

УДК 618.14-002.2-074:[577.175.64+577.152.199.2]

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-21>

## Значение определения GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом

Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить экспрессию рецептора эстрогена, связанного с G-белком (GPER1) и гемоксигеназы-1 (HO-1), гемоксигеназы-2 (HO-2) у пациенток с хроническим эндометритом и определить значение указанных маркеров в диагностике заболевания.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты экспрессии GPER1 и HO-1, HO-2 у пациенток с установленным диагнозом «хронический эндометрит» и у пациенток группы сравнения.

**Результаты.** Значимым для развития хронического эндометрита является экспрессия GPER1  $\leq 79\%$  (чувствительность — 100,00 %; специфичность — 95,83 %; +PV — 94,00 %; -PV — 100 %), экспрессия HO-1 позитивных клеток  $> 5$  клеток (чувствительность — 100,00 %; специфичность — 100%; +PV — 100 %; -PV — 100 %). Железы эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом экспрессируют маркеры воспаления HO-1 и HO-2 значительно более часто, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Представленные данные указывают на нарушения ферментов метаболизма железа и неканонических путей рецепции эстрогена при хроническом эндометрите. Определение экспрессии GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом является достоверным критерием и может быть использовано в диагностике заболевания.

**Ключевые слова:** GPER1, HO-1, HO-2, хронический эндометрит, гиперплазия эндометрия.

**Вклад авторов.** Лызикова Ю.А., Зиновкин Д.А., Воропаев Е.В.: проведение поисково-аналитической работы и подготовка статьи, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Научная работа выполнена за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить метод персонализированного лечения гиперпластических процессов эндометрия женщин», № госрегистрации 20201765 от 05.11.2020 г.

**Для цитирования:** Лызикова ЮА, Зиновкин ДА, Воропаев ЕВ. Значение определения GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):168–174. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-21>

## Importance of GPER1, HO-1, HO-2 expression in the endometrium in patients with chronic endometritis

Yuliya A. Lyzikova, Dmitry A. Zinovkin, Evgenii V. Voropaev

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the expression of G protein-coupled estrogen receptor (GPER1), heme oxygenase-1 (HO-1), and heme oxygenase-2 (HO-2) in patients with chronic endometritis and to determine the importance of these markers in the diagnosis of the disease.

**Materials and methods.** The results of GPER1, HO-1, and HO-2 expression were analyzed in patients with a confirmed diagnosis of chronic endometritis and in patients of the comparison group.

**Results.** The expression of GPER1  $\leq 79\%$  (sensitivity — 100.00 %; specificity — 95.83 %; +PV — 94.00 %; -PV — 100 %), the expression of HO-1 positive cells  $> 5$  (sensitivity — 100.00 %; specificity — 100%; +PV — 100 %; -PV — 100 %) are significant for the development of chronic endometritis. The endometrial glands in the patients with chronic endometritis express the markers of inflammation HO-1 and HO-2 significantly more often than in the comparison group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The presented data indicate defects of the enzymes of iron metabolism and non-canonical pathways of estrogen reception in chronic endometritis. The determination of GPER1, HO-1, HO-2 expres-

sion in the endometrium in patients with chronic endometritis is a reliable criterion and may be used in the diagnosis of the disease.

**Keywords:** GPER1, HO-1, HO-2, chronic endometritis, endometrial hyperplasia.

**Author contributions.** Lyzikova Yu.A., Zinovkin D.A., Voropaev E.V.: research and analytical work and the preparation of the article, editing and approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The research work was funded by the innovation fund of the Gomel Regional Executive Committee within the framework of the project “To develop and implement a method of personalized treatment of hyperplastic processes of the endometrium of women”, State Registration No.20201765 dated 05.11.2020.

**For citation:** Lyzikova YuA, Zinovkin DA, Voropaev EV. Importance of GPER1, HO-1, HO-2 expression in the endometrium in patients with chronic endometritis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):168–174. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-21>

## Введение

Частота хронического эндометрита значительная и определяется использованным методом диагностики [1]. По настоящее время критерии диагностики заболевания не разработаны, поэтому актуальными являются исследования, направленные на поиск высокоинформативных диагностических маркеров хронического воспалительного процесса эндометрия. Для выявления хронического эндометрита часто используется обнаружение плазматических клеток в эндометрии как с помощью морфологического, так и иммуногистохимического исследований [2]. Однако следует учитывать, что эпителиальные клетки эндометрия человека постоянно экспрессируют CD138, особенно на базальных и латеральных поверхностях их плазматической мембраны, поэтому данный метод исследования может приводить к ошибочным результатам. Диагностика, основанная на определении маркеров плазматических клеток, затрудняется тем, что число их не коррелирует с выраженностью воспалительного процесса [3]. Например, при использовании различных разведений антител при проведении иммуногистохимических исследований частота выявления указанного маркера может колебаться от 2,8 до 30 % [4]. Таким образом, на результаты диагностики потенциально влияют условия лабораторных испытаний, включая отбор и разведение антител, время инкубации, толщину среза ткани и количество исследованных срезов. Поэтому с диагностической точки зрения крайне важно пересмотреть критерии диагностики хронического эндометрита. Не вызывает сомнения тот факт, что иммуногистохимическое окрашивание эндометрия является дорогостоящим и требующим времени методом диагностики. Однако поиск альтернатив

данному методу исследования не увенчался успехом [5, 6].

Малоизученным остается вопрос выявления маркеров, отражающих тканеспецифические гомеостатические функции, в эндометрии [7]. Обсуждается роль воспаления в нарушении рецептивности эндометрия. Так, именно с воспалением связывают усиление пролиферативных эффектов эстрадиола, что при дальнейшем изучении может подтвердить связь хронического воспаления и развития гиперпластических процессов эндометрия. В настоящее время роль воспаления в развитии патологии эндометрия, вызванной эстрогенами, недостаточно изучена. Однако доказана роль воспаления в генезе злокачественных гормонозависимых опухолей, в особенности рака молочной железы [8, 9]. Учитывая тот факт, что в развитии доброкачественных и опухолевых заболеваний эндометрия имеет значение локальная гиперэстрогения, требует дальнейшего изучения вопрос взаимосвязи воспаления и нарушения механизмов рецепции эстрадиола у пациенток с хроническим эндометритом.

Известно, что гемоксигеназа (НО) является одним из маркеров для определения воспаления. Этот фермент, ответственный за деградацию гема, экспрессирует в двух изоформах: гемоксигеназа-1 (НО-1) и гемоксигеназа-2 (НО-2). Продукция гемоксигеназ регулируется множеством стимулов, которые вызывают окислительный стресс, и задействована в регуляции таких биологических функций, как воспаление, пролиферация, апоптоз и ангиогенез [10]. Учитывая, что эти патофизиологические механизмы имеют место и в патогенезе хронического эндометрита, представляет научный интерес исследование уровня гемоксигеназ непосредственно в эндометрии. В литературных источниках информация об экспрессии данных фермен-

тов в эндометрии пациенток с хроническим эндометритом и здоровых женщин отсутствует. Однако есть указание на результаты изучения экспрессии гемоксигеназ стволовыми клетками плаценты мышей. Так, на основании масс-спектрометрического анализа показано, что у мышей с преэклампсией экспрессия гемоксигеназ снижена [11]. Результаты, полученные в данном исследовании, требуют уточнения. Во-первых, исследование проводилось на мышах и его результаты не отражают процессы, происходящие в организме человека. Во-вторых, лабораторным животным в данном исследовании проводилось моделирование осложнения беременности, которому они не подвержены.

В определении роли воспалительных процессов в эндометрии с гормональным дисбалансом перспективным представляется изучение экспрессии GPER1 (рецептора эстрогена, связанного с G-белком, G protein-coupled estrogen receptor). В отличие от ядерных рецепторов, GPER1 в основном участвует в проведении быстрых внутриклеточных реакций, индуцированных эстрогенами [12]. При изучении экспрессии рецепторов половых гормонов основное внимание уделяется ядерным формам, в то время как экспрессия рецепторов, ответственных за негеномные эффекты эстрогенов, остаются неизученными. Реализация негеномного действия происходит через связывание GPER1 с эстрогенами, что обеспечивает как быстрые, так и более долгосрочные транскрипционные ответы. Вероятно, в отличие от геномного эффекта эстрогенов, реализация эффекта гормона путем связывания с GPER1 приводит к проективному действию на эндометрий. Было обнаружено, что уровень GPER1 в 6 раз снижается у пациенток с раком эндометрия [13]. Анализируя результаты исследований по изучению экспрессии GPER1 в опухолях других локализаций, можно сделать вывод, что данный рецептор действует как супрессор гормонозависимых опухолевых процессов [14]. Таким образом, изучение уровня экспрессии GPER1 у пациенток с хроническим эндометритом может являться маркером, определяющим влияние воспаления на развитие пролиферативных процессов.

Анализируя данные обзора литературы, можно сделать вывод, что для диагностики хронического эндометрита используются методы, обладающие различной чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью. Общие принципы постановки диагноза не отвечают современным требо-

ваниям, что требует определения наиболее перспективных методов и разработки научно обоснованного алгоритма диагностики хронического эндометрита как фактора риска развития гиперпластических процессов эндометрия.

### **Цель исследования**

Оценить экспрессию GPER1 и HO-1, HO-2 у пациенток с хроническим эндометритом и определить значение указанных маркеров в диагностике заболевания.

### **Материалы и методы**

Обследованы 340 пациенток репродуктивного возраста, при сравнении возраста и социально-экономического статуса пациенток статистически значимых различий не выявлено. Всем участницам исследования проведена аспирационная биопсия эндометрия на 7–8-й день после овуляции, с последующим иммуногистохимическим и гистологическим исследованием. В основную группу включены 230 (67,65 %) пациенток, у которых по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия диагностирован хронический эндометрит. Группу сравнения составили 110 (32,35 %) пациенток с неизменным эндометрием.

Для диагностики хронического эндометрита и разделения на группы использованы антитела к CD56 (Diagnostic Biosystems, США), FoxP3 (Diagnostic Biosystems, США), Estrogen receptor (ER) (Diagnostic Biosystems, США), Progesterone receptor (PR) (Diagnostic Biosystems, США), PGRMC1 (Abcam, Великобритания) [16].

У пациенток обеих групп была изучена экспрессия GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии. Для детекции вышеуказанных белков использовались антитела HMOX1 (Abcam, Великобритания), HMOX2 (Abcam, Великобритания) и GPER1 (Elabscience, Китай). Визуализацию антител проводили с использованием набора вторичных антител Rabbit/Mouse UnoVue™ HRP/DAB Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США). Измерения проводились с использованием пакета программ NIS-elements (Nikon, Япония).

При проведении статистического анализа установлено, что распределение показателей признаков отличалось от нормального, поэтому сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. Применялись следующие методы обработки данных:

критерий Манна — Уитни, точный критерий Фишера, ROC-анализ. При проведении ROC-анализа рассчитывалась площадь под кривой (AUC), чувствительность, специфичность, прогностическое значение положительного результата (+PV), прогностическое значение отрицательного результата (-PV). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для проведения статистического анализа результатов исследования использовали пакет прикладных программ «Statistica», 10.0 и MedCalc (версия 12.0). Графики выполнены с использованием программы GraphPadPRISM 8.0.1.

### Результаты и обсуждение

При проведении гистологического исследования эндометрий в стадии секреции был выявлен у 170 (73,91 %) пациенток основной группы и у 110 (100,00 %) пациенток группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Очаговые лимфоидные инфильтраты, косвенные признаки хронического эндометрита определялись у 60 (26,09 %) пациенток основной группы, в группе сравнения признаки воспаления не регистрировались ( $p < 0,001$ ).

Только у пациенток с хроническим эндометритом выявлена другая патология слизистой полости матки: простая неатипическая гиперплазия эндометрия в 26 (11,30 %) слу-

чаях, железистый полип — у 7 (3,04 %) пациенток, железисто-кистозный полип — в 3 (1,30 %) случаях, у 2 (0,87 %) женщин был фиброзный полип. Таким образом, простая неатипическая гиперплазия эндометрия была статистически значимо чаще ассоциирована с хроническим воспалением эндометрия ( $p = 0,001$ ).

Как известно, одним из этиопатогенетических механизмов гиперпластических процессов эндометрия является гиперэстрогения, которая может быть как абсолютной, так и относительной вследствие снижения продукции прогестерона. Воспаление может также являться фактором развития гиперплазии эндометрия, поскольку приводит к повреждению клеток эндометрия, дисфункции рецепторной системы, обуславливающей нарушение реакции на половые гормоны. Однако исследования, посвященные изучению роли воспаления в развитии гиперпластических процессов эндометрия, малочисленны. Молекулярные механизмы трансформации эндометрия в условиях воспаления изучены недостаточно, несмотря на то, что они приводят к изменению локальных иммунных реакций и, в последующем, к канцерогенезу.

Нами изучена экспрессия GPER1 у пациенток обеих групп (рисунок 1).

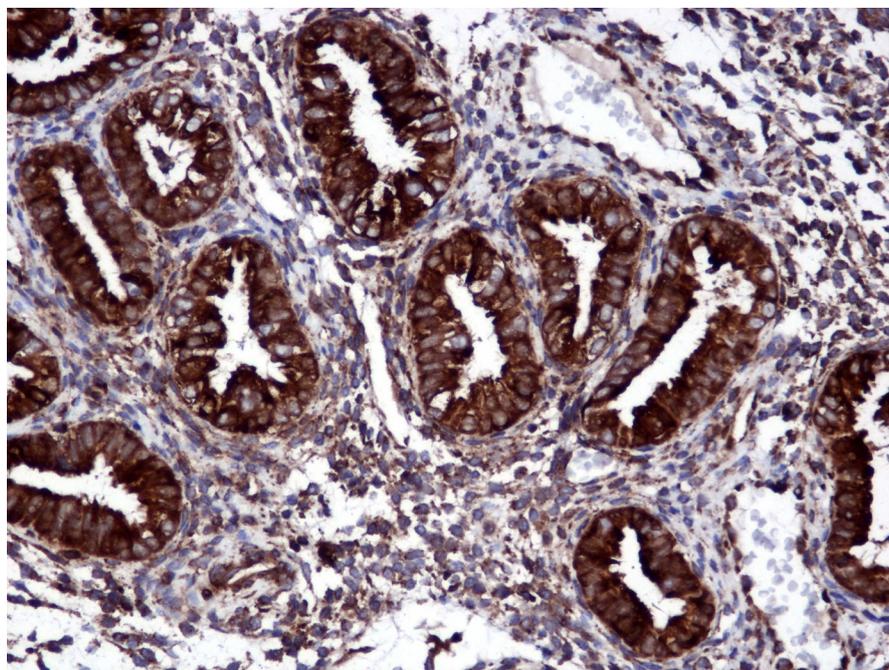


Рисунок 1. Выраженная цитоплазматическая экспрессия GPER1 железами эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом. Увеличение:  $\times 100$ . Контр-окрашивание: гематоксилин-эозин  
Figure 1. Pronounced cytoplasmic GPER1 expression by the endometrial glands in a patient with chronic endometritis. Magnification:  $\times 100$ . Counterstaining: hematoxylin-eosin

У пациенток с хроническим эндометритом экспрессия GPER1 составила 54,00 (45,00; 65,00) %, у пациенток группы срав-

нения — 94,50 (88,00; 97,00) % ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2).

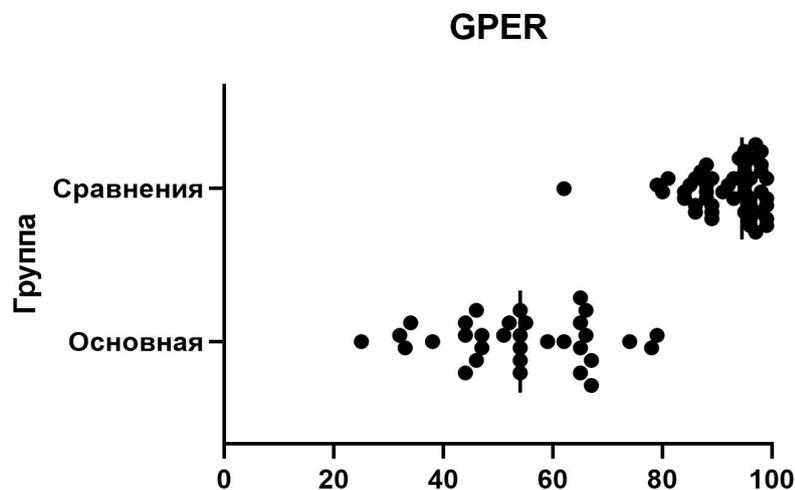


Рисунок 2. Экспрессия GPER1 у пациенток обеих групп  
Figure 2. GPER1 expression in the patients of the both the groups

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), площадь под кривой (AUC) составила 0,992 (95 % ДИ 0,941–0,947), значимым для развития хронического эндометрита является экспрессия GPER1  $\leq 79$  % (чувствительность — 100,00 %; специфичность —

95,83 %; +PV — 94,00 %; -PV — 100%).

Экспрессия HO-1 позитивных иммунных клеток в эндометрии пациенток с хроническим эндометритом составила 13,00 (11,00; 45,00) клеток, у пациенток группы сравнения — 0,00 (0,00; 0,00) клеток ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3).

### НМОХ1<sup>+</sup> клетки

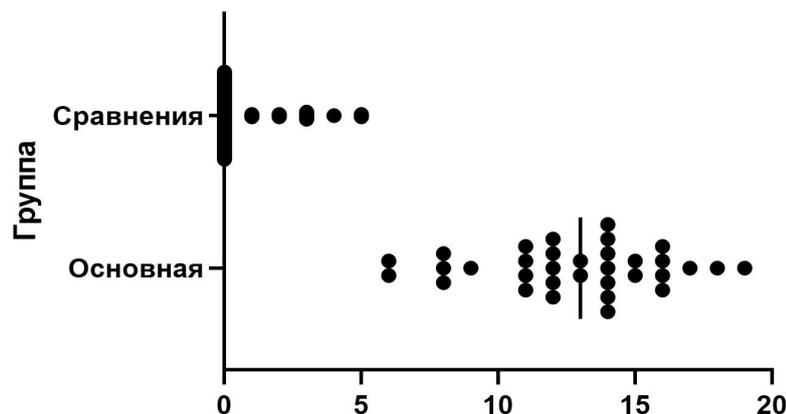


Рисунок 3. Экспрессия GPER1 позитивных клеток у пациенток обеих групп  
Figure3. GPER1 positive cell expression in the patients of the both the groups

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), площадь под кривой (AUC) составила 1,00 (95 % ДИ 0,955–1,00), значимым для развития хронического эндометрита является экспрессия HO-1 позитивных клеток  $> 5$  % (чувствительность — 100,00 %; специфичность — 100 %; +PV — 100 %; -PV — 100 %).

Экспрессия HO-1 и HO-2 железами эндометрия имела статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) при сравнении исследуемых групп.

## Заключение

Представленные данные указывают на нарушения ферментов метаболизма железа и неканонических путей рецепции эстрогена при хроническом эндометрите. При этом определение экспрессии GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии может быть рекомендовано к использованию для диагностики хронического эндометрита.

## Список литературы

1. Robertson SA, Moldenhaue LM. Immunological determinants of implantation success. *The International Journal of Developmental Biology*. 2014;58:205-217. DOI: <https://doi.org/10.1387/ijdb.140096sr>
2. Kasius JC, Broekmans FGM, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans M G C, Fauser BC et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observe study. *Human Reproduction*. 2012;27:153-158. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/der341>
3. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;75:13-22. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12438>
4. Murdock TA, Veras EFT, Kurman RJ, Mazur MT. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings*. A Practical Approach Third Edition. [Electronic resource]. Springer Nature Switzerland; 2019:173-198. [date of access 2021 May 15]. Available from: <https://www.springer.com/de/book/9783319986074>
5. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, Renate J, Van der Molen R. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Human Reproduction Update*. 2018;24(4):393-415. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>
6. Perlman B, Goldsmith L, Qing W, Heller DS. Are Eosinophils a Specific Marker of Chronic Endometritis? *Journal of Gynecologic Surgery*. 2016;32(6):345-347. DOI: <https://doi.org/10.1089/gyn.2016.0074>
7. Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. “Pumping iron”—how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *European Journal of Physiology*. 2017;469:397-418. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1944-8>
8. Pelekanou V, Villaruel-Espindola F, Schalper KA, Pusztai L, Rimm DL. CD68, CD163, and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) co-localization in breast tumor microenvironment predicts survival differently in ER-positive and -negative cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;20(1):154. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1076-x>
9. Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):859. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030859>
10. Szade A, Szade K, Mahdi M, Józkwicz A. The role of heme oxygenase-1 in hematopoietic system and its microenvironment. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;78(10):4639-4651. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03803-z>
11. Basmaeil YS, Algudiri D, Alenzi R, Subayyil A, Alaiya A, Khatlani T. HMOX1 is partly responsible for phenotypic and functional abnormalities in mesenchymal stem cells/stromal cells from placenta of preeclampsia (PE) patients. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11:30-44. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1557-6>
12. Zhou X, Wang S, Wang Z, Feng X, Liu P, Lv XB et al. Estrogen regulates Hippo signaling via GPER in breast cancer. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;25(5):2123-2135. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI79573>
13. Plaza-Parrochia F, Romero C, Valladares L, Vega M. Endometrium and steroids. *Steroids*. 2017;126:85-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.08.007>
14. Skrzypczakab M, Schülera S, Latricha C, Ignatova A, Ortman O, Trecek O. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in endometrial adenocarcinoma and effect of agonist G-1 on growth of endometrial adenocarcinoma cell lines. *Steroids*. 2013;78(11):1087-1097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.07.007>
15. Chimento A, Casaburi I, Bartucci M, Patrizii M, Dattilo R, Avena P, Andò S, Pezzi V, Sirianni R. Selective GPER activation decreases proliferation and activates apoptosis in tumor Leydig cells. *Cell Death Dis*. 2013 Aug 1;4(8):e747. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.275>
16. Лызикова ЮА, Зиновкин ДА. Клиническая характеристика пациенток с бесплодием и иммуногистохимическая оценка экспрессии FOXP3 и CD56 в эндометрии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;(1):35-40. [дата обращения 2021 июнь 05]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/93>

## References

1. Robertson SA, Moldenhaue LM. Immunological determinants of implantation success. *The International Journal of Developmental Biology*. 2014;58:205-217. DOI: <https://doi.org/10.1387/ijdb.140096sr>
2. Kasius JC, Broekmans FGM, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans M G C, Fauser BC et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observe study. *Human Reproduction*. 2012;27:153-158. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/der341>
3. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal com-

plications. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;75:13-22.

DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12438>

4. Murdock TA, Veras EFT, Kurman RJ, Mazur MT. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings*. A Practical Approach Third Edition. [Electronic resource]. Springer Nature Switzerland; 2019:173-198. [date of access 2021 May 15]. Available from: <https://www.springer.com/de/book/9783319986074>

5. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, Renate J, Van der Molen R. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Human Reproduction Update*. 2018;24(4):393-415.

DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>

6. Perlman B, Goldsmith L, Qing W, Heller D. S. Are Eosinophils a Specific Marker of Chronic Endometritis? *Journal of Gynecologic Surgery*. 2016;32(6):345-347.

DOI: <https://doi.org/10.1089/gyn.2016.0074>

7. Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. “Pumping iron”—how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *European Journal of Physiology*. 2017;469:397-418.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1944-8>

8. Pelekanou V, Villarreal-Espindola F, Schalper KA, Pusztai L, Rimm DL. CD68, CD163, and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) co-localization in breast tumor microenvironment predicts survival differently in ER-positive and -negative cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;20(1):154.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1076-x>

9. Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):859.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030859>

10. Szade A, Szade K, Mahdi M, Józkwicz A. The role of heme oxygenase-1 in hematopoietic system and its

microenvironment. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;78(10):4639-4651.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03803-z>

11. Basmaeil YS, Algudiri D, Alenzi R, Subayyil A, Alaiya A, Khatlani T. HMOX1 is partly responsible for phenotypic and functional abnormalities in mesenchymal stem cells/stromal cells from placenta of preeclampsia (PE) patients. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11:30-44.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1557-6>

12. Zhou X, Wang S, Wang Z, Feng X, Liu P, Lv XB et al. Estrogen regulates Hippo signaling via GPER in breast cancer. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;25(5):2123-2135.

DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI79573>

13. Plaza-Parrochia F, Romero C, Valladares L, Vega M. Endometrium and steroids. *Steroids*. 2017;126:85-91.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.08.007>

14. Skrzypczakab M, Schülera S, Latricha C, Ignatova A, Ortmanna O, Treeck O. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in endometrial adenocarcinoma and effect of agonist G-1 on growth of endometrial adenocarcinoma cell lines. *Steroids*. 2013;78(11):1087-1097.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.07.007>

15. Chimento A, Casaburi I, Bartucci M, Patrizii M, Dattilo R, Avena P, Andò S, Pezzi V, Sirianni R. Selective GPER activation decreases proliferation and activates apoptosis in tumor Leydig cells. *Cell Death Dis*. 2013 Aug 1;4(8):e747.

DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.275>

16. Lyzikova YuA, Zinovkin DA. The clinical description of infertile female patients and immunohistochemical evaluation of FoxP3 and CD56 expression in the endometrium. [Electronic resource]. *Health and Ecology Issues*. 2019;(1):35-40. [date of access 2021 June 05]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/93> (in Russ.).

## Информация об авторах / Information about the authors

**Лызикова Юлия Анатольевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Зиновкин Дмитрий Александрович**, ассистент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет» ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

**Воропаев Евгений Викторович**, к.м.н., доцент, проректор по научной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: [voropaev.evgenii@gmail.com](mailto:voropaev.evgenii@gmail.com)

**Yuliya A. Lyzikova**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Dmitry A. Zinovkin**, Assistant Lecturer at the Department of Pathologic Anatomy, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

**Evgenii V. Voropaev**, PhD (Med), Associate Professor, Vice-rector in charge of scientific work, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: [voropaev.evgenii@gmail.com](mailto:voropaev.evgenii@gmail.com)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Лызикова Юлия Анатольевна**

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Yuliya A. Lyzikova**

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

Received / Поступила в редакцию 14.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021