-46

Автор для корреспонденции: Бушуева О.Ю.; e-mail: olga.bushueva@inbox.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Курского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 20.02.2021.

GSR (glutathione reductase) gene as a possible candidate gene for predisposition to uterine fibroids

Bushueva O.Yu., Kudryavtseva O.K., Barysheva E.M., Zaytsev S.M., Ivanova O.Yu., Polonikov A.V., Ivanov V.P.

Kursk State Medical University of the Ministry of Public Health of Russian Federation
K. Marx str. 3, Kursk, 305041, Russia

Uterine fibroids (UF), or leiomyoma, is the most common tumor of the reproductive system in female. Oxidative stress is one of the basic pathogenetic mechanisms for uterine fibroids development. Glutathione (GSH) is a non-enzymatic antioxidant that plays a key role in the protection against oxidative stress. The reduction of oxidized glutathione is carried out by the enzyme glutathione reductase, encoded by the *GSR* gene. The aim of the study was to investigate the association of common single nucleotide polymorphism rs2551715 in gene encoding glutathione reductase with the risk of UF. A total of 978 unrelated individuals from Central Russia were included for this study: 590 patients with uterine fibroids (MM) and 388 age-matched healthy females. Genotyping of the single nucleotide polymorphism rs2551715 *GSR* was performed using TaqMan-based PCR. To analyze the associations of genotypes with the risk of diseases, a log-additive regression model was used. All calculations were performed relative to the minor allele; corrections for gender and age have been introduced. Allele *T* rs2551715 *GSR* (OR = 0.81, 95% CI = 0.67-0.97; $P = 0.02$) was associated with a decreased risk of UF. Analysis of genotype frequencies showed that rs2551715 *GSR* was associated with a decreased risk of UF (OR = 0.82, 95% CI = 0.69-0.98; $P = 0.028$). Bioinformatic analysis revealed that the spectrum of transcription factors binding with the protective allele *T* is involved in the regulation of the of smooth muscle cells signaling pathway, response to growth factor, regulation of cell differentiation, regulation of cell population proliferation. Thus, for the first time, the association of rs2551715 *GSR* with a predisposition to development of uterine fibroids has been established.

Keywords: uterine fibroids, *GSR*, glutathione reductase, rs2551715, glutathione, oxidative stress.

For citation: Bushueva O.Yu., Kudryavtseva O.K., Barysheva E.M., Zaytsev S.M., Ivanova O.Yu., Polonikov A.V., Ivanov V.P. *GSR* (glutathione reductase) gene as a possible candidate gene for predisposition to uterine fibroids. *Medical genetics*. 2021; 20(3): 41-46. (In Russ.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.03.41-46

Corresponding author: O.Yu. Bushueva; **e-mail:** olga.bushueva@inbox.ru

Funding. The study was carried out with the financial support of Kursk State Medical University.

Conflict of interest. Authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.02.2021.

Миома матки (ММ), или лейомиома, — это наиболее распространенная опухоль репродуктивного тракта у женщин; она выявляется у женщин с частотой до 25% [1]. По гистологическому строению ММ представляет собой доброкачественную моноклональную опухоль, которая происходит из гладкомышечной клетки миометрия [2]. Несмотря на то, что зачастую лейомиомы протекают бессимптомно и редко малигнизируются, они могут вызывать тяжелую клиническую симптоматику, включающую боль, меноррагию, сдавление смежных органов, а также бесплодие [1].

Исследователями убедительно доказано, что окислительный стресс играет ключевую роль в развитии ММ посредством множества механизмов, включая повреждение ДНК, реорганизацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса, накопление миофибробластов, которые проявляют сократительные свойства [3]. Глутатион (GSH) — неферментный антиоксидант, играющий ведущую роль в защите организма от окислительного стресса [4]. В клетках GSH действует как акцептор свободных радикалов и детоксифицирующий агент. GSH вовлечен во множество клеточных процессов, включая пролиферацию, деление и дифференцировку клеток [5]. Кроме того, высокое соотношение восстановленного/окисленного глутатиона (GSH/GSSG) в ядре обеспечивает репарацию ДНК. Восстановление окисленного глутатиона осуществляется ферментом глутатионредуктазой, кодируемым геном *GSR* [6]. Следовательно, вариации в гене *GSR* могут влиять на риск развития ММ посредством механизмов, связанных с окислительным стрессом. До настоящего времени в мире не проводились исследования связи полиморфных вариантов гена *GSR* с развитием ММ.

Целью данной работы стало изучение ассоциации rs2551715 *GSR* с развитием ММ.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила выборка неродственных женщин из Курской области, общей численностью 978 человек. В исследование включили 590 пациентов с ММ, которые находились на стационарном лечении в гинекологических отдела-

ниях Курского областного перинатального центра и Курского городского клинического родильного дома в период 2013-2019 гг [7]. Группу сравнения составили 388 практически здоровых женщин, без клинических и УЗИ-признаков ММ. Средний возраст больных ММ составил $48,38 \pm 0,4$ лет; средний возраст женщин контрольной группы составил $48,79 \pm 0,56$ года ($p > 0,05$). Пациентки включались в группу больных после верификации окончательного диагноза заболевания, подтвержденного клиническими и лабораторно-инструментальными методами (данными ультразвукового и гистологического исследований). Исследование было одобрено Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (Протокол № 11 от 28.06.2013 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. У всех обследуемых проводился забор венозной крови.

Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Для исследования был отобран rs2551715 гена *GSR*. Основным критерием выбора данного SNP был его высокий регуляторный потенциал и частота минорного аллеля $> 5\%$ [8]. Генотипирование rs2551715 *GSR* проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan зондов на амплификаторе CFX96, Bio-Rad (США). Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100% воспроизводимость оригинальных результатов.

Для оценки ассоциаций генотипов с заболеванием использовали показатели отношения шансов (OR) и 95%-ный доверительный интервал (CI), рассчитанные для лог-аддитивной регрессионной модели. Все расчеты были выполнены с поправками на возраст в программе SNPStats, доступной онлайн [9]. Значение $p \leq 0,05$ принималось как статистически значимое. Для изучения регуляторного потенциала исследуемого SNP использовали онлайн-ресурс atSNP, позволяющий оценить связывающую способность транскрипционных факторов (ТФ) с участками ДНК в области SNP в зависимости от носительства референсного/альтернативного аллеля [10]. ТФ включали в анализ только

при условии высокой и очень высокой степени влияния SNP на взаимодействие ТФ с ДНК, рассчитанной на основе позиционной весовой матрицы. Инструмент Gene Ontology [11] использовали для поиска генных онтологий, связанных с биологическими функциями ТФ, ассоциированных с референсным/альтернативным аллелем. Онлайн-сервис HaploReg (v.4.1) был использован для анализа эпигенетических механизмов влияния rs2551715 на экспрессию гена *GSR* [12]. Оценку связи rs2551715-cis-eQTL с уровнем экспрессии *GSR* проводили с использованием данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx), предоставленных соответствующим порталом [13].

Результаты и обсуждение

Распределение частот генотипов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Частота минорного аллеля *T* у больных ММ была ниже по сравнению с контрольной группой ($OR = 0,81$, $95\%CI = 0,67-0,97$, $p = 0,02$) (табл. 1). Сравнительный анализ частот генотипов также показал, что полиморфизм rs2551715 гена *GSR* ассоциирован с пониженным риском развития ММ (расчеты выполнены относительно минорного аллеля *T*).

Ген *GSR* экспрессируется во всех тканях организма человека, в том числе в матке, и кодирует глутатионредуктазу — ключевой фермент клеточной антиоксидантной защиты, который восстанавливает окисленный глутатион дисульфид (GSSG) до сульфгидрильной формы GSH; последний является важнейшим клеточным антиоксидантом [4]. Таким образом, *GSR* поддерживает высокий уровень восстановленного глутатиона. Работ по изучению ассоциаций полиморфных вариантов гена *GSR* с развитием ММ до настоящего времени в мире не проводилось.

Мы не обнаружили функциональных исследований rs2551715 *GSR*, поэтому для интерпретации функциональных эффектов rs2551715 *GSR* мы прибегли к биоинформатическому анализу.

Биоинформатический ресурс atSNP позволил определить, что протективный аллель *T* создает участки связывания с ДНК для 15 ТФ. При этом аллель *C* создает участки связывания для 6 ТФ (табл. 2).

Последующий анализ обогащения биологических процессов в Gene Ontology обнаружил, что ТФ, связывающиеся с аллелем *T*, включены в совместную регуляцию сигнального пути гладкомышечных клеток (GO:0008589), ответ на фактор роста (GO:0070848), регуляцию дифференцировки клеток (GO:0045595), регуляцию пролиферации клеточной популяции (GO:0008284). Поскольку перечисленные биологические процессы могут быть напрямую вовлечены в патогенез заболевания, это может частично объяснить вклад данного SNP в предрасположенность к ММ.

Анализ модификаций гистонов был выполнен с использованием биоинформатического ресурса HaploReg (v4.1). В связи с тем, что данные по тканям миометрия данным ресурсом не представлены, помимо анализа жировой ткани, мы анализировали мезенхимальные клетки, поскольку гладкомышечные ткани имеют мезенхимальное происхождение. Согласно данным HaploReg (v4.1), rs2551715 *GSR* располагается в регионе связывания ДНК с гистоном H3, характеризующимся монометилированием лизина 4 (H3K4me1) и маркирующим энхансеры в сателлитных культивированных мышечных клетках, в жировых клетках, в культивируемых мезенхимальных стволовых клетках, в адипоцитах, полученных из мезенхимальных стволовых клеток (табл. 3). Действие этой гистоновой метки усиливается триметилированием лизина 4 гистона H3 (H3K4me3), маркирующим промоторы (в са-

Таблица 1

Анализ ассоциаций однонуклеотидного полиморфизма T>C (rs2551715) *GSR* с развитием ММ

Генотипы/ минорный аллель		N (%) ¹		p ²	OR (95% CI) ³
		Здоровые (n=388)	Больные (n=590)		
Генотипы	C/C	117 (30,1%)	203 (34,4%)	0,028	0,82 (0,69-0,98)
	T/C	171 (44,1%)	272 (46,1%)		
	T/T	100 (25,8%)	115 (19,5%)		
Минорный аллель	<i>T</i>	0,478	0,425	0,02	0,81 (0,67-0,97)

Примечание: ¹ — абсолютное количество и % лиц с анализируемым генотипом;

² — p — значение для лог-аддитивной регрессионной модели с коррекцией на возраст;

³ — отношение шансов и 95%-доверительный интервал (рассчитаны для лог-аддитивной регрессионной модели) с коррекцией на возраст; полужирным шрифтом обозначены статистически значимые различия

теллитных культивированных мышечных клетках, в культивируемых мезенхимальных стволовых клетках, в адипоцитах, полученных из мезенхимальных стволовых клеток); ацетилизацией лизина-27 ги-

стона H3 (H3K27ac), маркирующим энхансеры (в жировых клетках); ацетилизацией лизина-9 гистона H3 (H3K9ac), маркирующим промоторы (в сателлитных культивированных мышечных клетках, в жир-

Таблица 2

Анализ влияния rs2551715 GSR на связывание ДНК с факторами транскрипции

Ref/SNP аллель ¹	ТФ ²	GAIN/LOSS ³	Motif ⁴	p-Value SNP impact ⁵	p-Value Ref ⁶	p-Value SNP ⁷
T/C	Pax4	GAIN	MA0068,1	0,045	0,061	0,019
T/C	RUNX2	GAIN	RUNX2_5	0,026	0,113	0,020
T/C	GATA1	GAIN	GATA1_3	0,018	0,262	0,025
T/C	GLI	GAIN	GLI_1	0,003	0,241	0,015
T/C	EBF1	GAIN	EBF1_3	0,001	0,276	0,024
T/C	EBF1	GAIN	EBF1_disc1	0,004	0,103	0,012
T/C	E2F1	GAIN	E2F1_10	0,015	0,348	0,021
T/C	IKZF2	GAIN	IKZF2_2	0,005	0,560	0,031
T/C	AP1	GAIN	AP1_disc2	0,011	0,367	0,030
T/C	RUNX3	GAIN	RUNX3_3	0,045	0,170	0,033
T/C	GLIS2	GAIN	GLIS2_2	0,022	0,272	0,046
T/C	ZIC4	GAIN	ZIC4_1	0,010	0,356	0,036
T/C	SMAD2::SMAD3::SMAD4	GAIN	MA0513,1	0,012	0,474	0,049
T/C	NANOG	GAIN	NANOG_disc3	0,013	0,719	0,046
T/C	ZIC1	GAIN	ZIC1_3	0,013	0,357	0,037
T/C	DMRT2	LOSS	DMRT2_1	0,022	0,027	0,200
T/C	HNF1B	LOSS	HNF1B_1	0,019	0,025	0,174
T/C	T	LOSS	T_1	0,002	0,049	0,293
T/C	T	LOSS	MA0009,1	0,027	0,033	0,249
T/C	OTX2	LOSS	OTX2_2	0,037	0,043	0,238
T/C	OTX1	LOSS	OTX1_4	0,049	0,044	0,200
T ⁸	GO:0008589/регуляция сигнального пути гладкомышечных клеток (P _{FDR} =1.46×10 ⁻⁴); GO:0070848/ответ на фактор роста (P _{FDR} =0.005); GO:0045595/регуляция дифференцировки клеток (P _{FDR} =4.08×10 ⁻⁴); GO:0008284/регуляция пролиферации клеточной популяции (P _{FDR} =5.95×10 ⁻³)					
C ⁹	-					

Примечанием: ¹ – референсный (Ref) / альтернативный (SNP) аллель;

² – ТФ – транскрипционный фактор;

³ – связывание ТФ с референсным (GAIN) / альтернативным (LOSS) аллелем;

⁴ – сайты связывания, имеющие высокое сходство с ТФ;

⁵ – значение p, статистически подтверждающее потенциальное усиление или потерю функции геномной области с SNP с точки зрения связывания транскрипционного фактора;

⁶ – p-значение для оценки связывания ТФ с Ref аллелем;

⁷ – p-значение для оценки связывания ТФ с SNP аллелем;

⁸ – биологические процессы, в которые совместно вовлечены ТФ, связывающиеся с референсным аллелем (данные ресурса *Gene Ontology*; <http://geneontology.org/>);

⁹ – биологические процессы, в которые совместно вовлечены ТФ, связывающиеся с альтернативным аллелем (данные ресурса *Gene Ontology*; <http://geneontology.org/>)

Таблица 3

Тканеспецифические модификации гистонов, ассоциированные с rs2551715 *GSR*

Ткани	Модификации гистонов			
	H3K4me1	H3K4me3	H3K27ac	H3K9ac
Сателлитные культивированные мышечные клетки	H3K4me1_Enh	H3K4me3_Pro	-	H3K9ac_Pro
Жировые клетки	H3K4me1_Enh	-	H3K27ac_Enh	H3K9ac_Pro
Культивируемые мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани	H3K4me1_Enh	H3K4me3_Pro	-	H3K9ac_Pro
Адиipoциты, полученные из мезенхимальных стволовых клеток	H3K4me1_Enh	H3K4me3_Pro	-	H3K9ac_Pro

Примечание: представлены результаты анализа с использованием биоинформатического ресурса HaploReg (v4.1) (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>);

H3K4me1 - монометилирование лизина 4 гистона H3;

H3K4me3 - триметилирование 4-го остатка лизина гистона H3;

H3K9ac - ацетилирование 9-го остатка лизина гистона H3;

H3K27ac - ацетилирование 27-го остатка лизина гистона H3

вых клетках, в культивируемых мезенхимальных стволовых клетках, в адипоцитах, полученных из мезенхимальных стволовых клеток).

Ресурс HaploReg (v4.1) также позволил выявить, что rs2551715 ассоциирован с trans-eQTL для гена *GTF2E2*. Согласно ресурсу GeneCards [14], данный ген представляет собой основной фактор транскрипции ПЕ (TFPE) и является частью комплекса инициации транскрипции РНК-полимеразы II, рекрутирует TFIIH и играет важную роль в клиренсе промотора РНК-полимеразой II. Возможные механизмы влияния данного гена на предрасположенность к ММ неясны, но, вероятнее всего, связаны с широкой регуляторной сферой компетенции данного гена. Также обращает на себя внимание тот факт, что, согласно широкогеномным исследованиям генной экспрессии, данный ген был ассоциирован с ожирением [15].

Анализ rs2551715-cis-eQTL с использованием ресурса GTEx показал, что cis-eQTL, ассоциированные с аллелем С, ассоциированным с риском ММ, связаны со снижением экспрессии гена *GSR* в висцеральной жировой ткани (нормализованный размер эффекта NES=-0,033) и подкожной жировой ткани (NES=-0,014). Так как подкожная жировая ткань участвует в активной продукции и метаболизме половых стероидов, а последние играют важную роль в патогенезе ММ, можно предположить, что эффекты *GSR* также могут быть опосредованы возможным влиянием на метаболизм половых гормонов.

Участие rs2551715 *GSR* в формировании ММ также можно рассматривать с позиций системного окислительного стресса. Важная роль генов метаболизма глутатиона, в частности, гена глутатион-синтетазы (*GSS*), в развитии ММ уже была показана нами в предыдущем исследовании [7]. Поэтому очевидным является факт того, что окислительный стресс, обусловленный нарушением восстановления окисленного глутатиона, может привести к плеiotропным патологическим эффектам, таким, как повреждение ДНК клеток, нарушение апоптоза, изменение чувствительности ткани к митогенным сигналам, неоваскуляризации, ремоделированию межклеточного матрикса, активации факторов роста и др. [3].

Таким образом, в данной работе впервые показана ассоциация rs2551715 гена *GSR* с развитием ММ. Необходимы дальнейшие подтверждающие исследования вовлеченности rs2551715 *GSR* в предрасположенность к ММ в различных популяциях мира, а также функциональные исследования для получения дополнительных сведений о влиянии исследованного нами SNP на экспрессию гена в тканях матки.

Литература

1. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. Clin Obstet Gynecol. 2016;59(1):2-24. doi:10.1097/GRF.0000000000000164
2. Aleksandrovych V., Bereza T., Sajewicz M., Walocha J.A., Gil K. Uterine fibroid: common features of widespread tumor (Review article). Folia Med Cracov. 2015;55(1):61-75.
3. Fletcher N.M., Abusamaan M.S., Memaj I., Saed M.G., Al-Hendy A., Diamond M.P., Saed G.M. Oxidative stress: a key regulator of leiomyoma cell survival. Fertil Steril. 2017;107(6):1387-1394.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.04.015
4. Toledano M.B., Huang M.E. The Unfinished Puzzle of Glutathione Physiological Functions, an Old Molecule That Still Retains Many

- Enigmas. *Antioxid Redox Signal*. 2017;27(15):1127-1129. doi:10.1089/ars.2017.7230
5. Bansal A., Simon M.C. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018;217(7):2291-2298. doi:10.1083/jcb.201804161
 6. Drozd E., Krzysztoń-Russjan J., Marczevska J., Drozd J., Bubkoa I., Bielak M., Lubelska K., Wiktorska K., Chilmonczyk Z., Anuszevska E., Gruber-Bzura B. Up-regulation of glutathione-related genes, enzyme activities and transport proteins in human cervical cancer cells treated with doxorubicin. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:397-406. doi:10.1016/j.biopha.2016.06.051
 7. Кудрявцева О.К., Барышева Е.М., Сорокина М.В., Полшведкина О.Б., Иванова Н.В., Полоников А.В., Бушуева О.Ю. Анализ взаимосвязи полиморфизма A/G (rs1801310) гена GSS с развитием миомы матки: пилотное исследование. *Медицинская генетика*. 2017;16(2):37-39.
 8. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(2):40-54. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5
 9. SNPStats of The Catalan Institute of Oncology. URL: <https://www.snpstats.net/start.htm>
 10. atSNP Search. URL: <http://atsnp.biostat.wisc.edu/search>
 11. The Gene Ontology Resource. URL: <http://geneontology.org/>
 12. HaploReg v4.1. URL: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>
 13. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Portal. URL: <https://www.gtexportal.org/>
 14. The GeneCards human gene database. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GTF2E2>
 15. Gruchała-Niedoszytko M., Niedoszytko M., Sanjabi B., van der Vlies P., Niedoszytko P., Jassem E., Małgorzewicz S. Analysis of the differences in whole-genome expression related to asthma and obesity. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(10):722-30. doi: 10.20452/pamw.3109
 3. Fletcher N.M., Abusamaan M.S., Memaj I., Saed M.G., Al-Hendy A., Diamond M.P., Saed G.M. Oxidative stress: a key regulator of leiomyoma cell survival. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1387-1394.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.04.015
 4. Toledano M.B., Huang M.E. The Unfinished Puzzle of Glutathione Physiological Functions, an Old Molecule That Still Retains Many Enigmas. *Antioxid Redox Signal*. 2017;27(15):1127-1129. doi:10.1089/ars.2017.7230
 5. Bansal A., Simon M.C. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018;217(7):2291-2298. doi:10.1083/jcb.201804161
 6. Drozd E., Krzysztoń-Russjan J., Marczevska J., Drozd J., Bubkoa I., Bielak M., Lubelska K., Wiktorska K., Chilmonczyk Z., Anuszevska E., Gruber-Bzura B. Up-regulation of glutathione-related genes, enzyme activities and transport proteins in human cervical cancer cells treated with doxorubicin. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:397-406. doi:10.1016/j.biopha.2016.06.051
 7. Kudryavtseva O.K., Barysheva E.M., Sorokina M.V., Polshvedkina O.B., Ivanova N.V., Polonikov A.V., Bushueva O.Yu. Analiz vzaimosvyazi polimorfizma A/G (rs1801310) gena GSS s razvitiem miomy матки: pilotnoye issledovaniye [The analysis of relationship between the A/G (rs1801310) polymorphism of the GSS gene and the development of uterine myoma: a pilot study]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2017;16(2):37-39. (In Russ.)
 8. Ponomarenko I.V. Otbor polimorfnykh lokusov dlya analiza assotsiatsiy pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyakh [Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies]. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya [Research Result. Medicine and Pharmacy]*. 2018; 4(2): 40-54. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5. (In Russ.)
 9. SNPStats of The Catalan Institute of Oncology. URL: <https://www.snpstats.net/start.htm>
 10. atSNP Search. URL: <http://atsnp.biostat.wisc.edu/search>
 11. The Gene Ontology Resource. URL: <http://geneontology.org/>
 12. HaploReg v4.1. URL: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>
 13. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Portal. URL: <https://www.gtexportal.org/>
 14. The GeneCards human gene database. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GTF2E2>
 15. Gruchała-Niedoszytko M., Niedoszytko M., Sanjabi B., van der Vlies P., Niedoszytko P., Jassem E., Małgorzewicz S. Analysis of the differences in whole-genome expression related to asthma and obesity. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(10):722-30. doi: 10.20452/pamw.3109

References

1. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):2-24. doi:10.1097/GRF.0000000000000164
2. Aleksandrovych V., Bereza T., Sajewicz M., Walocha J.A., Gil K. Uterine fibroid: common features of widespread tumor (Review article). *Folia Med Cracov*. 2015;55(1):61-75.