

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 гиперэстрогемия, 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).

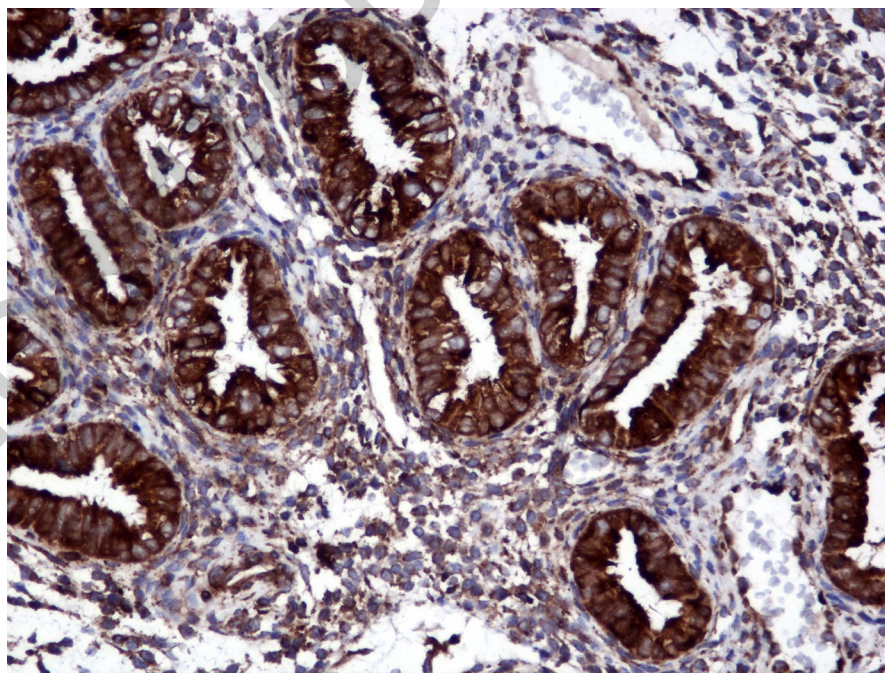


Рисунок 1. Выраженная цитоплазматическая экспрессия GPER1 железами эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом. Увеличение: $\times 100$. Контр-окрашивание: гематоксилин-эозин
Figure 1. Pronounced cytoplasmic GPER1 expression by the endometrial glands in a patient with chronic endometritis. Magnification: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

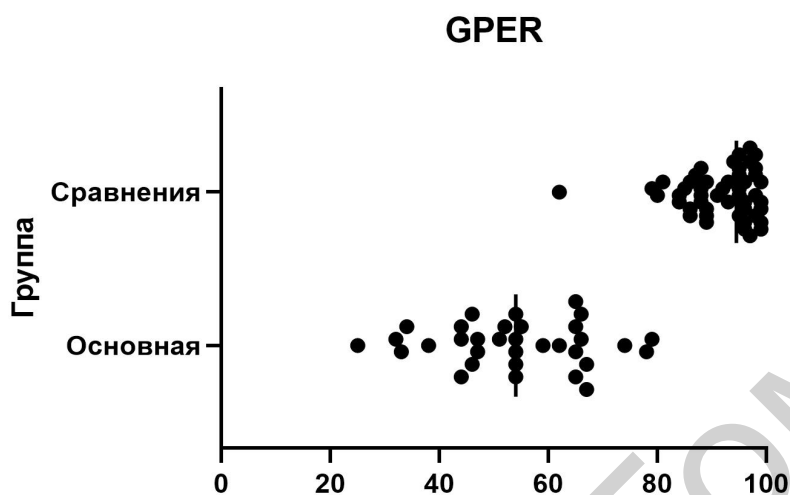


Рисунок 2. Экспрессия GPER1 у пациенток обеих групп
Figure 2. GPER1 expression in the patients of the both the groups

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 ≤ 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).

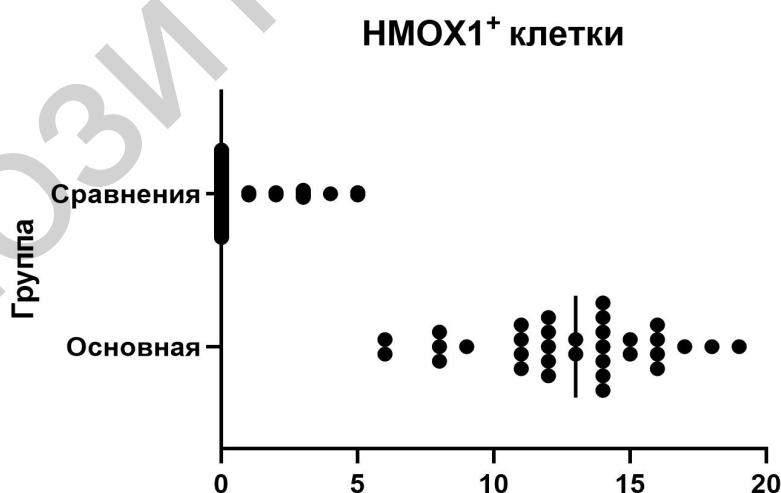


Рисунок 3. Экспрессия GPER1 позитивных клеток у пациенток обеих групп
Figure3. GPER1 positive cell expression in the patients of the both the groups

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

- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Pelekanou V, Villarroya-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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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

- 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>
- 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>
- 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-КиП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

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

e-mail: 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

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

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

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Лызикова Юлия Анатольевна

e-mail: lyzikovayulia@yandex.by

Yuliya A. Lyzikova

e-mail: lyzikovayulia@yandex.by

Received / Поступила в редакцию 14.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021