БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.3.11

УДК 616.8-009.836:618.173

Мадаева И.М.¹, Семенова Н.В.¹, Астафьев В.А.¹, Дружинина Е.Б.^{1,2}, Лабыгина А.В.¹

ОСОБЕННОСТИ СНА У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

В статье приводится обзор литературы отечественных и зарубежных исследователей, посвящённый сомнологическим аспектам климактерического периода у женщин. Показаны возрастные изменения в структурной организации сна при дефиците половых стероидов, в т. ч. и в гендерном аспекте. Выявлена высокая частота нарушений сна у женщин в климактерическом периоде (от 39 % в перименопаузе до 60 % в постменопаузальном периоде). При этом результаты исследований относительно жалоб на нарушения сна в зависимости от фазы климактерия неоднозначны, что может быть обусловлено этнической принадлежностью. Приведены данные по некоторым патогенетическим механизмам формирования наиболее частых нарушений сна у женщин в климактерическом периоде – инсомнии, синдрома обструктивного апноэ сна и фибромиалгии. Представлены результаты полисомнографического мониторинга при данных патологических состояниях, свидетельствующие об уменьшении эффективности сна, изменении его «архитектуры» и более продолжительном времени бодрствования в течение ночи при инсомнии; значительное увеличение индекса апноэ/гипопноэ, задержка фазы быстрого сна, уменьшение продолжительности глубоких стадий сна и снижение его эффективности – при синдроме обструктивного апноэ сна. Отмечены социальные и медицинские последствия нарушений сна и их коморбидность с такими патологическими состояниями, как психические нарушения, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкология, нарушения углеводного обмена, бронхиальная астма, смертность.

Ключевые слова: сон, климактерий, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, фибромиалгия

Для цитирования: Мадаева И.М., Семенова Н.В., Астафьев В.А., Дружинина Е.Б., Лабыгина А.В. Особенности сна у женщин в климактерическом периоде (обзор литературы). Acta biomedica scientifica, 3 (3), 75-81, DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.11.

SLEEP FEATURES IN MENOPAUSAL WOMEN (LITERATURE REVIEW)

Madaeva I.M.¹, Semenova N.V.¹, Astafyev V.A.¹, Druzhinina E.B.^{1,2}, Labygina A.B.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

The article reviews the literature of domestic and foreign researchers devoted to the somnological aspects of the menopausal period in women. Age-related changes in the structural organization of sleep are shown with a deficiency of sex steroids, also and in the gender aspect. A high frequency of sleep disorders in menopausal women, reaching 60 %, has been revealed. However, the results of studies on complaints of sleep disorders depending on the climacteric phase are ambiguous, which may be due to ethnicity. Data on some pathogenetic mechanisms of the formation of the most frequent sleep disorders in menopausal women – insomnia, obstructive sleep apnea syndrome and fibromyalgia – are described. The results of polysomnography in these pathological states are presented, indicating a decrease in sleep efficiency, a change in its "architecture", and a longer waking time during the night with insomnia; a significant increase in the apnea/hypopnea index, a delay in the phase of fast sleep, a decrease in the duration of deep stages of sleep and a decrease in its effectiveness – in obstructive sleep apnea syndrome. The social and medical consequences of sleep disorders and their comorbidity with such pathological conditions as mental disorders, obesity, cardiovascular diseases, oncology, disorders of carbohydrate metabolism, bronchial asthma, mortality are noted.

Key words: sleep, menopause, insomnia, obstructive sleep apnea syndrome, fibromyalgia

For citation: Madaeva I.M., Semenova N.V., Astafyev V.A., Druzhinina E.B., Labygina A.B. Sleep features in menopausal women (literature review). Acta biomedica scientifica, 3 (3), 75-81, DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.11.

Каждый период жизни женщины характеризуется физиологическими особенностями (менструальный цикл, беременность, лактация, климактерический период) и различными гормональными изменениями. В жизни каждой женщины наступает переходный период – от репродуктивной фазы к фазе климактерия (климакс, климактерический период, от греч. climacter – ступень лестницы), в течение которого в организме доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе, характеризующиеся постепенным снижением и «выключением» функции яичников, что проявляется прекращением фертильности и менструации [9].

Наступление каждого возрастного периода сопровождается физиологическими изменениями цикла «сон – бодрствование». Сон представляет собой периодически наступающее естественное физиологическое состояние человека, характеризующееся цикличностью, периодичностью, существенным ограничением двигательной активности, снижением тонуса мышц опорно-двигательного аппарата и реакции на стимулы. Примерно треть своей жизни человек проводит во сне, полноценность которого определяют общие уровни здоровья и качества жизни, измеряемые в показателях социального, психического, эмоционального и физического благополучия [1].

В настоящее время сон рассматривают как активное состояние, как сложный функциональный и хронобиологический процесс [1]. В норме ночной сон человека включает последовательную смену стадий фаз медленного (ФМС) и быстрого (ФБС) сна, что в целом составляет завершённый цикл сна. ФМС включает в себя три стадии: дремота (I стадия), во время которой на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) постепенно исчезает α -ритм расслабленного бодрствования и одновременно возникают медленные движения глазных яблок; II стадия характеризуется появлением на ЭЭГ разрядов σ -ритма или «сонных веретён» и вертекс-потенциалов, двухфазовых волн с амплитудой около 200 мкВ на общем фоне электрической активности амплитудой 50–75 мкВ, а также К-комплексов (вертекс-потенциал с последующим «сонным веретеном»), движения глаз не наблюдаются; III стадии («дельта-сон») является более глубокой стадией сна и характеризуется появлением высокоамплитудных медленных волн на ЭЭГ в диапазоне δ -ритма с амплитудой выше 75 мкВ, движения глаз отсутствуют. ФМС сменяется ФБС, для которой характерна десинхронизированная смешанная активность на ЭЭГ: быстрые низкоамплитудные ритмы, которые могут чередоваться с низкоамплитудными медленными и с короткими всплесками альфа-ритма, пилообразными разрядами, появляются быстрые движения глазных яблок при закрытых веках. Ночной сон обычно состоит из 4–6 завершённых циклов, каждый из которых начинается с первых стадий «медленного» сна и завершается «быстрым» сном. Длительность цикла у здорового человека относительно стабильна и составляет 90–100 мин. Общая продолжительность ночного сна составляет 6,5–8,5 часов, из которых первая стадия сна занимает 2–5 %, вторая стадия – от 45 до 55 %, дельта-сон – 13–23 %, быстрый сон – 20–25 %

[13]. ФМС – это период восстановления мозгового гомеостаза, при котором активизируются анаболические процессы в различных органах и тканях организма, например, синтез фосфатергических соединений («накопителей энергии»), гормона роста, белков и нуклеиновых кислот. В условиях медленного сна переработка информации мозгом не прекращается, а изменяется: от обработки экстероцептивных (внешних) импульсов мозг переходит к обработке интероцептивных (внутренних). Вызывают интерес предположения, что «медленный» сон, особенно его стадии, сопровождающиеся дельта-ритмом («дельта-сон»), играют важную роль в процессах запоминания. Во время глубокого сна происходит упорядочивание и запоминание поступившей в период бодрствования информации. У испытуемых при лишении сна и дельта-сна значительно ухудшается память и снижается внимание [2]. Таким образом, функция медленного сна включает не только восстановительные процессы (гомеостаз мозговой ткани), но и оптимизацию управления внутренними органами [7]. Основная функция ФБС – психическая адаптация. Во время «быстрого» сна происходит восстановление объёмов кратковременной памяти, эмоционального равновесия, нарушенной системы психологических защит [22].

Изменения в работе цикла «сон – бодрствование» могут происходить под действием ряда факторов, в том числе и с нарастанием возраста, и связаны в первую очередь с дегенерацией нейронов головного мозга. У людей пожилого возраста отмечается удлинение латентного периода сна, увеличение числа спонтанных пробуждений, времени бодрствования в течение ночи и времени нахождения в постели после утреннего пробуждения [28]. Параллельно с этим происходит увеличение процентной представленности поверхностных стадий и редукция глубоких стадий ФМС (до 5–10 % от общей продолжительности сна), смещение представленности I стадии ФМС ко второй половине ночи. С возрастом различия в представленности ФБС между циклами сна «стираются», и отмечается слабая тенденция к увеличению этой фазы во второй половине ночи [29].

Исследование гендерных особенностей структуры сна при дефиците половых стероидов показало большее число пробуждений, большую длительность I стадии ФМС и меньшую представленность глубоких стадий ФМС и ФБС у женщин, по сравнению с мужчинами, что свидетельствует о большей фрагментированности, нарушении сегментарной организации и ухудшении эффективности сна. Данные изменения могут быть обусловлены как дегенеративными процессами в головном мозге при физиологическом старении, так и инволютивными гормонально-метаболическими изменениями при наступлении менопаузы [3].

Проведёнными к настоящему времени исследованиями показан прямой седативный эффект прогестерона посредством стимуляции бензодиазипиновых рецепторов, что способствует продукции гамма-аминомасляной кислоты – важнейшего тормозного медиатора головного мозга, ответственного за наступление сна, возрастное снижение уровня

которого может способствовать увеличению продолжительности засыпания [30]. Помимо прогестерона, на качество сна оказывают влияние и эстрогены, способствующие увеличению продолжительности ФБС, уменьшению латенции ко сну и общего количества спонтанных пробуждений в течение ночи, увеличивая общую продолжительность сна. Данные характеристики сна «страдают» при наступлении менопаузы и улучшаются при проведении заместительной гормональной терапии [40]. Фрагментация сна и увеличение представленности поверхностных стадий могут быть следствием недостаточного снижения ночной температуры тела, возникающего при дефиците эстрогенов, являющихся участниками процессов терморегуляции [19].

Работами зарубежных исследователей также показано, что менопауза ассоциируется с более ранним пиком выработки кортизола во время сна, который в норме регистрируется в утреннее время после пробуждения. Наравне с этим у пожилых людей, имеющих высокий уровень кортизола, отмечаются низкая эффективность сна, сокращение длительности II, III и IV стадий сна и большая бета-активность ЭЭГ в течении ФМС [39].

Учитывая гормонально-метаболические изменения у женщин во время и после наступления менопаузы, частота проблем со сном в данном возрастном периоде увеличивается, по сравнению с репродуктивной фазой, и составляет в пременопаузе 16–42 %, в постменопаузе – 35–60 % [38]. Ранее в ряде исследований показано, что перименопаузальные женщины чаще предъявляют жалобы на нарушение сна, чем женщины в постменопаузе [11]. По нашим данным, значимую роль в формировании инсомнических расстройств у женщин в данной фазе менопаузы играет сформированный к постменопаузе оксидативный стресс, обусловленный дисбалансом системы ПОЛ – АОЗ [25]. Несмотря на то, что постменопауза создаёт независимые риски для развития нарушений сна, по сравнению с пременопаузой, исследования, проведённые у женщин монголоидной расы [14] и латиноамериканок [12], не выявили каких-либо различий по частотным характеристикам нарушений сна в зависимости от фазы климактерия. Исследование G.W. Pien et al. (2008), в которое были включены женщины-европеиды и афроамериканки, показало противоположный результат – больший риск развития сомнологической патологии в пременопаузе [36]. Полученные разнонаправленные результаты могут быть обусловлены этнической принадлежностью.

Наиболее частыми нарушениями сна у женщин в климактерическом периоде являются инсомния и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [18].

По определению Международной классификации расстройств сна 2005 года, инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида. Клиническая феноменология нарушений

сна при инсомнии включает пресомнические (трудности начала сна, при которых продолжительность засыпания превышает 30 минут), интрасомнические (частые ночные пробуждения с продолжительностью времени бодрствования в период сна более 30 минут) и постсомнические расстройства (ранние утренние пробуждения с невозможностью последующего засыпания). Также выделяют три типа инсомнии в зависимости от длительности периода нарушения сна – транзиторную или ситуационную (длительность менее 1 недели), острую (длительность менее 3 недель) и хроническую (длительность более 3 недель) [10]. Частота инсомнии в популяции составляет 9–15 %, данная патология чаще выявляется у женщин, и гендерные различия в частоте нарушений сна становятся всё более значимыми с возрастом [27].

Базовая модель патогенеза инсомнии рассматривает три группы факторов, вызывающих в развитие данной патологии (предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие), и называется моделью «трёх П».

К предрасполагающим факторам относят:

- биологические факторы, отражающие гиперактивность стрессовых систем организма (снижение активности тормозных нейротрансмиттерных систем, десинхронизация ритмов ЭЭГ с повышением активности в бета-спектре и снижением активности волн дельта- и гамма-диапазонов, повышенный тонус симпатической нервной системы, изменение профиля секреции гормонов, усиление метаболизма в течение суток, усиление частоты сердечных сокращений со снижением вариабельности сердечного ритма);
- психологические факторы (повышенная тревожность, эмоциональность, ипохондричность);
- социальные факторы (сменная и ночная работа, частая смена часовых поясов, низкий социоэкономический статус, семейный анамнез);
- поведенческие факторы (нарушение гигиены сна, употребление алкоголя, курение, низкий уровень физической активности).

Провоцирующим фактором развития инсомнии может выступать любое стрессовое событие, сопровождающееся эмоциональной гиперактивацией. При наличии предрасполагающих факторов при высокой интенсивности или продолжительности стресса проявляются поддерживающие факторы, представленные проявлениями соматической и корковой гиперактивации (преобладание тонуса симпатической нервной системы, дисбаланс тормозных и активирующих систем головного мозга) [10].

При наступлении менопаузы причинами инсомнии становятся гормональные и метаболические изменения, являющиеся для женского организма стрессовыми. По данным B. Phillips et al. (2005), основным симптомом инсомнии у женщин в постменопаузе (физиологической или хирургической) является затруднённое засыпание [35], в то время как результаты другого исследования указывают на большую частоту ночных пробуждений в данной фазе менопаузы без различий в отношении трудностей засыпания, утренней и дневной усталости между фазами климактерия [26]. Достаточно много работ посвящено изучению

роли вазомоторных симптомов у менопаузальных женщин в патогенезе инсомнии [17, 26]. Показано, что наличие вазомоторных симптомов в постменопаузе в 1,85 раза увеличивает риск ночных пробуждений [20]. Выявлена взаимосвязь между частотой ночных «приливов» и количеством пробуждений во время сна [17]. В постменопаузе даже незначительная частота ночной потливости приводит к пробуждениям, в то время как в перименопаузе только частые приступы ночного пота ассоциированы с данными нарушениями [26]. По данным полисомнографического мониторинга у женщин в климактерическом периоде, при выраженных вазомоторных реакциях выявляется уменьшение эффективности сна, изменение его «архитектуры» и более продолжительное время бодрствования в течение ночи [37]. Нарушение работы цикла «сон – бодрствование» является частью общего нарушения регуляции вегетативного баланса и организации сна у женщин в климактерии. Это подтверждается, с одной стороны, исследованиями, в которых показана ассоциация низкого качества сна со снижением уровня эстрадиола и повышением лютеинизирующего гормона у женщин в менопаузе [33], с другой стороны – проведенными клиническими исследованиями, подтверждающими положительный эффект заместительной гормональной терапии на процесс поддержания сна, его продолжительность и эффективность [21].

Ещё одним фактором, играющим значительную роль в развитии инсомнии у женщин в климактерическом периоде, являются депрессивные расстройства, в патогенезе которых ключевая роль принадлежит нарушению работы серотонинергических мозговых систем (недостаток серотонина в мозге и в рецепторных участках, невозможность серотонина достигать рецепторных участков, пониженный уровень триптофана. Большая предрасположенность к депрессиям у женщин обусловлена меньшим содержанием серотонина в головном мозге, уменьшением функциональной активности серотониновых рецепторов 5-HT₂ во фронтальной, париетальной, темпоральной и цингулярной коре. Дефицит женских половых гормонов при наступлении менопаузы имеет важнейшую роль в патогенезе депрессий в связи с их нейропротективной ролью, влиянием на синтез и метаболизм всех моноаминов, в наибольшей степени серотонина, участием в созревании многих мозговых функций. Показано, что у постменопаузальных женщин депрессия ассоциирована не только с трудностями засыпания и ранними утренними пробуждениями [29], но и с ночными пробуждениями. Полисомнография при депрессии указывает на увеличение времени засыпания, увеличение времени бодрствования в период сна, уменьшение общей продолжительности сна, дефицит медленного сна, уменьшение его продолжительности, уменьшение доли медленного сна в общей продолжительности сна, редукция латентности быстрого сна, увеличение продолжительности его первого периода, увеличение числа быстрых движений глаз, увеличение представленности «быстрого сна» в общем времени сна [10].

Проведенными нами ранее исследованиями показано, что у женщин, страдающих инсомническими расстройствами, в климактерическом периоде более низкий уровень мелатонина, а в перименопаузе у них отмечается смещение пика секреции гормона на ранние утренние часы [24]. Более того, мы выявили ассоциацию циркадных ритмов секреции мелатонина с полиморфизмом 3111T/C гена Clock у пациенток европеоидной расы с инсомнией. Повышенный уровень мелатонина в ранние утренние часы у носителей генотипа TT позволяет рассматривать аллель T как «рисковый» в формировании нарушений циркадных ритмов мелатонина у данных пациенток [8].

Последствия инсомнии могут быть как социальными (увеличение риска дорожно-транспортных происшествий, снижение производительности труда), так и медицинскими. Наличие инсомнии увеличивает риск развития в дальнейшем психических нарушений, алкоголизма и лекарственной зависимости. В настоящее время получены данные о том, что, помимо психических нарушений, инсомния взаимосвязана с ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, онкологией, бронхиальной астмой, нарушениями углеводного обмена, смертностью [5, 10].

Второй по распространенности сомнологической патологией у женщин в климактерии является СОАС – состояние, для которого характерны повторные эпизоды полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции верхних дыхательных путей во время сна, приводящей к полному или частичному прекращению ороназального потока дыхания длительностью не менее 10 секунд, достаточного, чтобы вызвать кратковременную активацию коры головного мозга (arousal) и снижение уровня насыщения гемоглобина кислородом на 4 % и более. Основные симптомы СОАС – храп с периодическими остановками дыхания во время сна, повышенная дневная сонливость, снижение концентрации внимания и памяти, утренние головные боли. Пациенты с данным патологическим состоянием требуют пристального внимания в связи с множеством последствий, таких как дневная сонливость, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, ночной энурез, снижение работоспособности, дорожно-транспортные происшествия [6, 10]. Более того, проведенными к настоящему времени исследованиями показана коморбидность СОАС с инсомнией [10].

Возрастание частоты клинических симптомов и тяжести СОАС в течение климактерического периода, подтвержденное исследованиями зарубежных авторов, связано прежде всего с нарастающим дефицитом половых стероидов в женском организме. Снижение уровня дыхательного аналептика – прогестерона при наступлении менопаузы приводит к нарушению синхронной работы мышц, участвующих в акте дыхания и мышц глотки, что в свою очередь приводит к возникновению обструкции верхних дыхательных путей. Дефицит эстрогенов, влияя на липидный обмен, может приводить к развитию ожирения, являющегося одним из важных факторов развития СОАС. Накопление подкожного жира в области грудной клетки и шеи значительно повышает риск коллапса

верхних дыхательных путей [23]. Распространённость избыточного веса и ожирения возрастает по мере снижения эстрогенов. Показано влияние дефицита эстрогенов на распределение жировой ткани с увеличением доли абдоминального жира у постменопаузальных женщин. Распространённость СОАС в климактерии при ожирении составляет 47–68 % [16]. При проведении полисомнографического мониторинга у таких пациенток выявлены значительное увеличение индекса апноэ/гипопноэ, задержка ФБС, уменьшение продолжительности глубоких стадий сна и снижение его эффективности [4, 34]. Однако исследования С.С. Gao et al. показали, что вазомоторные симптомы также могут быть факторами риска для развития СОАС даже у женщин с индексом массы тела < 25 кг/м² [20].

Довольно противоречивые данные получены при проведении клинических исследований по применению заместительной гормональной терапии у женщин с СОАС, что оставляет открытым вопрос о роли женских половых гормонов в развитии данной патологии. По данным большинства исследований, выраженность клинических симптомов СОАС значимо уменьшалась [31], по другим данным, разница была незначительна [38], а в третьих исследованиях не обнаружено существенного влияния на число обструктивных апноэ сна [15].

Помимо инсомнических расстройств и СОАС, женщины климактерического периода часто жалуются на фибромиалгию – хронический мышечно-скелетный болевой синдром, характеризующийся локальной болезненностью и скованностью мышц, распространяющимися по всему телу, а также повышенной мышечной утомляемостью, которая часто усиливается на фоне выполнения физических упражнений. При фибромиалгии отмечаются повышенная утомляемость, депрессия, тревожность, когнитивные нарушения, нарушения сна в виде трудностей засыпания и частых ночных пробуждений [12]. Результаты полисомнографического мониторинга указывают на уменьшение представленности глубоких стадий сна, присутствие альфа-ритма на ЭЭГ во время ФМС у пациенток с фибромиалгией [32]. Ключевую роль в развитии фибромиалгии отводят центральному ноцицептивному нейропептиду в головном мозге – веществу Р, повышение уровня которого вызывает снижение уровня серотонина и дофамина в центральной нервной системе, что ведёт к хронизации болевого синдрома и появлению в 80 % случаев депрессивной симптоматики [37]. Положительные результаты клинических исследований по применению заместительной гормональной терапии у пациенток с фибромиалгией свидетельствуют о важной роли женских половых гормонов в патогенезе данной патологии [32].

Проведённый обзор литературы отечественных и зарубежных авторов свидетельствует об актуальности изучения сомнологических аспектов климактерического периода, результаты исследований которых используются при разработке оздоровительных программ и лечебных мероприятий для данной когорты населения с целью повышения их качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Вейн А.М. Сон человека. Физиология и патология. – М.: Медицина, 2000. – 272 с.

Veyn AM. (2000). Human sleep. Physiology and pathology [Son cheloveka. Fiziologiya i patologiya]. Moskva, 272 p.

2. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 240 с.

Kovalzon VM. (2012). Basics somnology. Physiology and neurochemistry of the wakefulness-sleep cycle [Osnovy somnologii. Fiziologiya i neyrokhimiya tsikla boдрstovanie-son]. Moskva, 240 p.

3. Левин Я.И. Современная сомнология и инсомния // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 2. – С. 34–41.

Levin YaI. (2007). Modern somnology and insomnia [Sovremennaya somnologiya i insomniya]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*, (2), 34–41.

4. Мадаева И.М., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Гребенкина Л.А., Мадаев В.В., Колесникова Л.И. Гендерные особенности структурной организации сна при синдроме апноэ // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 9. – С. 71–77.

Madaeva IM, Berdina ON, Semenova NV, Grebenkina LA, Madaev VV, Kolesnikova LI. (2016). Gender characteristics of the structural organization of sleep in obstructive sleep apnea syndrome [Gendernye osobennosti strukturnoy organizatsii sna pri sindrome apnoe]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 88 (9), 71–77.

5. Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Нарушения сна в клинике внутренних болезней // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 2. – С. 14–17.

Madaeva IM, Kolesnikova LI. (2003). Sleep disorders in the clinic of internal diseases [Naruseniya sna v klinike vnutrennikh bolezney]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, (2), 14–17.

6. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Долгих В.В., Мадаев В.В. Эректильная дисфункция как ранний предиктор сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с синдромом обструктивного апноэ сна // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 6 (110). – С. 47–51.

Madaeva IM, Kolesnikova LI, Berdina ON, Semenova NV, Dolgikh VV, Madaev VV. (2014). Erectile dysfunction as early predictor for cardiovascular diseases in men with obstructive sleep apnea syndrome [Erektily'naya disfunktsiya kak ranniy prediktor serdechno-sosudistyykh zabolevaniy u muzhchin s sindromom obstruktivnogo apnoe sna]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 6 (110), 47–51.

7. Пигарев И.Н. Висцеральная теория сна // Журнал высшей нервной деятельности. – 2013. – № 63 (1). – С. 86–104.

Pigarev IN. (2013). Visceral sleep theory [Vistseral'naya teoriya sna]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*, 63 (1), 86–104.

8. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Баирова Т.А., Жамбалова Р.М., Калюжная О.В., Рашидова М.А., Колесникова Л.И. Ассоциация полиморфизма 3111T/C гена Clock с циркадными ритмами мелатонина у женщин климактерического периода с инсомнией

// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 3. – С. 302–305.

Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TA, Zhambalova RM, Kalyuzhnaya OV, Rashidova MA, Kolesnikova LI. (2018). Association of the 3111 T/C *CLOCK* gene polymorphism with melatonin circadian rhythms in menopausal women with insomnia [Assotsiatsiya polimorfizma 3111T/S gena *Clock* s tsirkadnymi ritmami melatonina u zhenshchin klimaktericheskogo perioda s insomniey]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 165 (3), 302–305.

9. Сметник В.П. Гинекология. Национальное руководство; 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1046 с.

Smetnik VP. (2017). Gynecology. National guidelines [*Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo*]. Moskva, 1046 p.

10. Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / Под ред. М.Г. Полуэктова. – М.: Медфорум, 2016. – 664 с.

Poluektov MG. (ed.) (2016). Somnology and sleep medicine: national manual (in memory of A.M. Veyn and Ya.I. Levin) [*Somnologiya i meditsina sna: natsional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Veyna i YA.I. Levina*]. Moskva, 664 p.

11. Baker A, Simpson S, Dawson D. (1997). Sleep disruption and mood changes associated with menopause. *J Psychosom Res*, 43 (4), 359–369.

12. Blümel JE, Cano A, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, Benítez Z, Bravo LM, Calle A, Flores D, Espinoza MT, Gómez G, Hernández-Bueno JA, Laribezcoa F, Martino M, Lima S, Monterrosa A, Mostajo D, Ojeda E, Onatra W, Sánchez H, Tserotas K, Vallejo MS, Witis S, Zúñiga MC, Chedraui P. (2012). A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas*, 72 (4), 359–366.

13. Carskadon MA, Dement WC. (2011). Monitoring and staging human sleep. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. St. Louis, 16–26.

14. Cheng MH, Hsu CY, Wang SJ, Lee SJ, Wang PH, Fuh JL. (2008). The relationship of self-reported sleep disturbance, mood, and menopause in a community study. *Menopause*, 15 (5), 958–962. DOI: 10.1097/gme.0b013e-318160dafa

15. Cistulli PA, Barnes DJ, Grunstein RR, Sullivan CE. (1994). Effect of short-term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women. *Thorax*, 49 (7), 699–702.

16. Correa KM, Bittencourt LRA, Tufik S, Hachul H. (2014). Frequency of sleep disturbances in overweight/obese postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 36 (2), 90–96.

17. De Zambotti M, Colrain IM, Javitz HS, Baker FC. (2014). Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women. *Fertil Steril*, 102 (6), 1708–15. e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.016

18. Eichling PS, Sahni J. (2005). Menopause related sleep disorders. *J Clin Sleep Med*, 1 (3), 291–300.

19. Freedman RR. (2005). Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*, 23 (2), 117–125.

20. Gao CC, Kapoor E, Lipford MC, Miller VM, Schroeder DR, Mara KC, Faubion SS. (2017). Association of vasomotor symptoms and sleep apnea risk in midlife women. *Menopause*, 25 (4), 391–398. DOI: 10.1097/GME.0000000000001020

21. Joffe H, Massler A, Sharkey K. (2010). Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med*, 28 (5), 404–421. DOI: 10.1055/s-0030-1262900

22. Jouvet M. (1994). Paradoxical sleep mechanisms. *Sleep*, 17 (8), 77–83.

23. Kapsimalis F, Kryger M. (2009). Sleep breathing disorders in the U.S. female population. *J Women Health*, 18 (8), 1211–1219. DOI: 10.1089/jwh.2008.1054

24. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Suturina LV, Berdina ON, Sholohov LF, Solodova EI. (2013). Pathogenetic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women. *Bull Exp Bio Med*, 156 (1), 104–106.

25. Kolesnikova L, Semenova N, Madaeva I, Suturina L, Solodova E, Grebenkina L, Darenskaya M. (2015). Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas*, 81 (1), 83–87. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.264

26. Lampio L, Polo-Kantola P, Polo O, Kauko T, Aittokallio J, Saaresranta T. (2014). Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause*, 21 (11), 1217–1224. DOI: 10.1097/GME.0000000000000239

27. Lichstein KL, Taylor DJ, McCrae CS, Petrov ME. (2016). Insomnia: epidemiology and risk factors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, 761–768.

28. Lim MM, Szymusiak R. (2015). Neurobiology of arousal and sleep: updates and insights into neurological disorders. *Curr Sleep Med Rep*, 1 (2), 91–100.

29. Maggio M, Colizzi E, Fisichella A, Valenti G, Ceresini G, Dall'Aglia E, Ruffini L, Lauretani F, Parrino L, Ceda GP. (2013). Stress hormones, sleep deprivation and cognition in older adults. *Maturitas*, 76 (1), 22–44.

30. Manber R, Armitage R. (1999). Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*, 22 (5), 540–555.

31. Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. (2003). The effects of hormone replacement therapy on sleep disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep*, 26 (2), 163–168.

32. Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, Kwong T, Lederman S. (2011). Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*, 38 (12), 2653–2663. DOI: 10.3899/jrheum.110194

33. Murphy PJ, Campbell SS. (2007). Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women. *Sleep*, 30 (12), 1788–1794.

34. Naufel MF, Frange C, Andersen ML, Girão MJBC, Tufik S, Beraldi Ribeiro E, Hachul H. (2017). Association between obesity and sleep disorders in postmenopausal women. *Menopause*, 25 (2), 139–144. DOI: 10.1097/GME.0000000000000962

35. Phillips BA, Mannino D. (2005). Correlates of sleep complaints in adults: The ARIC Study. *J Clin Sleep Med*, 1 (3), 277–283.

36. Pien GW, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis TL. (2008). Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition. *Sleep*, 31 (7), 991-999.

37. Polo-Kantola P, Laine A, Aromaa M, Rautava P, Markkula J, Vahlberg T, Sillanpää M. (2014). A population-based survey of sleep disturbances in middle-aged women: association with health, health related quality of life and health behavior. *Maturitas*, 77 (3), 255-262. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.11.008

38. Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O. (2003). Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy. *Obstet Gynecol*, 102 (1), 68-75.

39. Prinz PN, Bailey SL, Woods DL. (2000). Sleep impairments in healthy seniors: roles of stress, cortisol, and interleukin-1 beta. *Chronobiol Int*, 17 (3), 391-404.

40. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. (2015). Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 44 (3), 497-515.

Сведения об авторах Information about the authors

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, руководитель сомнологического центра, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: nightchild@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-3423-7260>
Madaeva Irina Mikhaylovna. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Somnological Centre, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: nightchild@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Семёнова Наталья Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: natkor_84@mail.ru)

Semenova Natalya Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: natkor_84@mail.ru)

Астафьев Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952) 33-34-23; e-mail: astaw48@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-3871-6616>

Astafyev Viktor Aleksandrovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Karla Marksa, 3 ; tel. (3952) 33-34-23; e-mail: astaw48@mail.ru) <http://orcid.org/0000-0002-3871-6616>

Дружинина Елена Борисовна – доктор медицинских наук, ассистент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, Областной перинатальный центр, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 40-78-24; e-mail: ebdru@mail.ru)

Druzhinina Elena Borisovna – Doctor of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Perinatal and Reproductive Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Department of Assisted Reproductive Technology, Regional Perinatal Centre, Irkutsk Regional Clinical Hospital, Regional (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 40-78-24; e-mail: ebdru@mail.ru)

Лабьгина Альбина Владимировна – доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (тел. (3952) 20-76-36; e-mail: albinalab2212@mail.ru)

Labygina Albina Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Research Officer at the Laboratory of Endocrine Gynecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (tel. (3952) 20-76-36; e-mail: albinalab2212@mail.ru)