

Обзор
УДК 618.145
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-148-154>

Факторы риска развития полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста

М. Р. Оразов¹, Л.М. Михалева², О. Ф. Пойманова¹, И. А. Муллина¹

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Пойманова Ольга Фёдоровна, polya_88@mail.ru

Аннотация. Полипы эндометрия являются наиболее часто наблюдаемой патологической находкой в полости матки. Однако на сегодняшний день имеется мало данных, касающихся факторов развития полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Данный факт и определил направленность нашего исследования. Проведён поиск среди научных работ в базах данных Science Direct, CochraneLibrary, PubMed по ключевым словам (полипы, эндометрий, факторы развития, репродуктивный возраст) за 1994–2022 гг. Анализ научной литературы показал следующее: распространённость полипов эндометрия зависит от изучаемой популяции, при этом реальную распространённость сложно определить, поскольку эндометриальные полипы могут протекать бессимптомно и со временем регрессировать; реализация эндометриальных полипов, по-видимому, зависит не от одного, а от многих факторов (генетических, гормональных, метаболических, лекарственных); увеличение количества эндогенного эстрогена, введение экзогенных эстрогенов без прогестеронового компонента и возраст являются наиболее важными предрасполагающими факторами риска развития полипов эндометрия.

Ключевые слова: полипы, эндометрий, факторы развития, репродуктивный возраст, обзор.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Оразов М. Р., Михалева Л.М., Пойманова О. Ф., Муллина И. А. Факторы риска развития полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(3):148-154. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-3-148-154

Risk factors for endometrial polyps' development in reproductive-age women

M. R. Orazov¹, L. M. Mihaleva², O. F. Poymanova¹, I. A. Mullina¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Corresponding author: Olga F. Poymanova, polya_88@mail.ru

Abstract. Endometrial polyps are the most commonly observed pathological finding in the uterus. However, to date, there is little data regarding the factors for the development of endometrial polyps in reproductive-age women. This fact determined the direction of our study. A search was conducted among scientific papers in the Science Direct, CochraneLibrary, PubMed databases by keywords (polyps, endometrium, risk factors, reproductive age) for 1994–2022. As a result of the analysis of the scientific literature, we came to the following conclusions: 1. The prevalence of endometrial polyps depends on the studied population, while the actual prevalence is difficult to determine, since the endometrial polyps can be asymptomatic and regress over time. 2. Implementation of endometrial polyps, apparently, depend not on one, but on many factors: genetic, hormonal, metabolic, medicinal. 3. Increasing the amount of endogenous estrogen, the introduction of exogenous estrogen without progesterone component and age are the most important predisposing risk factors for the development of endometrial polyps.

Keywords: polyps, endometrium, risk factors, reproductive age, review.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Orazov M. R., Mihaleva L. M., Poymanova O. F., Mullina I. A. Risk factors for endometrial polyps' development in reproductive-age women. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(3):148-154. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-3-148-154

Введение

Полипы эндометрия представляют собой гиперпластические разрастания стромального и железистого компартмента эндометрия [1]. Распространённость полипов эндометрия у женщин составляет примерно 7,8% [2]. При этом, по данным Чернуха Г. Е. и соавт. [3], у женщин репродуктивного возраста их частота варьируется от 21,7%

до 27,3%. Схожие данные представлены Сармас Р. et al. [4]. Так, при 2402 амбулаторных гистероскопиях, выполненных женщинам со средним возрастом 39,4 года по нескольким показаниям, распространённость полипов эндометрия составила 27,2% [4]. В целом замечено, что распространённость полипов эндометрия выше у женщин старше 30 лет [5].

Полипы эндометрия являются наиболее часто наблюдаемой патологической находкой в полости матки и обычно представляют собой доброкачественные образования, но редко могут приводить к аденокарциноме эндометрия (2–13%) [6].

Полипы в полости матки могут быть одиночными или множественными и разного размера. Их размеры варьируются от 5 мм до размера полости матки [7]. Хотя полипы эндометрия обычно протекают бессимптомно, они могут приводить к маточным кровотечениям, бесплодию и тазовым болям.

Обратим внимание на то, что этиология полипов эндометрия до сих пор неизвестна. Более того, на сегодняшний день имеется мало публикаций, касающихся факторов развития полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Данный факт и определил направление нашего исследования.

Цель обзора — обобщить имеющиеся научные данные о факторах развития полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Был проведён поиск среди научных работ в базах данных Science Direct, CochraneLibrary, PubMed по ключевым словам (полипы, эндометрий, факторы развития, репродуктивный возраст) за 2000–2022 гг.

Основная часть

Этиопатогенез и факторы риска развития полипов эндометрия не очень ясны, однако существует несколько теорий. Так, считается, что полипы связаны со стимуляцией эстрогенами, что может быть результатом повышенного количества рецепторов эстрогенов (РЭ), преимущественно альфа РЭ, в железистых клетках полипа по сравнению с нормальным эндометрием и снижения экспрессии рецепторов прогестерона (РП) А и В в полипах по сравнению с нормальным эндометрием. Известно, что полипы эндометрия содержат как РЭ, так и РП, и было обнаружено, что экспрессия этих рецепторов достоверно выше в железистом эпителии полипов эндометрия по сравнению с нормальным эпителием [8]. Кроме того, наблюдалось снижение экспрессии РЭ и РП в стромальных клетках полипов эндометрия [9], что может предотвратить децидуальные изменения стромы полипа и менструальное выделение, которое наблюдается в интактной части эндометрия.

По данным Chan S.S. et al. [10] и Nijkang N. P. et al. [11], использование тамоксифена (агонист эстрогена, используемый для лечения рака молочной железы) связано с более высоким риском развития полипов эндометрия. Однако полипы, связанные с приёмом тамоксифена гистологически отличаются от полипов у лиц, не принимавших тамоксифен. Так, McGurgan P. et al. [12] заметили, что использование тамоксифена снижает уровень рецепторов эстрогена и увеличивает уровень РП в этих полипах, а также снижает уровень апоптотических клеток. Эти результаты подтвердили их гипотезу о том, что тамоксифен способствует росту полипов путём ингибирования апоптоза. Gokmen Karasu A.F. et al. [13] сообщили о возможности прямого влияния тамоксифена на апоптоз или опосредованного воздействия через механизм, связанный с прогестероном. Ученые [13] также наблюдали, что низкая экспрессия антиапоптотического маркера

сохраняется в полипах, подвергшихся воздействию тамоксифена. Рядом других авторов [14] также описана связь приёма тамоксифена с полипами.

Однако образование полипов эндометрия, по видимому, связано с типом и дозировкой эстрогенов и прогестерона при заместительной или менопаузальной гормональной терапии; в частности, прогестерон с высокой антиэстрогенной активностью может играть важную роль в предотвращении развития полипов эндометрия [15].

Отметим, что ожирение связано с повышенной выработкой эндогенного эстрогена за счёт повышения уровня ароматазных ферментов, которые превращают андрогены в жировой ткани в эстроген. Однако, по мнению Hassa H. et al. [16], взаимосвязь полипа эндометрия с ожирением и сахарным диабетом как самостоятельных факторов риска незначительна.

Также Hassa H. et al. [16] установлено, что артериальная гипертензия является значимым фактором риска развития полипов эндометрия. Несмотря на неизвестную этиологию этой взаимосвязи, примечательно, что распространённость артериальной гипертензии выше у пациенток с полипом эндометрия и раком эндометрия. Обширных исследований по этому вопросу не проводилось, но была обнаружена значимая связь между полипами эндометрия и сахарным диабетом, гипертонией, ожирением [17].

Мы полагаем, что гипертония не является фактором риска, так как большинство пациенток с высоким артериальным давлением имеют повышенный индекс массы тела. То есть гипертония и полипы эндометрия скорее имеют корреляционную связь, чем причинно-следственную. Так Gregoriou O. et al. [18] не обнаружили связи между размером полипов, гипертонией, аномальным маточным кровотечением и злокачественной трансформацией.

Багдасарян Л. Ю. и соавт. [19] в качестве факторов риска развития полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста выделяют экстрагенитальные болезни в виде заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндокринопатий, заболеваний сердечно-сосудистой системы и ожирения. Также авторами [19] отмечено, что у пациенток с полипами эндометрия отсутствие контрацепции, особенно гормональной, является фактором риска, равно как и наличие бесплодия, и большое число искусственных абортов.

Tabrizi A. D. [20] полагает, что возраст является наиболее важным предрасполагающим фактором, с чем нельзя не согласиться учитывая распространённость полипов эндометрия в разных возрастных группах. Так, полипы эндометрия редко встречаются у женщин в возрасте до 20 лет. Заболеваемость неуклонно растёт с возрастом, достигая пика на пятом десятилетии жизни и постепенно снижается после наступления менопаузы [21].

Интересным нам видится также исследование Nappi L. et al. [17], которые провели анализ независимых переменных при полипах эндометрия. Их анализ показал, что только увеличение возраста пациентов было значимым фактором риска и что оно действовало как искажающий фактор для всех постулируемых факторов риска.

Тем не менее, баланс между митотической активностью и апоптозом, вероятно, также играет роль в

регуляции развития нормального эндометрия во время менструального цикла. Сообщалось о роли Vcl-2, который является ингибитором апоптоза, и белка Ki-67, который является клеточным маркером пролиферации и митотической активности клеток [22]. Taylor L.J. et al. [22] наблюдали заметное увеличение экспрессии Vcl-2 в полипах пролиферативной фазы как в железистом эпителии, так и в строме по сравнению с пролиферативным эндометрием, однако это увеличение не наблюдалось ни в одном из полипов в секреторной фазе. Локальное повышение экспрессии Vcl-2 в полипах эндометрия может объяснить неспособность полипов подвергаться нормальному циклическому апоптозу и, следовательно, не исчезать во время менструального цикла. В исследованиях Mourits M. J. E. et al. [23], Altaner S. et al. [24] и Antunes Jr A. et al. [25] также наблюдалось снижение апоптоза в ткани полипа эндометрия.

Помимо этого, роль в развитии полипов эндометрия отводят гену Вах, который вызывает апоптоз. Анализ полипов эндометрия показал повышенное соотношение Vcl-2/Вах, что в конечном итоге может быть механизмом, способствующим росту полипов эндометрия [26].

По мнению Banas T. et al. [27], железистый, независимый от менопаузы фактор фрагментации ДНК АВ 40 (ДФФ40), 45 (ДФФ45) и гиперэкспрессия Vcl-2 могут играть важную роль в патогенезе данной патологии. Miranda S.P. et al. [28] также сообщили, что экспрессия Ki-67 значительно выше в образцах полипов у женщин, получавших тамоксифен, по сравнению с образцами у женщин, не принимавших гормоны.

Образование полипов эндометрия может быть и результатом хронического воспаления в эндометрии. Известно, что тучные клетки инициируют и контролируют воспаление за счёт секреции цитокинов и факторов роста. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), ключевой фермент, участвующий в выработке простагландина в тучных клетках, значительно выше в полипах по сравнению с нормальным эндометрием [11]. Воспаление приводит к образованию новых кровеносных сосудов и росту ткани.

Было обнаружено, что количество тучных клеток в полипах эндометрия в семь раз выше по сравнению с нормальным эндометрием [29], при этом большинство этих тучных клеток активированы [30]. Секретирующие тучные клетки способны индуцировать или усиливать ангиогенез [31] и, как следствие, можно ожидать увеличения плотности кровеносных сосудов.

По данным Белова А. И., Пономаревой Н. А. [32], у женщин репродуктивного возраста полипы эндометрия чаще сочетаются с хроническим эндометритом и пролиферативными процессами эндометрия. Кроме того, авторы отметили, что во всех возрастных группах полипы эндометрия чаще развиваются у нерожавших женщин, у которых в анамнезе было выскабливание полости матки при самопроизвольном аборте или лечебно-диагностические выскабливания, а также хронический эндометрит.

По мнению Nijkang N. P. et al. [11], биология полипов одинакова во всём организме человека независимо от конкретного типа (например, эндометриальные, назальные и колоректальные). Поэтому данные о факторах риска можно экстраполировать из исследований полипов другой локализации. Так, в полипах носа наблюдается

повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при повышенной плотности сосудов. Ангиогенные факторы, такие как VEGF и основной фактор роста фибробластов (bFGF), в свою очередь, стимулируют миграцию тучных клеток.

Было обнаружено, что уровень VEGF и TGF-β1 значительно выше в полипах эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием. VEGF является ангиогенным фактором, в то время как TGF-β1 связан с образованием фиброзной ткани, оба из которых характерны для полипов эндометрия. Это подтверждается более высокой концентрацией Ki67 (тканевой пролиферативный фактор) в полипах эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием [28].

Ряд других авторов [33, 26] также связывают повышенную активность эндометриальной ароматазы, TGF-β, VEGF, Vcl-2 и генетических факторов с развитием полипов эндометрия.

Отметим, что разница в экспрессии факторов роста может иметь значение для существования двух разных типов полипов эндометрия, один из которых гормонозависим, а другой имеет воспалительную природу.

В некоторых исследованиях уровень белка гликоделина эндометрия в плазме был выше у пациенток с полипом эндометрия по сравнению с контрольной группой. Утверждалось, что ангиогенный фактор гликоделин может играть роль в формировании полипов эндометрия [34, 35].

Цитогенетические исследования также показали, что хромосомные аномалии могут играть роль в развитии данной патологии. Полипы эндометрия возникают в результате хромосомных перестроек (транслокаций) в стромальных клетках. Dal Cin P. et al. [36] выделили три основные цитогенетически аномальные подгруппы, включающие участки 6p21-22, 12q13-15 и 7q22.

Экспрессия p63, ароматазы P450 (аромат P450) и стероидогенного фактора-1 (SF-1) также может играть роль в формировании полипов эндометрия [37]. Stewart C.J. et al. [38] пришли к выводу, что иммунореактивность стромального p16 характерна для полипов.

Также показано, что гены RAS часто мутируют в полипах эндометрия. Так, Takeda T. [39] исследовал генные мутации, связанные с патогенезом полипов эндометрия. В исследование были включены четыре пациентки в пременопаузе с полипами эндометрия, не получавшие медикаментозного лечения. Секвенирование полного экзона проводили на образцах, взятых у этих пациенток, с использованием ДНК, выделенной из полипов эндометрия и лимфоцитов периферической крови. Были выявлены 22 соматических мутации, в том числе 21 миссенс-мутация и 1 нонсенс-мутация в полипах эндометрия. Количество мутаций варьировало от 2 до 10 на одну пациентку. Два из 4 полипов эндометрия содержали мутации KRAS: с.37G>T (p.G13C) у пациентки 1 и с.35G>T (p.G12V) у пациентки 4. Другие мутации включали PPP2R1A (регуляторная субъединица протеинфосфатазы 2 A α) и ARHGAP35 (белок 35, активирующий Rho GTPase). Мутации RAS присутствовали как в стромальных, так и в железистых компонентах полипов эндометрия.

Сравнение, проведенное Takeda T. [39], между 16 случаями с мутациями RAS и 19 случаями без мутаций RAS

показало, что количество полипов эндометрия было значительно выше в случаях с мутациями RAS. При этом между этими двумя группами не было различий по возрасту, индексу массы тела.

Заметим, что небольшая часть полипов может стать озлокачествленной. Риск развития злокачественных новообразований, по-видимому, связан с возрастом, ожирением, артериальной гипертензией, размером полипа, применением тамоксифена и заместительной гормональной терапией [11]. При поиске предикторов злокачественности или предракового состояния полипов эндометрия Wang J. et al. [40] отметили, что размер более 10 мм, постменопаузальный статус и аномальное маточное кровотечение были независимыми факторами риска. Кроме того, вагинальное кровотечение увеличивает злокачественный потенциал полипов эндометрия в 10 раз по сравнению с бессимптомными женщинами, как показано в исследовании Ferrazzi E. et al. [41]. Wang J. et al. [40] также сообщили, что диаметр

полипа более 18 мм у бессимптомных женщин увеличивает риск малигнизации, который в остальном был очень низким.

Выводы

В результате проведённого анализа научной литературы мы пришли к следующим выводам:

1. Распространённость полипов эндометрия зависит от изучаемой популяции, при этом реальную частоту сложно определить, поскольку полипы могут протекать бессимптомно и со временем регрессировать.

2. Реализация полипов эндометрия, по-видимому, зависит не от одного, а от многих факторов развития (генетических, гормональных, метаболических, лекарственных).

3. Увеличение количества эндогенного эстрогена, введение экзогенного эстрогена и возраст являются наиболее важными предрасполагающими факторами риска развития полипов эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg.* 2017;43:7-16. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.05.012.
2. Yuksel S, Tuna G, Celik HG, Salman S. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible? *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64(1):114-121. DOI: 10.5468/ogs.20242.
3. Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология.* 2018;8:129-135. DOI: 10.18565/aig.2018.8.129-134
4. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(5):445-50. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.02.007
5. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):102-8. DOI: 10.1002/uog.6259.
6. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(4):317-20. PMID: 10746849.
7. Moon SH, Lee SE, Jung IK, Jeong JE, Park WY, et al. A giant endometrial polyp with tamoxifen therapy in postmenopausal woman. *Korean J Obstet Gynecol.* 2011;54(12):836-840. DOI: 10.5468/KJOG.2011.54.12.836
8. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(3):300-3. DOI: 10.1016/j.jmig.2006.10.022.
9. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15(4):345-8. DOI: 10.1097/00004347-199610000-00007.

REFERENCES

1. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg.* 2017;43:7-16. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.05.012.
2. Yuksel S, Tuna G, Celik HG, Salman S. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible? *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64(1):114-121. DOI: 10.5468/ogs.20242.
3. Chernukha G.E., Asaturova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. Endometrial lesion's pattern in different age groups. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;8:129-135. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.8.129-134
4. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(5):445-50. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.02.007
5. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):102-8. DOI: 10.1002/uog.6259.
6. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(4):317-20. PMID: 10746849.
7. Moon SH, Lee SE, Jung IK, Jeong JE, Park WY, et al. A giant endometrial polyp with tamoxifen therapy in postmenopausal woman. *Korean J Obstet Gynecol.* 2011;54(12):836-840. DOI: 10.5468/KJOG.2011.54.12.836
8. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(3):300-3. DOI: 10.1016/j.jmig.2006.10.022.
9. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15(4):345-8. DOI: 10.1097/00004347-199610000-00007.

10. Chan SS, Tam WH, Yeo W, Yu MM, Ng DP, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG*. 2007;114(12):1510-5. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01545.x
11. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119848247. DOI: 10.1177/2050312119848247.
12. McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. *Maturitas*. 2006;54(3):252-9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.11.007.
13. Gokmen Karasu A.F., Sonmez F.C., Aydin S. Survivin expression in simple endometrial polyps and tamoxifen-associated endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol* 2018; 37(1): 27–31. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000376.
14. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(2):447-51. DOI: 10.1016/s0002-9378(94)70209-8
15. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas*. 2005;50(3):231-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2004.06.002
16. Hassa H. Independent risk factors for endometrial polyps: diabetes, hypertension, and obesity. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2012;1(4):312-314. DOI: 10.1016/S2305-0500(13)60099-8
17. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, Gentile G, Palombino K, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(2):157-62. DOI: 10.1016/j.jmig.2008.11.004.
18. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric*. 2009;12(5):454-8. DOI: 10.1080/13697130902912605.
19. Багдасарян Л.Ю., Пономаревич В.В., Карахалис Л.Ю., Стебло Е.И., Пензоян Г.А. Факторы, влияющие на развитие полипов эндометрия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):25-28. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-25-28
20. Tabrizi AD. Histologic Features and Differential Diagnosis of Endometrial Polyps; An Update and Review. *IJWHR*. 2016;4(4):152-156. DOI: 10.15296/ijwahr.2016.35
21. Annan JJ, Aquilina J, Ball E. The management of endometrial polyps in the 21st century. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2012;14(1):33-38. DOI: 10.1111/j.1744-4667.2011.00091.x
22. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG*. 2003;110(9):794-8. PMID: 14511960.
23. Mourits MJ, Hollema H, De Vries EG, Ten Hoor KA, Willemsse PH, Van Der Zee AG. Apoptosis and apoptosis-associated parameters in relation to tamoxifen exposure in postmenopausal endometrium. *Hum Pathol*. 2002;33(3):341-6. DOI: 10.1053/hupa.2002.32226
10. Chan SS, Tam WH, Yeo W, Yu MM, Ng DP, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG*. 2007;114(12):1510-5. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01545.x
11. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119848247. DOI: 10.1177/2050312119848247.
12. McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. *Maturitas*. 2006;54(3):252-9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.11.007.
13. Gokmen Karasu AF, Sonmez FC, Aydin S, Adanir I, Marasli M, Ilhan GK. Survivin Expression in Simple Endometrial Polyps and Tamoxifen-associated Endometrial Polyps. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(1):27-31. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000376.
14. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(2):447-51. DOI: 10.1016/s0002-9378(94)70209-8
15. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas*. 2005;50(3):231-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2004.06.002
16. Hassa H. Independent risk factors for endometrial polyps: diabetes, hypertension, and obesity. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2012;1(4):312-314. DOI: 10.1016/S2305-0500(13)60099-8
17. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, Gentile G, Palombino K, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(2):157-62. DOI: 10.1016/j.jmig.2008.11.004.
18. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric*. 2009;12(5):454-8. DOI: 10.1080/13697130902912605.
19. Bagdasaryan L.Yu., Ponomarev V.V., Karakhalis L.Yu., Steblo E.I., Penzhoian G.A. Factors influencing the development of endometrial polyps. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(2):25-28. (In Russ.) DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-25-28
20. Tabrizi AD. Histologic Features and Differential Diagnosis of Endometrial Polyps; An Update and Review. *IJWHR*. 2016;4(4):152-156. DOI: 10.15296/ijwahr.2016.35
21. Annan JJ, Aquilina J, Ball E. The management of endometrial polyps in the 21st century. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2012;14(1):33-38. DOI: 10.1111/j.1744-4667.2011.00091.x
22. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG*. 2003;110(9):794-8. PMID: 14511960.
23. Mourits MJ, Hollema H, De Vries EG, Ten Hoor KA, Willemsse PH, Van Der Zee AG. Apoptosis and apoptosis-associated parameters in relation to tamoxifen exposure in postmenopausal endometrium. *Hum Pathol*. 2002;33(3):341-6. DOI: 10.1053/hupa.2002.32226

24. Altaner S, Gucer F, Tokatli F, Guresci S, Ozdemir C, et al. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in tamoxifen-associated endometrial polyps: comparison with postmenopausal polyps. *Onkologie*. 2006;29(8-9):376-80. DOI: 10.1159/000094443
25. Antunes A Jr, Andrade LA, Pinto GA, Leão R, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxygenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2012;34(5):264-72. PMID: 23301386.
26. Hu J, Yuan R. The expression levels of stem cell markers importin13, c-kit, CD146, and telomerase are decreased in endometrial polyps. *Med Sci Monit*. 2011;17(8):BR221-227. DOI: 10.12659/msm.881901.
27. Banas T, Pitynski K, Mikos M, Cielecka-Kuszyk J. Endometrial Polyps and Benign Endometrial Hyperplasia Have Increased Prevalence of DNA Fragmentation Factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) Together With the Antiapoptotic B-Cell Lymphoma (Bcl-2) Protein Compared With Normal Human Endometria. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(5):431-440. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000442.
28. Miranda SP, Traiman P, Cândido EB, Lages EL, Freitas GF, et al. Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(9):1525-30. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181f7b33b.
29. Al-Jefout M, Black K, Schulke L, Berbic M, Luscombe G, et al. Novel finding of high density of activated mast cells in endometrial polyps. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1104-1106. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.016.
30. El-Hamarneh T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M, Al-Jefout M, Fraser IS, Black K. Cellular immune environment in endometrial polyps. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1364-72. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.050.
31. Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS*. 2002;110(5):355-71. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2002.100501.x.
32. Белов А. И., Пономарева Н. А. Факторы риска развития полипов эндометрия у женщин разных возрастных групп. *Молодежь-практическому здравоохранению*. 2019;23-28. eLIBRARY ID: 42461478
33. Xuebing P, TinChiu L, Enlan X, Jing L, Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):198-203. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.06.036.
34. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2742-7. DOI: 10.1093/humrep/17.10.2742.
35. Stenchever M.A., Droegemueller W., Herbst A.L., Mishell D.R. *Benign gynecologic lesions*. *Comprehensive Gynecology*. St. Louis: Mosby Inc; 2001. DOI: 10.1016/S0015-0282(01)02972-7
36. Dal Cin P, Vanni R, Marras S, Moerman P, Kools P, et al. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. *Cancer Res*. 1995;55(7):1565-8. PMID: 7882366.
24. Altaner S, Gucer F, Tokatli F, Guresci S, Ozdemir C, et al. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in tamoxifen-associated endometrial polyps: comparison with postmenopausal polyps. *Onkologie*. 2006;29(8-9):376-80. DOI: 10.1159/000094443
25. Antunes A Jr, Andrade LA, Pinto GA, Leão R, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxygenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2012;34(5):264-72. PMID: 23301386.
26. Hu J, Yuan R. The expression levels of stem cell markers importin13, c-kit, CD146, and telomerase are decreased in endometrial polyps. *Med Sci Monit*. 2011;17(8):BR221-227. DOI: 10.12659/msm.881901.
27. Banas T, Pitynski K, Mikos M, Cielecka-Kuszyk J. Endometrial Polyps and Benign Endometrial Hyperplasia Have Increased Prevalence of DNA Fragmentation Factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) Together With the Antiapoptotic B-Cell Lymphoma (Bcl-2) Protein Compared With Normal Human Endometria. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(5):431-440. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000442.
28. Miranda SP, Traiman P, Cândido EB, Lages EL, Freitas GF, et al. Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(9):1525-30. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181f7b33b.
29. Al-Jefout M, Black K, Schulke L, Berbic M, Luscombe G, et al. Novel finding of high density of activated mast cells in endometrial polyps. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1104-1106. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.016.
30. El-Hamarneh T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M, Al-Jefout M, Fraser IS, Black K. Cellular immune environment in endometrial polyps. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1364-72. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.050.
31. Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS*. 2002;110(5):355-71. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2002.100501.x.
32. Belov A. I., Ponomareva N. A. Faktory riska razvitiya polipov endometriya u zhenshchin raznykh vozrastnykh grupp. *Molodezh'-prakticheskomu zdравоохранению*. 2019;23-28. (In Russ.) eLIBRARY ID: 42461478
33. Xuebing P, TinChiu L, Enlan X, Jing L, Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):198-203. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.06.036.
34. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2742-7. DOI: 10.1093/humrep/17.10.2742.
35. Stenchever M.A., Droegemueller W., Herbst A.L., Mishell D.R. *Benign gynecologic lesions*. *Comprehensive Gynecology*. St. Louis: Mosby Inc; 2001. DOI: 10.1016/S0015-0282(01)02972-7
36. Dal Cin P, Vanni R, Marras S, Moerman P, Kools P, et al. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. *Cancer Res*. 1995;55(7):1565-8. PMID: 7882366.

37. Su T, Sui L. [Expression and significance of p63, aromatase P450 and steroidogenic factor-1 in endometrial polyp]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014;49(8):604-8. (Шт Chinese). PMID: 25354862.
38. Stewart CJ, Bharat C, Crook M. p16 immunoreactivity in endometrial stromal cells: stromal p16 expression characterises but is not specific for endometrial polyps. *Pathology*. 2015;47(2):112-7. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000211.
39. Takeda T, Banno K, Kobayashi Y, Adachi M, Yanokura M, et al. Mutations of RAS genes in endometrial polyps. *Oncol Rep*. 2019;42(6):2303-2308. DOI: 10.3892/or.2019.7353.
40. Wang JH, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):53-8. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.10.012.
41. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):235.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.09.876.
37. Su T, Sui L. [Expression and significance of p63, aromatase P450 and steroidogenic factor-1 in endometrial polyp]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014;49(8):604-8. (Шт Chinese). PMID: 25354862.
38. Stewart CJ, Bharat C, Crook M. p16 immunoreactivity in endometrial stromal cells: stromal p16 expression characterises but is not specific for endometrial polyps. *Pathology*. 2015;47(2):112-7. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000211.
39. Takeda T, Banno K, Kobayashi Y, Adachi M, Yanokura M, et al. Mutations of RAS genes in endometrial polyps. *Oncol Rep*. 2019;42(6):2303-2308. DOI: 10.3892/or.2019.7353.
40. Wang JH, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):53-8. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.10.012.
41. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):235.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.09.876.

Информация об авторах

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д. м. н., проф., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, omekan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>

Михалева Людмила Михайловна, д. м. н., проф., директор, Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Пойманова Ольга Федоровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2150-7818>

Муллина Ирина Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5773-6399>

Вклад авторов

Оразов Мекан Рахимбердыевич — разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи;

Михалева Людмила Михайловна — разработка концепции, анализ полученных данных;

Пойманова Ольга Федоровна — получение данных для анализа, написание статьи;

Муллина Ирина Александровна — обзор публикаций статьи, перевод на английский язык.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Mekan R. Orazov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia, omekan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>

Lyudmila M. Mikhaleva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Olga A. Poymanova, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, and Gynecology with a Course in Perinatology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2150-7818>

Irina A. Mullina, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, and Gynecology with a Course in Perinatology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5773-6399>

Authors' contribution

Orazov M. R. — development of the concept, approval of the final version of the article;

Mikhaleva L. M. — development of the concept, analysis of the data obtained;

Poimanova O. F. — obtaining data for analysis, writing an article;

Mullina I. A. — review of article publications, translation into English.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 28.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 09.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 12.05.2022