

Механизмы патогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста. Обзор литературы

М.Р. Оразов^{✉1}, Л.М. Михалева², О.Ф. Пойманова¹, И.А. Муллина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Эндометриальный полип (ЭП) – частая случайная находка при гистероскопии у бессимптомных пациенток. К настоящему времени патогенез ЭП до конца не раскрыт, что затрудняет первичную и вторичную профилактику ЭП, их таргетную терапию. Это обстоятельство определило направленность нашей работы. Нами выполнен поиск научных публикаций в базах данных Cochrane Library, ScienceDirect, PubMed (MEDLINE), eLIBRARY по ключевым словам «polyps»/«полипы», «endometrial polyps»/«полипы эндометрия», «pathogenesis»/«патогенез», «reproductive age»/«репродуктивный возраст», «recidive»/«рецидив» за 2012–2022 гг. Анализ данных литературы позволил сделать вывод, что в патогенезе ЭП, вероятнее всего, задействован не один, а несколько механизмов, как эстроген-опосредованных (гиперэстрогения, в том числе на фоне нарушенной рецепции и дефицита прогестерона), так и негормональных (воспалительных, иммунных, генетических факторов, неангиогенеза). По-видимому, гормональные и негормональные факторы приводят к нарушению нормальных циклических изменений эндометрия в течение менструального цикла, нарушают баланс и динамику процессов пролиферации и апоптоза, инициируют неангиогенез, что служит разрешающим механизмом полипообразования, персистенции ЭП и их рецидивирования после оперативного удаления. Целью нашей работы было проанализировать и обобщить накопленные к настоящему времени научные данные о механизмах патогенеза ЭП у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: полипы, эндометрий, патогенез, репродуктивный возраст, рецидивы, гиперэстрогения, иммунные нарушения, обзор

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Пойманова О.Ф., Муллина И.А. Механизмы патогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста. Обзор литературы. Гинекология. 2022;24(4):246–250. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201807

REVIEW

Pathogenesis mechanisms of endometrial polyps in women of reproductive age: a literature review

Mekan R. Orazov^{✉1}, Liudmila M. Mikhaleva², Olga F. Poymanova¹, Irina A. Mullina¹

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Endometrial polyp (EP) is a frequent incidental finding during hysteroscopy in asymptomatic patients. To date, the pathogenesis of EPs has not been fully disclosed, which challenges the primary and secondary prevention of EPs and their targeted therapy. It determined the focus of our work. We searched for scientific publications in Cochrane Library, ScienceDirect, PubMed (MEDLINE), eLIBRARY using the keywords "polyps", "endometrial polyps", "pathogenesis", "reproductive age", "recidive" for 2012–2022. Analysis of the literature data allowed us to conclude that ES pathogenesis most likely involves several mechanisms, both estrogen-mediated (hyperestrogenism, including related to impaired progesterone reception and deficiency) and non-hormonal (inflammatory, immune, genetic factors, neoangiogenesis). Hormonal and non-hormonal factors disturb normal cyclic changes of the endometrium during the menstrual cycle, alter the balance and dynamics of proliferation and apoptosis, and initiate neoangiogenesis that serves as a resolving mechanism of polyposis formation, persistence of ES, and their recurrence after surgical removal. The objective of our study was to analyze and summarize the scientific data available on the mechanisms of ES pathogenesis in women of reproductive age.

Keywords: polyps, endometrium, pathogenesis, reproductive age, recurrence, hyperestrogenism, immune disorders, review

For citation: Orazov MR, Mikhaleva LM, Poymanova OF, Mullina IA. Pathogenesis mechanisms of endometrial polyps in women of reproductive age: a literature review. Gynecology. 2022;24(4):246–250. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201807

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0003-2052-914X

Пойманова Ольга Федоровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-2150-7818

Муллина Ирина Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-5773-6399

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Petrovsky National Research Centre of Surgery. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Olga F. Poymanova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-2150-7818

Irina A. Mullina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-5773-6399

Определение и актуальность проблемы

Эндометриальный полип (ЭП) – это опухолевидное доброкачественное образование, исходящее из базального слоя эндометрия и не имеющее признаков истинного опухолевого роста. Распространенность ЭП, по данным литературы, в среднем составляет 7,8%, при этом отмечен рост заболеваемости с увеличением возраста [1–5]. В 1–3% наблюдений ЭП становится причиной рака эндометрия с повышением риска малигнизации в постменопаузе до 4,9% [6–10].

ЭП служит одной из наиболее частых причин аномального маточного кровотечения у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста [4, 5, 11]. Помимо кровотечения ЭП в репродуктивном возрасте клинически может манифестировать невынашиванием, бесплодием, а также тазовой болью [3, 12]. Однако большинство пациенток (до 82%), у которых ЭП подтвержден гистологически, никаких жалоб не предъявляют [3, 5].

Отличительной особенностью ЭП считают высокую частоту рецидивирования, что обуславливает необходимость повторных хирургических вмешательств, которые, в свою очередь, снижают качество жизни, ассоциированы с повреждением эндометрия и последующим формированием синехий у женщин репродуктивного возраста. У части пациенток (до 25%) ЭП могут спонтанно регрессировать в течение 1 года наблюдения [5, 13]. Однако, по данным М. Wong и соавт. (2017 г.), полная регрессия полипов без лечения в течение среднего периода наблюдения 28 мес (от 9 до 56 мес) подтверждена только у 7/112 (6,3%) женщин [14]. Авторы отметили тенденцию к спонтанной регрессии полипов у пациенток в пременопаузе, но это не достигло статистической значимости.

Несмотря на многие годы изучения этого патологического состояния, его механизмы до конца не раскрыты, что затрудняет диагностику ЭП и делает невозможной таргетную терапию [4, 5, 15].

Поиск научной информации

Нами выполнен поиск научных публикаций в базах данных Cochrane Library, ScienceDirect, PubMed (MEDLINE), eLIBRARY по ключевым словам «polyps»/«полипы», «endometrial polyps»/«полипы эндометрия», «pathogenesis»/«патогенез», «reproductive age»/«репродуктивный возраст», «recidive»/«рецидив» за 2012–2022 гг.

Обсуждение

К настоящему времени предложено несколько теорий, объясняющих механизм полипообразования на эндометрии. Формирование ЭП может быть опосредовано эстрогензависимыми и неэстрогензависимыми механизмами, при этом патогенез развития ЭП связан с одним из этих механизмов или с ними обоими [16]. Важную патогенетическую роль в формировании ЭП сегодня отводят дисгормональному, генетическому, инфекционно-воспалительному, иммунному факторам, а также неоангиогенезу. В том или ином сочетании перечисленные механизмы препятствуют нормальному циклическим изменениям эндометрия в течение менструального цикла, нарушают баланс и динамику процессов пролиферации и апоптоза, ангиогенеза.

Очевидно, что формированию ЭП и его рецидиву предшествует период сохраняющегося дисбаланса между пролиферацией и апоптозом – процессами, которые динамично регулируют циклические изменения эндометрия в течение менструального цикла. В связи с этим наиболее популярной теорией патогенеза ЭП считают избыточную эстрогеновую стимуляцию (в результате гиперэстрогемии и/или усиленной рецепции гормона) при сниженной чувствительности

рецепторов к прогестерону в полипах. Повышение эстрогеновых влияний влечет за собой нарушение процессов циклического апоптоза в эндометрии во время менструального цикла и повышение риска гиперпролиферативных процессов, в том числе риска развития ЭП [17]. ЭП содержат как эстрогеновые (ER), так и прогестероновые (PR) рецепторы, причем экспрессия и тех и других в железистых клетках полипов по сравнению с нормальным эндометрием возрастает, а в стромальных клетках, напротив, снижается. Эти изменения рецепции поддерживают избыточную митотическую активность и препятствуют децидуальным изменениям стромы полипа [18, 19].

Согласно выводам А.С. Иванова и соавт. (2020 г.) формирование ЭП у женщин репродуктивного возраста чаще происходит на фоне имеющейся железистой гиперплазии эндометрия (64,6%). Это косвенно подтверждает наиболее вероятную роль нарушений гормонального баланса глюкокортикоидов в патогенезе железистых и железистофиброзных полипов [17].

О механизме нарушения процессов пролиферации и апоптоза свидетельствует изменение значений маркеров пролиферации, дифференцировки и апоптоза, таких как Bcl-2 (ингибитор апоптоза), белка Ki-67 (маркер пролиферации и митотической активности клеток), но однозначных результатов не получено [20–24]. По данным L. Taylor и соавт., [20] в пролиферативную фазу и в железистых и стромальных клетках ЭП значимо возрастает экспрессия Bcl-2 по сравнению с нормальным эндометрием; такое изменение не подтверждено в секреторной фазе ни в одном из полипов [21]. Локальное повышение уровня экспрессии Bcl-2 в ЭП может коррелировать с нарушением циклических изменений апоптотической активности в течение менструального цикла. Другим подтверждением участия гормонального механизма в патогенезе ЭП служит связь возникновения ЭП с лечением ER+ рака молочной железы тамоксифеном: распространенность ЭП в этой группе пациенток варьирует от 13 до 30%, повышаясь в постменопаузе [6]. Тамоксифен ингибирует рост злокачественных клеток в тканях молочной железы, вступая в конкурентный антагонизм в отношении ER с эндогенным эстрогеном, но в эндометрии это лекарственное вещество оказывает противоположное влияние и выступает агонистом эстрогена [6, 25]. Однако, несмотря на популярность теории об эстрогензависимом механизме формирования ЭП, данных, позволяющих рассматривать его в качестве основного и единственного в патогенезе ЭП, недостаточно [26].

Другим возможным патогенетическим механизмом развития ПЭ считают неоангиогенез [27]. Ангиогенез – это процесс, при котором происходит пролиферация и миграция клеток эндотелия под действием индуцирующих факторов, в результате чего из первичной капиллярной сети образуются новые кровеносные сосуды. О высоком потенциале пролиферации эндотелия свидетельствует увеличение интенсивности экспрессии ведущих активаторов неоангиогенеза – васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) и CD105 (кластер дифференцировки – cluster of differentiation – популяции Т-лимфоцитов) [28, 29]. Косвенно на активность ангиогенеза указывает микрососудистая плотность (число сосудов) и повышение уровня маркера CD34, который экспрессируется в эндотелии любых сосудов (как новообразованных, так и ранее существовавших) [30]. В пользу гипотезы о неоангиогенезе как механизме формирования ЭП можно отнести и тот факт, что морфологическая основа ЭП – его сосудистая ножка – представляет собой «клубок» крупных кровеносных сосудов. И.А. Иванов и соавт. обнаружили маркеры повышенной активности неоангиогенеза (высокая экспрессия CD34, CD105 и VEGF-A) в ЭП, на основании чего пришли к заключению,

что неоангиогенез может быть важным механизмом развития данного заболевания. В качестве одной из причин усиления ангиогенеза авторы рассматривают хронический эндометрит (ХЭ), при котором экспрессия VEGF-A также возрастает, что усугубляет структурные изменения сосудов [27].

Важная патогенетическая роль в формировании ЭП, вероятно, принадлежит воспалению. Его считают ключевым механизмом физиологических репродуктивных процессов (таких как менструация, овуляция, имплантация и беременность), защитных механизмов, связанных с биологической реакцией на нарушение гомеостаза тканей, и патологических состояний, вызывающих повреждение тканей и развитие заболевания. В нормальной эндометрии установлен тонкий баланс про- и противовоспалительных механизмов. При его нарушении возникает воспаление – инфекционное или асептическое, а в зависимости от характера и стойкости причинного фактора – преходящее, повторяющееся или стойкое. Воспалительную реакцию в эндометрии могут вызвать не только микробные патогены, но и механическая травма, ишемия, гипоксия, токсические, раздражающие, метаболические и аллергенные агенты [26, 31]. Они запускают иммунные реакции, выброс цитокинов и иммунокомпетентных клеток, что приводит к активации каскада сосудистых и иммунных изменений, воспалительной альтерации тканей. Результатом такого повреждения становится избыточная пролиферация фибрина и кровеносных сосудов в период восстановления слизистой оболочки, что инициирует метаплазию и, возможно, рост новообразования [32]. Таким образом, независимо от причинного фактора, при активации провоспалительных реакций в слизистой оболочке матки (например, при ХЭ) происходит сбой процессов пролиферации и апоптоза, кроме того, воспаление инициирует неоангиогенез и рост тканей.

В последние годы завершилось несколько исследований, в которых изучали корреляцию между ЭП и ХЭ. Их результаты продемонстрировали повышенную экспрессию при ЭП трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [8, 9, 33] – важных провоспалительных медиаторов, выявленных при многих хронических воспалительных заболеваниях; а VEGF, как указано выше, также задействован в процессах ангиогенеза.

A. Drizi и соавт. (2020 г.) рассматривают в основе ЭП концепцию нарушенного воспалительного состояния эндометрия, обусловленного как инфекционными, так и неинфекционными факторами [26]. Авторы сообщили, что противовоспалительные схемы для коррекции воспаления эндометрия способствуют излечению патологических состояний, в том числе и ЭП.

A. Vitagliano и соавт. в своем метаанализе, включившем результаты 8 обсервационных исследований ($n=3225$), обобщили накопленные данные о возможной патогенетической связи между этими состояниями [34]. По итогам анализа ХЭ подтвержден у 51% женщин с ЭП (95% доверительный интервал – ДИ 27,24–75,13), при этом суммарная доля CD138+ ЭП среди общего числа участниц составила 70,73% (95% ДИ 55,73–83,68). У пациенток с ЭП распространенность ХЭ оказалась выше, чем среди женщин без ЭП (отношение шансов – ОШ 3,07; 95% ДИ 1,59–5,95), а пациентки с 3 ЭП и больше имели более высокую распространенность ХЭ, чем женщины с 1 ЭП (ОШ 3,43; 95% ДИ 1,83–6,46) [34]. Однако в этот метаанализ включали пациенток в пременопаузе. Литературных данных о подобной корреляции в репродуктивном возрасте нам не встретилось.

F. Carvalho и соавт. обнаружили связь между эндометритом и сосудистыми изменениями, а также между обоими этими факторами и ЭП. Изучив когорту бессимптомных женщин

с бесплодием ($n=435$), авторы подтвердили признаки эндометрита, сосудистых изменений и полипов у 176 (40,5%), 168 (38,6%) и 102 (23,4%) участниц соответственно [35]. Исследователи сообщили о значимой связи между эндометритом, сосудистыми изменениями и ЭП: чаще всего обнаруживали гиалиновое утолщение сосудов (70%), морфологически сходное с толстостенными сосудами полипов. Полипы оказались связаны с эндометритом в 27% наблюдений, а при наличии сосудистых изменений (14%) во всех полипах одновременно гистологически подтверждали признаки воспаления. В заключении специалисты предположили, что сосудистая составляющая полипов может формироваться в результате прогрессирования сосудистых изменений, связанных с эндометритом.

Как указано выше, воспалительные изменения в слизистой оболочке матки индуцируют местные иммунные нарушения и вызывают иммунный дисбаланс, что морфологически выражается инфильтрацией эндометрия тучными клетками, избыточной секрецией фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (IL)-1 β , -6 и -23, активацией Th17-ответов и др. С одной стороны, иммунный дисбаланс усугубляет воспаление, с другой – нарушает столь важный динамический процесс пролиферации и апоптоза [36–40]. Так, Y. Zhu и соавт. изучали, как макрофаги могут усугублять Th17-ответы у пациенток с рецидивирующими ЭП [40]. Авторы обнаружили, что у женщин с симптоматическими ЭП значительно повышен уровень активации моноцитов по сравнению с таковым в контрольной группе без ЭП. Циркулирующие моноциты секретировали более высокие уровни ФНО- α , IL-1 β , -6 и -23 непосредственно *ex vivo* и при стимуляции липополисахаридами. Кроме того, присутствие активированных моноцитов значительно увеличивало интенсивность секреции IL-17. Авторы обратили внимание, что моноциты, полученные из материала пациенток с ЭП, значительно более активны в стимулировании дифференцировки Th17 из нативных CD4+ T-клеток, чем в группе контроля. Также установлено, что опосредованная моноцитами дифференцировка Th17 требует усиления секреции ФНО- α , IL-1 β и IL-6. Результаты этого исследования продемонстрировали, что активированные моноциты поддерживают воспалительный паттерн у пациенток с ЭП.

Интересную особенность установили E. Cicinelli и соавт. [41]. Опираясь на обнаруженную ранее связь между ХЭ и ЭП, они заметили, что CD138+ ЭП имеют более высокую частоту сосуществования с ХЭ, чем CD138- ЭП. Однако пока остается неясным, что первично: полипы возникают на фоне имеющегося хронического воспаления, или воспаление с полипа распространяется на окружающие его ткани нормальной эндометрия, провоцируя развитие ХЭ.

Существует гипотеза, что в формировании ЭП могут быть «повинны» генетические нарушения. Ранее была исследована активность гена *LIN28B*, кодирующего синтез РНК-связывающего белка LIN28B. В отличие от LIN28A, LIN28B играет ключевую роль в регуляции пролиферации плоскоклеточных клеток эндометрия (через ось LIN28b/let-7) [38]. Показано, что полиморфизмы гена *LIN28B* коррелируют с ростом риска рецидива некоторых гиперпластических заболеваний. M. Lu и соавт. изучили полиморфизмы гена *LIN28B* у женщин с первичными ЭП и не обнаружили корреляции [42]. Недавно опубликованы результаты исследования тех же авторов, которые предположили, что раз эти генетические варианты ассоциированы с другими гиперпластическими процессами, то они могут быть связаны и с повышением риска послеоперационных рецидивов ЭП [42]. Группу исследования составила 351 женщина репродуктивного возраста после гистероскопической полипэктомии. Исследователи генотипировали 2 распространенных полиморфизма гена

LIN28B (rs369065 C>T и rs314280 A>G) и проанализировали их ассоциации с риском послеоперационного рецидива. Согласно полученным результатам носители генотипа rs369065 TT имели повышенный риск рецидива полипа (отношение рисков – ОР 1,883, 95% ДИ 1,033–3,434) и более короткий период до его возникновения (медиана времени 352 дня против 342 дней) по сравнению с генотипом CC/CT. При этом повышенный риск рецидива ЭП, связанный с генотипом rs369065 TT, оказался более выражен у женщин старше 33 лет (ОР 2,597, 95% ДИ 1,037–6,505), имевших 1 полип (ОР 2,545, 95% ДИ 1,059–6,113) и полипы меньшего размера (меньше 12 мм; ОР 2,708, 95% ДИ 1,042–7,043). Авторы предположили, что генотип rs369065 TT гена *LIN28B* связан с повышенным риском послеоперационного рецидива у пациенток с ЭП, в особенности у женщин с меньшим числом полипов и их меньшими размерами [42].

Основываясь на результатах многих исследований, эксперты склоняются к мысли, что формирование ЭП опосредовано несколькими механизмами (изолированными или их комбинацией), при этом выраженность взаимосвязи между ЭП и ХЭ может меняться в зависимости от ведущей причины заболевания эндометрия [36, 43]. В качестве фактора рецидивирования указывают персистенцию тех же патологических изменений, которые инициировали первичное полипообразование. Механизмы, определяющие характер течения ЭП (клинически выраженное или бессимптомное), малоизучены и противоречивы: в литературе описана возможная связь аномального маточного кровотечения с хроническим воспалением, тромбозами, ишемическим некрозом капилляров, микроэрозиями, а также с патологическим неоангиогенезом [15, 27].

Заключение

Распространенность ЭП зависит от изучаемой популяции, а рост заболеваемости и малигнизации коррелирует с увеличением возраста. Для полипов характерна высокая вероятность рецидивирования, но у небольшого числа пациенток ЭП спонтанно регрессируют. ЭП служат одной из наиболее частых причин аномального маточного кровотечения у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, но у большинства пациенток протекают бессимптомно. В патогенезе полипов, вероятнее всего, задействован не один, а несколько механизмов, как эстроген-опосредованных (гиперэстрогения, в том числе на фоне нарушенной рецепции и дефицита прогестерона), так и негормональных (воспалительных, иммунных, генетических факторов, неоангиогенеза). В настоящее время к важнейшим патогенетическим факторам развития ЭП относят избыточную эстрогеновую стимуляцию, воспаление, неоангиогенез, иммунный дисбаланс. Предполагают, что гормональные и негормональные факторы приводят к нарушению нормальных циклических изменений эндометрия в течение менструального цикла, нарушают баланс и динамику процессов пролиферации и апоптоза и/или неоангиогенеза, что служит разрешающим механизмом полипообразования, персистенции ЭП и их рецидивов. Однако точного ответа на вопрос о патогенетическом механизме формирования ЭП в настоящее время все еще нет.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авто-

ры в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. М.Р. Оразов – разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи; Л.М. Михалева – разработка концепции, анализ полученных данных; О.Ф. Пойманова – получение данных для анализа, написание текста статьи; И.А. Муллина – обзор публикаций, перевод на английский язык.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. MR Orazov – development of the concept, approval of the final version of the article; LM Mikhaleva – development of the concept, analysis of the data obtained; OF Poimanova – obtaining data for analysis, writing an article; IA Mullina – review of article publications, translation into English.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg*. 2017;43:7-16. DOI:10.1016/j.ijisu.2017.05.012
2. de Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. Endometrial polyps: when to resect? *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):639-43. DOI:10.1007/s00404-015-3854-3
3. Yuksel S, Tuna G, Celik HG, Salman S. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible? *Obstet Gynecol Sci*. 2021;64(1):114-21. DOI:10.5468/ogs.20242
4. Sheng KK, Lyons SD. To treat or not to treat? An evidence-based practice guide for the management of endometrial polyps. *Climacteric*. 2020;23(4):336-42. DOI:10.1080/13697137.2020.1742107
5. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(1):3-10. DOI:10.1016/j.jmig.2011.09.003
6. Unal B, Doğan S, Karaveli FŞ, et al. Giant Endometrial Polyp in a Postmenopausal Woman without Hormone/Drug Use and Vaginal Bleeding. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:518398. DOI:10.1155/2014/518398
7. Zhang H, He X, Tian W, et al. Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps and Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes Compared with No Treatment: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(4):618-27. DOI:10.1016/j.jmig.2018.10.024
8. Haque M, Mneimneh W. Endometrial polyp. *PathologyOutlines.com*, 2018. Available at: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendopolyp.html>. Accessed: 12.08.2022.
9. Szeszko Ł, Oszukowski P, Kisiel A, et al. Histopathological results analysis in women undergoing hysteroscopic procedures due to endometrial polyps. *Health Problems of Civilization*. 2019;13(2):99-103. DOI:10.5114/hpc.2019.81340
10. Uglietti A, Buggio L, Farella M, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:48-56. DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.04.009
11. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:70-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.03.017
12. Багдасарян Л.Ю., Пономарев В.В., Карахалис Л.Ю., и др. Факторы, влияющие на развитие полипов эндометрия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):25-8 [Bagdasaryan LYu,

- Ponomarev VV, Karakhalis LY, et al. Factors influencing the development of endometrial polyps. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(2):25-8 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2018-25-2-25-28
13. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(4):465-71. DOI:10.1016/j.jmig.2009.04.005
14. Wong M, Crnobrnja B, Liberale V, et al. The natural history of endometrial polyps. *Hum Reprod*. 2017;32(2):340-5. DOI:10.1093/humrep/dew307
15. Кулигин А.В., Астафьева Е.В., Самсонова А.И., Кочедая Т.Д. Патологические основы аномальных маточных кровотечений. *Клиническая патофизиология*. 2021;27(4):27-34 [Kuligin AV, Astafieva EV, Samsonova AI, Kochedaeva TD. Pathophysiological basics of abnormal uterine bleeding. *Clinical Pathophysiology*. 2021;27(4):27-34 (in Russian)].
16. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, et al. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):5-22.
17. Иванов А.С., Гребнева В.В. Эндометриальный полип. Вопросы этиологии и патогенеза. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;2(S1):75-7 [Ivanov AS, Grebneva VV. Endometrial polyps. Questions of etiology and pathogenesis. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;2(S1):75-7 (in Russian)]. DOI:10.17816/rmmar43357
18. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, 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
19. 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
20. 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.
21. Mourits MJE, Hollema H, De Vries EG, et al. 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
22. Altaner S, Gucer F, Tokatli F, 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
23. Antunes A Jr, Andrade LA, Pinto GA, et al. 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.
24. Atak Z, Turhan EI, Rahimli Ocakoglu S, Uyaniklar OO. Symptom-related Ki-67 expression in endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;272:139-43. DOI:10.1016/j.ejogrb.2022.03.022
25. Moskalewicz A, Di Tomaso A, Kachura JJ, et al. Gynecologic Symptoms among Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients on Oral Endocrine Therapy: A Cross-Sectional Study. *Curr Oncol*. 2022;29(3):1813-27. DOI:10.3390/curroncol29030149
26. Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendaal B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(2):90-100. DOI:10.5114/pm.2020.97863
27. Иванов И.А., Асатурова А.В., Чернуха Г.Е., и др. Роль патологического неангиогенеза в формировании полипов эндометрия и механизмы возникновения аномальных маточных кровотечений. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019;8(2):28-34 [Ivanov IA, Asaturova AV, Chernukha GE, et al. The role of pathological angiogenesis in endometrial polyp pathogenesis and abnormal uterine bleeding. *Clin exp morphology*. 2019;8(2):28-34 (in Russian)]. DOI:10.31088/2226-5988-2019-30-2-28-34
28. Li L, Zhong L, Tang C, et al. CD105: tumor diagnosis, prognostic marker and future tumor therapeutic target. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(8):1447-58. DOI:10.1007/s12094-022-02792-0
29. Yao T, Chen H, Wang R, et al. Thiol-ene conjugation of VEGF peptide to electrospun scaffolds as potential application for angiogenesis. *Bioact Mater*. 2022;20:306-17. DOI:10.1016/j.bioactmat.2022.05.029
30. Son JA, Lee SK, Park J, et al. Platylocodin D Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Angiogenesis by Blocking the Activation of Mitogen-Activated Protein Kinases and the Production of Interleukin-8. *Am J Chin Med*. 2022;1-17. DOI:10.1142/S0192415X22500690
31. Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017;9(6):7204-18. DOI:10.18632/oncotarget.23208
32. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119848247. DOI:10.1177/2050312119848247
33. Zakrzewski PK. Canonical TGFβ Signaling and Its Contribution to Endometrial Cancer Development and Progression-Underestimated Target of Anticancer Strategies. *J Clin Med*. 2021;10(17):3900. DOI:10.3390/jcm10173900
34. Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, et al. Association between Endometrial Polyps and Chronic Endometritis: Is It Time for a Paradigm Shift in the Pathophysiology of Endometrial Polyps in Pre-Menopausal Women? Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12):2182. DOI:10.3390/diagnostics11122182
35. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):152-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.05.012
36. Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Arlier S, et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update*. 2016;22(4):497-515. DOI:10.1093/humupd/dmw004
37. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):564-91. DOI:10.1093/humupd/dmz018
38. Wu J, Feng X, Du Y, et al. β-catenin/LIN28B promotes the proliferation of human choriocarcinoma cells via Let-7a repression. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2019;51(5):455-62. DOI:10.1093/abbs/gmz027
39. Li XH, Lu MY, Li YJ, et al. Circulating PD1+Vδ1+γδ T Cell Predicts Fertility in Endometrial Polyp Patients of Reproductive-Age. *Front Immunol*. 2021;12:639221. DOI:10.3389/fimmu.2021.639221
40. Zhu Y, Liu Z, Du M, et al. Macrophages in patients with recurrent endometrial polyps could exacerbate Th17 responses. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(11):1128-34. DOI:10.1111/1440-1681.12994
41. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, et al. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(7):1346-50. DOI:10.1016/j.jmig.2019.01.012
42. Lu MY, Li XH, Niu JL, Liu B. LIN28B Polymorphisms Confer a Higher Postoperative Recurrence Risk in Reproductive-Age Women with Endometrial Polyps. *Dis Markers*. 2022;2022:4824357. DOI:10.1155/2022/4824357
43. Nomiya M, Yamasaki F, Tokunaga M, et al. Endometrial polyps with increased plasma cells are associated with chronic endometritis in infertility patients: Hysteroscopic findings and post-polypectomy pregnancy rates. *Reprod Med Biol*. 2021;20(4):494-504. DOI:10.1002/rmb2.12394

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022