

УДК 618.11

DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-18-30

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Л.И. Трубникова, И.И. Антонеева, М.А. Иглина,
А.В. Клыкова, Е.А. Димитриенко

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием, оказывающим значительное негативное влияние на качество жизни и репродуктивную функцию женщин. Эндометриоз характеризуется локальным повышением чувствительности к эстрогенам и резистентностью к прогестерону. Основным методом медикаментозного лечения данного заболевания остается гормональная терапия, патогенетической основой которой является временное угнетение функции яичников с инициацией гипоестрогении, приводящей к регрессу очагов эндометриоза. Однако у значительной части пациенток наблюдается недостаточный ответ на гормональные препараты или развитие резистентности к ним.

Цель - анализ потенциальных предикторов развития резистентности к гормональному лечению эндометриоза.

Материалы и методы. Осуществлен обзор статей, опубликованных в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka и РИНЦ. Для поиска были использованы ключевые слова «эндометриоз», «гормональная терапия», «лекарственная резистентность», «предикторы резистентности». Горизонт поиска охватывал период 2015–2023 гг.

Результаты. Выявлены следующие потенциальные предикторы резистентности: генетические полиморфизмы в ферментах метаболизма лекарственных препаратов (CYP, NAT2) и рецепторах половых гормонов (PROGINS), аномалии экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии, нарушения регуляции микроРНК (miR-29c, miR-196a, miR-194-3p, miR-92a), глубокий инфильтративный фенотип заболевания и увеличение толщины эндометрия на фоне гормональной терапии.

Выводы. Понимание и учет многофакторного характера предикторов лекарственной устойчивости открывают перспективы для оптимизации и персонализации терапевтических стратегий лечения эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, гормональная терапия, лекарственная резистентность, предикторы резистентности.

Введение. Эндометриоз представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Распространенность этого заболевания среди женщин фертильного возраста достигает 5–20 % [1, 2], что делает его одной из наиболее часто встречающихся форм гинекологической патологии [3–7]. Основными проявлениями эндометриоза являются тазовая боль различного характера (дисменорея, диспареуния, дизурия, дисхезия) и бесплодие [8]. Болевой синдром и ассоциированные с заболеванием утомляемость и психоэмоциональные расстройства [9] значительно снижают качество жизни пациенток, что негативно сказывается на производительности труда. Женщины с эндометриозом из-за болевых ощущений теряют

в среднем 11 рабочих часов в неделю, что приводит к существенным экономическим потерям [10].

Основным методом медикаментозного лечения данного заболевания остается гормональная терапия, патогенетической основой которой является временное угнетение функции яичников с инициацией гипоестрогении, приводящей к регрессу очагов эндометриоза. Однако у значительной части пациенток наблюдается развитие лекарственной резистентности, что снижает эффективность лечения и обуславливает необходимость разработки альтернативных терапевтических стратегий [11]. Кроме того, социально-экономические последствия эндометриоза, включая его

связь с бесплодием, хронической болью и значительным финансовым бременем, которое он налагает на систему здравоохранения, подчеркивают значимость совершенствования методов его лечения [12, 13].

Изучение предикторов лекарственной устойчивости при гормональной терапии имеет решающее значение для разработки более эффективных, персонализированных стратегий, которые могут улучшить качество жизни больных. Выявив прогностические факторы, клиницисты смогут адаптировать подходы к лечению с учетом индивидуальных потребностей пациенток, что в перспективе позволит преодолеть резистентность и повысить показатели эффективности лечения. Понимание механизмов развития резистентности при гормональной терапии эндометриоза не только устранил значительный пробел в современных медицинских знаниях, но и позволит сделать критически важный шаг на пути к инновационным терапевтическим решениям.

Цель исследования. Анализ потенциальных предикторов развития резистентности к гормональному лечению эндометриоза.

Материалы и методы. В электронных базах данных PubMed, CyberLeninka, GoogleScholar и РИНЦ был проведен поиск с использованием ключевых слов «эндометриоз», «гормональное лечение эндометриоза», «предикторы лекарственной резистентности», «прогестеронозависимая резистентность». Отбирались статьи на английском и русском языках, опубликованные в период с 2015 по 2023 г. Дополнительно осуществлен ручной поиск в библиографических списках отобранных статей.

В работу включались оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, описывающие патогенез эндометриоза и результаты его гормонального лечения, исключены были предварительные исследования и материалы конференций.

Результаты и обсуждение. В PubMed найдена 31 статья, после применения критериев включения и исключения было отобрано 10. В GoogleScholar обнаружено 150 статей, из которых отобрано 42. В CyberLeninka отобрано 2 статьи из 25, в РИНЦ – 4 статьи из 7.

В общей сложности изначально было найдено 213 статей, из которых для детального анализа отобрано 58.

Таким образом, данный обзор представляет собой комплексный анализ современных данных о предикторах развития лекарственной резистентности при гормональном лечении эндометриоза, основанный на систематическом поиске и критической оценке доступной научной информации.

В настоящее время основным методом медикаментозного лечения эндометриоза являются гормональные препараты, направленные на подавление эстрогенного влияния и индукцию состояния псевдоменопаузы или псевдобеременности.

К препаратам первой линии относятся прогестины и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Прогестины (диеногест, норэтистерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат и др.) оказывают антипролиферативное, противовоспалительное и ангиогенное действие на эндометриоидные очаги, а также подавляют овуляцию и снижают синтез эстрогенов в яичниках [14, 15]. КОК также эффективны в уменьшении болевых симптомов, ассоциированных с эндометриозом, за счет подавления овуляции и децидуализации эндометрия, хотя их эффективность может быть ниже по сравнению с изолированными прогестинами [16].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) относятся ко второй линии терапии эндометриоза. Они вызывают временное подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, приводя к состоянию гипоэстрогемии [17]. Антагонисты ГнРГ (элаголикс, релуголикс, линзаголикс), в отличие от аГнРГ, не вызывают начального выброса гонадотропинов и характеризуются более быстрым наступлением терапевтического эффекта [18–20]. Однако применение как агонистов, так и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона ограничено развитием побочных эффектов, связанных с дефицитом эстрогенов (приливы, остеопороз, генитоуринарный синдром).

Несмотря на эффективность гормональной терапии в купировании симптомов эндометриоза у некоторой части пациенток наблюдается

недостаточный ответ на лечение или развитие резистентности к препаратам. Это диктует необходимость поиска предикторов, которые могли бы помочь в персонализации терапии и преодолении лекарственной устойчивости.

Ключевыми предикторами развития гормональной резистентности при эндометриозе являются:

1) эпигенетическое ремоделирование регуляторных областей генов стероидогенеза, включая метилирование ДНК и модификацию гистонов [21–23];

2) гиперметилование промотора рецептора прогестерона (PGR), приводящее к сниженной экспрессии рецептора и резистентности к прогестерону [21];

3) снижение экспрессии 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (HSD17B2) вследствие прогестероновой резистентности, способствующее эстрогенному доминированию [21, 24];

4) повышенная экспрессия стероидогенного фактора-1 (SF-1) и его коактиваторов, стимулирующих транскрипцию генов стероидогенеза, таких как StAR, CYP19A1 (ароматаза) [21, 23, 25];

5) дифференциальная экспрессия ряда микроРНК, регулирующих экспрессию генов стероидогенеза, пролиферации, ангиогенеза, иммунного ответа (miR-20a, let-7, семейство miR-200 и др.) [26–29];

6) эпигенетические нарушения, влияющие на экспрессию рецепторов эстрогенов ESR1 и ESR2 [21, 30].

Ряд исследований посвящен генетическим полиморфизмам, особенно в ферментах, метаболизирующих лекарственные препараты, таких как ферменты цитохрома P450 (CYP). Показано, что эти генетические вариации влияют на метаболизм лекарств, потенциально способствуя снижению терапевтического ответа у пациентов с эндометриозом [31, 32]. Роль этих полиморфизмов в изменении фармакокинетики гормональной терапии подчеркивает важность генетического скрининга для персонализации планов лечения.

Около одной трети женщин с эндометриозом, получающих комбинированные ораль-

ные контрацептивы или прогестины в качестве терапии первой линии, не достигает адекватного облегчения болевых симптомов [33]. Этот феномен традиционно связывают с резистентностью к прогестерону, которая характеризуется пониженной экспрессией рецепторов прогестерона в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом [9, 11, 17].

Резистентность к прогестерону в эндометриодных очагах обусловлена рядом молекулярных механизмов. Ключевым фактором является сниженная экспрессия прогестероновых рецепторов (PR), особенно изоформы В (PR-B), которая опосредует большинство эффектов прогестерона в эндометрии. Уровни PR-B в эндометриодных гетеротопиях значительно ниже, чем в нормальном или даже эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом. Это связано с эпигенетическим ингибированием транскрипции гена PGR под влиянием местного воспаления и оксидативного стресса [34].

Помимо снижения экспрессии PR, резистентность к прогестинам в эндометриодной ткани может быть обусловлена нарушением передачи сигнала от активированного рецептора к нижележащим молекулярным мишеням. Так, в клетках эндометриодных очагов прогестины не способны адекватно индуцировать экспрессию транскрипционного фактора FOXO1, подавлять активность металлопротеиназ и синтез эстрадиола, несмотря на присутствие функциональных PR [35].

Важным клиническим фактором, определяющим ответ на гормональную терапию, является фенотип эндометриоза. Показано, что глубокий инфильтративный эндометриоз более резистентен к лекарственной супрессии и регрессии по сравнению с поверхностными перитонеальными очагами и эндометриодными кистами яичников. Это может быть связано с большей выраженностью фиброза, воспаления и оксидативного стресса в инфильтративных очагах [36–38].

Еще одним потенциальным предиктором снижения чувствительности эндометриоза к медикаментозной терапии являются индиви-

дуальные генетические особенности пациентов. Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме и биотрансформации гормональных препаратов (NAT2, CYP3A, CYP2C19), могут влиять на их биодоступность и эффективность. Носительство функционально неполноценного варианта PR (PROGINS) также ассоциировано с меньшей чувствительностью к прогестинам [39]. Эти генетические вариации могут приводить к снижению эффективности лекарств, что требует перехода к персонализированным планам лечения, основанным на генетическом профилировании [40].

Выявление отдельных подтипов эндометриоза, особенно тех, которые сильно связаны с непереносимостью гормональной терапии, подчеркивает гетерогенность заболевания и его реакции на лечение [41]. Такая дифференциация позволяет предположить, что прогностические биомаркеры, например уровень экспрессии PR, могут сыграть важную роль в персонализации терапии и предотвращении неэффективных лечебных испытаний [42].

Вышеперечисленные данные в совокупности подчеркивают сложную взаимосвязь между генетическими полиморфизмами, фармакодинамикой и фармакокинетикой гормональных препаратов. Таким образом, персонализация медицины посредством проведения генетического скрининга и составления индивидуальных схем лечения на основе индивидуальных генетических профилей является перспективным направлением для улучшения результатов лечения эндометриоза.

Нарушение регуляции ряда микроРНК при эндометриозе также вносит вклад в формирование резистентности к прогестерону и снижение эффективности гормональной терапии.

МикроРНК – это класс малых некодируемых молекул РНК длиной около 22 нуклеотидов, регулирующих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Они играют ключевую роль в различных биологических процессах, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [43].

Предполагается, что микроРНК вносят вклад в развитие резистентности к прогестерону при эндометриозе посредством подавления экспрессии генов-мишеней, связанных с действием прогестерона [44]. Так, повышенная экспрессия miR-29c приводит к снижению уровня мРНК FKBP4, что подтверждено экспериментами с трансфекцией клеток матки человека miR-29c [45]. Показано, что сверхэкспрессия miR-196a в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом активирует сигнальный путь MEK/ERK, что приводит к снижению экспрессии рецепторов прогестерона PR-A и PR-B и нарушению децидуализации. Напротив, ингибирование miR-196a восстанавливало активность PR-A и PR-B [46]. Повышенные уровни miR-194-3p также связаны со снижением экспрессии PR и нарушением децидуализации в эутопическом эндометрии при эндометриозе [47]. MiR-92a, сверхэкспрессируемая при эндометриозе, оказывает негативное влияние на чувствительность к прогестерону за счет подавления экспрессии гена-супрессора опухолей PTEN [48]. Повышение уровня miR-297 снижает экспрессию PR и препятствует децидуализации эутопического эндометрия [49]. Несколько работ продемонстрировало, что повышенная экспрессия miR-143-3p ассоциирована с усилением пролиферации, миграции и инвазии клеток эндометрия, что может способствовать росту эндометриоидных очагов на фоне недостаточного ответа на терапию прогестероном [50, 51].

Таким образом, нарушение регуляции ряда микроРНК при эндометриозе вносит вклад в формирование резистентности к прогестерону и в снижение эффективности гормональной терапии. Идентификация микроРНК, участвующих в патогенезе прогестеронової резистентности, открывает новые возможности для разработки методов диагностики и преодоления резистентности. Дальнейшие исследования позволяют уточнить роль различных микроРНК как предикторов ответа на лечение.

Единственной работой, в которой в качестве предиктора результатов гормонального

лечения эндометриоза рассматривалась толщина эндометрия, было ретроспективное исследование Mariani et al. [52]. Авторы изучали взаимосвязь между толщиной эндометрия, оцениваемой при трансвагинальном УЗИ, и клиническим ответом на гормональную терапию у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ), поражающим кишечник или ректовагинальную перегородку. Через 12 мес. лечения пациентки с более тонким эндометрием (<3,3 мм) демонстрировали лучший контроль симптомов по сравнению с женщинами, имевшими более толстый эндометрий. Корреляция между толщиной эндометрия и симптоматическим ответом сохранялась и после поправки на возраст, размеры очагов ГИЭ, сопутствующий аденомиоз, эндометриоз яичников и вид гормонального лечения.

Авторы предположили, что более тонкий эндометрий является маркером лучшего подавления эстрогеновой стимуляции на фоне гормонального лечения, что ассоциировано с уменьшением симптомов заболевания. Таким образом, толщина эндометрия, определяемая при УЗИ, может служить предиктором ответа на гормональную терапию у пациенток с ГИЭ. Оценка этого параметра поможет клиницистам в мониторинге и персонализации гормонального лечения.

Отечественные работы ограничены преимущественно изучением тех или иных гормональных препаратов, используемых для лечения эндометриоза [53–55], и литературными обзорами зарубежных исследований [56–58].

Заключение. Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием, оказывающим значительное негативное влияние на качество жизни и репродуктивную функцию женщин. Гормональная терапия, включающая прогестины, КОК, агонисты и антагонисты ГнРГ, остается основным методом медикаментозного лечения данного заболевания. Однако у значительной части пациенток наблюдается недостаточный ответ на гормональные препараты или развитие резистентности к ним, что диктует необходимость персонализации терапии на основе оценки предикторов развития лекарственной устойчивости.

Данный обзор позволил выявить ряд потенциальных предикторов развития резистентности к гормональному лечению эндометриоза:

1) генетические полиморфизмы в ферментах, метаболизирующих лекарственные препараты (CYP, NAT2) и рецепторах половых гормонов (PROGINS). Носительство определенных аллельных вариантов этих генов ассоциировано со снижением эффективности гормональной терапии;

2) аномалии экспрессии рецепторов прогестерона, особенно изоформы PR-B, в эутопическом и эктопическом эндометрии. Пониженные уровни PR-B, обусловленные эпигенетическими и сигнальными нарушениями, приводят к развитию прогестероновой резистентности;

3) нарушения регуляции ряда микроРНК (miR-29c, miR-196a, miR-194-3p, miR-92a) в эндометриоидной ткани, которые подавляют экспрессию PR и способствуют снижению чувствительности к прогестинам;

4) глубокий инфильтративный фенотип эндометриоза, характеризующийся большей выраженностью фиброза, воспаления и оксидативного стресса и ассоциированный с худшим ответом на применение гормономодулирующих препаратов;

5) увеличение толщины эндометрия (>3,3 мм) на фоне гормональной терапии, что может указывать на недостаточную супрессию эстрогенной стимуляции и персистирующие симптомы.

Выявление и валидация этих предикторов открывают перспективы для персонализации терапии эндометриоза путем подбора оптимальных препаратов и режимов их дозирования с учетом индивидуальных молекулярно-генетических и клинических характеристик пациенток.

В целом данный обзор подтверждает сложный многофакторный характер развития лекарственной резистентности при гормональном лечении эндометриоза и освещает ключевые патогенетические механизмы, лежащие в основе этого феномена. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку диагностических панелей для скрининга предикторов резистентности, создание новых препаратов, преодолевающих

существующие механизмы гормональной рефрактерности, а также проведение проспективных клинических испытаний для оценки эффективности персонализированных терапевтических стратегий у различных категорий пациенток с эндометриозом.

Понимание и учет предикторов развития лекарственной устойчивости при гормональной терапии позволят существенно повысить эффективность лечения, минимизировать риск рецидивов, сократить сроки терапии и улучшить качество жизни миллионов женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Иглина М.А., Трубникова Л.И., Антонеева И.И.

Литературный поиск: Иглина М.А., Клыкова А.В., Димитриенко Е.А.

Статистическая обработка данных: Клыкова А.В., Димитриенко Е.А.

Анализ и интерпретация данных: Иглина М.А., Клыкова А.В., Димитриенко Е.А.

Написание и редактирование текста: Иглина М.А., Трубникова Л.И., Антонеева И.И.

Литература

1. *Shafir A.L., Farland L.V., Shah D.K., Harris H.R., Kvaskoff M., Zondervan K., Missmer S.A.* Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51: 1–15.
2. *Reid R., Steel A., Wardle J., McIntyre E., Harnett J., Foley H., Adams J.* The prevalence of self-reported diagnosed endometriosis in the Australian population: results from a nationally-representative survey. *BMC Res Notes.* 2019; 12: 1–6.
3. *Hickey M., Ballard K., Farquhar C.* Endometriosis. *BMJ.* 2014; 348: g1752.
4. *Darbà J., Marsà A.* Economic implications of endometriosis: A review. *Pharmacoeconomics.* 2022; 40 (12): 1143–1158.
5. *Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D.* World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32: 315–324.
6. *Ramin-Wright A., Kohl Schwartz A.S., Geraedts K., Rauchfuss M., Wölfler M. M., Haeblerlin F., von Orelli S., Eberhard M., Imthurn B., Imesch P., Fink D., Leeners B.* Fatigue – a symptom in endometriosis. *Hum Reprod.* 2018; 33 (8): 1459–1465.
7. *Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K., Missmer S.A., Taylor R.N., Vigano P.* Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4 (1): 9.
8. *Prescott J., Farland L.V., Tobias D.K., Gaskins A. J., Spiegelman D., Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Barbieri R.L., Missmer S.A.* A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016; 31 (7): 1475–1482.
9. *Taylor H.S., Kotlyar A.M., Flores V.A.* Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021; 397: 839–852.
10. *Horne A.W., Missmer S.A.* Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022; 379: e070750.
11. *Donnez J., Dolmans M.M.* Endometriosis and medical therapy: from progestogens to progesterone resistance to GnRH antagonists: a review. *J Clin Med.* 2021; 10 (5): 1085.
12. *Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H.* Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10554.
13. *Hughes C.L., Foster W.G., Agarwal S.K., Mettler L.* The impact of endometriosis on the health of women. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 436593.
14. *Vercellini P., Buggio L., Berlanda N.* Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016; 106 (7): 1552–1571.e2.
15. *Barra F., Scala C., Ferrero S.* Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14 (4): 399–415.
16. *Brown J., Crawford T.J., Datta S., Prentice A.* Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5 (5): CD001019.

17. Barra F., Grandi G., Tantari M., Scala C., Facchinetti F., Ferrero S. A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. *Expert Opin Biol Ther.* 2019; 19 (4): 343–360.
18. Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A., Abrao M.S., Kotarski J., Archer D.F., Diamond M.P., Surrey E., Johnson N.P., Watts N.B., Gallagher J.C., Simon J.A., Carr B.R., Dmowski W.P., Leyland N., Rowan J.P., Duan W.R., Ng J., Schwefel B., Thomas J.W., Jain R.I., Chwalisz K. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med.* 2017; 377 (1): 28–40.
19. Osuga Y., Seki Y., Tanimoto M., Kusumoto T., Kudou K., Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2021; 115 (2): 39.
20. Donnez J., Taylor H.S., Taylor R.N., Akin M.D., Tatarchuk T.F., Wilk K., Gotteland J.P., Lecomte V., Bestel E. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *FertilSteril.* 2020; 114 (1): 44–55.
21. Yamamoto A., Johnstone E.B., Bloom M.S., Huddleston H.G., Fujimoto V.Y. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34: 765–774.
22. Tomassetti C., D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51: 25–33.
23. Grimstad F.W., Decherney A. A Review of the Epigenetic Contributions to Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60: 467–476.
24. Uimari O., Rahmioglu N., Nyholt D.R. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32: 780–793.
25. Domínguez F. Search for new molecular biomarkers to diagnose endometriosis continues. *Fertil Steril.* 2018; 109: 615–616.
26. Agrawal S., Tapmeier T.T., Rahmioglu N., Kirtley S., Zondervan K., Becker C. The miRNA mirage: How close are we to finding a non-invasive diagnostic biomarker in endometriosis? A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 599.
27. Vassilopoulou L., Matalliotakis M., Zervou M.I., Krithinakis K., Matalliotakis I., Spandidos D.A., Goulielmos G.N. Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med.* 2019; 17: 3267–3281.
28. Saare M., Rekker K., Laisk-Podar T., Rahmioglu N., Zondervan K., Salumets A., Götte M., Peters M. Challenges in endometriosis miRNA studies – From tissue heterogeneity to disease specific miRNAs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863: 2282–2292.
29. Krishnamoorthy K., Decherney A.H. Genetics of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60: 531–538.
30. Zondervan K.T., Rahmioglu N., Morris A.P., Nyholt D.R., Montgomery G.W., Becker C.M., Missmer S.A. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med.* 2016; 34: 242–254.
31. Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2020; 26 (1): 73–103.
32. Matalliotakis M., Zervou M.I., Matalliotaki C., Rahmioglu N., Koumantakis G., Kalogiannidis I., Prapas I., Zondervan K., Spandidos D.A., Matalliotakis I., Goulielmos G.N. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep.* 2017; 16 (5): 5881–5886.
33. Becker C.M., Gattrell W.T., Gude K., Singh S.S. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.* 2017; 108: 125–136.
34. Rocha-Junior C.V., Da Broi M.G., Miranda-Furtado C.L., Navarro P.A., Ferriani R.A., Meola J. Progesterone receptor B (PGR-B) is partially methylated in eutopic endometrium from infertile women with endometriosis. *Reprod Sci.* 2019; 26 (12): 1568–1574.
35. Yu J., Boicea A., Barrett K.L., James C.O., Bagchi I.C., Bagchi M.K., Nezhat C., Sidell N., Taylor R.N. Reduced connexin 43 in eutopic endometrium and cultured endometrial stromal cells from subjects with endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2014; 20 (3): 260–270.
36. Ferrero S., Remorgida V., Venturini P.L., Leone Roberti Maggiore U. Norethisterone acetate versus norethisterone acetate combined with letrozole for the treatment of ovarian endometriotic cysts: a patient preference study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 174: 117–122.

37. *Morotti M., Remorgida V., Venturini P.L., Ferrero S.* Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 172: 63–68.
38. *Till S.R., Nakamura R., Schrepf A., As-Sanie S.* Approach to Diagnosis and Management of Chronic Pelvic Pain in Women: Incorporating Chronic Overlapping Pain Conditions in Assessment and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022; 49 (2): 219–239.
39. *Brichant G., Nervo P., Albert A., Munaut C., Foidart J. M., Nisolle M.* Heterogeneity of estrogen receptor α and progesterone receptor distribution in lesions of deep infiltrating endometriosis of untreated women or during exposure to various hormonal treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34 (8): 678–683.
40. *Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Batteux F., Chapron C., Petraglia F.* Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020; 26 (4): 565–585.
41. *Wang Y., Chen Y., Xiao Y., Ruan J., Tian Q., Cheng Q., Chang K., Yi X.* Distinct subtypes of endometriosis identified based on stromal-immune cell composition and transcriptome profiles. *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19 (3): 178–193.
42. *Flores V.A., Vanhie A., Dang T., Taylor H.S.* Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (12): 4561–4568.
43. *O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C.* Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 402.
44. *Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N.* Progesterone resistance in endometriosis: Origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96: 623–632.
45. *Joshi N.R., Miyadahira E.H., Afshar Y., Jeong J. W., Young S.L., Lessey B.A., Serafini P.C., Fazleabas A.T.* Progesterone Resistance in Endometriosis Is Modulated by the Altered Expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (1): 141–149.
46. *Zhou M., Fu J., Xiao L., Yang S., Song Y., Zhang X., Feng X., Sun H., Xu W., Huang W.* miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2016; 31 (11): 2598–2609.
47. *Pei T., Liu C., Liu T., Xiao L., Luo B., Tan J., Li X., Zhou G., Duan C., Huang W.* miR-194-3p Represses the Progesterone Receptor and Decidualization in Eutopic Endometrium From Women with Endometriosis. *Endocrinology.* 2018; 159: 2554–2562.
48. *Li M., Peng J., Shi Y., Sun P.* miR-92a promotes progesterone resistance in endometriosis through PTEN/AKT pathway. *Life Sci.* 2020; 242: 117190.
49. *Liu T., Xiao L., Pei T., Luo B., Tan J., Long Y., Huang X., Ouyang Y., Huang W.* miR-297 inhibits expression of progesterone receptor and decidualization in eutopic endometria of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023; 49: 956–965.
50. *Nothnick W.B.* MicroRNAs and Progesterone Receptor Signaling in Endometriosis Pathophysiology. *Cells.* 2022; 11: 96.
51. *Li N., Yi K., Li X., Wang Y., Jing J., Hu J., Wang Z.* MiR-143-3p facilitates motility and invasiveness of endometriotic stromal cells by targeting VASH1/TGF-beta signaling. *Reprod Biol.* 2022; 22: 100592.
52. *Mariani L.L., Mancarella M., Fuso L., Baino S., Biglia N., Menato G.* Endometrial thickness in the evaluation of clinical response to medical treatment for deep infiltrating endometriosis: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303 (1): 161–168.
53. *Клюкина Л.А.* Диеногест – современные представления о гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3 (3): 165–166.
54. *Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Деды Т.В., Осецкая Е.А.* Клинические примеры рационального применения «золотого стандарта» гормональной терапии при эндометриозе. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021; 21 (4): 99–103.
55. *Уллубекова Г.Э., Худова И.Ю.* Оценка демографического, социального и экономического эффекта применения гормональной терапии при эндометриозе и аномальных маточных кровотечениях. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2022; 1 (27): 82.
56. *Козаченко А.В.* Гормональная терапия больных эндометриозом-современное состояние проблемы (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2020; 13: 116–123.

57. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Роль регуляторных молекул в патогенезе нарушений репродуктивной функции у больных наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 64 (3): 81–91.
58. Иванов И.А. Тактика выбора гормональной терапии при эндометриозе у пациенток репродуктивного возраста. Медицинский совет. 2023; 17 (6): 157–163.

Поступила в редакцию 05.05.2025; принята 14.09.2025.

Авторский коллектив

Трубникова Лариса Игнатьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kafai@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0720-0369>.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Иглина Марина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: marinaiglina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5938-6370>.

Клыкова Алина Вячеславовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: alina_2711@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8292-7460>.

Димитриенко Екатерина Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kate.dimi@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4786-8597>.

Образец цитирования

Трубникова Л.И., Антонеева И.И., Иглина М.А., Клыкова А.В., Димитриенко Е.А. Предикторы развития лекарственной резистентности при гормональной терапии эндометриоза. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 1: 18–30. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-18-30.

PREDICTORS OF DRUG RESISTANCE DEVELOPMENT IN HORMONE THERAPY FOR ENDOMETRIOSIS

L.I. Trubnikova, I.I. Antoneeva, M.A. Iglina, A.V. Klykova, E.A. Dimitrienko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Endometriosis is a common gynecological condition that significantly impacts quality of life and reproductive function in women. Endometriosis is characterized by localized estrogen hypersensitivity and progesterone resistance. Hormonal therapy remains the primary medical treatment for this condition. Its pathogenetic basis is the temporary suppression of ovarian function to induce hypoestrogenism, which leads to the regression of endometriotic lesions. However, a significant proportion of patients experience an inadequate response to hormonal treatment or develop resistance to it.

The aim of the study is to analyze potential predictors of resistance to hormonal treatment in patients with endometriosis.

Materials and Methods. The authors reviewed the articles published in peer-reviewed journals indexed in PubMed, GoogleScholar, CyberLeninka, and the Russian Science Citation Index (RSCI) databases. The search was carried out using such keywords as 'endometriosis,' 'hormonal therapy,' 'drug resistance,' and 'resistance predictors'. The search period covered from 2015 to 2023.

Results. The following potential predictors of resistance were identified: genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes (CYP, NAT2) and sex hormone receptors (PROGINS), abnormalities in progesterone receptor expression in the endometrium, microRNAs dysregulation (miR-29c, miR-196a, miR-194-3p, miR-92a), a deeply infiltrative disease phenotype, and thickening of the endometrium during hormonal therapy.

Conclusion. Understanding and considering the multifactorial nature of drug resistance predictors offer promising avenues for optimizing and personalizing therapeutic strategies for endometriosis management.

Key words: endometriosis, hormonal therapy, drug resistance, resistance predictors.

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

Author contributions

Research concept and design: Iglina M.A., Trubnikova L.I., Antoneeva I.I.

Literature search: Iglina M.A., Klykova A.V., Dimitrienko E.A.

Statistical data processing: Klykova A.V., Dimitrienko E.A.

Data analysis and interpretation: Iglina M.A., Klykova A.V., Dimitrienko E.A.

Text writing and editing: Iglina M.A., Trubnikova L.I., Antoneeva I.I.

References

1. Shafirir A.L., Farland L.V., Shah D.K., Harris H.R., Kvaskoff M., Zondervan K., Missmer S.A. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51: 1–15.
2. Reid R., Steel A., Wardle J., McIntyre E., Harnett J., Foley H., Adams J. The prevalence of self-reported diagnosed endometriosis in the Australian population: results from a nationally-representative survey. *BMC Res Notes.* 2019; 12: 1–6.
3. Hickey M., Ballard K., Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2014; 348: g1752.
4. Darbà J., Marsà A. Economic implications of endometriosis: A review. *Pharmacoeconomics.* 2022; 40 (12): 1143–1158.
5. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D. World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32: 315–324.
6. Ramin-Wright A., Kohl Schwartz A.S., Geraedts K., Rauchfuss M., Wölfler M. M., Haeberlin F., von Orelli S., Eberhard M., Imthurn B., Imesch P., Fink D., Leeners B. Fatigue – a symptom in endometriosis. *Hum Reprod.* 2018; 33 (8): 1459–1465.
7. Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K., Missmer S.A., Taylor R.N., Vigano P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4 (1): 9.
8. Prescott J., Farland L.V., Tobias D.K., Gaskins A. J., Spiegelman D., Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Barbieri R.L., Missmer S.A. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016; 31 (7): 1475–1482.
9. Taylor H.S., Kotlyar A.M., Flores V.A. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021; 397: 839–852.
10. Horne A.W., Missmer S.A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022; 379: e070750.
11. Donnez J., Dolmans M.M. Endometriosis and medical therapy: from progestogens to progesterone resistance to GnRH antagonists: a review. *J Clin Med.* 2021; 10 (5): 1085.
12. Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10554.
13. Hughes C.L., Foster W.G., Agarwal S.K., Mettler L. The impact of endometriosis on the health of women. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 436593.
14. Vercellini P., Buggio L., Berlanda N. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016; 106 (7): 1552–1571.e2.
15. Barra F., Scala C., Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14 (4): 399–415.

16. Brown J., Crawford T.J., Datta S., Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5 (5): CD001019.
17. Barra F., Grandi G., Tantari M., Scala C., Facchinetti F., Ferrero S. A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. *Expert Opin Biol Ther.* 2019; 19 (4): 343–360.
18. Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A., Abrao M.S., Kotarski J., Archer D.F., Diamond M.P., Surrey E., Johnson N.P., Watts N.B., Gallagher J.C., Simon J.A., Carr B.R., Dmowski W.P., Leyland N., Rowan J.P., Duan W.R., Ng J., Schwefel B., Thomas J.W., Jain R.I., Chwalisz K. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med.* 2017; 377 (1): 28–40.
19. Osuga Y., Seki Y., Tanimoto M., Kusumoto T., Kudou K., Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2021; 115 (2): 39.
20. Donnez J., Taylor H.S., Taylor R.N., Akin M.D., Tatarchuk T.F., Wilk K., Gotteland J.P., Lecomte V., Bestel E. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *FertilSteril.* 2020; 114 (1): 44–55.
21. Yamamoto A., Johnstone E. B., Bloom M. S., Huddleston H. G., Fujimoto V. Y. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34: 765–774.
22. Tomassetti C., D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51: 25–33.
23. Grimstad F.W., Decherney A. A Review of the Epigenetic Contributions to Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60: 467–476.
24. Uimari O., Rahmioglu N., Nyholt D.R. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32: 780–793.
25. Domínguez F. Search for new molecular biomarkers to diagnose endometriosis continues. *Fertil Steril.* 2018; 109: 615–616.
26. Agrawal S., Tapmeier T.T., Rahmioglu N., Kirtley S., Zondervan K., Becker C. The miRNA mirage: How close are we to finding a non-invasive diagnostic biomarker in endometriosis? A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 599.
27. Vassilopoulou L., Matalliotakis M., Zervou M.I., Krithinakis K., Matalliotakis I., Spandidos D.A., Goulielmos G.N. Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med.* 2019; 17: 3267–3281.
28. Saare M., Rekker K., Laisk-Podar T., Rahmioglu N., Zondervan K., Salumets A., Götte M., Peters M. Challenges in endometriosis miRNA studies – From tissue heterogeneity to disease specific miRNAs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863: 2282–2292.
29. Krishnamoorthy K., Decherney A.H. Genetics of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60: 531–538.
30. Zondervan K.T., Rahmioglu N., Morris A.P., Nyholt D.R., Montgomery G.W., Becker C.M., Missmer S.A. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med.* 2016; 34: 242–254.
31. Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2020; 26 (1): 73–103.
32. Matalliotakis M., Zervou M.I., Matalliotaki C., Rahmioglu N., Koumantakis G., Kalogiannidis I., Prapas I., Zondervan K., Spandidos D.A., Matalliotakis I., Goulielmos G.N. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep.* 2017; 16 (5): 5881–5886.
33. Becker C.M., Gattrell W.T., Gude K., Singh S.S. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.* 2017; 108: 125–136.
34. Rocha-Junior C.V., Da Broi M.G., Miranda-Furtado C.L., Navarro P.A., Ferriani R.A., Meola J. Progesterone receptor B (PGR-B) is partially methylated in eutopic endometrium from infertile women with endometriosis. *Reprod Sci.* 2019; 26 (12): 1568–1574.
35. Yu J., Boicea A., Barrett K.L., James C.O., Bagchi I.C., Bagchi M.K., Nezhat C., Sidell N., Taylor R.N. Reduced connexin 43 in eutopic endometrium and cultured endometrial stromal cells from subjects with endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2014; 20 (3): 260–270.
36. Ferrero S., Remorgida V., Venturini P.L., Leone Roberti Maggiore U. Norethisterone acetate versus norethisterone acetate combined with letrozole for the treatment of ovarian endometriotic cysts: a patient preference study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 174: 117–122.

37. Morotti M., Remorgida V., Venturini P.L., Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 172: 63–68.
38. Till S.R., Nakamura R., Schrepf A., As-Sanie S. Approach to Diagnosis and Management of Chronic Pelvic Pain in Women: Incorporating Chronic Overlapping Pain Conditions in Assessment and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022; 49 (2): 219–239.
39. Brichant G., Nervo P., Albert A., Munaut C., Foidart J. M., Nisolle M. Heterogeneity of estrogen receptor α and progesterone receptor distribution in lesions of deep infiltrating endometriosis of untreated women or during exposure to various hormonal treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34 (8): 678–683.
40. Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Batteux F., Chapron C., Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020; 26 (4): 565–585.
41. Wang Y., Chen Y., Xiao Y., Ruan J., Tian Q., Cheng Q., Chang K., Yi X. Distinct subtypes of endometriosis identified based on stromal-immune cell composition and transcriptome profiles. *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19 (3): 178–193.
42. Flores V.A., Vanhie A., Dang T., Taylor H.S. Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (12): 4561–4568.
43. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 402.
44. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N. Progesterone resistance in endometriosis: Origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96: 623–632.
45. Joshi N.R., Miyadahira E.H., Afshar Y., Jeong J. W., Young S.L., Lessey B.A., Serafini P.C., Fazleabas A.T. Progesterone Resistance in Endometriosis Is Modulated by the Altered Expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (1): 141–149.
46. Zhou M., Fu J., Xiao L., Yang S., Song Y., Zhang X., Feng X., Sun H., Xu W., Huang W. miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2016; 31 (11): 2598–2609.
47. Pei T., Liu C., Liu T., Xiao L., Luo B., Tan J., Li X., Zhou G., Duan C., Huang W. miR-194-3p Represses the Progesterone Receptor and Decidualization in Eutopic Endometrium From Women with Endometriosis. *Endocrinology.* 2018; 159: 2554–2562.
48. Li M., Peng J., Shi Y., Sun P. miR-92a promotes progesterone resistance in endometriosis through PTEN/AKT pathway. *Life Sci.* 2020; 242: 117190.
49. Liu T., Xiao L., Pei T., Luo B., Tan J., Long Y., Huang X., Ouyang Y., Huang W. miR-297 inhibits expression of progesterone receptor and decidualization in eutopic endometria of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023; 49: 956–965.
50. Nothnick W.B. MicroRNAs and Progesterone Receptor Signaling in Endometriosis Pathophysiology. *Cells.* 2022; 11: 96.
51. Li N., Yi K., Li X., Wang Y., Jing J., Hu J., Wang Z. MiR-143-3p facilitates motility and invasiveness of endometriotic stromal cells by targeting VASH1/TGF-beta signaling. *Reprod Biol.* 2022; 22: 100592.
52. Mariani L.L., Mancarella M., Fuso L., Bains S., Biglia N., Menato G. Endometrial thickness in the evaluation of clinical response to medical treatment for deep infiltrating endometriosis: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303 (1): 161–168.
53. Klyukina L.A. Dienogest – sovremennyye predstavleniya o gormonal'noy terapii v kompleksnom lechenii endometrioza [Dienogest – modern concepts of hormonal therapy in complex endometriosis treatment]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva.* 2016; 3 (3): 165–166 (in Russian).
54. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Dedy T.V., Osetskaya E.A. Klinicheskiye primery ratsional'nogo primeneniya «zolotogo standart» gormonal'noy terapii pri endometrioze [Clinical cases of rational use of the 'Gold Standard' in hormonal therapy for endometriosis]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2021; 21 (4): 99–103 (in Russian).
55. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Otsenka demograficheskogo, sotsial'nogo i ekonomicheskogo effekta primeneniya gormonal'noy terapii pri endometrioze i anomal'nykh matochnykh krvotecheniyakh [Demographic, social and economic effects of hormonal therapy in endometriosis and abnormal uterine bleeding]. *ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obucheniye. Vestnik VSHOUZ.* 2022; 1 (27): 82 (in Russian).

56. Kozachenko A.V. Gormonal'naya terapiya bol'nykh endometriozom-sovremennoye sostoyaniye problemy (obzor literatury) [Hormone therapy for patients with endometriosis: status update on the problem (literature review)]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 13: 116–123 (in Russian).
57. Yarmolinskaya M.I., Denisova V.M. Rol' regulatorynykh molekul v patogeneze narusheniy reproduktivnoy funktsii u bol'nykh naruzhnym genital'nym endometriozom [The role of regulatory molecules in the pathogenesis of disorders of reproductive function in patients with pelvic endometriosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2015; 64 (3): 81–91 (in Russian).
58. Ivanov I.A. Taktika vybora gormonal'noy terapii pri endometrioze u patsiyentok reproduktivnogo vozrasta [The issues of endometriosis hormonal treatment in reproductive age women]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; 17 (6): 157–163 (in Russian).

Received May 05, 2025; accepted September 14, 2025.

Information about the authors

Trubnikova Larisa Ignat'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kafaig@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0720-0369>.

Antoneeva Inna Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics named after O.P. Modnikov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Iglina Marina Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: marinai-iglina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5938-6370>.

Klykova Alina Vyacheslavovna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: alina_2711@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8292-7460>.

Dimitrienko Ekaterina Aleksandrovna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kate.dimi@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4786-8597>.

For citation

Trubnikova L.I., Antoneeva I.I., Iglina M.A., Klykova A.V., Dimitrienko E.A. Prediktory razvitiya lekarstvennoy rezistentnosti pri gormonal'noy terapii endometriozom [Predictors of drug resistance development in hormone therapy for endometriosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2026; 1: 18–30. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-18-30 (in Russian).