

Влияние противоэпилептических препаратов на менструальную и репродуктивную функцию женщины (обзор литературы)

Е.В.Цаллагова¹, В.О.Генералов^{✉2}, Т.Р.Садыков², В.В.Боровкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». 117105, Россия, Москва, Варшавское ш., д. 13

✉videocg@mail.ru

В статье приведен обзор литературы, в котором описаны различные теории возникновения нарушений репродуктивной функции у женщин, принимающих противоэпилептические препараты. Данные теории рассматриваются в рамках взаимоотношения эпилептического очага, противоэпилептических препаратов и эндокринной системы. Кроме того, выдвигается собственная идея о механизмах возникновения нарушений репродуктивной функции при приеме вальпроевой кислоты, основанная на явлении гиперандрогении.

Ключевые слова: эпилепсия, репродуктивные нарушения, вальпроаты, тестостерон, гиперандрогения.

Для цитирования: Цаллагова Е.В., Генералов В.О., Садыков Т.Р., Боровкова В.В. Влияние противоэпилептических препаратов на менструальную и репродуктивную функцию женщины (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (3): 26–31. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.26-31

Review

The influence of antiepileptic drugs on menstrual and reproductive function of women (review of literature)

E.V.Tsallagova¹, V.O.Generalov^{✉1}, T.R.Sadykov², V.V.Borovkova¹

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²Center of diagnostics and treatment for epilepsy "Planeta Med". 117105, Russian Federation, Moscow, Varshavskoe sh., d. 13

✉videocg@mail.ru

Abstract

The article presented more fully set forth the theory of occurrence of disorders of the reproductive function of women taking anti-epileptic therapy and put forward his own theory of the mechanism disorders in patients receiving valproic acid preparations.

Key words: epilepsy, reproductive disorders, valproate, testosterone, hyperandrogenism.

For citation: Tsallagova E.V., Generalov V.O., Sadykov T.R., Borovkova V.V. The influence of antiepileptic drugs on menstrual and reproductive function of women (review of literature). Gynecology. 2018; 20 (3): 26–31. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.26-31

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательной активности, чувствительных, вегетативных, мыслительных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов [11]. Эта группа распространенных заболеваний затрагивает функции центральной нервной системы (ЦНС), имеет хроническое, прогрессирующее течение и высокий уровень инвалидизации. Заболеваемость эпилепсией составляет 50–70 на 100 тыс. человек, распространенность – 5–10 на 1 тыс. человек [8]. Соотношение больных эпилепсией лиц мужского и женского пола в популяции приблизительно одинаково, за исключением некоторых этнических и урбанизационных особенностей. Как у мужчин, так и у женщин, страдающих эпилепсией, репродуктивная эндокринная дисфункция и снижение фертильности встречаются с большей частотой, чем в общей популяции. Предполагается, что как само заболевание (эпилепсия), так и его лечение (применение противоэпилептических препаратов), могут изменить функции эндокринной системы и приводить к репродуктивным нарушениям у пациентов с эпилепсией [38]. Лечение эпилепсии у женщин является отдельной проблемой эпилептологии. По данным регистра больных эпилепсией, в США более 1 млн женщин детородного возраста страдают эпилепсией, это составляет около половины всех больных, страдающих данной патологией [47].

Наличие большого числа побочных эффектов, возникающих на фоне терапии антиконвульсантами, и необходимость в проведении длительной терапии этими препаратами в различные периоды жизни спровоцировали в конце XX начале XXI в. небывалый прогресс в фармакотерапии

эпилепсии. Были созданы и поступили на фармацевтический рынок около 50 принципиально новых противоэпилептических препаратов, из которых самые эффективные и надежно себя зарекомендовавшие зарегистрированы в России (см. таблицу). Казалось бы, широкая палитра противоэпилептических препаратов должна в значительной мере улучшить лечение эпилепсии без масштабных побочных эффектов, однако реальная ситуация не подтверждает этих ожиданий.

Одними из наиболее частых побочных эффектов терапии, встречающихся у пациенток с эпилепсией, являются гормональные нарушения, реализующиеся в виде нарушения репродуктивной функции и увеличения массы тела.

Рассмотрим подробнее основы эндокринной системы женщины, ее взаимоотношение с энергетическим обменом вне контекста эпилепсии на примере эндогенного ожирения.

При наблюдении более 12 лет за пациентками с нарушениями репродуктивной функции на фоне эндогенного ожирения нами был выведен механизм очередности возникновения патологических изменений в организме: полифагия – нарастание массы тела – гиперандрогения – метаболические нарушения – нарушения в репродуктивной системе. Важной составляющей механизма развития ожирения является сама жировая ткань, обладающая эндокринной и аутокринной функциями. Вещества, выделяемые жировой тканью, обладают разнообразным биологическим действием и могут влиять на активность метаболических процессов в тканях и различных системах организма либо непосредственно, либо опосредованно через нейроэндокринную систему.

Противосудорожные препараты в России	
«Старые»	Фенобарбитал
	Примидон
	Бензонал
	Фенитоин
	Этосуксимидин
	Клоназепам
Традиционные	Карбамазепин
	Вальпровая кислота
Новые	Ламотриджин
	Топирамат
	Леветирацетам
	Габапентин
	Прегабалин, окскарбазепин

Большое значение в регуляции энергетического обмена имеет система ЦНС-гипоталамус – жировая ткань. Ключевым ее звеном является гормон лептин, секретируемый жировой клеткой (адипоцит), который способствует рациональной утилизации энергоресурсов и их использованию. Основой репродуктивной системы женщины является ось гипоталамус – гипофиз – яичник, правильное функционирование которой обеспечивает созревание полноценной яйцеклетки, адекватную подготовку эндометрия к беременности, трубный транспорт гамет, оплодотворение, имплантацию и сохранение ранней беременности. При этом в случае неадекватного функционирования регуляторных механизмов энергетического обмена система репродукции вовлекается в порочный круг, так как центры энергетического обмена и центры регуляции репродуктивной функции находятся в ЦНС [17].

В контексте нарушения менструальной и репродуктивной системы женщины также имеет смысл рассмотреть саму репродуктивную систему, которая состоит из внерепродуктивных органов (аркуатные ядра гипоталамуса, гонадотрофы аденогипофиза) и репродуктивных органов (яичники и органы-мишени – матка, маточные трубы, влагалище, молочные железы).

При рассмотрении физиологии менструального цикла важным моментом является подробный анализ синтеза половых стероидных гормонов. Давно известно, что лимитирующим этапом биосинтеза всех стероидных гормонов является превращение холестерина в прегненолон – непосредственный предшественник гормонов [18]. Этот процесс включает несколько промежуточных реакций и требует участия ряда кофакторов и ферментов. Однако, как оказалось, лимитирующим участком является не химическая реакция отщепления боковой цепи холестерина, а его перенос через мембраны митохондрий к цитохрому P450, локализованному на внутренней стороне мембраны митохондрий [25, 45, 46]. Хотя митохондриальная мембрана богата свободным холестерином, но он не может использоваться для образования гормонов.

Прегненолон – стероидный гормон, первый метаболит в цепочке стероидогенеза, служит прекурсором к 17-гидроксипрегненолону и прогестерону.

Прогестерон – гормон желтого тела яичников. По химическому строению является стероидным гормоном. Основная часть прогестерона синтезируется яичниками и плацентой.

17-гидроксипрегненолон – стероид, один из промежуточных участников стероидогенеза. Образуется из прегненолона с помощью фермента 17 α -гидроксилаза. В свою очередь преобразуется тем же ферментом в дегидроэпандростерон (DHEA), а ферментом 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа – в 17-гидроксипрегестерон.

Андростендиол – андроген, секретируемый яичниками. Также в небольших количествах секретируется надпочечниками у обоих полов и яичками у мужчин. Андрогенное

действие андростендиола значительно слабее, чем у тестостерона. Андростендиол служит основным источником андрогенов, ароматизируемых в эстрогены в периферических тканях. Он легче и в большей степени ароматизируется в эстрогены, чем тестостерон.

Андростендион – андроген, секретируемый яичниками. Также в небольших количествах андростендион синтезируется корой надпочечников у обоих полов и яичками у мужчин. Андрогенное действие андростендиона значительно слабее, чем у тестостерона. Андростендион преобразуется в эстрогены главным образом в яичниках, а также в жировой ткани. Возможно преобразование андростендиона в тестостерон, но в норме у женщин оно незначительно. Усиление продукции тестостерона из андростендиона, например при наличии андрогенпродуцирующей опухоли, часто приводит к гирсутизму и даже вирильности.

Такова физиологическая система обмена гормонов в норме. Однако в случае наличия у пациентки эпилепсии и приема противоэпилептических препаратов возникает еще 2 вектора влияния на эндокринную систему. И для того чтобы оценивать гормональные изменения в этом случае, необходимо понимать всю сложность взаимодействия 3 факторов: эпилептической системы мозга, противоэпилептической терапии и эндокринной системы. Все эти факторы могут влиять друг на друга. Исключая анализ взаимоотношений эпилептической системы мозга и противоэпилептической терапии, по понятным причинам очевидных, необходимо рассмотреть следующие взаимодействия:

1. Влияние гормонов на возбудимость нейронов, в том числе в структуре эпилептического очага.
2. Влияние эпилептической системы мозга на обмен гормонов.
3. Влияние противоэпилептических препаратов на гормональный обмен.

Какие гормоны и каким образом влияют на возбудимость нейронов? Одним из основных гормонов, имеющих подобное действие, является прогестерон, предшественник ряда нейростероидов в головном мозге. В частности, он является предиктором аллопрегненолона, оказывающего аллостерическое модулирующее воздействие на рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в мозге через специфический нейростероидный сайт ГАМК-рецепторов, что возможно является объяснением учащения приступов эпилепсии в перименструальный период, когда уровень прогестерона резко снижается. Тормозящее действие прогестерона на эпилептическую активность обусловлено усилением ингибирования ГАМК-рецепторов и повышением синтеза ГАМК [21, 43].

Другим гормоном, оказывающим влияние на возбудимость нейронов, является дегидроэпандростерон-сульфат (DHEAS) – метаболит DHEA. DHEAS производится из DHEA добавлением сульфатной группы при участии ферментов-сульфотрансфераз SULT1A1 и SULT1E1, также преобразующих эстрон в эстрон-сульфат. В сетчатой зоне коры надпочечников DHEAS образуется при участии SULT2A1, предположительно эта область надпочечников является самым обильным источником DHEAS в организме. Обратное превращение DHEAS в DHEA происходит с помощью стероидной сульфатазы. С возрастом производство DHEAS в организме снижается. Поскольку DHEAS производится в мозге и предположительно влияет на ГАМК-рецепторы, он причисляется к нейростероидам. В тестах на память у грызунов отмечается положительное действие DHEAS. И, если первоначально было неясно, действует ли так именно DHEAS либо же образуемый из него DHEA, выявление STS-ингибиторов позволило установить, что именно сульфированная форма стероида ответственна за этот эффект [24, 27, 37, 49].

Учеными было детально изучено биологическое действие эстрогенов на развитие вторичных половых признаков у девочек и женщин, на митотическую активность эндометрия, на увеличение синтеза лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в гонадотрофах гипофиза, на стимуляцию овуляции, снижение секреции ЛГ и ФСГ (отрицательная обратная связь) [1, 2].

Хорошо известно влияние эстрогенов на скорость устной речи (многословие), улучшение памяти, координацию движений (болезнь Паркинсона), замедление дисгенезий, лечение депрессивных состояний [10, 19, 20, 36]. Действие эстрогенов проявляется по-разному у мужчин и женщин из-за дифференцировки мозга в ходе пре- и постнатального развития под влиянием половых стероидов [2]. Половые различия функций мозга проявляются также и в психопатологических состояниях, таких как депрессивные состояния, наблюдаемые наиболее часто у женщин, агрессивность и антиобщественное поведение – чаще у мужчин [40]. Разнообразие этих эффектов допускает возможность того, что лежащие за пределами гипоталамо-гипофизарной зоны области мозга также включаются в сферу воздействия половых гормонов, в частности эстрадиола, являясь для них целевыми структурами, и причастны к регуляции репродуктивной и других систем организма. Эти области – гиппокамп, область переднего мозга, дофаминергические ядра среднего мозга, серотонинергические системы ядер шва и др. [10, 14]. С высокой долей вероятности эстрогены влияют на различные зоны и глубины коры головного мозга, отвечающие за развитие и течение эпилепсии.

Реализация действий эстрогенов осуществляется как через рецепторные механизмы, так и через нейромедиаторные [13]. По этой причине в последние годы интенсивно исследуются вопросы экспрессии внутриклеточных рецепторов в указанных областях мозга, а также анализируются альтернативные механизмы действия стероидов. Обычно принято считать, что основным является геномный механизм, который проявляется на уровне ядра клетки, негеномный же оказывает свой эффект через мембрану клетки. Для реализации геномных эффектов в головном мозге имеются рецепторы двух типов – эстрадиоловый рецептор α и эстрадиоловый рецептор β , которые обнаружены практически во всех структурах мозга. Нейропротекторные эффекты эстрогенов часто проявляются через негеномные механизмы – в основном за счет влияния на холинергические, катехоламинергические нейроны и серотонинергические пути различных мозговых структур, а также через глиальные клетки и гематоэнцефалический барьер. Ввиду широты влияния половых стероидов на различные нейронные системы в сферу их действия вовлекаются такие системные реакции, как настроение, проявление умственных способностей и др. В связи с этим устоявшееся положение о прямом участии половых гормонов только в регуляции репродуктивной системы и в модуляции полового поведения через гипоталамические структуры за счет рилизинг-гормона люлиберина в настоящее время требует пересмотра [1].

Другим аспектом взаимоотношений эпилепсии и гормонального статуса женщины является непосредственное действие очага патологического возбуждения в головном мозге на эндокринную систему.

Наиболее часто репродуктивные нарушения возникают у пациенток с височной эпилепсией, однако могут встречаться и при идиопатических генерализованных формах эпилепсии [29].

Так при височной эпилепсии нарушения менструального цикла в виде аменореи, олигоменореи, удлинения или укорочения менструального цикла могут встречаться у 60% женщин [32]. Более 1/3 менструальных циклов у пациенток с фокальной эпилепсией могут быть ановуляторными. В эти циклы возможно учащение эпилептических приступов, с формированием порочного круга в виде дальнейшего нарушения репродуктивных функций [30].

Существуют различные теории возникновения нарушений репродуктивной функции. Электрические разряды как в межприступном периоде, так и во время генерализованных и парциальных приступов могут изменять секрецию гормонов на уровне гипофиза и яичников, что может вызывать нарушения репродуктивной функции. Изучение гипоталамо-гипофизарной системы при эпилепсии выявило нарушение функции передней доли гипофиза [33]. В качестве причины гормональных нарушений указывают дисфункцию центральных лимбико-гипоталамических структур [7, 26, 31, 35, 41, 42].

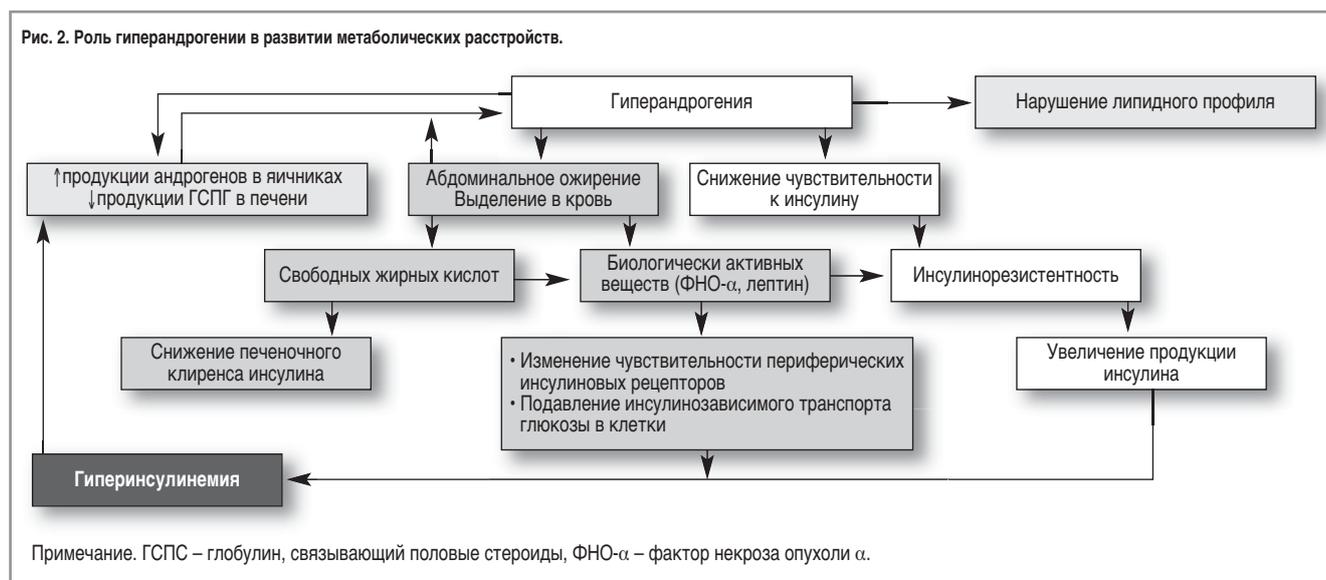
Так, подтверждено, что патологическое возбуждение нейронов головного мозга как иктально, так и интериктально приводит к нарушению пульсовой секреции гонадотропинов [39].

Уровень пролактина и гонадотропинов изучали при катамениальных эпилептических приступах всего в нескольких исследованиях [4, 5, 12]. По данным U. Bonucelli и соавт. (1989 г.), базальный уровень ФСГ, ЛГ, пролактина у больных эпилепсией был сходным с контролем, а стимуляционные пробы не выявили существенных отклонений [23]. По данным В.А. Карлова, П.Н. Власова [4, 6, 11], преимущественные отклонения отмечены в концентрации ЛГ с тенденцией к повышению его уровня в первый день и середине фолликулярной фазы менструального цикла. Достоверных отклонений в концентрации пролактина и ФСГ у больных с катамениальными эпилептическими припадками не отмечено [3, 4].

Говоря о нарушении гормонального статуса под действием эпилептической активности нейронов, следует сказать, что исходя из этой теории гормональные нарушения должны исчезать после купирования эпилептических приступов или исчезновения эпилептической активности на электроэнцефалограмме. Однако в большинстве случаев отмечается обратная ситуация, когда гормональные нарушения появляются или усугубляются после назначения противозэпилептической терапии. Это требует рассмотрения других причин гормональных нарушений.

В частности, третьим аспектом взаимодействия эпилепсии и эндокринной системы является возможность изменения концентрации половых гормонов в плазме, что может приводить к развитию репродуктивной дисфункции у людей с эпилепсией. Предполагается, что из всех противозэпилептических препаратов вальпровая кислота наиболее часто вызывает репродуктивные эндокринные нарушения у женщин с эпилепсией. Проявления, такие как гиперандрогения, ановуляция, часто выявляются у женщин с эпилепсией, принимающих вальпроаты, и часто ассоциируются с повышением массы тела. Эти расстройства также часто регистрируются у женщин, получающих вальпроаты для лечения биполярных расстройств. Предполагается, что индуцированное приемом препаратов вальпроевой кислоты изменение репродуктивной эндокринной функции может возникать в результате ингибирования превращения тестостерона в эстроген или непосредственно (прямым путем) через индукцию биосинтеза андрогенов в тека-клетках (клетках оболочки *theca interna*) фолликулов яичников.

Противозэпилептические препараты, индуцирующие ферменты печени, такие как карбамазепин и фенитоин, могут стимулировать синтез глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к снижению биоактивности эстрадиола, тестостерона и других половых стероидных гормонов. Уменьшение биоактивности половых стероидных гормонов может оказывать модулирующее влияние на репродуктивную функцию и снижать распространенность репродуктивных эндокринных нарушений, характеризующихся гиперандрогенией у женщин с эпилепсией. Однако распространенность ановуляции (ультразвуковые признаки мультифолликулярных яичников), зарегистрированная у женщин с эпилепсией на монотерапии карбамазепином, оказалась сходной с данными показателями, зарегистрированными на фоне приема вальпроатов. Окскарбазепин – новый противозэпилептический препарат – представляет собой производное карбамазепина. Но метаболизм препарата отличается от такового у карбамазепина, и индуцирующее действие препарата на ферменты системы цитохрома печени P450 выражено значительно меньше, чем у карбамазепина. Важно отметить, что результаты исследований на животных позволяют предположить возможность снижения фертильности на фоне терапии окскарбазепином, и нельзя исключить аналогичного действия препарата у людей [38]. Гормонально-зависимая патология со стороны женской половой сферы имеет многофакторный патогенез и включает синдром поликистозных яичников, гипопрогестеронемии, гипогонадизма и гиперкортицизма. Мнение разных исследователей на факт воздействия противосудорожных препаратов



оксикортикостерона (ТНДОС). Вальпроевая кислота увеличивает содержание в мозге ГАМК, стимулируя синтезирующий ГАМК фермент – глутаматдекарбоксилазу и тормозит активность ферментов, осуществляющих метаболизм ГАМК.

Аллопрегнанолон (3α,5α-тетрагидропрогестерон) – нейростероид, метаболит прогестерона. Синтезируется как корой надпочечников, так и непосредственно в мозге с помощью ферментов 5α-редуктазы и 3α-гидроксистероидоксидоредуктазы. Модулирует активность ГАМК_A-рецептора, связываясь с особым структурным сайтом на его поверхности [28]. ТНДОС – нейростероид, синтезируемый в мозге из дезоксикортикостерона с помощью двух ферментов: 5α-редуктазы I и 3α-гидроксистероидоксидоредуктазы. Сообщается о седативном, анксиолитическом и противосудорожном действии ТНДОС в мозге. Возможно, колебания уровней ТНДОС во время беременности, менструального цикла играют роль в развитии некоторых типов эпилепсии [50]. Таким образом, можно сделать вывод, что для успешного лечения эпилепсии необходимо нарастание уровня ГАМК, следовательно, и рост 5α-редуктазы посредством нейростероидов. Высокий уровень 5α-редуктазы влечет за собой активный рост преобразования тестостерона в наиболее активную фракцию – дигидротестостерон. Именно гиперандрогения является причиной нарушений менструальной и репродуктивной функции, а также увеличения массы тела и других метаболических расстройств (рис. 2).

Гормональный фон пациенток с эпилепсией является мишенью для пристального интереса исследователей, поскольку разнонаправленные взаимоотношения эпилептогенеза, гормонального статуса и противоэпилептических препаратов не вызывают сомнений, в определенных ситуациях нарушение баланса в этой системе имеет драматические последствия. Так, изменяющийся гормональный фон во время беременности и менструального цикла может являться причиной декомпенсации эпилепсии, применение противоэпилептических препаратов, в свою очередь, может грубо изменять гормональный статус, вплоть до нарушения репродуктивных способностей женщины, в некоторых случаях эпилептический процесс в головном мозге может способствовать появлению гормональных нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе.

Последние десятилетия ознаменовались значительным прогрессом медицинской науки, в том числе эндокринологии и эпилептологии. Были выявлены новые цепочки гормональных взаимодействий, определена клиническая роль субстанций, ранее считавшихся неактивными, появились новые знания в области эпилептогенеза, механизмах действия противосудорожных средств. Это делает необходимым продолжение исследований эпилепсии у мужчин и женщин, выстраиваемых на стыке специальностей эндо-

кринологии, репродуктологии и эпилептологии с учетом расширяющейся диагностической панели гормонов и их метаболитов, определения уровня основного обмена, в том числе у пациентов, принимающих новые противосудорожные препараты.

Литература/References

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. Пуццано, 1995. / Babichev V.N. Neuroendokrinnaia reguliatsiia reproduktivnoi sistemy. Pusbchino, 1995. [in Russian]
2. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология пола. М.: Наука, 1981. / Babichev V.N. Neuroendokrinologiya pola. M.: Nauka, 1981. [in Russian]
3. Вилков Г.А., Нестеренко Э.Н., Колмакова Т.С. и др. Гормональные взаимоотношения при симптоматической эпилепсии. Журн. неврологии и психиатрии. 1994; 94 (4): 6–9. / Vilkov GA, Nesterenko EN, Kolmakova TS. i dr. Gormonal'nye vzaimootnosheniia pri simptomaticheskoi epilepsii. Zhurn. neurologii i psikiatrii. 1994; 94 (4): 6–9. [in Russian]
4. Власов П.Н. Алгоритмы диагностики и терапии эпилепсии у взрослых в поликлинических условиях. Фарматека. 2005; 7: 96–104. / Vlasov P.N. Algoritmy diagnostiki i terapii epilepsii u vzroslykh v poliklinicheskikh usloviakh. Farmateka. 2005; 7: 96–104. [in Russian]
5. Власов П.Н. Медикаментозная терапия – основа реабилитации больных эпилепсией женщины. В кн.: Актуальные вопросы медицинской нейрореабилитации. М., 1996. / Vlasov P.N. Medikamentoznaia terapiia – osnova reabilitatsii bol'nykh epilepsiei zhenshchin. V kn.: Aktual'nye voprosy meditsinskoi neiroreabilitatsii. M., 1996. [in Russian]
6. Власов П.Н. Некоторые клинические, социальные, гормональные, ЭЭГ и терапевтические особенности эпилепсии у женщин. В кн.: Успехи современной неврологии. М.: МГМСУ, 1999. / Vlasov P.N. Nekotorye klinicheskie, sotsial'nye, gormonal'nye, EEG i terapevicheskie osobennosti epilepsii u zhenshchin. V kn.: Uspekhi sovremennoi neurologii. M.: MGMSU, 1999. [in Russian]
7. Гехт А.Б., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Современные стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе. Журн. неврологии и психиатрии. 1999; 7: 4–7. / Gekht AB, Avakian GN, Gusev EI. Sovremennye standarty diagnostiki i lecheniia epilepsii v Evrope. Zhurn. neurologii i psikiatrii. 1999; 7: 4–7. [in Russian]
8. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.В. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб, 2000. / Gusev EI, Belousov Yu.B, Gekht AV. i dr. Lechenie epilepsii: ratsional'noe dozirovaniie antikonvulsantov. SPb, 2000. [in Russian]
9. Зенков Л.Р. Как улучшить лечение эпилепсии в России? Рос. мед. журн. 2003; 1: 3–9. / Zenkov L.R. Kak uluchshit' lechenie epilepsii v Rossii? Ros. med. zhurn. 2003; 1: 3–9. [in Russian]
10. Илловайская И.А. Актуальные проблемы нейроэндокринологии. М., 2003. / Illovaiskaia IA. Aktual'nye problemy neuroendokrinologii. M., 2003. [in Russian]
11. Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус. М.: МЕДпресс-информ, 2003. / Karlov VA. Sudorozhnyi epilepticheskii status. M.: MEDpress-inform, 2003. [in Russian]

12. Карлов ВА, Власов ПН. Беременность и лекарственная терапия эпилепсии. *Новости эпилепсии*. 1997; 2 (12): 6–7. / Karlov VA, Vlasov PN. *Beremennost' i lekarstvennaia terapiia epilepsii*. *Novosti epilepsii*. 1997; 2 (12): 6–7. [in Russian]
13. Розен ВБ, Смирнов АН. Рецепторы и стероидные гормоны. М.: МГУ, 1981. / Rozen VB, Smirnov AN. *Retseptory i steroidnye gormony*. М.: МГУ, 1981. [in Russian]
14. Семичева Т.В. Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности. М., 2001. / Semicheva TV. *Zamestitel'naiia terapiia gipotalamo-gipofizarnoii nedostatocnosti*. М., 2001. [in Russian]
15. Уварова Е.В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. *Лечащий врач*. 2008; 3: 34–42. / Uvarova EV. *Patogeneticheskie aspekty i sovremennye vozmozhnosti korrektsii giperandrogennykh proiavlennii u devochek-podrostkov*. *Lechasbchii vrach*. 2008; 3: 34–42. [in Russian]
16. Филатова Н.В. Особенности эпилепсии у женщин с нарушением менструальной функции. Автореф. дис. – канд. мед. наук. М., 2010. / Filatova NV. *Osobenosti epilepsii u zhenщин s narusheniem menstrual'noi funktsii*. *Autoref. dis. – kand. med. nauk*. М., 2010. [in Russian]
17. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщины. *Гинекология*. 2005; 7 (1): 51–3. / Tsallagova EV, Prilep'skaia VN. *Rol' snizheniia izbytochnoi massy tela v vosstanovlenii funktsii reproduktivnoi sistemy zhenщин*. *Gynecology*. 2005; 7 (1): 51–3. [in Russian]
18. Юдаев Н.А. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М.: Наука, 1976. / Yudaev NA. *Biokhimiia gormonov i gormonal'noi reguliatsii*. М.: Nauka, 1976. [in Russian]
19. Arimatsu Y, Hatanaka H. Estrogen treatment enhances survival of cultured fetal rat amygdala neurons in a defined medium. *Dev Brain Res* 1986; 26: 151–9.
20. Barrett-Connor E, Kritz-Silversten D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 1993; 269: 2637–41.
21. Bauer J, Burr W, Elger CE. Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study. *Eur J Neurol* 1988; 5 (1): 83–8.
22. Bauer J, Jarre A, Klingmuller D et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41: 163–7.
23. Bonucelli U, Melis GB, Paoletti AM et al. Unbalanced progesterone and estradiol secretion in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 100–6.
24. Corpébot C, Robel P, Axelson M et al. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78 (8): 4704–7.
25. Crivello JF, Jefcoate J. Intracellular movement of cholesterol in rat adrenal cells. Kinetics and effects of inhibitors. *J Biol Chem* 1980; 255 (17): 8144.
26. Duncan S, Brodie MJ. Sexual function in women with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1074–81.
27. Flood JF, Smith GE, Roberts E. Dehydroepiandrosterone and its sulfate enhance memory retention in mice. *Brain Res* 1988; 447 (2): 269–78.
28. Gee KW, Chang WC, Brinton RE et al. GABA-dependent modulation of the C1-ionophore by steroids in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1987; 136 (3): 419–23.
29. Hamed SA. Neuroendocrine hormonal conditions in epilepsy: relationship to reproductive and sexual functions. *Neurologist* 2008; 14: 157–69.
30. Herzog AG, Friedman MN. Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 2133–5.
31. Herzog AG. Three pattern of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (10): 1082–8.
32. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341–6.
33. Isojarvi JT. Serum steroids hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine. *Amer Neurol* 1989; 46: 1175–8.
34. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy Behav* 2005; 7 (1): 64.
35. Karlov VA, Vlasov PN, Kuschlinsky NE et al. Syndrome of lactorea and epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 (2): 113.
36. Kimura D. Sex differences in the brain. *Sci Amer* 1992; 267: 119–25.
37. Li PK, Rhodes ME, Jagannathan S. Reversal of scopolamine induced amnesia in rats by the steroid sulfatase inhibitor estrone-3-O-sulfamate. *Brain Res Cogn Brain Res* 1995; 2 (4): 251–4.
38. Löfgren E, Mikkonen K, Tolonen U et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: the role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav* 2007; 10 (1): 77–83.
39. Mabesh VB, Brann DW. Regulation of the preovulatory gonadotropin surge by endogenous steroids. *Steroids* 1998; 63: 616–29.
40. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20: 279–307.
41. Ming X, Kaplan PW. Fixation-off and eyes closed catamenial generalized nonconvulsive status epilepticus with eyelid myoclonic jerks. *Epilepsia* 1998; 39 (6): 664–8.
42. Morrell MJ, Hayes FJ. High incidence of components of polycystic ovary syndrome in young women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine. *Epilepsia* 2005; 46 (8): 88.
43. Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994; 44: 243–7.
44. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 519–26.
45. Obno Y, Yamagibashi K. A possible role of "steroidogenic factor" in the corticoidogenic response to ACTH; effect of ACTH, cycloheximide and aminoglutethimide on the content of cholesterol in the outer and inner mitochondrial membrane of rat adrenal cortex. *Endocrinol Jap* 1983; 30 (3): 335.
46. Privalle CT, Crivello JF, Jefcoate CR. Regulation of intramitochondrial cholesterol transfer to side-chain cleavage cytochrome P450 in rat adrenal gland. *Mol Cell Endocrinol* 1987; 53: 87.
47. Pschirrer ER. Seizure disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31 (2): 373–84.
48. Quigg M, Kiehl JM, Shneker B et al. Interictal and postictal alterations of pulsatile secretions of luteinizing hormone in temporal lobe epilepsy in men. *Ann Neurol* 2002; 51: 559–66.
49. Rainey WE, Nakamura Y. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 108 (Iss. 3–5): 281–6.
50. Tuveri A, Paoletti AM, Orru M et al. Reduced serum level of THDOC, an anticonvulsant steroid, in women with perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1221–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цаллагова Елена Владимировна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: secretariat@oparina4.ru
Генералов Василий Олегович – д-р мед. наук, врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». E-mail: videoeeg@mail.ru
Садьков Тимур Русланович – канд. мед. наук, врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». E-mail: videoeeg@mail.ru
Боровкова Виолетта Владимировна – аспирант, акушер-гинеколог, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: secretariat@oparina4.ru