

Российская академия наук

**Колесникова Л.И., Колесников С.И.,
Мадаева И.М., Семёнова Н.В.**

**ЭТНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И
МОЛЕКУЛЯРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ СНА В
КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ**

монография

Москва
2019

УДК 550.4
ББК 26.301
К 68

Авторы:

Колесникова Л.И., Колесников С.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В.

К 68 **Колесникова Л.И.** Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде / Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова, – М.: РАН, 2019. – 139 с.: ил.

ISBN 978-5-907036-51-2

Монография посвящена проблеме формирования клинко-функциональных и генетико-метаболических изменений у женщин с нарушениями сна в климактерическом периоде. Основное внимание уделено изучению роли мелатонина в формировании нарушений сна с учетом этнического фактора. Выявлена генетическая детерминация нарушений хронобиологических ритмов сна. Приведены данные, характеризующие состояние липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита». Дана оценка риска формирования нарушений сна по изучаемым генетико-метаболическим показателям.

Приводятся анкеты опроса и самоконтроля пациентов, которые удобны для использования как врачами, так и пациентами.

Книга предназначена для научных работников и практиков здравоохранения, гинекологов, врачей общей практики, студентов биологических и медицинских вузов.

ISBN 978-5-907036-51-2

© Колесникова Л.И., Колесников С.И.,
Мадаева И.М., Семёнова Н.В., 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	4
Список сокращений.....	6
Введение.....	7
Глава 1 СОН КАК ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СНА.....	9
Глава 2 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕТИКО- МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ У ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ СНА В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ.....	16
2.1. Патофизиологические механизмы климактерического синдрома.....	16
2.2. Физиология и патология сна у женщин в климактерическом периоде.....	19
2.3. Хронобиологические аспекты нарушений сна у женщин климактерического периода: роль мелатонина.....	26
2.4. Роль циркадных генов в развитии сомнологической патологии.....	30
2.5. Менопауза – фактор риска развития окислительного стресса.....	33
Глава 3 НАРУШЕНИЯ СНА В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ: ЭТНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ.....	38
3.1. Структура нарушений сна.....	43
3.2. Особенности циркадных ритмов секреции мелатонина.....	45
3.3. Полиморфный вариант 3111Т/С гена Clock и его ассоциация с хронобиологическими ритмами мелатонина.....	49
3.4. Липидный обмен и функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита».....	57
3.5. Анализ изменения функциональных связей метаболических показателей.....	69
3.6. Оценка вклада мелатонина, показателей липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в формирование нарушений сна.....	87
Заключение.....	92
Приложения.....	95
Список литературы.....	110

ПРЕДИСЛОВИЕ

Посвящается нашим Учителям

Многовековая история интереса человечества к проблеме сна изобилует множеством домыслов, различных суеверий и предрассудков. Существует несколько этапов познания природы сна. Впервые идея о трех формах существования души: бодрствования, спокойном сне и сне со сновидениями прозвучала в Упанишадах и Ведах (священные писания индуизма) более 3 тысяч лет назад. Затем, в трактате «О душе» (рус. пер., 1937) древнегреческий философ и учёный Аристотель (384—322 до н. э.) высказал предположение о сне как «пограничном состоянии между жизнью и не жизнью».

Следующий этап связан с именем австрийского доктора Зигмунда Фрейда и ему принадлежит особое место. В его знаменитом «Толковании сновидений» оценена особая роль сна с точки зрения символических толкований сновидений. По Фрейду, сновидение — «царская дорога» к познанию бессознательного, таинственная сфера душевной жизни человека. В нём всегда присутствует смысл, находят отражение наши желания. Психоанализ объясняет природу этой загадки, раскрывая тайну сна.

Неоценимый вклад в развитии наших познаний о сне внесен русскими учеными — физиологами. В первую очередь, мы должны процитировать И.П. Павлова (1849-1936), который писал, что «... наша дневная работа представляет сумму раздражений, которая обуславливает известную сумму истощения, и тогда эта сумма истощения, дошедшая до конца, и вызывает автоматически, внутренним гуморальным путем, тормозное состояние, сопровождаемое сном».

Этап эмпирического понимания сна заканчивается с началом блестящего периода экспериментальной сомнологии, которая зародилась в конце XIX века и связана с именем российской ученой — Марии Михайловны Манассеиной (1843-1903). Ею впервые в истории науки были проведены опыты на щенках с длительным лишением сна. По мнению Манассеиной, «ученые, признающие сон за остановку или диастолу мозговой деятельности, ошибаются, так как во время сна мозг вовсе не спит, не бездействует весь целиком, а засыпанию поддаются только те части его, которые составляют анатомическую основу, анатомический субстрат сознания».

По мере накопления клинических и экспериментальных данных, с развитием современных технологий меняются взгляды и представления о сне. Возможность инструментальных исследований сна ознаменована бурным развитием нового направления в медицине — медицины сна. Конец XX века ознаменован появлением отдельной медицинской специальности — сомнологии. Теперь уже понятно, что сон является сложным и до настоящего времени не до конца изученным физиологическим процессом, расстройства которого вызывают серьезные нарушения в функционировании любого живого организма.

Новый импульс в понимании причин расстройств сна и связь его с качеством жизни придают попытки понимания механизмов сна и его нарушений, которые лежат в основе фундаментальных аспектов современной медицины сна.

Картина гендерных особенностей в медицине сна имеет предысторию и закономерно связана с определенными изменениями в различных периодах жизни человека. Однако следует отметить, что женщины, в отличие

от мужчин, имеют больше возрастных периодов жизненного цикла, каждый из которых характеризуется своими физиологическими особенностями (менструальный цикл, беременность, лактация, климактерический период) и различными гормональными сдвигами, что не может не отражаться на такой важной составляющей качества жизни как сон.

В данной монографии предпринята попытка неординарного подхода к изучению нарушений сна с учетом этнических особенностей течения климактерического периода. Издание данной монографии – это еще один шаг в познании процессов, происходящих в организме женщин различных этнических групп в климактерическом периоде, что позволяет персонализировать профилактические мероприятия, направленные на предотвращение болезней старости и улучшение качества жизни стареющих людей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА	– антиокислительная активность
АОЗ	– антиоксидантная защита
Дв.Св.	– двойные связи
ДК	– диеновые конъюгаты
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	– индекс массы тела
КА	– коэффициент атерогенности
КД-СТ	– кетодиены и сопряженные триены
КОС	– коэффициент окислительного стресса
КС	– климактерический синдром
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛКФ	– линейная классификационная функция
МДА	– малоновый диальдегид
ММИ	– модифицированный менопаузальный индекс
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
ОХС	– общий холестерол
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПСГ	– полисомнографическое исследование
СОАС	– синдром обструктивного апноэ сна
СОД	– супероксиддисмутаза
СХЯ	– супрахиазматические ядра гипоталамуса
ТБК-АП	– активные продукты тиобарбитуровой кислоты
ТГ	– триглицерол
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ФБС	– фаза быстрого сна
ФМС	– фаза медленного сна
ХСЛПВП	– холестерол липопротеидов высокой плотности
ХСЛПНП	– холестерол липопротеидов низкой плотности
ХСЛПОНП	– холестерол липопротеидов очень низкой плотности
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма
GSH	– глутатион восстановленный
GSSG	– глутатион окисленный
H ₂ O ₂	– перекись водорода
H-L-H	– спираль-петля-спираль (от англ. helix-loop-helix)
PAS-домен	– домен PAS (от англ. Period ARNT Singleminded)

ВВЕДЕНИЕ

Научные исследования, связанные со старением, занимают одно из ведущих мест в современной фундаментальной и клинической медицине. Определенным рубежом в инволюции организма является утрата репродуктивной функции, что может приводить к целому ряду патологических изменений со стороны многих органов и систем [Дедов И.И., Калинин С.Ю., 2006; Юренева С.В. и др., 2014]. В результате гормональных сдвигов в организме развиваются адаптационные процессы, важнейшую роль в которых на метаболическом уровне принадлежит процессам свободнорадикального окисления [Колесникова Л.И., 2010; Меньщикова Е.Б. и др., 2017], интенсификация которых с возрастом более выражена у женщин [Campesi I. et al., 2016].

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%, а в постменопаузе 35 - 60%, значительно снижая качество жизни женщин данного возрастного периода [Xu Q. et al., 2014].

Известно, что цикл «сон-бодрствование», наравне со многими физиологическими и метаболическими процессами в организме, управляется циркадной системой, одним из элементов которой является гормон мелатонин [Анисимов В.Н., Виноградова И.А., 2008; Feng D. et al., 2012; Eckel-Mahan K. et al., 2013]. Результаты многочисленных исследований указывают на снижение ночного пика концентрации мелатонина с возрастом [Okatani Y. et al., 2000; Touitou Y., 2001; Zhao Z.Y. et al. 2002; Magri F. et al., 2004; Коркушко О.В. и др., 2007; Toffol E. et al., 2014]. Проведенными к настоящему времени исследованиями показано, что у людей, страдающих инсомническими расстройствами уровень мелатонина значимо ниже [Haimov N. et al., 1995; Leger D. et al., 2004; Braam W. et al., 2008; Pandi-Perumal S.R. et al., 2008; Meliska C.J. et al., 2011; Xie Z. et al., 2017].

Учитывая многообразные биологические функции мелатонина, в т. ч. антиоксидантную [Yonei Y. et al., 2010; Tordjman S. et al., 2017], значительные изменения его секреции могут играть важную роль в развитии окислительного стресса, наиболее выраженного при патологическом климаксе [Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О., 2010; Sanchez-Rodriguez M.A., 2012; Mendoza C.C. et al., 2013; Khalfa A. et al., 2017]. Большинство работ о влиянии депривации сна на свободнорадикальные процессы являются экспериментальными [Ramanathan L. et al., 2002; 2010; Gopalakrishnan A, Cirelli C., 2004; Suer C. et al., 2011; Mathangi D.C. et al., 2012; Thamaraiselvi K. et al., 2012].

В то же время основная часть исследований на человеке посвящена ассоциации окислительного стресса с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [Мадаева И.М., 2009; Passali G. et al., 2015] и совсем мало работ, касающихся влияния инсомнии на процессы липопероксидации [Nachul D.E. et al., 2006; Gulec M., et al., 2012; Liang B. et al., 2013].

К настоящему времени выявлена взаимосвязь инсомнии не только с психическими заболеваниями [Голенков А.В. и др., 2011; Ковров Г.В. и др., 2016], но и ожирением [Струева Н.В. и др., 2014], сердечно-сосудистой патологией [Sofi F. et al., 2014], нарушениями углеводного обмена [Liu R. et al.,

2011; Xi B. et al., 2014], риск развития которых возрастает с наступлением менопаузы, в результате чего возникает коморбидность и, как следствие, утяжеление нарушений соматического здоровья женщины.

Выраженность негативных эффектов хронической депривации сна обладает высокой и стабильной индивидуальной вариабельностью, что предполагает вклад в нее генетических факторов [Van Dongen H.P. et al., 2003; Bliese P.D. et al., 2006; Spaeth A.M. et al., 2012]. Одним из генов, детерминирующих циркадные ритмы, является ген *Clock* (Circadian locomotor output cycles protein kaput) [Palagini L. et al., 2014]. Наиболее изученной в различных популяциях мира в настоящее время является однонуклеотидная замена в 3'-нетранслируемой области гена *Clock* (*3111T/C* (rs1801260)). Одними исследованиями показана взаимосвязь данного полиморфизма с психическими расстройствами [Benedetti F. et al., 2008; Lee K.Y. et al., 2010], ожирением [Galbete C. et al., 2012], онкологией [Karantanos T. et al., 2013], хронотипом человека [Katzenberg D. et al., 1998; Mishima K. et al., 2005; Friedman L. et al., 2009; Choub A. et al., 2011], инсомническими расстройствами [Serretti A. et al., 2003; Benedetti F. et al., 2007].

Другими работами эти ассоциации не подтверждены [Desan P. et al., 2000; Robilliard D.L. et al., 2002; Bailer U. et al., 2005; Paik J.W. et al., 2007; Pedrazzoli M. et al., 2007; Monteleone P. et al., 2008; Voinescu B. et al., 2009; Antypa N. et al., 2012], что может свидетельствовать о влиянии этнического фактора на взаимосвязь патологических состояний с полиморфизмом *3111T/C* гена *Clock*.

Благодаря проведенным к настоящему времени сомнологическим исследованиям, стало ясно, что, как распространенность и структура нарушений сна, так и его характеристики имеют этнические особенности [Bixler E.O. et al., 2002; Riedel B.W. et al., 2004; Jean-Louis G. et al., 2007; Kravitz H. et al., 2008; 2011; Hall M.H. et al., 2009; Ruitter M.E. et al., 2010; Chapman D.P. et al., 2011; Pigeon W.R. et al., 2011; Singareddy R. et al., 2012; Grandner M.A. et al., 2013]. Имеются данные, свидетельствующие о более низких уровнях мелатонина у представителей азиатской расы по сравнению с европеоидами [Wetterberg L. et al., 1979; 1986; Higuchi S. et al., 2007].

Также большим количеством исследований показана этноспецифичность и процессов свободнорадикального окисления, как у здоровых людей, так и при различных патологических состояниях [Fairheller D.L. et al., 2011; Колесникова Л.И. и др., 2011; 2012; 2013; Morris A.A. et al., 2012; Lamertyn L. et al., 2015].

Учитывая вышеизложенное, актуальным представляется исследование хронобиологических аспектов нарушений сна и их ассоциации с полиморфизмом *3111T/C* гена *Clock* в зависимости от расовой принадлежности, а также изучение процессов системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ) при данных нарушениях для понимания механизмов патогенеза нарушений сна, разработки научно обоснованных, дифференцированных оздоровительных программ и лечебных мероприятий для представительниц различных народностей.

Глава 1 СОН КАК ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СНА

Сон издавна привлекал внимание поэтов, мыслителей и ученых, окутывая флером таинственности это загадочное состояние. Еще Аристотель и Гиппократ пытались объяснить физиологические и психологические основы сна и сновидений. Представления о сне менялись с развитием медицины. Так, первоначально данный процесс рассматривался как пассивное, однотипное состояние, промежуточное между бодрствованием и смертью. Теперь представляется уже тривиальным то положение, что это состояние является не менее сложным и активным процессом, чем бодрствование.

Сон – это жизненно необходимый периодический функциональный процесс, занимающий треть жизни человека, и для его изучения требуется комплексный разносторонний подход. Огромный вклад в развитие современной сомнологии был внесен исследованиями физиологов и нейрехимиков, изучающих сон у животных. Многие проблемы нейробиологии и нейрехимии сна были решены учеными-экспериментаторами, однако, многие патологические процессы, возникающие во время сна человека, являлись до конца неизученными и недоступными для объективного исследования [Сомнология и медицина сна: нац. рук., 2016].

Сон — физиологическое состояние, периодически сменяющее бодрствование и характеризующееся у человека отсутствием сознательной психической деятельности, значительным снижением реакций на внешние раздражители. Данный процесс жизненно необходим. Сон– периодически наступающее, естественное физиологическое состояние человека, характеризующееся цикличностью, периодичностью, существенным ограничением двигательной активности, снижением тонуса мышц опорно-двигательного аппарата и снижением реакции на стимулы.

Каждый человек проходит ежедневно ряд функциональных состояний: напряженное бодрствование, дремота, неглубокий медленный сон, глубокий медленный сон, быстрый сон. Все они имеют различные психовегетативные, моторно-физиологические и поведенческие характеристики, что позволяет выделить и обозначить их как закономерно существующие функциональные состояния мозга и организма в целом. Примерно треть своей жизни человек проводит во сне, полноценность которого определяет общий уровень здоровья и качества жизни, измеряемые в показателях социального, психического, эмоционального и физического благополучия [Вейн А.М., 2000].

Открытие Е. Aserinsky и Н. Kleitman в 1953 г. фазы «быстрого», или «парадоксального», сна, во время которого были обнаружены быстрые движения глазных яблок при закрытых веках и общей полной мышечной релаксации, послужило основанием для современных исследований физиологии сна. Оказалось, что сон представляет собой совокупность двух чередующихся фаз: ФМС, или «ортодоксального» сна и ФБС, или «парадоксального» сна. Название этих фаз сна обусловлено характерными особенностями ЭЭГ: во время фазы ФМС регистрируются преимущественно медленные волны, а во

время ФБС — быстрый бета-ритм, характерный для бодрствования человека, что дало основание называть эту фазу сна «парадоксальным» сном.

В ночном сне, в соответствии с принятой международной классификацией [American Sleep Disorders Association. The International classification of sleep disorderdes, 2014] выделяют следующие фазы и стадии:

I стадия – дремота, процесс погружения в сон, во время которой на 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 веретен» (12—18 в секунду) 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 и IV- стадии (обозначаемые часто как « δ -сон») – являются последовательно более глубокими стадиями сна и характеризуются появлением высокоамплитудных медленных волн на ЭЭГ в диапазоне δ - ритма (0,5—4 в секунду) с амплитудой выше 75 мкВ, отсутствуют движения глаз.

I-III стадии составляют вместе, так называемую, ФМС, которая сменяется ФБС – IV стадия. Для этой фазы сна характерна десинхронизированная смешанная активность на ЭЭГ: быстрые низкоамплитудные ритмы (по этим проявлениям напоминает стадию I и активное бодрствование — бета-ритм), которые могут чередоваться с низкоамплитудными медленными и с короткими вспышками альфа-ритма, пилообразными разрядами, появляются быстрые движения глазных яблок при закрытых веках. Именно в этой фазе сна регистрируются сновидения. В норме ночной сон человека включает последовательную смену стадий ФМС и ФБС, что в целом составляет завершённый цикл сна.

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. В первых двух циклах преобладает «медленный» сон, в последних — «быстрый», а дельта-сон резко сокращен и даже может отсутствовать. Общая продолжительность ночного сна составляет 6,5-8,5 часов.

Продолжительность каждого функционального состояния за период сна неодинаковая. Бодрствование у здоровых взрослых людей не занимает более 55 мин. от сна. Первая стадия сна также невысоко представлена внутри сна и занимает от 2 до 5%. Вторая стадия колеблется от 45 до 55%. Дельта – сон от 13 до 23%. Быстрый сон – от 20 до 25%.

В процессе онтогенеза структурная организация сна претерпевает выраженную трансформацию. Так, если у новорожденного процент времени, приходящийся на ФМС, составляет от 9 до 25%, то к 6 мес. представленность этой фазы увеличивается до 17-36%, а к 1 году ФМС составляет 21-42% от общей продолжительности сна. По мере созревания физиологических систем головного мозга, связанных с регуляцией сна, ФМС занимает доминирующее место и к подростковому возрасту ее продолжительность достигает 55-73%. Параллельно происходит уменьшение представленности ФБС с 50-80% у новорожденных, до 40%

к 3-5 мес., к 3-5 годам продолжительность ФБС достигает уровня подростков и взрослых и составляет 20-25% [Carskadon M.A. et al., 2011].

В настоящее время сон рассматривают как активное состояние, как сложный функциональный и хронобиологический процесс. Наиболее важное функциональное значение имеют глубокие стадии сна (ФМС) и ФБС. ФМС – это период восстановления мозгового гомеостаза, при этом 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) мозг переходит к обработке интероцептивных (внутренних) импульсов. 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 [Судаков К.В., 1997]. Таким образом, функция медленного сна включает не только восстановительные процессы (гомеостаз мозговой ткани), но и оптимизацию управления внутренними органами [Pigarev I.N., Kastner S., 1997].

Основная функция «быстрого сна» (ФБС) – функция психической адаптации. Во время «быстрого» сна происходит восстановление объемов кратковременной памяти, эмоционального равновесия, нарушенной системы психологических защит. Известно, что при депрессивных состояниях, обострении внутренних конфликтов и связанным с ними ростом эмоционального напряжения, ФБС наступает быстро после засыпания, глубокие фазы медленноволнового сна стерты, а утром имеет место либо раннее пробуждение, либо ненормальный по длительности затяжной «быстрый» сон. Изменение состояния ФБС, а также существенная реорганизация поверхностных стадий медленноволнового сна имеет место и у лиц с высоким уровнем тревожности [Ротенберг В.С., Китаев-Смык Л.А., 2009].

Учитывая все сложности понимания функции сна, необходимо отметить, что сон не является отдельной от бодрствования частью жизнедеятельности, а наоборот, является немаловажной составной частью цикла «сон-бодрствование». Существуют особые взаимозависимые отношения между сном и бодрствованием, при которых особенности бодрствования оказывают влияние на структуру последующего сна, а особенности сна определяют качество последующего бодрствования. По высказыванию корифея отечественной сомнологии академика РАМН Вейна А.М. «... Сон является континуумом особых функциональных состояний, в которых многие патологические процессы зарождаются и протекают тяжелее, чем во время бодрствования...» [Вейн А.М., 2000]. Все это способствует успешной адаптации в условиях постоянно меняющейся среды.

При изучении морфофункциональной организации и биохимического обеспечения процесса сна, одним из главных вопросов, волновавших физиологов еще со времен И.П.Павлова, явился вопрос о существовании в мозге «центра сна».

Многочисленными экспериментальными исследованиями на животных было показано, что главенствующую роль в организации сна занимают стволовые структуры (мост мозга, средний мозг, ядра шва) а также гипоталамические структуры, таламус, кора больших полушарий. Система поддержания сна организована таким образом, что в нее «встроен» механизм положительной обратной связи, представляющий собой особые нейроны, которые осуществляют торможение активирующих нейронов и сами тормозятся ими. Такие нейроны разбросаны по разным отделам мозга, хотя больше всего их в ретикулярной части черного вещества. Все они выделяют один и тот же медиатор – гамма-аминомасляную кислоту – главное тормозное вещество мозга. Стоит только активирующим нейронам ослабить свою деятельность, как включаются тормозные нейроны и ослабляют ее еще сильнее. В течение некоторого времени процесс развивается по нисходящей, пока не срабатывает некий “триггер” и вся система переключается либо в состояние бодрствования, либо парадоксального сна.

Если, с точки зрения нейронной активности, бодрствование – это состояние тонической деполяризации, то медленный сон – тоническая гиперполяризация. При этом направление движения через клеточную мембрану основных ионных потоков (катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , анионов Cl^-), а также важнейших макромолекул меняется на противоположное. ФМС – результат интеграции деятельности систем ствола (ядра шва, ядра солитарного тракта, преоптическая область гипоталамуса) и периорбитальной коры, когда падает активность восходящей активирующей ретикулярной формации среднего мозга.

Таким образом, можно было бы сказать, что во время медленного сна восстанавливается мозговой гомеостаз, нарушенный в ходе многочасового бодрствования. С этой точки зрения, бодрствование и медленный сон как бы “две стороны одной медали”.

Периоды тонической деполяризации и гиперполяризации должны периодически сменять друг друга, чтобы сохранить постоянство внутренней среды головного мозга и обеспечить нормальную работу таламо-кортикальной системы – субстрата высших психических функций человека. Отсюда ясно, почему в мозге нет единого “центра медленного сна” - это значительно уменьшило бы надежность всей системы, сделало бы ее более жестко детерминированной, полностью зависящей от “капризов” этого центра в случае каких-либо нарушений его работы.

За организацию ФБС ответственен варолиев мост (ростральная и каудальная часть покрышки) и основным феноменом ФБС являются понто-генукуло-окципитальные вспышки, которые генерируются в мосту, а затем регистрируются в латеральном колленчатом теле, а затем и в зрительной коре. В отличие от медленного сна, ФБС имеет ярко выраженную активную природу. Химическими передатчиками сигналов этих клеток служат ацетилхолин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты. Во время ФБС клетки мозга чрезвычайно активны, однако информация от «входов» (органов чувств) к ним не поступает, и на «выходы» (мышечную систему) не подается. В этом и заключается парадоксальный характер этого состояния. Видимо, при этом интенсивно перерабатывается информация, полученная в предшествующем бодрствовании и хранящаяся в памяти.

Таким образом, с одной стороны, системы, организующие сон, имеют определенную привязанность к структурам мозга, с другой стороны, показано, что ЭЭГ и поведенческую картину сна можно получить и при раздражении многих других центральных или даже периферических образований. Все это свидетельствует о сложной организации гипногенных систем, тесно связанными с системами, организующими бодрствование [Сомнология и медицина сна: нац. рук., 2016].

Теории, призванные объяснять наступление и протекание сна, предлагаются специалистами самых разных отраслей биологических наук: гуморальная – нейрохимиками, бихевиоральная – психологами, нейрональная – нейрофизиологами и т.д.

Непосредственно адресованной к процессу сна является теория «двух процессов», предложенная швейцарским фармакологом А. Borbely в 1982 г. Эта модель рассматривает околосуточные изменения вероятности наступления сна как результат взаимодействия двух процессов: гомеостатического (процесс S, Sleep) и хронобиологического (процесс C, Circadian). А. Borbely предложил, что возможность наступления сна появляется тогда, когда «склонность ко сну» становится достаточно высокой (процесс S на подъеме), а уровень мозговой активации демонстрирует закономерное (обычно вечернее) снижение (процесс C на спаде). Если сон в этот период наступает, то начинается постепенное снижение интенсивности действия процесса S. Уровень мозговой активации продолжает изменяться по своим, хронобиологическим законам, и, пройдя точку минимального значения, начинает нарастать. Когда же уровень процесса S достаточно снизится (скорее всего, по прошествии 6-8 часов сна), а уровень мозговой активации достигнет определенных, достаточно высоких значений, появятся предпосылки для естественного окончания сна. В дальнейшем Р. Achermann и А. Borbely (1992) добавили в модель «двух процессов» объяснение чередования фазы медленного и быстрого сна – модель реципрокного взаимодействия этих двух фаз. Согласно ей, наступление ФМС определяется только активностью процесса S, а ФБС – взаимодействием процессов S и C [Левин Я.И., 2005].

Циклограмма сна складывается из динамики ЭЭГ-волн. В течение сна отмечаются активационные сдвиги на ЭЭГ – “arousals”, которые представляют собой переход к более поверхностной стадии сна, специфическую функцию активизирования бодрствования. Во сне они поддерживают «гомеостаз сна», т.е. последовательную смену циклов, фаз и стадий сна. Во время “arousals” через сенсорные пути передается информация эфферентно, интер- и экстерорецептивно, распространяясь из амигдалльной области к различным структурам мозга (стволу мозга, гипоталамусу, лимбической системе, неокортексу) с ингибиторной или возбуждающей функцией. “Arousal” имеет место, когда наступает резкое изменение частоты ЭЭГ, включая тета-, альфа- или волны сверх 16 Гц. Согласно мнению экспертов American Sleep Disorders Association (ASDA, 1997), продолжительность одного “arousal” на ЭЭГ составляет 3-30 с.

Общепризнанным стандартом для регистрации сна и его нарушений является ПСГ - одновременный мониторинг основных физиологических функций организма в течение всей физиологической ночи по стандартной методике. Качественная полисомнографическая запись позволяет провести

полное и всестороннее изучение всех параметров спящего человека и сна как физиологического процесса. Кроме того, с помощью этого метода можно исследовать как влияние тех или иных заболеваний на сон, так и нарушения сна на различные нозологические формы.

ПСГ-мониторинг проводится в специально оборудованной комнате, максимально приближенной к домашним условиям. Перед началом ПСГ, не раньше, чем через 1 час после прихода пациента в лабораторию (к 20.00), производится измерение уровня артериального давления. Затем, исследуемый заполняет опросник для пациентов перед началом исследования, в которой он дает субъективную оценку качества собственного сна в ночь перед исследованием, количества сна за последние 24 часа, включая дневной сон, а также общего состояния и самочувствия в настоящее время, с указанием факта приема лекарственных препаратов и употребления кофеин- и/или никотинсодержащей продукции за прошедшие сутки. Исследование осуществляется в ночное время и длится 7 часов. Запись продолжается непрерывно в течение всего периода сна, а точнее - с момента выключения света вплоть до утреннего пробуждения. Для регистрации физиологических сигналов используются миниатюрные позолоченные чашечные электроды и легкие датчики, которые накладываются на волосистую часть головы, лицо и тело.

Расширенное ПСГ-исследование включает запись ЭЭГ в 4 стандартных отведениях с наложением референтных электродов на сосцевидные отростки (O1/A2, O2/A1, C3/A2, C4/A1); движения глазных яблок правого и левого глаза (ЭОГ); ЭМГ с подбородочных и передних большеберцовых мышц; ЭКГ в одном стандартном отведении; одновременно производится регистрация ороназального воздушного потока дыхания с помощью термопары, генерирующей электрический сигнал в ответ на колебания температуры воздуха при дыхании; грудного и брюшного дыхательных усилий посредством пьезокристаллических датчиков, генерирующих электрический сигнал в ответ на растяжение эластичного фиксирующего пояса; определение степени насыщения крови кислородом (пульсоксиметрию) посредством наложения специального датчика на указательный палец исследуемого. Также накладываются датчики для регистрации эпизодов храпа и положения тела пациента во время сна. В течение всей ночи исследования пациент находится под видеонаблюдением с помощью специальной инфракрасной видеокамеры. Наложение электродов и датчиков, монтаж и физиологическая калибровка, устранение возможных артефактов, определение и оценка стадий сна проводится в соответствии с рекомендациями и критериями американских экспертов A. Rechtschaffen и A. Kales (1968). По данным критериям всю ПСГ - запись разбивают на эпохи длительностью 30 сек. и для каждой эпохи последовательно определяют стадии сна.

Ключевыми параметрами для определения стадий сна являются ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ:

Расслабленное бодрствование: на ЭЭГ регистрируются альфа- и бета-ритмы; отмечается высокая амплитуда на ЭМГ; на ЭОГ регистрируются быстрые движения глазных яблок.

1-ая стадия: на ЭЭГ отмечается редукция альфа-ритма, появление бета- и тета-ритмов; на ЭМГ отмечается снижение амплитуды; на ЭОГ регистрируются редкие медленные движения глазных яблок.

2-ая стадия: на ЭЭГ регистрируются «сонные веретена» и К-комплексы; на ЭМГ отмечается снижение амплитуды; на ЭОГ регистрируются редкие медленные движения глазных яблок.

3-я стадия: на ЭЭГ регистрируется дельта-ритм (от 20% до 50% в эпохе анализа); на ЭМГ отмечается низкая амплитуда; на ЭОГ движения глазных яблок отсутствуют.

ФБС: на ЭЭГ регистрируется «пилообразный» тета-ритм, альфа- и бета-волны; на ЭМГ отмечается очень низкая амплитуда и физиологические миоклонии сна; на ЭОГ регистрируются быстрые движения глазных яблок.

Результат анализа ПСГ представляет собой графические изображения в виде гипнограммы – графика динамики стадий сна на протяжении всего времени регистрации, по которому можно было судить об архитектуре сна. При утреннем пробуждении производится измерение артериального давления, после чего испытуемый заполняет небольшую анкету субъективной оценки качества своего сна в лаборатории и общего самочувствия в настоящее время.

Глава 2 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕТИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ У ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ СНА В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

2.1. Патофизиологические механизмы климактерического синдрома

В настоящее время развитые страны мира стоят перед серьезной социальной и медицинской проблемой – инверсией возрастной «пирамиды», что связано с отчетливой тенденцией к увеличению продолжительности жизни. Согласно демографическим данным Всемирной организации здравоохранения, в XXI веке предполагается резкое увеличение числа пожилых людей. В 1990 году средняя ожидаемая продолжительность жизни женщин составляла 74 года, в последующем отмечалось снижение ее до 71,1 года (в 1994 г), и лишь с 1995 года наметилась тенденция к увеличению ее до 73 лет. Если возраст женщины в 75 лет принять за 100%, то продолжительность препубертатного периода составляет 16%, репродуктивного – 44%, пременопаузального – 7%, а постменопаузального – 33%. В 1990 году 467 миллионов женщин находились в периоде постменопаузы. Ежегодно к их числу прибавляется 25 млн., и к 2030 году эта цифра достигнет 1,2 млрд. [Сметник В.П., 2017].

Менопауза представляет собой биопсихосоциальный процесс перехода от репродуктивной фазы до ее полного угасания, при котором женщины испытывают физиологические изменения под влиянием различных этнических, психологических, социальных и культурных факторов [Vanwesenbeeck I. et al., 2001]. Признаками менопаузы являются истощение фолликулярного аппарата яичников, снижение его функциональной активности, изменения в отношениях между уровнями гормонов, снижение уровня эстрогена, ановуляция [Сметник В.П., 2006; Hale G.E. et al., 2013].

В климактерическом периоде выделяют следующие фазы: пременопауза, менопауза, постменопауза. Временные параметры фаз климактерического периода в некоторой степени условны и индивидуальны. Установлены изменения в гипоталамо–гипофизарно–яичниковой системе, характерные для каждой фазы климактерия. Выделение этих фаз более важно для клинической практики. Клинически они проявляются снижением и прекращением способности к зачатию, изменением характера менструальных циклов и “выключением” их.

Переход в состояние менопаузы (*пременопауза*) – это период от начала снижения функции яичников до последней самостоятельной менструации (менопаузы). Пременопауза характеризуется прогрессирующим истощением фолликулярного аппарата яичников и вариабельностью концентрации гормонов в плазме крови, а клиническим отражением измененной функции яичников в пременопаузе являются менструальные циклы, которые могут иметь следующий характер: регулярные циклы, чередование регулярных

циклов с задержками, задержки менструаций от недели до нескольких месяцев, чередование задержек менструаций с метроррагиями. Продолжительность пременопаузы варьирует от 2 лет до 10 лет.

Период перехода к менопаузе плюс 2 года после последней самостоятельной менструации хронологически объединяет *перименопауза*. Выделение периода перименопаузы, с клинической точки зрения, крайне важно, так как именно в этот период еще возможны флюктуации уровней эстрадиола в крови, что клинически может проявляться “предменструальноподобными” ощущениями (нагрубанием молочных желез, тяжестью внизу живота, в пояснице и др.). Возраст перименопаузы колеблется между 45–55 годами.

Менопауза – это последняя самостоятельная менструация в жизни женщины, обусловленная функцией репродуктивной системы. Дата менопаузы устанавливается ретроспективно, а именно после 12 месяцев отсутствия менструации. Каждая женщина имеет индивидуальный возраст наступления менопаузы, который определяется наследственными, биологическими и средовыми факторами. Он варьирует в довольно больших пределах: от 35 до 65 лет, в среднем – от 46 до 55 лет. Следовательно, более трети своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов.

Существенное влияние на время прекращения менструаций и развитие психопатологических симптомов оказывают наследственность, ранние нарушения эндокринно–обменных процессов, курение, прием гормональных контрацептивов, голодание, стрессы, проживание над уровнем моря выше 3500 м. У курильщиц (более 10–15 сигарет в сутки) менопауза наступает на 1–2 года раньше, чем у некурящих женщин. В экспериментах показано, что токсические вещества табачного дыма (гидрокарбоны) разрушают фолликулярный аппарат яичников. У принимавших гормональные контрацептивы менопауза наступает позже, так как блокада овуляции сохраняет фолликулярный аппарат яичников.

Постменопауза длится от менопаузы до почти полного прекращения функции яичников. Эта фаза предшествует наступлению старости и заканчивается в 65–69 лет.

Также выделяют преждевременную менопаузу (прекращение менструации в возрасте 36–39 лет) и раннюю менопаузу (прекращение менструаций в возрасте 40–44 года) [Кулаков В.И. и др., 2009].

Основой для репродуктивного старения женского организма является снижение количества фолликулов в яичниках вследствие их атрезии, процесс которой ускоряется после 37 лет. При этом в фолликулах уменьшается число слоев гранулезы и тека-клеток, что приводит к снижению выработки эстрадиола, прогестерона, тестостерона, ингибинов А и В [O’Neill S. et al., 2014]. Снижение синтеза в гранулезных клетках фолликулов ингибина по механизму обратной связи способствует повышению уровня ФСГ, причем содержание данного гонадотропина начинает повышаться задолго до перименопаузы при базальных уровнях лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола в крови [Welt C. et al., 1999].

Также показано, что снижение концентрации антимюллерова гормона с 60%-ой вероятностью прогнозирует наступление менопаузы в течение 5 лет, и данная связь является более тесной, чем ассоциация измененного уровня ФСГ

и наступления климактерия [Kim C. et al., 2017]. Переход от репродуктивной фазы в менопаузу также ассоциирован с падением уровней в крови тестостерона и сульфат-дегидроэпиандростерона [Spencer J.V. et al., 2007]. Изменения уровня гонадотропинов в гипофизе приводят к изменениям продолжительности менструального цикла и ановуляции, что является единственным клиническим признаком наступления менопаузы [Сметник В.П., 2017].

Дефицит яичниковых гормонов запускает развитие компенсаторно-приспособительных механизмов, ведущая роль в которых принадлежит надпочечникам, начинающим продуцировать повышенное количество андрогенов, переходящих посредством ароматизации в подкожной жировой клетчатке в эстрогены. Показано, что у постменопаузальных женщин основным эстрогенным гормоном, циркулирующим в периферическом кровотоке, является эстрон [Hetemäki N. et al., 2017].

Дефицит половых стероидов сопровождается развитием нейроэндокринных изменений, в частности, изменение функции гипоталамической и лимбической систем и секреции нейрогормонов. Данный механизм заключается в снижении допаминергического и увеличении норадренэргического тонуса, что связано со снижением активности опиодэргической системы [Freedman R.R., 2005].

Нарушение эндокринного равновесия в менопаузе может вызывать приливы, раздражительность, бессонницу, урогенитальные расстройства, а также повышает риск развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, что в свою очередь осложняет физиологическое течение климактерия. Данный симптомокомплекс принято называть климактерическим синдромом (КС) [Тихомиров А.Л., 2003].

При климактерическом синдроме выделяют 3 типа нарушений: – вегетососудистые (гипергидроз, головные боли, приливы, озноб, головокружения, тахикардия, симпатоадреналовые и вагоинсулярные кризы);

– эмоционально-психические (раздражительность, сонливость, тревога, депрессия, снижение настроения, внимания, ухудшение памяти);

- обменно-эндокринные (средневременные (урогенитальные симптомы, изменения кожи и ее придатков) и поздние (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз)) [Прилепская В.Н., 2017].

Согласно проведенным исследованиям, у постменопаузальных женщин встречаемость тех или иных симптомов климактерического синдрома выше, чем в перименопаузе [Yim G. et al., 2015; Ruan X. et al., 2017]. Вегетососудистые нарушения встречаются у 40-80% менопаузальных женщин. Их средняя продолжительность составляет 7,4 года, что повышает риск развития обменно-эндокринных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний [Wang N. et al., 2017; Yihua L. et al., 2017]. Вазомоторные расстройства в климаксе наиболее ярко представлены приливами с частотой около 75% и ночной потливостью, встречающуюся у 67% женщин с климактерическим синдромом [Al-Safi Z.A. et al., 2014; Santoro N. et al., 2015]. Психоэмоциональные расстройства сопровождают течение климактерия у 50-70% женщин [Столярова У.В. и др., 2013]. Более того, наличие гиперпролактинемии способно усугублять проявления климактерического синдрома [Мальцева Л.И. и др., 2007].

В зависимости от наличия психоэмоциональных и вазомоторных расстройств, климактерический синдром может быть легкой, средней или тяжелой степени тяжести. У практически здоровых женщин отмечается легкое и менее продолжительное течение климактерического синдрома, в то время как у пациенток с хроническими соматическими заболеваниями и психосоматическими расстройствами климактерический синдром протекает атипично и более продолжительно, значительно нарушая общее состояние здоровья женщины на длительное время и тем самым, снижая качество жизни [Сметник В.П., 2017], что требует разработки рекомендаций профилактических и лечебных мероприятий для данной когорты населения.

2.2. Физиология и патология сна у женщин в климактерическом периоде

Изменения в работе цикла «сон-бодрствование» могут происходить под действием ряда факторов, в том числе и с нарастанием возраста, связанное, 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 [Carrier J. et al., 1999]. 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 ФМС между циклами сна «стираются», и отмечается слабая тенденция к увеличению этой фазы во второй половине ночи [Maggio M. et al., 2013].

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 [Левин Я.И. и др., 2005]. Данные изменения могут быть обусловлены как дегенеративными процессами в головном мозге при физиологическом старении, так и инволютивными гормонально-метаболическими изменениями при наступлении менопаузы.

Проведенными 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 и, возрастное снижение уровня данного гормона может способствовать увеличению продолжительности засыпания [Manber R. et al., 1999]. 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 [Manber R. et al., 1999; Hollander L. et al., 2001]. Данные характеристики сна «страдают»

при наступлении менопаузы и улучшаются при проведении заместительной гормональной терапии [Мое К.Е. et al., 2001, Saletu-Zyhlarz G. et al., 2003]. Фрагментация сна и увеличение представленности поверхностных стадий может быть следствием недостаточного снижения ночной температуры тела, возникающего при дефиците эстрогенов, являющихся участниками процессов терморегуляции [Freedman R.R. et al., 1996].

Работами зарубежных исследователей также показано, что менопауза ассоциируется с более ранним пиком выработки кортизола во время сна [Мое К.Е. et al., 2001; Prinz P. et al., 2001], который в норме регистрируется в утреннее время после пробуждения [Keefe J.R. et al., 2017]. Наравне с этим, у пожилых людей, имеющих высокий уровень кортизола, отмечается низкая эффективность сна, сокращение длительности II, III и IV стадий сна и большая бета-активность ЭЭГ в течении ФМС [Prinz P.N. et al., 2000].

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%, а в постменопаузе 35 - 60% [Xu Q. et al., 2014]. В ряде исследований показано, что перименопаузальные женщины чаще предъявляют жалобы на нарушение сна, чем женщины в пременопаузе [Baker A. et al., 1997; Kuh D.L. et al., 1997].

Несмотря на то что постменопауза создает независимые риски для развития нарушений сна по сравнению с пременопаузой [Guidozzi F., 2013], исследованиями на женщинах монголоидной расы [Chung K.F. et al., 2006; Cheng M.H. et al., 2008] и латиноамериканках [Blumel J.E. et al., 2012] не выявлено каких-либо различий по частотным характеристикам нарушений сна в зависимости от фазы климактерия. Исследование G.W. Pien с соавт. (2008), в которое были включены женщины европеиды и афроамериканки показало противоположные результаты – больший риск развития сомнологической патологии в пременопаузе [Pien G.W. et al., 2008]. Полученные разнонаправленные результаты могут быть обусловлены этнической принадлежностью. Так, у женщин азиаток отмечается меньшее проявление вазомоторных симптомов по сравнению с европеоидами [Fu S.Y. et al., 2003]. Наиболее частыми нарушениями сна у женщин в климактерическом периоде являются инсомния и СОАС [Eichling P.S. et al., 2005; Ameratunga D. et al., 2012].

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, интрасомнические и постсомнические расстройства:

- *пресомнические расстройства* – это трудности начала сна, при этом наиболее частой жалобой являются трудности засыпания; при длительном течении могут формироваться патологические ритуалы отхода ко сну, а также «боязнь постели» и «страх ненаступления сна». Возникающее желание спать улетучивается, как только больные оказываются в постели, возникают

тягостные мысли и воспоминания, усиливается двигательная активность в стремлении найти удобную позу. Наступающая дремота прерывается малейшим звуком, физиологическими миоклониями. Засыпание затягивается до 120 минут и более. При ПСГ у этих пациентов отмечается значительное удлинение времени засыпания, частые переходы из 1-ой и 2-ой стадий в I-ом цикле сна в бодрствование и обратно. Нередко процесс засыпания больным игнорируется и все время, проведенное в постели, наутро представляется им как сплошное бодрствование. Количественным критерием наличия пре-сомнического расстройства при инсомнии является продолжительность засыпания более 30 минут.

- *интрасомнические расстройства* – это частые ночные пробуждения, после которых пациент долго не может уснуть. Пробуждения обусловлены как внешними (шум), так и внутренними факторами (боли, позывы к мочеиспусканию, вегетативные сдвиги). У больных инсомнией порог пробуждения резко снижен и процесс засыпания затруднен, а после эпизода пробуждения он оказывается еще более осложненным. Снижение порога пробуждения обусловлено недостаточной глубиной сна. ПСГ-коррелятами этих ощущений являются увеличенная представленность поверхностных стадий, частые пробуждения, длительные периоды бодрствования внутри сна, редукция дельта-сна, увеличение двигательной активности. Наиболее часто используемым количественным критерием наличия интрасомнических расстройств является продолжительность времени бодрствования в период сна более 30 минут.

- *постсомнические расстройства* (расстройства, возникающие в ближайший период времени после пробуждения) – это проблема раннего утреннего пробуждения с невозможностью последующего засыпания. Частым триггером такого эпизода является предутренний поход в туалетную комнату. Показано, что проблемой ранние утренние пробуждения становятся тогда, когда их наличие приводит к сокращению общего времени сна менее 6,5 часов.

Также выделяют три типа инсомнии в зависимости от длительности периода нарушения сна – транзиторную или ситуационную (длительность менее 1 недели), острую (длительность менее трех недель) и хроническую (длительность более трех недель) [Полуэктов М.Г., 2016].

Частота инсомнии в популяции составляет 9-15% [Левин Я.И. и др., 2004; Lichstein K.L. et al., 2016] и данная патология чаще выявляется у женщин [Fok M. et al., 2010; Gureje O. et al., 2011; Pedraza S. et al., 2012] и гендерные различия в частоте нарушений сна становятся все более значимыми с возрастом [Camhi S.L. et al., 2000].

Базовая модель патогенеза инсомнии рассматривает три группы факторов, «повинных» в развитии данной патологии — предрасполагающих, провоцирующих и поддерживающих и называется моделью «3-х 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, алкоголь, 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) [Spielman A. et al., 1987; Полуэктов М.Г., 2016].

При наступлении менопаузы причинами инсомнии становятся гормональные и метаболические изменения, являющиеся для женского организма стрессовыми. По данным В. Phillips с соавт. (2005) основным симптомом инсомнии у женщин в постменопаузе (физиологической или хирургической) является затрудненное засыпание [Phillips V. et al., 2005], 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 [Lampio L. et al., 2014].

Достаточно много работ посвящено изучению роли вазомоторных симптомов у менопаузальных женщин в патогенезе инсомнии [Erlík Y., 1981; Woodward S., Freedman R.R., 1994; Kravitz H.M. et al., 2003, 2008, 2011; Zervas I.M. et al., 2009; Polo-Kantola P., 2011; de Zambotti M. et al., 2014; Lampio L. et al., 2014; Voursoura E. et al., 2015]. Показано, что наличие вазомоторных симптомов в постменопаузе в 1,85 раз увеличивает риск ночных пробуждений [Voursoura E. et al., 2015]. Выявлена взаимосвязь между частотой ночных «приливов» и количеством пробуждений во время сна [Erlík Y., 1981; Woods N.F. et al., 2010; de Zambotti M. et al., 2014]. 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 [Lampio L. et al., 2014].

По данным полисомнографического мониторинга у женщин с различным менопаузальным статусом, при выраженных вазомоторных реакциях выявляется уменьшение эффективности сна, изменение его «архитектуры» и более продолжительное время бодрствования в течение ночи [Shaver J., 1988; Woodward S., Freedman R.R., 1994; Polo-Kantola P., 2014], хотя не все исследования это подтверждают [Sharkey K.M. et al., 2003; Young T. et al., 2003; Freedman R. et al., 2004].

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 [Murphy P.J. et al., 2007], с другой стороны, проведенными клиническими исследованиями, подтверждающими положительный эффект заместительной гормональной терапии на процесс поддержания сна, его продолжительность и эффективность [Kravitz H.M. et al., 2008; Joffe H. et al., 2010].

Еще одним фактором, играющим значительную роль в развитии инсомнии у женщин в менопаузе 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) [Smagula S.F. et al., 2016; Zang H. et al., 2016]. 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 [McEwen B.S., 2004; Sassarini D.J., 2016].

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 [Чеботникова Т.В. и др., 2004; McEwen B.S., 2004; Baldwin M.E. et al., 2005]. Показано, что у постменопаузальных женщин депрессия ассоциирована не только с трудностями засыпания и ранними утренними пробуждениями [Vousoura E. et al., 2015], но и ночными пробуждениями [Woods N.F. et al., 2010].

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 удельного веса быстрого сна, увеличение доли быстрого сна в общем времени сна [Голенков А.В., 2016].

Последствия инсомнии могут быть как социальными (увеличение риска дорожно-транспортных происшествий, снижение производительности труда), так и медицинскими [Мадаева И.М. и др., 2012; Вейн А.М. и др., 2004; Vonnet M.H. et al., 2014]. Наличие инсомнии увеличивает риск развития в дальнейшем психических нарушений, алкоголизма и лекарственной зависимости [Голенков А.В. и др., 2011]. В настоящее время получены данные, что, помимо психических нарушений, инсомния взаимосвязана с ожирением [Струева Н.В. и др., 2014], сердечно-сосудистыми заболеваниями [Sofi F. et al., 2014], онкологией [Savard J. et al., 2001], бронхиальной астмой [Sundbom F., 2013], нарушениями углеводного обмена [Liu R. et al., 2011; Xi B. et al., 2014], смертностью [Phillips B. et al., 2005].

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 [De Backer W., 2013]. Пациенты с данным патологическим состоянием требуют пристального внимания в связи с множеством последствий, таких как дневная сонливость [Black J., 2003], сердечно-сосудистые заболевания [Мадаева И.М. и др., 2014; Бузунов Р.В. и др., 2016], метаболический синдром [Литвин А.Ю. и др., 2007; Tasali E. et al., 2008], ночной энурез [Коо Р. et al., 2016], снижение работоспособности [Beebe D.W., 2005], дорожно-транспортные происшествия [Sassani A. et al., 2004]. Более того, проведенными к настоящему времени исследованиями показана коморбидность СОАС с инсомнией [Lavie P., 2007; Beneto A. et al., 2009; Luyster F.S. et al., 2010; Subramanian S. et al., 2011].

Распространенность СОАС варьирует в широких пределах — от 14,7% до 36,5% и зависит от пола и национальности [Yamagishi K. et al., 2010]. Женщины страдают СОАС в 2-8 раз реже, чем мужчины, что обусловлено защитным влиянием на дыхание гормона прогестерона, отложением жира в большей степени в нижних отделах туловища, иной конфигурацией верхних дыхательных путей (большая длина дыхательного тракта, большой объем движений нижней челюсти в дыхательном цикле) [Ye L. et al., 2009; Yamagishi K. et al., 2010].

С наступлением менопаузы риск развития СОАС возрастает [Perez J.A. et al., 2009; Greenblum C.A. et al., 2013; Rodrigues S.M.O. et al., 2014; Shazia J. et al., 2015; Shaver J.L. et al., 2015], по некоторым данным, в 19 раз [Peterson A.G. et al., 2001] и гендерные различия в отношении встречаемости данной патологии «стираются» [Ancoli-Israel S. et al., 1996; Young T. et al., 2002; Umlauf M. et al., 2004].

Возрастание частоты клинических симптомов и тяжести СОАС по мере прогрессирования менопаузы, подтвержденные исследованиями зарубежных авторов, связано, прежде всего, с нарастающим дефицитом половых стероидов в женском организме [Young T. et al., 2003; Eichling P.S. et al., 2005; Joffe H. et al., 2010].

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 [Kapsimalis F. et al., 2002].

Дефицит эстрогенов, влияя на липидный обмен [Derby C.A. et al., 2009], может приводить к развитию ожирения, являющегося одним из важных факторов развития СОАС [Мадаева И.М., 2009; Theorell-Haglow J. et al., 2012; Kim N.H. et al., 2013]. Накопление подкожного жира в области грудной клетки и шеи значительно повышает риск коллапса верхних дыхательных путей [Deegan P.C. et al., 1996]. Распространенность избыточного веса и ожирения возрастает по мере прогрессирования климактерия в связи с изменениями

гормонального фона [Abdulnour J. et al., 2012; Dasgupta S. et al., 2012]. Показано влияние дефицита эстрогенов на распределение жировой ткани с увеличением доли абдоминального жира у постменопаузальных женщин [Davis S.R. et al., 2012; Correa K.M. et al., 2014].

Распространенность СОАС в климактерии при ожирении составляет 47-68% [Correa K.M. et al., 2014; Polesel D.N. et al., 2015]. При проведении полисомнографического мониторинга у таких пациенток выявлено значительное увеличение индекса апноэ/гипопноэ, задержка ФБС, уменьшение продолжительности глубоких стадий сна и снижение его эффективности [Naufel M.F. et al., 2017]. Недавние исследования показали, что вазомоторные симптомы также могут быть факторами риска для развития СОАС даже у женщин с индексом массы тела < 25 [Gao C.C. et al., 2017].

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 значительно уменьшалась [Keefe D.L. et al., 1999; Manber R. et al., 2003; Shahar E. et al., 2003], по другим — разница была незначительна [Polo-Kantola P. et al., 2003], в третьих - не обнаружено существенного влияния на число обструктивных апноэ сна [Cistulli P.A. et al., 1994].

При поиске ассоциации остановок дыхания с фазами сна у женщин с СОАС обнаружено, что в 62% случаев они взаимосвязаны только с ФБС, против 35% женщин, у которых высокий индекс апноэ/гипопноэ был зафиксирован независимо от фазы сна и положения тела [O'Connor C. et al., 2000]. Было показано, что отрицательное давление, которое обычно ведет к активации мышц – дилататоров глотки во время бодрствования приводит к уменьшению их активности во время ФБС, что позволяет предположить несостоятельность защитных глоточных рефлексов в ФБС, способствующее спадению верхних дыхательных путей [Shea S.A. et al., 1999].

В обструкции верхних дыхательных путей существенную роль также играют возрастные изменения их структуры и функционального состояния (увеличивается сопротивление мышц и связок, количество окологлоточной жировой ткани, уменьшается диаметр глотки, снижается глоточный рефлекс) [Eikermann M. et al., 2007; Patil S.P., 2007].

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 проведения физических упражнений. Пациентки фиксированы на своих болевых ощущениях и крайне тяжело переносят их усиление. Длительность заболевания составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. При фибромиалгии отмечается повышенная утомляемость, депрессия, тревожность, когнитивные нарушения, нарушения сна в виде трудностей засыпания и частых ночных пробуждений [Cavalcante A.V. et al., 2006; Blümel J.E. et al., 2012].

Результаты полисомнографического мониторинга указывают на уменьшение представленности глубоких стадий сна, присутствие альфа-ритма на ЭЭГ во время ФМС у пациенток с фибромиалгией [Moldofsky H., 2011]. Ключевую роль в развитии фибромиалгии отводят центральному ноцицептивному нейрпептиду в головном мозге – веществу P, повышение уровня которого вызывает снижение уровня серотонина и дофамина в центральной нервной системе, что ведет к хронизации болевого синдрома и появлению в 80% случаев депрессивной симптоматики [Zubrzycka M. et al., 2000; Wood P.B., 2004; Sommer C. et al., 2008]. Положительные результаты клинических исследований по применению заместительной гормональной терапии у пациенток с фибромиалгией свидетельствуют о важной роли женских половых гормонов в патогенезе данной патологии [Kahn M.F. et al., 2006; Sadreddini S. et al., 2008; Moldofsky H., 2011].

2.3. Хронобиологические аспекты нарушений сна у женщин климактерического периода: роль мелатонина

Большой массив физиологических и метаболических процессов в организме, таких как температура тела, цикл «сон-бодрствование», уровень глюкозы, выработка кортизола, артериальное давление, частота сердечных сокращений, окислительный стресс управляются циркадной системой [Hastings M.H. et al., 2008; Feng D. et al., 2012; Sahar S. et al., 2012; Serón-Ferré M. et al., 2013; Kalsbeek A. et al., 2014; Chen L. et al., 2015], состоящей из «центральных часов», локализованных в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯ) и ряда периферических осцилляторов, таких как печень, легкие, надпочечники, фибробластные клетки и другие ткани, которые ежедневно синхронизируются с помощью нервных или гуморальных сигналов [Eckel-Mahan K. et al., 2013].

При нарушении работы биологических часов разобщаются связи либо между местными осцилляторами в разных тканях, либо между центральным осциллятором и остальным организмом, что лежит в основе дальнейшего сбоя нейроэндокринных ритмов и поведения [Ковальзон В.М. и др., 2013].

В настоящее время показано, что какие-либо изменения в работе циркадной системы повышают риск развития таких патологических состояний, как нарушения сна [Pandi-Perumal S.R. et al., 2007; Morris C.J. et al., 2012; Potter G.D.M. et al., 2016; Phillips A.J.K. et al., 2017; Xie Z. et al., 2017], аффективные расстройства [Rajaratnam S.M.W. et al., 2013; Mondin T.C. et al., 2017], диабет [Mayor S., 2014; Qian J. et al., 2016], онкология [Fu L. et al., 2013; Huisman S.A. et al., 2015], преэклампсия [Ditisheim A. J. et al., 2013], ожирение [Saderi N. et al., 2013; Pagano E.S. et al., 2017], сердечно-сосудистые заболевания [Takeda N. et al., 2015], репродуктивные нарушения [Gamble K.L. et al., 2013; Zhang W.X. et al., 2016].

Одним из элементов циркадного механизма является вырабатываемый эпифизом гормон мелатонин [Von Gall C. et al., 2005]. В то же время в литературе встречаются данные по исследованию мелатонина после пиналэктомии у пациентов репродуктивного возраста, когда уровень гормона в вечернее время снижался, а цикл «сон-бодрствование» сохранялся [Slawik

Н. et al., 2016]. В настоящее время установлено, что эпифиз не является единственным органом, способным синтезировать мелатонин. Клетки, продуцирующие данный гормон, обнаружены в сетчатке глаза, желудочно-кишечном тракте, костном мозге, дыхательных путях, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте и т.д. [Асуña-Castroviejo D. et al., 2014]. Кроме того, доказан синтез мелатонина в тучных клетках, естественных клетках-киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах [Carrillo-Vico A. et al., 2005].

Ритм секреции мелатонина носит четко выраженный циркадный характер. Известно, что у здоровых людей уровень мелатонина начинает повышаться в вечернее время, совпадая с уменьшением уровня освещенности и достигая максимума в середине ночи (02.00-03.00ч.), прогрессивно уменьшаясь к утру [Анисимов В.Н. и др., 2008; Bartlett D.J. et al., 2013]. При этом эпифиз выступает в качестве универсального посредника световой информации, проходящей по нейронам СХЯ через ствол верхней грудной части спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного ганглия.

Синтез мелатонина осуществляется из триптофана, который поступает в пинеалоциты из сосудистого русла и через 5-гидрокситриптофан превращается в серотонин. В течение темной фазы суток электрические сигналы, приходящие от СХЯ, вызывают увеличение синтеза и высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, который в свою очередь активирует в пинеалоцитах ферменты арилалкиламин-N-ацетилтрансферазу и гидроксиндол-O-метилтрансферазу, участвующие в превращении мелатонина из серотонина [Комаров Ф.И. и др., 2004]. Содержание мелатонина в плазме крови человека ночью в 2-4 раза выше, чем днем; примерно 60-70% мелатонина выводится с мочой и слюной ночью в период между 23.00- 07.00 ч. [Левин Я.И., 2007].

Во многих работах отмечено уменьшение ночного пика концентрации мелатонина с возрастом [Okatani Y. et al., 2000; Touisou Y., 2001; Zhao Z.Y. et al., 2002; Magri F. et al., 2004; Коркушко О.В. и др., 2007; Toffol E. et al., 2014], свидетельствующее о снижении мелатонинобразующей функции эпифиза, что является следствием функциональных изменений в шишковидной железе и других звеньях циркадианной системы организма в процессе физиологического старения [Иванов С.В., 2007]. Однако, есть единичные исследования, не подтверждающие эти представления [Zeitler J.M. et al., 1999].

При поиске гендерных различий содержания мелатонина у людей в возрасте от 60 лет и старше выявлен более низкий его уровень у женщин [Obayashi K. et al., 2015], хотя в репродуктивном возрасте отмечены противоположные результаты [Cain S.W. et al., 2010]. Возрастное снижение секреции мелатонина в женском организме сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и о прогрессивном угасании фертильной функции женщины [Tamura H. et al., 2014]. Результаты исследования, проведенного Л.И. Мальцевой с соавт. (2011) показали снижение уровня мелатонина у подавляющего большинства женщин в менопаузе, степень которого зависела от тяжести климактерического синдрома. Однако, исследователями установлено, что изменения секреции мелатонина в перименопаузальный период носят неоднозначный

характер – у 13% обследуемых женщин имел место высокий уровень мелатонина при повышенных концентрациях пролактина в крови [Мальцева Л.И. и др., 2007]. Влияние пролактина на уровень мелатонина было подтверждено работами зарубежных исследователей [Okatani Y. et al., 1993; Rohr U.D. et al., 2002].

Е. Toffol с соавт. (2014) в своем исследовании о влиянии мелатонина на настроение, сон, вазомоторные симптомы и качество жизни у женщин в зависимости от фазы менопаузы показали, что женщины в постменопаузе имеют более низкие концентрации мелатонина в сыворотке в ночное время, чем женщины с перименопаузой. Продолжительность секреции мелатонина при этом короче в постменопаузе, тогда как время пика мелатонина не отличается [Toffol E. et al., 2014]. Результаты другого исследования показали, что ночная секреция мелатонина у женщин в возрасте от 17 до 45 лет снижается постепенно и имеет резкий скачок в возрастной период от 46 до 50 лет. В постменопаузе обнаружено резкое, возрастзависимое снижение ночной секреции мелатонина в течение 15 лет после наступления менопаузы [Okatani Y. et al., 2000]. Е. Waleca-Kapic с соавт. (2015) не только подтвердили снижение уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче у женщин в постменопаузе, но и обнаружили отрицательную корреляцию между его экскрецией и индексом массы тела, что подтверждает влияние мелатонина на метаболизм [Waleca-Kapic E. et al., 2015].

Предполагается, что возрастная динамика мелатонина может носить адаптивный характер – по мере ослабления выброса гормонов гипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желез, потребность в их периодическом ночном торможении снижается и может вовсе исчезнуть [Ковальзон В.М., 2004].

Интересными представляются данные о расовых различиях содержания мелатонина. Исследований в этой области немного и полученные результаты свидетельствуют о более низких уровнях гормона у представителей азиатской расы по сравнению с европеоидами [Wetterberg L. et al., 1979; 1986; Higuchi S. et al., 2007], что может быть обусловлено как этническими особенностями, так и более темным пигментом глаз у азиатов [Higuchi S. et al., 2007].

К настоящему времени получены данные, подтверждающие взаимосвязь между уровнем мелатонина и циклом «сон-бодрствование». Так, в ряде работ показано, что вечерняя сонливость и наступление сна обычно происходит через 2 часа после начала образования эндогенного мелатонина [Cajochen C. et al., 2003; Zhdanova I.V. et al., 2003; Bartlett D.J. et al., 2013]. По мнению ряда авторов, роль мелатонина состоит скорее в открытии так называемых «ворот сна», в создании «предрасположенности ко сну», в торможении механизмов бодрствования, чем в прямом воздействии на сомногенные структуры. Открытию «ворот сна» предшествует период повышенной активации человека – «запретный период» для сна, резко сменяющийся «открытием ворот». Имеются некоторые свидетельства в пользу предположения о том, что эта «запретная временная зона» сна представляет собой пик ежедневного цикла бодрствования, поскольку сочетается с суточным пиком температуры тела. Начало ежевечернего увеличения секреции мелатонина у человека приходится обычно на середину «запретного периода», и по достижении определенной

его концентрации в крови, соответствующей примерно половине максимального «ночного» уровня, происходит резкий подъем «давления сна», способствующий переходу от бодрствования ко сну [Lavie P. et al., 1997].

Десинхронизация между секрецией мелатонина эпифизом и периодом сна у человека может возникнуть в результате действия следующих факторов: полной слепоты, в случае которой обычно отмечается «свободно текущий» ритм секреции мелатонина с периодом, превышающим 24 часа; удаления или функционального разрушения эпифиза, приводящего к прекращению продукции мелатонина; изменение светового режима при трансмеридианных перелетах или сменной работе, в результате чего сон нарушается и количественно, и качественно [Ковальзон В.М. и др., 2004].

В литературе встречаются немногочисленные работы по сравнению уровня мелатонина в определенные часы между представителями разных хронотипов. Так, в исследовании М. Gibertini с соавт. (1999), где забор крови осуществляли каждый час с 00.00ч. до 07.00ч. не было выявлено каких-либо различий по содержанию данного гормона. А.Л. Morera-Fumero с соавт. (2013) в своем исследовании по сравнению уровня мелатонина сыворотки крови в трех временных точках (9.00ч., 12.00ч. и 00.00ч.) в зависимости от хронотипа показали достоверное увеличение уровня гормона почти в 2 раза у представителей хронотипа «сова» в 9.00ч., в связи с чем исследователями было предложено рассматривать утренний мелатонин в качестве биологического маркера определения хронотипа человека.

О.П. Заводнов с соавт. (2012) выявили особенности мелатонинового обмена в зависимости от хронофизиологического типа женщин в пременопаузе. При этом у женщин с хронотипом «жаворонки» зарегистрированы наиболее высокие показатели мелатонина сульфата в суточной моче по сравнению с «совами» [Заводнов О.П. и др., 2012].

В исследовании Н.Ж. Burgess с соавт. (2008) было продемонстрировано, что чем раньше испытуемый начинает бодрствовать, тем раньше начинает секретироваться мелатонин. При исследовании циркадного ритма мелатонина у пациентов с синдромом отсроченного наступления фазы сна – расстройства суточных ритмов, при котором наступление нормального паттерна сна отсрочено на 2 и более часа по сравнению с большинством людей и характерно для хронотипа «сова» – показано смещение пика секреции гормона на 3-5ч. по сравнению с контролем [Shibui K. et al., 1999; Rahman S.A. et al., 2009; Micic G. et al., 2015].

Проведенными к настоящему времени исследованиями показано, что люди, страдающие инсомническими расстройствами, имеют более низкий уровень мелатонина [Haimov N. et al., 1995; Leger D. et al., 2004; Braam W. et al., 2008; Pandi-Perumal S. R. et al., 2008; Meliska C.J. et al., 2011; Xie Z. et al., 2017]. Более того, при инсомнии меняется не только уровень мелатонина, но и смещается пик секреции данного гормона, что было продемонстрировано в работе по изучению ассоциации мелатонина, менопаузальной депрессии и времени сна [Parry V. et al., 2008].

Несомненное влияние гормона на цикл «сон-бодрствование» подтверждается и проведенными клиническими испытаниями, демонстрирующими эффективность применения экзогенного мелатонина в лечении инсомнических

расстройств в разных когортах больных [Scheer F.A. et al., 2012; Shechter A. et al., 2012; Bartlett D.J. et al., 2013; Holvoet E. et al., 2013; Goldman S.E. et al., 2014; Ковров Г.В. и др., 2016; Мадаева И.М. и др., 2017]. Экзогенный мелатонин действует аналогично эндогенному, воздействуя на MT1 и MT2 рецепторы, расположенные в СХЯ, гипоталамусе, гиппокампе, коре больших полушарий, мозжечке, сетчатке глаза и других тканях. Взаимодействие мелатонина с данным типом рецепторов приводит к активации различных сигнальных систем клетки и синтезу вторичных посредников – циклического аденозинмонофосфата, изменению концентрации ионов кальция. Связываясь с цитозольным кальмодулином, гормон может непосредственно влиять на кальциевые сигналы путем взаимодействия с ферментами, такими как аденилатциклаза и фосфодиэстераза, а также со структурными белками [Анисимов В.Н., 2004; Каладзе Н.Н. и др., 2010]. Экспериментальными исследованиями показано, что нокаутирование MT1 рецептора у мышей увеличивает длительность медленного сна, в то время как нокаутирование MT2 рецептора его сокращает, т.о. в процессе сна рецепторами выполняются противоположные роли [Ochoa-Sanchez R. et al., 2011; Comai S. et al., 2013].

Учитывая многообразные биологические функции мелатонина (биоритмологическая, иммуномодулирующая, антиоксидантная, антистрессорная, терморегуляция, индукция сна, регуляция полового развития) [Tordjman S. et al., 2017], нарушение его продукции как количественно, так и ее ритма является пусковым механизмом, приводящим на начальных этапах к десинхронозу, а затем к возникновению органической патологии [Комаров Ф.И. и др., 2004; Grant S. G. et al., 2009; Videnovic A. et al., 2014; Kozak H.H. et al., 2016; Зуев В.А. и др., 2017]. Рассматривая климактерический синдром как реализацию дезадаптации организма женщины в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма, изучение роли мелатонина как адаптогена женской репродуктивной системы в настоящее время представляется чрезвычайно важным.

2.4. Роль циркадных генов в развитии сомнологической патологии

О существовании генетического механизма циркадных ритмов стало известно в 60-70-х гг. XX века, благодаря исследованиям американских ученых, изучающих мутантные линии дрозофил с отличающимися циркадными ритмами [Копорка R.J., Benzer S., 1971]. Циркадные гены, управляющие значительным рядом метаболических и физиологических функций в организме, в т.ч. и циклом «сон-бодрствование» расположены как в мозге, так и в ряде периферических тканей [Mendoza J., 2017; Tarquini R. et al., 2017]. В настоящее время выделяют три основные группы циркадных генов:

- гены первой группы кодируют позитивные транскрипционные факторы, содержащие PAS-домены для димеризации белков и мотив bH-L-H. У млекопитающих к позитивным транскрипционным факторам относятся CLOCK (*circadian locomoter output cycles protein kaput*) и BMAL1 (*brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1*) — белки,

индуцирующие экспрессию генов *Period* и *Cryptochrome*. Действующий на промотор управляемых генов, транс-активационный димер фактора состоит из двух участников — CLOCK или NPAS2 (*neuronal PAS domain protein 2*) (он же MOP4) и BMAL1 (он же ARNTL1 (*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1*) и MOP3) или BMAL2 (он же ARNTL2 и MOP9), однако наиболее частой комбинацией является CLOCK и BMAL1. Известно, что экспрессия белка CLOCK и его мРНК происходит в СХЯ гипоталамуса постоянно, а пик экспрессии мРНК BMAL1 приходится на середину ночи.

- гены второй группы кодируют факторы отрицательной обратной связи с колеблющейся экспрессией. К данной группе относятся 2 гена *Cryptochrome* (*Cry*) и 3 гена *Period* (*Per*);

- гены третьей группы кодируют протеинкиназы CK1E (*casein kinase 1, epsilon*) и CK1D (*casein kinase 1, delta*), регулирующие содержание PER1 и PER2 в цитоплазме посредством его фосфорилирования. Более того, CK1E способен фосфорилировать CRY1, CRY2 и BMAL1 [Takahashi J.S., 2016].

Регуляция циркадных ритмов происходит благодаря сложному взаимодействию многих участников посредством двух транскрипционных петель — «основной» и «вспомогательной». В «основной петле» гетеродимер CLOCK:BMAL1, связываясь с последовательностью E-box генов-мишеней активирует транскрипцию генов *Cry* и *Per*, в результате чего происходит постепенное накопление CRY и PER в цитоплазме [Von Schantz M. et al., 2008]. Пик экспрессии мРНК как *Cry*, так и *Per* приходится на середину или вторую половину дня вне зависимости от активности организма. При достижении критического уровня белка PER в цитоплазме к концу дня, происходит его димеризация с CRY и транслокация в ядро, где гетеродимеры ингибируют эффект позитивных транскрипционных факторов [Mrosovsky N. et al., 2001]. Накопление в ядре белков CRY и PER не происходит благодаря посттранскрипционным и посттрансляционным модификациям [Takahashi J.S., 2008].

Во «вспомогательной петле» гетеродимер CLOCK:BMAL1 связывается с E-box промоторов генов *Rev-erba* и *Rora*, продукты которых независимо перемещаются в ядро, где конкурируют за связывание с RORE-последовательностью в промоторной области *Bmall*. В случае связывания с данной последовательностью RORA, происходит активация гена *Bmall*, если же связывается REV-ERBa, то транскрипция гена подавляется [Duez H. et al., 2008].

Помимо основных часовых компонентов, существуют и дополнительные, такие как белки WDR5, DBT, E4bp4, NONO, HLF, TEF, гены *Timeless*, *Dec1*, *Dec2* и их продукты, чьи роли в настоящее время выясняются [Takahashi J.S., 2008].

В настоящее время показано, что в регуляцию циркадных ритмов включены процессы ремоделирования хроматина [Etchegaray J.P. et al., 2003]. Управление доступом транскрипционных факторов к ДНК происходит за счет изменения стабильности и степени конденсации взаимодействий гистонов с ДНК и межгистоновых взаимодействий вследствие модификации гистонов [Martino T.A. et al., 2009]. Таким образом, циркадные ритмы управляются сложной системой взаимодействия многих участников, и нарушение регуляции может играть патогенетическую роль в развитии патологических состояний.

В последнее время выявлены ассоциации заболеваний с некоторыми полиморфными маркерами циркадных генов. Известно, что сезонные аффективные расстройства связаны с полиморфизмами генов *Bmal1*, *Npas2* и *Per2* [Partonen T. et al., 2007]; биполярные расстройства – *Clock* [Benedetti F. et al., 2008; Lee K.Y. et al., 2010], *Bmal1* и *Per3* [Neivergelt C.M. et al., 2006]; депрессия – *Per3* [Artioli P., 2007]; сахарный диабет 2 типа – *Bmal1* [Woon P.Y. et al., 2007], артериальная гипертензия – *Bmal1* [Woon P.Y. et al., 2007], *Npas2* [Englund A. et al., 2009] и *Clock* [Курбатова И.В., 2013]; ожирение – *Clock* [Galbete C. et al., 2012]; онкология – *Clock* [Karantanos T. et al., 2013], *Npas2* [Zhu Y. et al., 2007] и *Cry2* [Chu L.W. et al., 2008].

Наибольшее количество работ по ассоциациям полиморфизмов циркадных генов и патологий посвящено изучению однонуклеотидной замены в 3'-нетранслируемой области гена *Clock* (*3111T/C*), в связи с чем, получены данные и об отсутствии связи данного полиморфизма с психическими расстройствами в австрийской [Bailer U. et al., 2005], североамериканской [Desan P. et al., 2000], румынской [Voinescu B. et al., 2009], греческой [Antupa N. et al., 2012], корейской [Paik J.W. et al., 2007] и смешанной европейской [Jonasson C. et al., 2003] популяциях, а также с кластерной головной болью и ожирением у итальянцев [Monteleone P. et al., 2008].

Данные результаты свидетельствуют о влиянии этнического фактора на ассоциации полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* с тем или иным заболеванием. Это подтверждают и результаты исследований по изучению связи данного полиморфного маркера с хронотипом человека. Так, у американцев европеоидной расы [Katzenberg D. et al., 1998], представителей североамериканской [Friedman L. et al., 2009] и японской [Mishima K. et al., 2005] популяций выявлена взаимосвязь минорного *3111C* аллеля с вечерней активностью, в то время, как исследованиями в британской [Robilliard D.L. et al., 2002] и бразильской [Pedrazzoli M. et al., 2007] популяциях эти данные не подтверждены. Наравне с этим, в итальянской популяции выявлена взаимосвязь полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* с инсомнией [Serretti A. et al., 2003; Benedetti F. et al., 2007].

Ассоциация хронотипа с мутациями в циркадных генах выявлена и в отношении генов *Per*. Обнаружено, что полиморфные маркеры *2434T/C* гена *Per1* и *5/5* гена *Per3* ассоциированы с утренней активностью, а полиморфизм *4/4* гена *Per3* – с вечерней [Archer S.N. et al., 2003; Carpen J.D. et al., 2006; Dijk D.J. et al., 2010], в то время как полиморфизм *2548G* гена *Per1* не влияет на хронотип [Katzenberg D. et al., 1999]. Более того, выявлено, что для индивидуумов с гомозиготами по длинному аллелю *5/5Per3* характерны укороченный латентный период сна, увеличение доли фазы парадоксального сна, более выраженная медленноволновая активность ЭЭГ в медленноволновом сне и альфа- и тета-активность в ЭЭГ бодрствования. В условиях депривации сна они испытывают больший дефицит в когнитивной функции в утренние часы по сравнению с гомозиготами по *4/4 Per3* [Viola A.U. et al., 2008]. Также показано, что мутация в гене *Per2* (*S662G*) связана с семейным синдромом раннего наступления фазы сна, характерным признаком которого является раннее утреннее пробуждение, что типично для хронотипа «жаворонок» [Toh et al., 2001].

Нарушение привычных биологических ритмов, в т.ч. депривация сна и работа в ночную смену может быть связана с изменениями экспрессии циркадных генов, что было продемонстрировано для генов *Clock*, *Bmal1*, *Per2* и *Per3* [James F.O. et al., 2007; Ciarleglio C.M. et al., 2008; Groeger J.A. et al., 2008; Arendt J., 2010; Goel N. et al., 2014].

Таким образом, в настоящее время циркадные гены рассматриваются как гены-кандидаты, участвующие в развитии различных патологических процессов, в том числе нарушений сна. Однако, механизмы, через которые варианты этих генов оказывают влияние на формирование патологий, не известны, что требует дальнейшего изучения этих вопросов.

2.5. Менопауза – фактор риска развития окислительного стресса

Климактерий представляет собой один из критических периодов в жизни женщины, когда в результате гормональных сдвигов в организме имеют место адаптационные процессы, важнейшими из которых на метаболическом уровне являются процессы свободнорадикального окисления.

В настоящее время известно, что перекисное окисление липидов (ПОЛ) участвует во многих процессах, таких как перенос электронов флавиновыми элементами, обновление состава липидов биомембран, окислительное фосфорилирование в митохондриях, проведение нервного импульса и др. Активация ПОЛ является физиологической реакцией, принимающей участие в механизмах неспецифической адаптации организма, а его продукты могут выступать в роли «первичного медиатора стресса» [Флоренсов В.В. и др., 2005; Меньщикова Е.Б. и др., 2017].

К настоящему времени получены данные, демонстрирующие этноспецифичность липоперекисных процессов как у здоровых людей [Колесникова Л.И. и др., 2010, 2012; Lammertyn L. et al., 2015], так и при различных патологических состояниях [Колесникова Л.И. и др., 2011; Kolesnikova L.I. et al., 2012; Morris A.A. et al., 2012; Mokhaneli M.C. et al., 2016], вследствие чего учет этнического фактора необходим для понимания патогенетических механизмов развития патологических процессов с последующей разработкой дифференцированных оздоровительных программ и лечебных мероприятий для представителей различных народностей.

В связи с развивающейся гипоестрогенией при прогрессировании менопаузы, данный возрастной период рассматривается как фактор риска развития окислительного стресса [Sanchez-Rodriguez M.A. et al., 2012, Mendoza C.C. et al., 2013], являющегося результатом дисбаланса между продукцией оксидантов и активностью антиоксидантной защиты. В свою очередь, окислительный стресс представляет опасность для окружающих тканей и может играть важную роль в развитии и поддержании воспалительных и деструктивных процессов [Negre-Salvayre A. et al., 2010], усиливая тяжесть проявления климактерического синдрома [Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О., 2010].

Развитие окислительного стресса при старении связывают с нарушением регуляторного механизма, контролирующего уровень свободных радикалов

в клетках в результате дисрегуляции окислительно-восстановительного баланса, причина которой до сих пор не представляется ясной. Инактивация свободных радикалов в организме происходит ферментативными и неферментативными компонентами системы антиоксидантной защиты, главная задача которых состоит в предотвращении и ограничении развития патологических состояний, вызываемых окислительными повреждениями структур организма [Меньщикова Е.Б. и др., 2017].

Нарушение работы системы АОЗ у женщин в менопаузе связывают с дефицитом половых стероидов и дискутируется вопрос о том, какую роль выполняют эстрогены в женском организме при старении.

Некоторыми работами показана их прооксидантная роль [Okoh V. et al., 2011; Bellanti F. et al., 2013] и высказано предположение, что у женщин репродуктивного возраста эстрогены оказывают влияние на NO-синтазу, продуктом действия которой является оксид азота, в то время как у менопаузальных женщин этим продуктом является супероксид, в связи с возрастным недостатком предшественника оксида азота – L-аргинина [White R.E. et al., 2010].

Наравне с этим, получены результаты, демонстрирующие выраженную антиоксидантную активность эстрогенов, которая может превосходить таковую у витаминов E и C до 2,5 раз, причем антиоксидантные свойства выявлены у эстрадиола и эстриола [Bednarek-Tupikowska G., 2002; Reyes M.R. et al., 2006; Borrás C. et al., 2010]. Об антиоксидантных свойствах эстрогенов свидетельствуют данные, полученные в исследованиях, проведенных на женщинах постменопаузального возраста, когда длительное применение заместительной терапии эстрогенами привело к восстановлению антиоксидантной активности [Bednarek-Tupikowska G. et al., 2006; Darabi M. et al., 2010; Gokkusu C. et al., 2010]. Предполагаются два механизма антиоксидантного действия эстрогенов. Первый обусловлен гидроксифенольной структурой их молекул. Благодаря способности отдавать атом водорода от фенольной гидроксильной группы пероксирадикалам липидов эстрадиол способен прерывать цепь реакций на фосфолипидах клеточной мембраны. Другой механизм антиоксидантного действия связан со способностью эстрадиола стимулировать клеточные антиоксидантные ферменты [Massafra C. et al., 2000; Bednarek-Tupikowska G., 2002].

Проведенными к настоящему времени исследованиями не получено однозначных данных по активности ферментативных антиоксидантов — каталазы и супероксиддисмутазы у женщин в менопаузе [Bednarek-Tupikowska G. et al., 2001, 2006; Signorelli S.S. et al., 2001; Arora K.S. et al., 2009; Ogunro P.S. et al., 2014; Ansar S. et al., 2015; Taleb-Belkadi O. et al., 2016; Singh S. et al., 2016], однако, обнаружено, что развитие окислительного стресса у женщин с климактерическим синдромом ассоциируется с носительством гомозиготных генотипов *T/T* гена каталазы (*CAT*) и *Val/Val* гена *Ala(-9)Val* гена супероксиддисмутазы *SOD2* [Суншева А.А., 2008].

Результаты большинства исследований, посвященных изучению активности глутатионпероксидазы, сродство которой к H_2O_2 выше, чем у каталазы, свидетельствуют о тенденции к снижению ее активности по мере прогрессирования менопаузы [Krstevska M. et al., 2001; Signorelli S.S. et al., 2001; Bednarek-Tupikowska G. et al., 2006; Arora K.S. et al., 2009; Ogunro P.S.

et al., 2014; Ansar S. et al., 2015], хотя есть данные, демонстрирующие отсутствие различий активности фермента при переходе от репродуктивной фазы к климактерию [Manafa P.O. et al., 2015] и даже повышение его активности в постменопаузе [Ha E.-J. et al., 2009].

В последнее время в качестве маркера окислительного стресса предложено рассматривать повышение уровня в сыворотке крови γ -глутамилтрансферазы, фермента, участвующего в переносе γ -глутамилового остатка с γ -глутамилового пептида на аминокислоту, воду или другой пептид и участвующего в образовании глутатиона [Turgut O. et al., 2006; Lee D.S. et al., 2007]. При переходе от перименопаузы к постменопаузе, наравне с повышением активности данного фермента, было обнаружено снижение содержания глутатиона при повышенном уровне конечного продукта липопероксидации – МДА [Abdul-Rasheed O.F. et al., 2010]. В другом исследовании, включающим пре-, пери- и постменопаузальных женщин, с увеличением возраста была обнаружена тенденция к повышению активности γ -глутамилтрансферазы и содержания активных метаболитов кислорода, но без статистической значимости. Более того, значимая положительная корреляция между данными показателями выявлена только у пременопаузальных женщин, на основании чего предположено, что женщины данной возрастной группы имеют большую восприимчивость к развитию окислительного стресса по сравнению с постменопаузальными [Chen J-T. et al., 2016]. В пользу этого свидетельствуют и результаты исследования V.J. Victorino с соавт. (2013), где у постменопаузальных женщин в сравнении с женщинами репродуктивного возраста показан более высокий уровень общего антиоксидантного статуса и более низкие уровни продуктов липопероксидации при равных значениях МДА, нитритов и продуктов окисления белков.

В противовес этим результатам данные большинства исследований демонстрируют возрастное существенное снижение уровня глутатиона – одного из наиболее «представительных» тиоловых соединений, поддерживающего окислительно-восстановительный гомеостаз в клетках и тканях посредством его участия в работе ферментативных антиоксидантов; путем прямого взаимодействия с супероксидными радикалами, конкурируя с СОД; спонтанно взаимодействуя с разными пероксидами и свободными радикалами органических соединений, образующихся при действии активных форм кислорода [Bednarek-Tupikowska G. et al., 2006; Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009; Abdul-Rasheed O.F. et al., 2010; Ogunro P.S. et al., 2014].

Свидетельством развития окислительного стресса с возрастом являются и результаты исследований, в которых показан высокий уровень МДА в сыворотке крови менопаузальных женщин [Signorelli S.S. et al., 2001; Abdul-Rasheed O.F. et al., 2010; Ogunro P.S. et al., 2014; Taleb-Belkadi O. et al., 2016], а также данные экспериментальных работ, в которых в т.ч. продемонстрирована устойчивость к его развитию у долгоживущих млекопитающих [Muller F.L. et al., 2007; Hayakawa N. et al., 2008].

Помимо снижения активности ферментативного звена и системы глутатиона, на развитие окислительного стресса оказывают влияние и такие молекулярные антиоксиданты, как α -токоферол, ретинол, аскорбат, коэнзим Q10 [Меньшикова Е.Б. и др., 2017].

А-токоферол и ретинол являются эффективными «тушителями» свободных радикалов, в т.ч. синглетного кислорода. Более того, ретинол усиливает антиоксидантное действие α -токоферола, окисляясь, расходуется в процессах на его восстановление. Аскорбат, вследствие водорастворимости, участвует как в интра-, так и в экстрацеллюлярных процессах, взаимодействуя с активными формами кислорода, восстанавливая витамин Е и глутатион [Казимирко В.К. и др., 2004; Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. Показано, что α -токоферол и аскорбат влияют на различные звенья репродуктивной системы и их недостаток обладает патогенетической значимостью в развитии нарушений и угасания репродуктивной функции женщины [Сутурина Л.В. и др., 2001; Корнакова Н.В. и др., 2007; Колесникова Л.И. и др., 2008, 2010; 2011; Agarwal A. et al., 2012; Kolesnikova L.I. et al., 2017].

При исследовании возрастных аспектов содержания α -токоферола у женщин однозначных результатов не получено. Одними работами показан дефицит данного антиоксиданта в менопаузе [Vural P. et al., 2005; Ziaei S. et al., 2007], в т.ч. ассоциированный с остеопорозом [Mata-Granados J.M. et al., 2013]; в других работах отмечается повышение его уровня [Palan P.R. et al., 2005; Wiacek M. et al., 2012]; в третьих – различий между фазами менопаузы не обнаружено [Arora K.S. et al., 2009; Manafa P.O. et al., 2015]. Нет однозначных данных и о содержании ретинола в крови менопаузальных женщин [Feskanich D. et al., 2002; Palan P.R. et al., 2005; Dennehy C. et al., 2010; Chupeerach C. et al., 2011; Wiacek M. et al., 2012]. Некоторые исследования показали связь между низким уровнем ретинола в плазме и различными патологиями, такими как рак молочной железы [Formelli F. et al., 2009], инсульт [Yochum L.A. et al., 2000] у женщин в постменопаузе. Другие наблюдательные испытания показали, что избыточный ретинол может увеличить риск переломов [Jackson H.A. et al., 2005; Caire-Juvera G. et al., 2009] и остеопороза [Maggio D. et al., 2006].

Результаты сравнительного исследования содержания аскорбата у женщин в климактерии демонстрируют его дефицит в постменопаузальном периоде [Oner P. et al., 1997; Vural P. et al., 2005; Arora K.S., 2009; Wiacek M. et al., 2012; Ansar S. et al., 2015]. В настоящее время аскорбиновая кислота является перспективной в плане терапии возрастных патологий, однако вопрос применения высоких доз витамина С остается спорным из-за возможных его прооксидантных свойств [Carr A.C. et al., 2000].

При сравнительном исследовании влияния витаминов Е и С на процессы липопероксидации у постменопаузальных женщин с диабетом показано, что витамин Е является более эффективным в борьбе с окислительным стрессом [Day R. et al., 2012]. Интересным представляются данные по содержанию липофильного антиоксиданта коэнзима Q10 – у постменопаузальных женщин его уровень выше, чем в пременопаузе, а при применении заместительной гормональной терапии концентрация его в крови снижается [Palan P.R. et al., 2005]. Более того, исследованием W. Chai с соавт. (2010) показана ассоциация повышенного уровня коэнзима Q10 и наличия рака молочной железы у постменопаузальных женщин.

Вследствие функциональных изменений в шишковидной железе в процессе физиологического старения отмечается снижение уровня гормона ме-

латонина, обладающего более выраженными антиоксидантными свойствами, чем у витамина Е и глутатиона [Anisimov V.N. et al., 2006; Tan D.X. et al., 2007; Tamura H. et al., 2013]. Антиоксидантный эффект мелатонина реализуется как путем прямого действия на свободные радикалы, так и через активацию антиоксидантных ферментов, таких как СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа [Rodriguez C. et al., 2004]. Показано, что уровень мелатонина коррелирует со степенью тяжести климактерического синдрома [Мальцева Л.И., Гафарова Е.А., 2011].

Интересным представляется заключение В.К. Кольтовера (2000), постулирующее, что в органах и тканях, не затронутых возрастной патологией, активность ферментативных и неферментативных компонентов системы АОЗ при старении снижается, что может отражать возрастное уменьшение интенсивности окислительного метаболизма. В случае наличия какой-либо патологии, активность компонентов системы АОЗ не меняется либо несколько повышается с возрастом, что свидетельствует об интенсификации свободнорадикальных процессов в соответствующих органах и тканях [Кольтовер В.К., 2000].

Результаты исследования S.S. Signorelli с соавт. (2001) указывают на связь времени с момента наступления менопаузы и окислительного стресса — чем больше времени прошло, тем более выражен последний. Исследователи из Нижнего Новгорода провели анализ данных относительно процессов свободнорадикального окисления у женщин в динамике климактерия, в результате чего сделали вывод — наличие признаков окислительного стресса в перименопаузе свидетельствует о повышенном риске развития климактерического синдрома в постменопаузе [Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О., 2010]. Данный факт может расцениваться как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома и требует своевременного назначения терапии препаратами с антиоксидантной активностью.

Глава 3 НАРУШЕНИЯ СНА В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ: ЭТНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Этнос (этническая группа) — межпоколенная группа людей, объединенная длительным совместным проживанием на определенной территории, общим языком, культурой и самосознанием [Гумилев Л.Н., 1994]. Изучению влияния этнического фактора на здоровье человека в настоящее время обращено пристальное внимание со стороны многих исследователей вследствие влияния данного фактора на качественные и количественные характеристики здоровья. Многочисленными исследованиями установлены механизмы не только адаптивных, но и дизадаптивных реакций в различных популяциях [Дедов И.И. и др., 2008; Аврусин С.Л. и др., 2010; Колесникова Л.И. и др., 2010, 2011, 2012, 2014; Манчук В.Т. и др., 2012; Bombak A.E. et al., 2012; Kolesnikova L.I. et al., 2012; Feller R. et al., 2014].

Одним из самых перспективных научных направлений в настоящее время является этническая генетика, в связи с выявленной взаимосвязью между распространенностью заболеваний и этнической принадлежностью человека. Различия между этносами в частоте, клинике и исходе различных патологических состояний определяются, как правило, частотой генетических полиморфизмов, определяющих восприимчивость к ним [Воевода М.И. и др., 2006; Torres J.V. et al., 2007; Колесникова Л.И. и др., 2008; Киреева В.В. и др., 2009; Степанов В.А., 2010; Гиреев Т.Г., 2013; Бархаш А.В. и др., 2016; Романова А.Н. и др., 2016].

Благодаря проведенным к настоящему времени сомнологическим исследованиям, стало ясно, что распространенность и структура нарушений сна зависима от этнической принадлежности. При сравнении белых американцев с афроамериканцами, у последних показан больший риск для СОАС, более высокий средний показатель нарушений дыхания, снижение удовлетворенности сном, большая продолжительность общего сна, ФБС и сокращение продолжительности глубоких стадий сна [Geroldi C. et al., 1996; Moore P.J. et al., 2002; Paine S.J. et al., 2004; Ruiter M.E. et al., 2011; Ralls F.M. et al., 2012; Adenekan B. et al., 2013].

Данные по распространенности инсомнии в этническом аспекте неоднозначны. Так, результаты одних исследований указывают на большую распространенность данных расстройств у европеоидов [Riedel B.W. et al., 2004; Jean-Louis G. et al., 2007; Ruiter M.E. et al., 2010; Chapman D.P. et al., 2011; Grandner M.A. et al., 2013], по другим данным, инсомния чаще выявляется у представителей негроидной расы [Bixler E.O. et al., 2002; Pigeon W.R. et al., 2011; Singareddy R. et al., 2012]. При включении в исследование латиноамериканцев показана более высокая распространенность храпа среди представителей данной группы населения и большая распространенность дневной сонливости у афроамериканцев [Akerstedt T. et al., 2007; Baldwin S.M. et al., 2010]. Более того, выявлены этнические различия и в архитектуре сна - у латиноамериканцев и европеоидов снижена продолжительность 2 стадии сна по сравнению с афроамериканцами [Gallo L.C. et al., 2003].

При исследовании продолжительности сна в зависимости от наличия беременности показано, что у афроамериканок сон короче вне зависимости от данного фактора [Амух М. et al., 2016].

В других крупных американских исследованиях были изучены характеристики нарушений сна у афроамериканок, китайнок, японок, латиноамериканок, белых американок, находящихся в климактерическом периоде. Было показано, что чаще просыпаются во время ночного сна белые американки и афроамериканки. Ранние утренние пробуждения чаще регистрируются у латиноамериканок. По показателю трудностей засыпания группы не отличаются между собой [Kravitz H., et al., 2008]. В дальнейших исследованиях были оценены показатели полисомнографического мониторинга у белых американок, афроамериканок и китайнок, где также были продемонстрированы различия в структуре сна, демонстрирующие большую латенцию ко сну, меньшую продолжительность общего времени сна и низкую эффективность сна у афроамериканок. Более того, 19 из 27 женщин с 0% дельта-сна были афроамериканками [Hall M.H. et al., 2009; Kravitz H. et al., 2011]. Получены данные, что среди людей, не страдающих ожирением, китайцы имеют больше шансов на развитие нарушений дыхания во сне по сравнению с европеоидами и негроидами [Chen X. et al., 2015].

При изучении факторов риска развития СОАС было показано, что у афроамериканцев - это ожирение и увеличение мягких тканей верхних дыхательных путей, у китайцев — скелетная дисфункция, у представителей белой расы — нарушение костной и мягкотканой структур [Schwab R.J. et al., 2003], у сельских индийских общин – малоподвижный образ жизни [Sakakibara H. et al., 1999], у японской популяции, проживающей в Бразилии- аккультурация с изменениями в стиле жизни и диете с последующим развитием метаболических расстройств [Schwingel A. et al., 2007], у индейцев – гипотиреоз [Jha A. et al., 2006]. При исследовании этнических особенностей нарушений сна у жителей Восточной Сибири было показано, что монголоиды в сравнении с европеоидами имеют более выраженные проблемы со сном, хотя определенных анатомических предпосылок для формирования СОАС выявлено не было [Мадаева И.М. и др., 2013].

Исходя из представленных литературных данных, становится очевидной необходимость учета этнического и расового фактора при оценке эпидемиологии, клинических характеристик и патофизиологических механизмов течения сомнологической патологии. С этой целью в Сомнологическом центре ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» был проведен отбор пациенток, находящихся в климактерическом периоде.

В исследовании приняли участие 542 женщины климактерического периода в возрасте от 45 до 60 лет и 57 женщин репродуктивного возраста: европеоидная раса, этническая группа – русские (n=379) и монголоидная раса, этническая группа – буряты (n=220).

Этнические группы были сформированы с учетом генеалогического анамнеза (представители, имеющие в двух поколениях родителей одной этнической группы) и самоидентификации с учетом элементов фенотипа.

Исследование включало в себя *III этана*: на *I этане* все женщины были осмотрены акушером-гинекологом, проведено общеклиническое обследование, анализ медицинской документации; на *II этане* было проведено анкетирование с помощью специализированных опросников сна; молекуляр-

но-генетическое исследование; определение циркадной ритмики секреции мелатонина; на *III этапе* у женщин с жалобами на храп для подтверждения диагноза синдрома обструктивного апноэ сна было проведено полисомнографическое исследование. Всем женщинам на данном этапе было проведено исследование липидного профиля и системы «ПОЛ-АОЗ».

В соответствии с данными, полученными при проведении клинико-анамнестического обследования было сформировано 14 групп обследуемых (6 контрольных и 8 основных):

1. женщины репродуктивного возраста, этническая группа – русские (n=37, средний возраст – $26,31 \pm 0,27$ лет, ИМТ – $23,34 \pm 1,21$ кг/м²);
2. женщины репродуктивного возраста, этническая группа – бурятки (n=20, средний возраст – $29,21 \pm 1,91$ лет, ИМТ – $24,32 \pm 1,29$ кг/м²);
3. женщины в перименопаузе без нарушений сна, этническая группа – русские (n=54, средний возраст – $49,08 \pm 2,84$ лет, ИМТ – $27,18 \pm 4,58$ кг/м²);
4. женщины в перименопаузе с инсомнией, этническая группа – русские (n=53, средний возраст – $50,41 \pm 3,43$ лет, ИМТ – $29,11 \pm 5,42$ кг/м²);
5. женщины в перименопаузе с инсомнией + СОАС, этническая группа – русские (n=32, средний возраст – $50,61 \pm 3,14$ лет, ИМТ – $31,72 \pm 5,59$ кг/м²);
6. женщины в постменопаузе без нарушений сна, этническая группа – русские (n=70, средний возраст – $57,16 \pm 1,12$ лет, ИМТ – $27,96 \pm 3,57$ кг/м²);
7. женщины в постменопаузе с инсомнией, этническая группа – русские (n=68, средний возраст – $58,02 \pm 2,07$ лет, ИМТ – $26,87 \pm 3,28$ кг/м²);
8. женщины в постменопаузе с инсомнией + СОАС, этническая группа – русские (n=65, средний возраст – $58,82 \pm 2,21$ лет, ИМТ – $33,81 \pm 6,41$ кг/м²);
9. женщины в перименопаузе без нарушений сна, этническая группа – бурятки (n=34, средний возраст – $49,39 \pm 2,50$ лет, ИМТ – $27,62 \pm 2,09$ кг/м²);
10. женщины в перименопаузе с инсомнией, этническая группа – бурятки (n=30, средний возраст – $48,88 \pm 2,80$ лет, ИМТ – $25,73 \pm 1,49$ кг/м²);
11. женщины в перименопаузе с инсомнией + СОАС, этническая группа – бурятки (n=29, средний возраст – $49,47 \pm 3,04$ лет, ИМТ – $30,53 \pm 3,56$ кг/м²);
12. женщины в постменопаузе без нарушений сна, этническая группа – бурятки (n=29, средний возраст – $56,0 \pm 5,12$ лет, ИМТ – $27,44 \pm 3,07$ кг/м²);
13. женщины в постменопаузе с инсомнией, этническая группа – бурятки (n=40, средний возраст – $55,94 \pm 3,55$ лет, ИМТ – $27,93 \pm 3,83$ кг/м²);
14. женщины в постменопаузе с инсомнией + СОАС, этническая группа – бурятки (n=38, средний возраст – $56,65 \pm 4,31$ лет, ИМТ – $32,76 \pm 4,24$ кг/м²).

Критерии включения в группы репродуктивного возраста:

- возраст 19-44 года;
- регулярный менструальный цикл;
- отсутствие нейроэндокринных нарушений и лактации;
- отсутствие тяжелой соматической патологии;
- отсутствие барьерной, химической или внутриматочной контрацепции;
- уровни гормонов в фолликулиновую фазу: ЛГ 1,1–8,7 мЕд/мл; ФСГ 1,8–11,3 мЕд/мл; эстрадиол 0,05–0,07 нмоль/л.

Отнесение женщин к той или иной группе в зависимости от фазы климактерического периода осуществлялось по следующим критериям (Кулаков В.И., 2009):

Критерии включения в группу женщин в перименопаузе:

- возраст 45-55 лет;
- изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12 месяцев;
- УЗ-критерии: оценка состояния эндометрия, нефункциональность эндометрия: несоответствие структуры и толщины эндометрия, соответствующего 1 и 2 фазам менструального цикла; истощение фолликулярного аппарата яичников.

Критерии включения в группу женщин в постменопаузе:

- возраст 56-60 лет;
- отсутствие менструальной функции более 24 месяцев;
- уровень ФСГ > 20 МЕд/мл, индекс ЛГ/ФСГ < 1.
- УЗ-критерии: тонкий нефункциональный эндометрий, М-эхо 0.3 см. или меньше; отсутствие фолликулярного аппарата яичников.

Для отбора женщин в основные группы дополнительными критериями были: жалобы на нарушение сна в течение 6 и более месяцев, повторяющиеся не менее 4 и более ночей в неделю, в виде затрудненного засыпания (более 20 минут от момента выключения света) и частых ночных пробуждений (не менее 2-3 эпизодов за ночь) [International Classification of Sleep Disorders, 2010].

Критериями исключения были: применение заместительной гормонотерапии; обострение хронических заболеваний; наличие сахарного диабета; наличие хронических нарушений сна в анамнезе; применение гипнотиков в течение последних двух недель; «хирургическая менопауза»; «вечерний» хронотип; работа по сменам.

Данное исследование проводилось в строгом соответствии с Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, июнь 1964, последний пересмотр – Сеул, октябрь 2008). Обязательной процедурой при включении женщины в одну из групп наблюдения являлось подписание ею письменного информированного согласия на участие в проводимом исследовании.

Анкетирование проводилось с помощью специальных опросников, с последующим подсчетом суммы полученных баллов (см. *Приложения*):

1. Специализированный опросник сна (Стэнфордский центр изучения сна, США). Данный опросник позволяет получить общую информацию о процессе ночного сна (время засыпания, общее время сна, количество ночных пробуждений, качество ночного сна, сновиденческую активность, качество утреннего пробуждения), о природе существующих проблем, связанных со сном, и их выраженности на основании субъективной оценки.

2. Тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [Savard M.-H., 2006].

3. Анкета для скрининга апноэ во время сна [Вейн А.М. и др., 2002] для количественной оценки риска наличия СОАС.

4. Шкала оценки дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) для количественной оценки степени дневной сонливости.

5. Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) – менопаузальный индекс Куппермана (1959) в модификации Е.В.Уваровой (1983) – для количественной оценки выраженности климактерического синдрома.

Объективный осмотр включал оценку физического развития по ИМТ (ИМТ = вес тела в кг/рост в м²), согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (1997), измерение уровня АД в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004), температуры тела. Проводился осмотр молочных желез и гинекологическое обследование, онкоцитология, УЗИ ОМТ.

Для верификации синдрома обструктивного апноэ сна у женщин с жалобами на храп было проведено ПСГ-исследование с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG (Comet) с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 (USA) в соответствии с рекомендациями и критериями американских экспертов A. Rechtschaffen и A. Kales (1968).

При анализе медицинской документации был изучен и проанализирован спектр соматических, в том числе гинекологических, заболеваний у женщин обследуемых групп. Результаты представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1 – Структура выявленной патологии у обследуемых женщин

Вид патологии	Перименопауза			постменопауза		
	контроль	Инсомния	инсомния +СОАС	контроль	инсомния	инсомния +СОАС
Русская этническая группа						
Заболевания пищеварительной системы	18,5%	22,6%	37,5%	38,6%	36,8%	30,8%
Заболевания мочевыделительной системы	9,3%	11,3%	21,9%	12,9%	20,6%	12,3%
Заболевания опорно-двигательной системы	5,6%	18,9%	15,6%	12,9%	10,3%	18,5%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	9,3%	13,2%	21,9%	12,9%	10,3%	21,5%
Заболевания репродуктивной системы (миома, эндометриоз)	38,9%	45,3%	43,8%	42,9%	35,3%	44,6%
Заболевания щитовидной железы	18,5%	30,2%	21,9%	21,4%	19,1%	21,5%
Бурятская этническая группа						
Заболевания пищеварительной системы	20,6%	36,7%	34,5%	20,7%	35%	39,5%
Заболевания мочевыделительной системы	5,9%	13,3%	10,3%	13,8%	10%	21,1%
Заболевания опорно-двигательной системы	11,8%	13,3%	27,6%	13,8%	15%	13,2%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	26,5%	36,7%	34,5%	34,5%	30%	47,4%
Заболевания репродуктивной системы (миома, эндометриоз)	61,8%	50%	55,2%	48,3%	40%	47,4%
Заболевания щитовидной железы	17,7%	23,3%	17,2%	13,8%	25%	21,1%

При оценке тяжести КС на основании ММИ было выявлено, что у женщин русской этнической группы в перименопаузе преобладает легкая степень выраженности климактерических расстройств, как в контроле (79,6%), так и в группе с нарушениями сна (81,2%). В постменопаузе у женщин контрольной группы частота встречаемости легкой (52,8%) и средней (47,2%) степени тяжести КС не отличается, в то время как при нарушениях сна пре-

обладает средняя (56,4%) степень тяжести КС. Тяжелые менопаузальные расстройства выявлены у 9% постменопаузальных женщин с нарушениями сна. У женщин бурятской этнической группы вне зависимости от фазы климактерия и наличия нарушений сна преобладает легкая степень тяжести КС.

3.1. Структура нарушений сна

Анализ данных анкетирования, проведенного по Опроснику Стэнфордского центра изучения сна, показал, что более 60% женщин в климактерическом периоде предъявляют жалобы на нарушения сна, частота которых возрастает с прогрессированием климактерия. Данная тенденция более выражена у женщин бурятской этнической группы (рис. 3.1.1.).

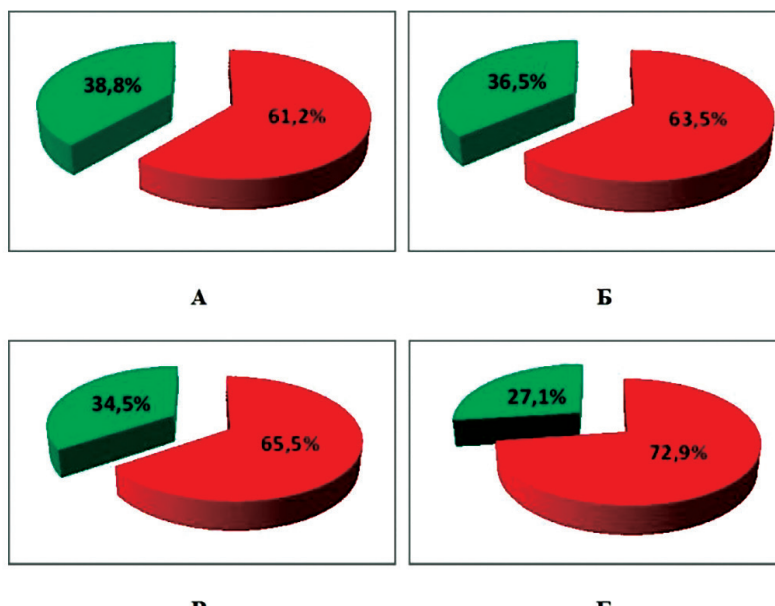


Рисунок 3.1.1 – Частота нарушений сна у женщин двух рас в различные фазы климактерического периода по результатам анкетирования (А – русская этническая группа в перименопаузе; Б – бурятская этническая группа в перименопаузе; В – русская этническая группа в постменопаузе; Г – бурятская этническая группа в постменопаузе)

При детальном анализе данных анкетирования женщин русской этнической группы с нарушениями сна выявлено, что 59 (69,4%) пациенток в перименопаузе имеют жалобы на трудности засыпания (более 20 минут от момента выключения света), 54 женщины (63,5%) – на трудности утренних пробуждений. В то время как, указанное количество пробуждений в течение ночи, было больше у женщин в постменопаузе: 2 и более раз за время ночного сна просыпались 111 (83,5%) опрошенных женщин по сравнению с 48 (56,5%) перименопаузальными женщинами ($p < 0,05$) (рис. 3.1.2.).

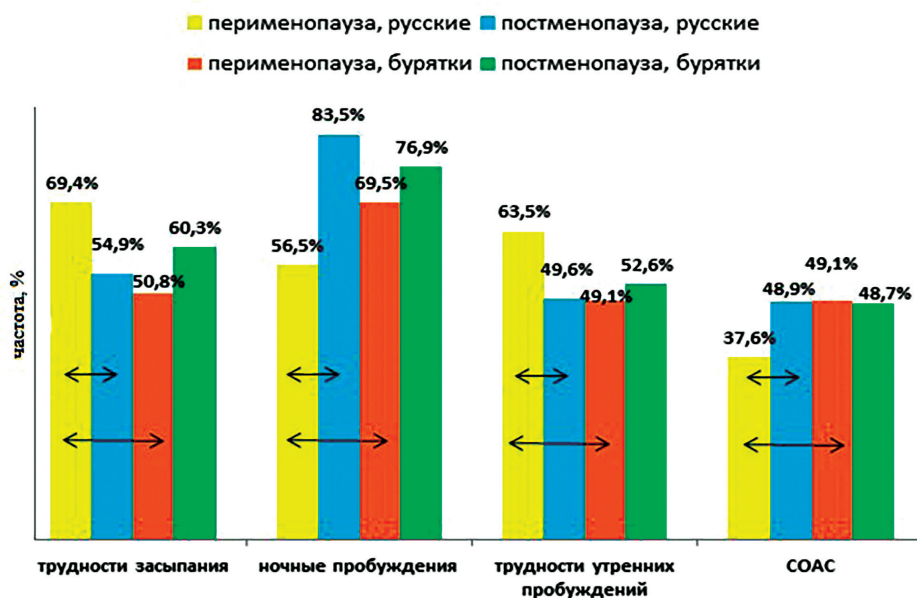


Рисунок 3.1.2 – Структура жалоб на нарушения сна у обследуемых женщин
Примечание: ↔ – межгрупповые различия, $p < 0,05$, критерий χ^2

Учитывая данные по оценке субъективной тяжести инсомнии, было определено среднее значение ISI. Так, в группе женщин в перименопаузе значение данного индекса составило $22,8 \pm 0,69$, а у женщин в постменопаузальном периоде – $25,2 \pm 0,72$ ($p > 0,05$), что в обоих случаях соответствует выраженным нарушениям сна. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, наблюдается тенденция роста данного индекса, и, соответственно, выраженности инсомнических расстройств по мере прогрессирования менопаузы.

По результатам исследования, женщины в периоде постменопаузы чаще предъявляли жалобы на храп и остановки дыхания во время сна – апноэ (со слов окружающих) – 65 опрошенных (48,9%), по сравнению с женщинами в перименопаузе – 32 (37,6%) ($p < 0,05$), т.е. набирали 4 балла и более по анкете для первичной диагностики СОАС. При сравнительном анализе данных анкетирования по шкале оценки дневной сонливости Epworth выявлено, что суммарный балл у постменопаузальных пациенток был в 1,44 раза выше, чем у перименопаузальных женщин, и составил $15,3 \pm 0,83$ против $10,6 \pm 0,54$, соответственно ($p < 0,05$), что позволяет предположить наличие более тяжелой степени СОАС у женщин в постменопаузальном периоде.

У женщин бурятской этнической группы не выявлено каких-либо значимых различий по структуре жалоб на нарушения сна между фазами климактерия. Наиболее часто встречающейся жалобой являются частые ночные пробуждения, выявленные у 41 (69,5%) перименопаузальных и 60 (76,9%) постменопаузальных женщин. Среднее значение ISI в группе женщин в перименопаузе составило $22,1 \pm 0,31$, в постменопаузе – $24,3 \pm 0,29$ ($p > 0,05$), что в обоих случаях

соответствует выраженным нарушениям сна. Суммарный балл по шкале оценки дневной сонливости Epworth у перименопаузальных пациенток составил $18,4 \pm 0,63$, у постменопаузальных женщин – $19,2 \pm 0,49$ ($p > 0,05$).

При сравнении этнических групп между собой статистически значимые различия по жалобам были выявлены только в перименопаузе и заключались в большей частоте встречаемости пресомнических и постсомнических расстройств у пациенток русской этнической группы, в то время как женщины бурятской этнической группы чаще имели интрасомнические расстройства и СОАС.

3.2. Особенности циркадных ритмов секреции мелатонина

В качестве материала для определения уровня мелатонина использовали смешанную нестимулированную слюнную жидкость, забор которой осуществлялся в строго фиксированное время четыре раза в сутки (6.00-7.00ч., 12.00-13.00ч., 18.00-19.00ч., 23.00-00.00ч.) при помощи специальных пробирок (SaliCaps, IBL), немедленно замораживали и хранили при $t -20^{\circ}\text{C}$. Забор слюнной жидкости производился в зимнее время года (январь-февраль). Содержание мелатонина определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов Buhlmann (Швейцария) на анализаторе «Микропланшетный ридер EL×808» (USA). Концентрацию мелатонина выражали в пг/мл.

Результаты исследования циркадных ритмов секреции мелатонина у представительниц русской и бурятской этнических групп в разных фазах климактерического периода без нарушений сна представлены на рис. 3.2.1. Полученные данные подтверждают хронобиологические аспекты секреции мелатонина, продемонстрированные в многочисленных исследованиях, согласно которым, у здоровых людей уровень гормона начинает повышаться в вечернее время, достигая максимума в ночное время суток [Turek F.W., Gillette M.U., 2004; Zawilska J. B. et al., 2006; Sack R.L. et al., 2007; Zee P.C., Manthana P., 2007; Анисимов В.Н. и др., 2008; Arendt J., 2009; Gooley J.J. et al., 2011; Bartlett D.J. et al., 2013].

Достоверно значимые различия между ранними утренними часами и дневными, а также вечерними и ночными часами выявлены во всех исследуемых группах. Более того, у представительниц русской этнической группы в перименопаузе обнаружен более высокий уровень мелатонина в ночное время по сравнению с ранними утренними часами ($10,84 \pm 7,33$ пг/мл против $5,93 \pm 4,51$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$)). Отсутствие данных различий в других группах, скорее всего, связано с тем, что, пик секреции мелатонина приходится на 02.00-03.00ч., и его уровень в 06.00-07.00ч. соответствует 23.00-00.00ч.

При оценке циркадной ритмики секреции мелатонина в зависимости от фазы климактерического периода выявлено, что у женщин русской этнической группы в постменопаузе секреция мелатонина в дневные, вечерние и ночные часы статистически значимо ниже, чем в перименопаузе в 1,94 раза ($p < 0,05$), в 3,22 раза ($p < 0,05$) и в 1,54 раза ($p < 0,05$) соответственно. Однако, у представительниц бурятского этноса статистически значимых различий между фазами менопаузы обнаружено не было.

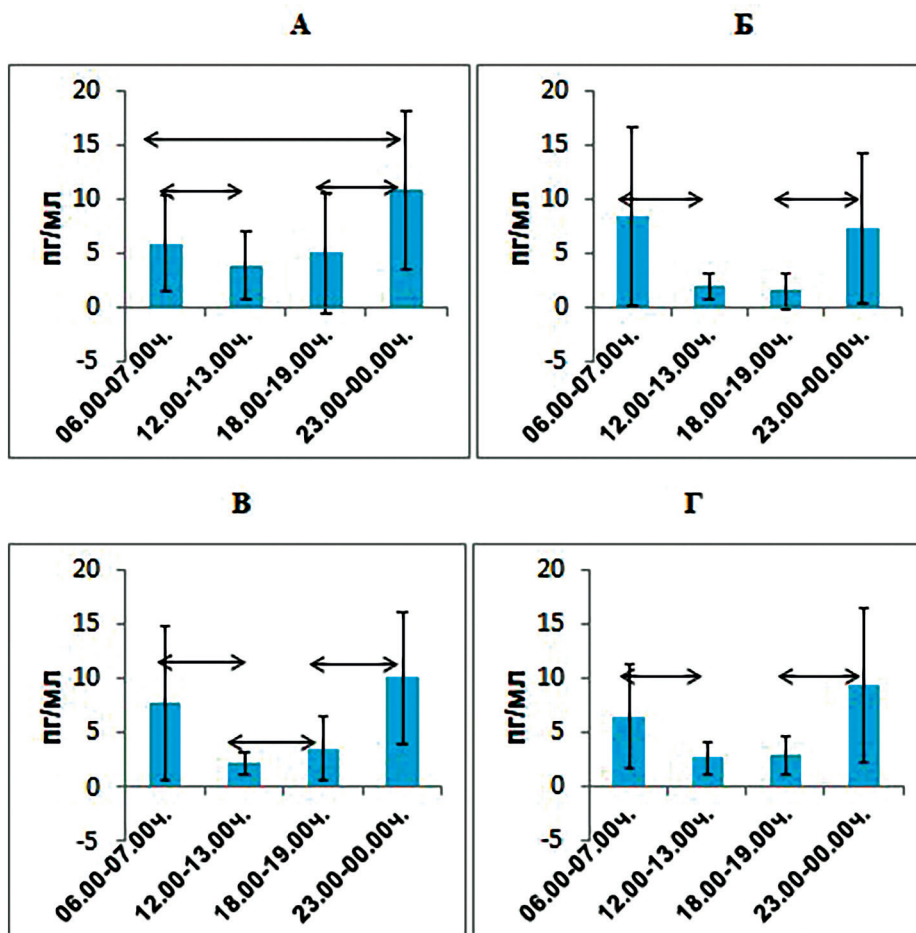


Рисунок 3.2.1 – Циркадная ритмика секреции мелатонина у женщин климактерического периода русской и бурятской этнических групп без нарушений сна (А – перименопауза, русская этническая группа; Б – постменопауза, русская этническая группа; В – перименопауза, бурятская этническая группа; Г – постменопауза, бурятская этническая группа; \leftrightarrow – $p < 0,05$)

Возрастзависимое уменьшение ночного пика концентрации мелатонина отмечено во многих работах и свидетельствует о снижении мелатонинообразующей функции эпифиза, что является следствием функциональных изменений в шишковидной железе и других звеньях циркадианной системы организма в процессе физиологического старения [Okatani Y. et al., 2000; Touitou Y., 2001; Zhao Z.Y. et al. 2002; Бондаренко Л.А., 2003; Magri F. et al., 2004; Коркушко О.В. и др., 2007; Toffol E. et al., 2014]. Возрастная динамика мелатонина может носить адаптивный характер – по мере ослабления выброса гормонов гипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желез потребность в их периодическом ночном торможении снижается и может вовсе исчезнуть [Ковальзон В.М., 2004]. При проведении сравнительного анализа уровня мелатонина в изучаемых временных точках в зависимости от

этнической принадлежности не выявлено статистически значимых различий как в перименопаузальном периоде, так и в постменопаузе.

При сравнительном анализе циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин с нарушениями сна, основные группы каждой фазы климактерия были объединены в связи с отсутствием различий в них по уровням гормона. Установлено, что у пациенток русской этнической группы в перименопаузе с нарушениями сна секреция мелатонина в течение суток отличается от физиологичной. Самый высокий уровень данного гормона у них зарегистрирован в утренние часы и составляет $12,38 \pm 8,93$ пг/мл.

При сравнении основной и контрольной групп между собой отмечено, что у пациенток с нарушениями сна содержание мелатонина ниже в дневные, вечерние и ночные часы в 1,58 раза ($p < 0,05$), 1,96 раза ($p < 0,05$) и 1,54 раза ($p < 0,05$) соответственно и выше в ранние утренние часы (в 2,09 раза ($p < 0,05$)) (рис. 3.2.2.). В постменопаузе у пациенток с нарушениями сна отмечается похожая тенденция суточной секреции мелатонина, как в группе контроля. В ранние утренние и ночные часы содержание мелатонина наибольшее и составляет $9,56 \pm 8,28$ пг/мл и $7,27 \pm 6,39$ пг/мл соответственно. В дневные и вечерние часы уровень мелатонина наименьший и практически не отличается, составляя $3,06 \pm 3,24$ пг/мл и $2,33 \pm 2,66$ пг/мл соответственно.

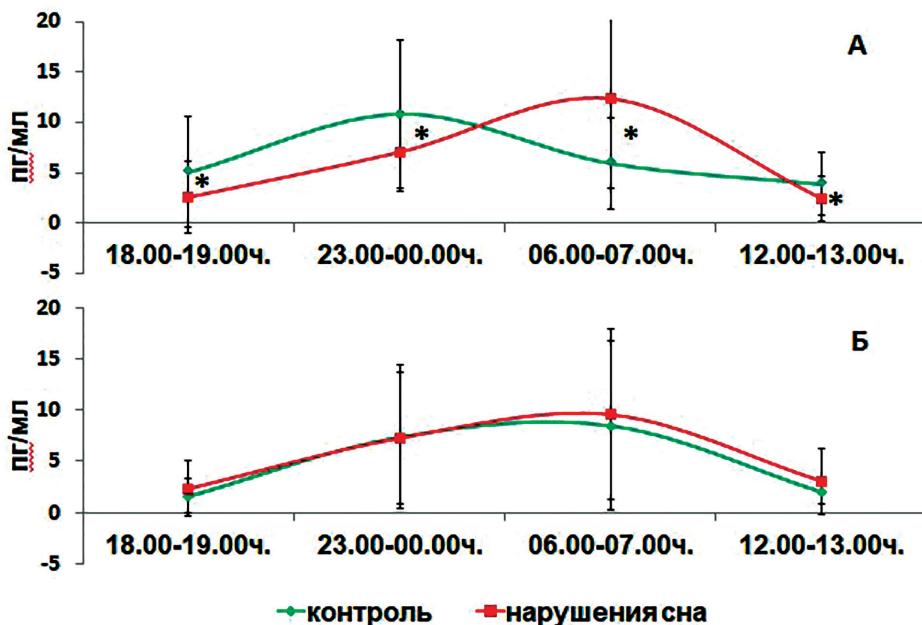


Рисунок 3.2.2 – Циркадная ритмика секреции мелатонина у женщин русской этнической группы в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия нарушений сна (А – перименопауза; Б – постменопауза; * – $p < 0,05$)

Таким образом, у пациенток перименопаузального периода нарушения сна связаны с измененной секрецией мелатонина в течение суток, а именно смещением пика секреции гормона на ранние утренние часы.

Наши данные согласуются с исследованиями В. Parry с соавт. (2008), где показана задержка пика секреции гормона до утреннего времени у женщин с менопаузальной депрессией, что, возможно, может быть вызвано более длительной продолжительностью сна в качестве компенсации инсомнии у этих женщин. У постменопаузальных женщин данной связи нами не выявлено. Пик секреции мелатонина у данных пациенток регистрируется в ранние утренние часы. Вероятно, смещение пика секреции мелатонина в постменопаузе не является причиной развития нарушений сна у представительниц русской этнической группы.

Аналогичные результаты были получены J.F. Duffy с соавт. (2002), которые исследовали взаимосвязь времени сна и циркадных ритмов мелатонина у людей молодого и пожилого возраста, не имеющих проблем со сном. Отношение ритмов плазменного мелатонина и времени сна было таким, что пожилые испытуемые засыпали раньше относительно пика секреции мелатонина, а просыпались в то время, когда у них были более высокие уровни гормона. Более молодые испытуемые засыпали во время пика секреции гормона, а просыпались в то время, когда его уровень снижался, что соответствует данным перименопаузальных женщин контрольной группы данного исследования. Соотношение ритмов мелатонина и показателей сна у пациентов с нарушениями сна не исследовались в работе, что ограничивает сопоставление результатов в данной когорте пациентов.

У пациенток бурятской этнической группы с нарушениями сна хронобиологические ритмы мелатонина имеют аналогичные с контрольными группами тенденции (рис. 3.2.3.).

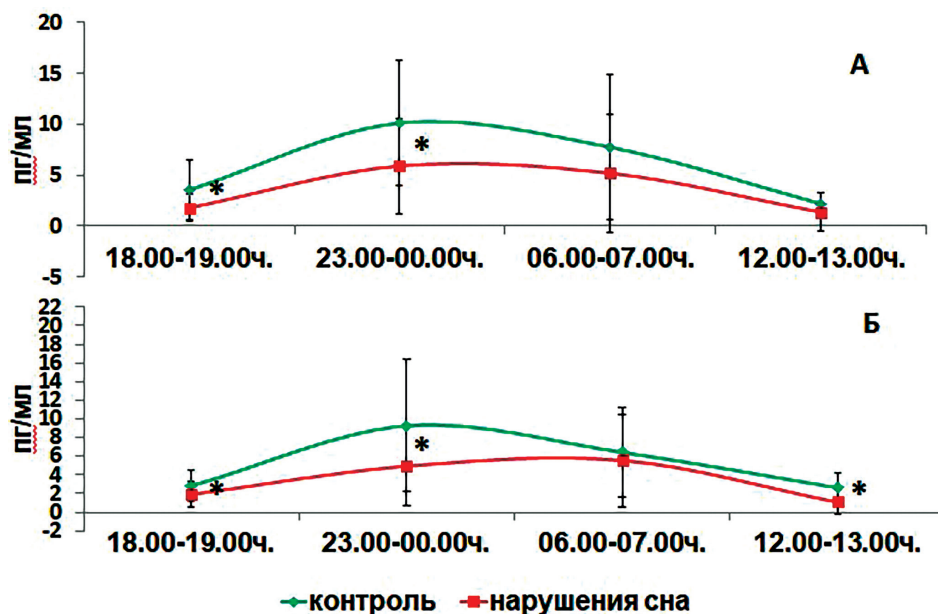


Рисунок 3.2.3 – Циркадная ритмика секреции мелатонина у женщин бурятской этнической группы в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия нарушений сна (А – перименопауза; Б – постменопауза; * – $p < 0,05$)

Наибольший уровень мелатонина регистрируется в ночное и раннее утреннее время и составляет в перименопаузе $5,90 \pm 4,67$ пг/мл и $5,19 \pm 5,78$ пг/мл соответственно, в постменопаузе – $4,96 \pm 4,30$ пг/мл и $5,56 \pm 4,95$ пг/мл соответственно. При сравнении основных и контрольных групп между собой отмечено, что у перименопаузальных пациенток с нарушениями сна содержание мелатонина ниже в вечерние и ночные часы в 1,97 раза ($p < 0,05$) и 1,71 раза ($p < 0,05$) соответственно. В постменопаузе уровень мелатонина при нарушениях сна по сравнению с контролем ниже в дневные, вечерние и ночные часы в 2,41 раза ($p < 0,05$), 1,48 раза ($p < 0,05$) и 1,87 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, представительницы бурятской этнической группы с инсомническими нарушениями имеют более низкий уровень мелатонина в вечернее и ночное время суток вне зависимости от фазы климактерия, что подтверждает результаты, полученные ранее другими исследователями [Haimov N. et al., 1995; Leger D. et al., 2004; Braam W. et al., 2008; Pandi-Perumal S.R. et al., 2008; Meliska C.J. et al., 2011; Xie Z. et al., 2017] и свидетельствует о несомненном влиянии гормона на цикл «сон-бодрствование».

3.3. Полиморфный вариант 3111Т/С гена Clock и его ассоциация с хронобиологическими ритмами мелатонина

Если рассматривать климактерический синдром с биоритмологической позиции, то он представляет собой клиническую реализацию дезадаптации организма женщины в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма.

При наступлении климактерия формирование нарушений сна и, соответственно, климактерического синдрома является дезадаптацией, ассоциированной с пониженным уровнем мелатонина в организме, что было показано в группах женщин бурятского этноса. Однако, у представительниц русской этнической группы на формирование дезадаптивных процессов оказывают влияние другие факторы, в т.ч. генетические.

Учитывая, литературные данные по изучению генетических аспектов нарушений сна, было проведено генотипирование полиморфизма 3111Т/С гена *Clock*, как наиболее изученного при поиске его ассоциации с циклом «сон-бодрствование» и имеющего межэтнические различия по частоте аллелей, в результате чего исследователями выдвигалась гипотеза о влиянии этнического фактора на формирование данных ассоциаций.

Для молекулярно-генетического исследования использовалась венозная кровь, из которой выделяли геномную ДНК сорбентным методом при помощи набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва). Полученные образцы ДНК хранили при -20° С. Генотипирование полиморфного варианта 3111Т/С гена *Clock* (rs1801260) проводили коммерческим набором производства компании «ТестГен» (г. Ульяновск) в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-прайм (ООО «ДНК-технология», г. Москва). Аллель 3111С детектировали по каналу Hex (Vic), аллель 3111Т по каналу Fam.

Распределение генотипов исследованного полиморфизма гена *Clock* проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Ассоциация генотипов и аллелей с патологическим фенотипом оценивали по величине отношения шансов (OR), по формуле $OR = a*d/b*c$, где *a* – частота аллеля в группе с патологией; *b* – частота аллеля в группе в контрольной группе; *c* и *d* – суммарная частота остальных аллелей в группах с патологией и контроле, соответственно.

Результаты сравнительного анализа частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* у женщин с нарушениями сна и без таковых представлены в табл. 3.3.1. У женщин русской этнической группы как в контроле, так и при нарушении сна, а также у женщин-буряток контрольной группы распределение генотипов соответствовало закону распределения Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Таблица 3.3.1 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* в исследуемых группах

Группа	Генотипы			Аллели		Соответствие закону Харди-Вайнберга	
	<i>3111T/T</i> (%)	<i>3111T/C</i> (%)	<i>3111C/C</i> (%)	3111T	3111C	He (%)	P
Контроль, русская этногруппа (n=68)	29 (42,6)	25 (36,8)	14 (20,6)	0,61	0,39	37,25 47,57 15,19	0,061
Нарушения сна, русская этногруппа (n=146)	81 (55,5)	53 (36,3)	12 (8,2)	0,74	0,26	54,21 38,83 6,95	0,431
	$\chi^2=7,331$; $df=2$; $p=0,026$			$\chi^2=6,363$; $df=1$; $p=0,012$			
Контроль, бурятская этногруппа (n=61)	40 (65,6)	16 (26,2)	5 (8,2)	0,79	0,21	61,92 33,54 4,54	0,089
Нарушения сна, бурятская этногруппа (n=128)	91 (71,1)	27 (21,1)	10 (7,8)	0,82	0,18	66,65 29,98 3,37	0,001
	$\chi^2=0,668$; $df=2$; $p=0,143$			$\chi^2=0,462$; $df=1$; $p=0,211$			

Примечание: He - ожидаемая гетерозиготность

Для полиморфного варианта *3111T/C* гена *Clock* во всех исследуемых группах наиболее часто встречались носители гомозиготного генотипа *3111T/T*. Статистически значимые различия распределения генотипов полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* выявлены только между выборками женщин русской этнической группы в сторону большей распространенности генотипа *3111T/T* и меньшей распространенности генотипа *3111C/C* у пациенток с нарушениями сна ($p < 0,05$). Наравне с этим, у русских женщин с наруше-

ниями сна по сравнению с группой контроля чаще встречалась аллель *3111T* ($p < 0,05$). При расчете отношения шансов риска реализации инсомнических расстройств у женщин – носителей аллеля *3111T* данный показатель составил $OR=1,78$ (95% CI: 1,16-2,75).

Согласно полученным нами результатам, у женщин-европеоидов с инсомнией частота встречаемости генотипа *3111T/T* и аллеля *3111T* полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* выше по сравнению с контролем. У представительниц бурятской популяции не выявлено ассоциации между полиморфизмом *3111T/C* гена *Clock* и нарушениями сна. Таким образом, данные результаты позволяют рассматривать аллель *3111T* полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* как прогностический в формировании нарушений сна у женщин русского этноса.

Результаты проведенного ранее исследования в итальянской популяции показали факт ассоциации аллеля *3111C* с инсомнией только у пациентов с биполярными расстройствами [Serretti A. et al., 2003, Beneditti F. et al., 2007], хотя исследованиями в австрийских [Bailer U. et al., 2005], румынской [Voinescu B. et al., 2009], греческих [Antypa N. et al., 2012], североамериканских [Desan P. et al., 2000; Shi J. et al., 2008], корейских [Paik J. et al., 2007] и смешанных европейских [Jonasson C. et al., 2003] популяциях не обнаружено ассоциации полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* с когнитивными расстройствами. Однако результаты исследования N. Antypa с соавт. (2012) показали, что генотип *3111C/C* в комбинации со стрессом увеличивает уязвимость к нарушению суточного ритма у женщин.

Работами по взаимосвязи полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* с хроно-типом показана большая распространенность аллеля *3111C* и ассоциация генотипа *3111C/C* у здоровых людей с вечерней активностью в японской популяции [Mishima K. et al., 2005] и у представителей североамериканской популяции [Katzenberg D. et al., 1998; Friedman L. et al., 2009]. В то же время, исследованием на британской популяции, эти данные не подтверждены [Robilliard D. et al., 2002; Barclay N. et al., 2011]. Более того, не обнаружено данной ассоциации и с синдромом отстающей фазы сна в бразильской популяции [Pedrazolli M. et al., 2007], а также выявлена более низкая частота аллеля *3111C* при данном синдроме в японской популяции [Iwase T. et al., 2002].

Для исследуемых этнических групп женщин был проведен сравнительный анализ распределения аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* между собой и в других популяциях мира (табл. 3.3.2.).

Как в русской, так и бурятской популяциях, представленных в данном исследовании более распространен аллель *3111T* и генотип *3111T/T* (*3111T* – 0,70; *3111T/T* – 51,4%, *3111T/C* – 36,4%, *3111C/C* – 12,2% и *3111T* – 0,81; *3111T/T* – 69,3%, *3111T/C* – 22,8%, *3111C/C* – 7,9% соответственно). Между сравниваемыми группами наблюдаются статистически значимые отличия по частоте встречаемости генотипов *3111T/C* полиморфизма гена *Clock* ($\chi^2=13,406$; d.f.=2; $p=0,001$). В выборке русских женщин значимо больше частота гетерозиготного *3111T/C* генотипа ($\chi^2=8,32$; d.f.=1; $p=0,004$) и меньше частота гомозиготного *3111T/T* генотипа ($\chi^2=12,56$; d.f.=1; $p=0,0001$).

Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде

Таблица 3.3.2 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* у представителей разных популяций

Популяция, (численность выборки)	Частота аллелей		Ссылка на источник
	<i>3111T</i>	<i>3111C</i>	
Китайцы (Китай), (48)	0,92*#	0,08	[Ciarleglio C.M. et al., 2008]
Корейцы (Южная Корея), (610)	0,90*#	0,10	[Lee K.Y. et al., 2010]
Японцы (Япония), (421)	0,85*	0,15	[Mishima K. et al., 2005]
Азиаты (Бразилия), (109)	0,84*	0,16	[Barbosa A.A. et al., 2010]
Африканцы (Гана), (48)	0,83*	0,17	[Ciarleglio C.M. et al., 2008]
Папуасы (Папуа-Новая Гвинея), (66)	0,83*	0,17	[Ciarleglio C.M. et al., 2008]
Афроамериканцы (Австрия), (58)	0,81*	0,19	[Bailer U. et al., 2005]
Бурятки, (189)	0,81*	0,19	Собственные результаты
Итальянцы (Италия), (156)	0,75	0,25	[Choub A. et al., 2011]
Американцы европеоидной расы (Австрия), (137)	0,71#	0,29	[Bailer U. et al., 2005]
Испанцы (Испания), (903)	0,71#	0,29	[Galbete C. et al., 2012]
Европейцы (Бразилия), (135)	0,71#	0,29	[Barbosa A.A. et al., 2010]
Русские, (214)	0,70#	0,30	Собственные результаты
Англичане (Великобритания), (105)	0,64#	0,36	[Robilliard D.L. et al., 2002]

Примечание: * - значимость отличий по сравнению с изученной выборкой русских ($p < 0,05$); # – значимость отличий по сравнению с изученной выборкой бурят ($p < 0,05$)

При сравнении частоты аллелей между сравниваемыми группами женщин также наблюдаются отличия, аллель с измененной последовательностью *3111C* в выборке русских встречался статистически значимо чаще, чем в выборке бурят – 30,4% против 19,3% ($z=2,447$; $p=0,014$), что свидетельствует об этнических различиях распределения генотипов и аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock*.

Полученные в ходе проведенного исследования результаты свидетельствуют о зависимости распределения генотипов и аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* от этнической принадлежности.

При сравнении наших данных с результатами ранее проведенных аналогичных исследований в других популяциях мира показано отсутствие различий частотных характеристик аллелей полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* в выборке русских женщин с другими популяциями европеоидов [Robilliard D. et al., 2002; Bailer U. et al., 2005; Barbosa A. et al., 2010; Choub A. et al.,

2011; Galbete C. et al., 2012]. Более того, мы выявили различия по данным показателям с представителями азиатской и негроидной расы – китайцами [Ciarleglio C. et al., 2008], корейцами [Lee K. et al., 2010], японцами [Mishima K. et al., 2005], азиатами из Бразилии [Barbosa A. et al., 2010], африканцами [Ciarleglio C. et al., 2008], афроамериканцами [Bailer U. et al., 2005], папуасами [Ciarleglio C. et al., 2008], у которых частота аллеля *3111C* меньше. Изученная выборка бурят по частоте аллеля *3111C* схожа с популяциями негроидной расы [Bailer U. et al., 2005; Ciarleglio C. et al., 2008] и некоторыми популяциями азиатской расы [Mishima K. et al., 2005; Barbosa A. et al., 2010] и отличается от популяций европеоидов из Австрии [Bailer U. et al., 2005], Испании [Galbete C. et al., 2012], Бразилии [Barbosa A. et al., 2010], Великобритании [Robillard D. et al., 2002], у которых частота аллеля *3111C* больше. Интересным представляется факт различия между бурятской популяцией и жителями Китая [Ciarleglio C. et al., 2008] и Южной Кореи [Lee K. et al., 2010], которые имеют меньшую частоту встречаемости минорного аллеля *3111C*, несмотря на принадлежность к одной расе.

На следующем этапе исследования был проведен поиск ассоциации хронобиологических ритмов мелатонина с тем или иным генотипом гена *Clock*. В связи с малочисленностью выборки, составленной носителями генотипа *3111C/C*, мы объединили группу женщин – носителей генотипа *3111T/C* и *3111C/C*, как носителей минорного *3111C* аллеля.

При сравнении уровня мелатонина у русских женщин группы контроля – носителей разных генотипов (*3111T/T*-генотипа и *3111T/C*-, *3111C/C*-генотипов) не выявлено статистически достоверных различий гормона в изучаемых временных точках (табл. 3.3.3.). При сравнении данных русских пациенток с инсомническими расстройствами обнаружен достоверно более высокий уровень мелатонина в ранние утренние часы у носителей генотипа *3111T/T* по сравнению с носителями минорного *3111C*-аллеля в 1,40 раза ($p < 0,05$) и выявлена тенденция к более низкому уровню мелатонина в ночное время. Сравнительный анализ уровня мелатонина у русских женщин основной и контрольной групп выявил у женщин с инсомнией – носителей генотипа *3111T/T* более высокие показатели мелатонина в утренние часы (в 2,30 раза ($p < 0,05$)) и низкие – в ночные (в 1,95 раза ($p < 0,05$)). У носителей минорного аллеля отмечена аналогичная тенденция, но без статистической достоверности.

При сравнении уровня мелатонина у женщин бурятского этноса в зависимости от носительства генотипа *3111T/C* гена *Clock* не выявлено статистически достоверных различий гормона как в контроле, так и в основных группах. Достоверно значимые различия по уровню мелатонина обнаружены между контрольной и основной группами женщин-буряток – носителей генотипа *3111T/T* и заключаются в более низком уровне гормона в дневные, вечерние и ночные часы у женщин с инсомнией (в 1,68 раза ($p < 0,05$), в 1,80 раза ($p < 0,05$) и в 2,13 раза ($p < 0,05$) соответственно).

Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде

Таблица 3.3.3 – Уровень мелатонина у женщин русской и бурятской этнических групп – носителей разных генотипов полиморфизма 3111T/C гена *Clock*

Уровень мелатонина, пг/мл	Контроль		Нарушения сна		Критерий значимости различий
	3111T/T	3111T/C+ 3111C/C	3111T/T	3111T/C + 3111C/C	
	1	2	3	4	
Русская этническая группа					
6.00-7.00ч.	5,48±4,74 6,86 1,48-8,07	5,85±6,49 3,80 0,30-9,79	12,60±7,58 10,20 7,00-17,30	8,98±8,62 5,88 1,40-15,70	p1-3 p3-4
12.00-13.00ч.	2,48±2,22 1,54 0,51-4,22	1,69±1,30 1,30 0,50-2,51	2,83±2,55 2,50 1,16-3,14	2,34±2,14 2,01 0,66-3,18	-
18.00-19.00ч.	2,79±3,10 1,55 0,43-4,92	3,23±4,67 1,50 0,14-5,10	2,35±3,39 1,60 0,40-2,59	2,00±2,07 1,42 0,70-2,35	-
23.00-00.00ч.	12,52±10,40 9,54 7,30-14,35	11,47±8,36 6,50 6,11-20,10	6,42±4,97 6,34 3,15-9,28	8,29±5,10 7,93 6,12-9,00	p1-3
Бурятская этническая группа					
6.00-7.00ч.	6,25±5,84 3,20 1,40-9,30	9,49±6,74 7,88 3,20-16,40	5,04±5,06 3,60 1,60-7,30	6,28±5,68 4,54 2,65-8,10	-
12.00-13.00ч.	1,80±0,94 1,45 1,30-2,15	2,83±1,82 2,40 1,70-2,80	1,07±1,66 0,60 0,10-1,10	1,48±1,00 1,40 0,70-1,90	p1-3
18.00-19.00ч.	3,36±2,93 1,70 1,40-4,60	3,50±2,69 3,00 2,40-4,30	1,87±1,68 1,30 0,50-3,00	2,27±1,31 2,50 1,33-3,15	p1-3
23.00-00.00ч.	10,06±6,81 8,47 4,45-16,25	8,84±5,82 8,32 3,70-11,70	4,73±4,37 3,75 1,35-6,90	6,53±4,40 6,80 3,60-8,00	p1-3

Примечание: p<0,05

Таким образом, повышенная частота встречаемости генотипа 3111T/T и аллеля 3111T полиморфного маркера 3111T/C гена *Clock* у женщин русской этнической группы с инсомнией, а также статистически значимое повышение гормона в ранние утренние часы у носителей генотипа 3111T/T позволяет рассматривать аллель 3111T как рисковый в формировании нарушений циркадных ритмов мелатонина у данных пациенток.

Учитывая территорию проживания лиц, включенных в настоящее исследование (Иркутская область и Прибайкалье), а также факт того, что женщины русского этноса исторически являются представительницами пришлого населения, полученные результаты могут свидетельствовать о дизадаптации данных пациенток при смене часовых поясов в процессе изменения территории проживания, что может проявляться в сохранении циркадных ритмов, характерных для проживания на Западе, а в условиях настоящего проживания рассматривается как смещение пика секреции мелатонина.

Существует два типа эффектов при воздействии факторов окружающей среды на функцию и структуру генотипов. Изменение проявления действия

определенных аллелей при влиянии на организм специфических факторов является первым эффектом, который у человека проявляется на индивидуальном уровне в виде патологических реакций (болезней), а на популяционном уровне - в виде большей или меньшей приспособленности (адаптация, акклиматизация) [Бочков Н.П. и др., 2011].

Согласно результатам нашего исследования, несмотря на то что *3111T* аллель гена *Clock* является рисковым для развития нарушений сна, у представительниц русской этнической группы, в популяции встречаются индивидуумы – носители данного аллеля, с характерными для данной территории проживания циркадными ритмами мелатонина. Возможно, у такой группы индивидуумов на популяционном уровне могла произойти долговременная физиологическая адаптация к смене часовых поясов – физиологический десинхроз, означающий напряжение механизмов адаптации, снижение ее емкости, поиск биосистемой адекватной реакции на изменение условий, постепенное снижение числа достоверных ритмов до 50%, главным образом за счет суточных ритмов, нарушение их синфазности в сопряженных системах организма, увеличение или снижение амплитуды. При данной форме десинхроза достигается качественная адаптация с нормальными значениями мезоров ритмов и признаки патологии отсутствуют [Комаров Ф.И. и др., 2002].

Большая частота встречаемости минорного *3111C* аллеля гена *Clock* у женщин, не имеющих проблем со сном, а также отсутствие различий в уровнях ночного и утреннего мелатонина при носительстве данного аллеля могут свидетельствовать о защитной роли мутации, которая, возможно, появилась в ходе эволюции, начиная с XVII века, т.к. согласно историческим данным с этого времени началось заселение Прибайкалья и Иркутской области представителями русского этноса.

В данном случае выявлен второй тип эффектов воздействия факторов окружающей среды на функцию и структуру генотипов - изменение генетического материала у индивида и в популяции (мутационный процесс и отбор). Т.о. в процессе адаптации к измененным условиям окружающей среды, а именно смене часовых поясов, у представителей русской этнической группы могли произойти изменения на генетическом уровне, что подтверждает роль средового фактора в формировании генетической структуры популяции в процессах адаптации [Бочков Н.П. и др., 2011]. В настоящее время защитная роль минорного аллеля *3111C* гена *Clock* в развитии патологических состояний также была продемонстрирована некоторыми исследованиями в отношении метаболического синдрома [Tortorella A. et al., 2007; Scott E.M. et al., 2008] и депрессии [Voinescu B. et al., 2009]. Несмотря на то что аллель *3111C* гена *Clock*, возможно, представляет собой эволюционную адаптацию, среди лиц – носителей данного аллеля встречаются пациентки с инсомническими расстройствами, что является проявлением дизадаптации, развивающейся при наступлении климактерия и не связанной с хронобиологическими ритмами мелатонина (рис. 3.3.1.).

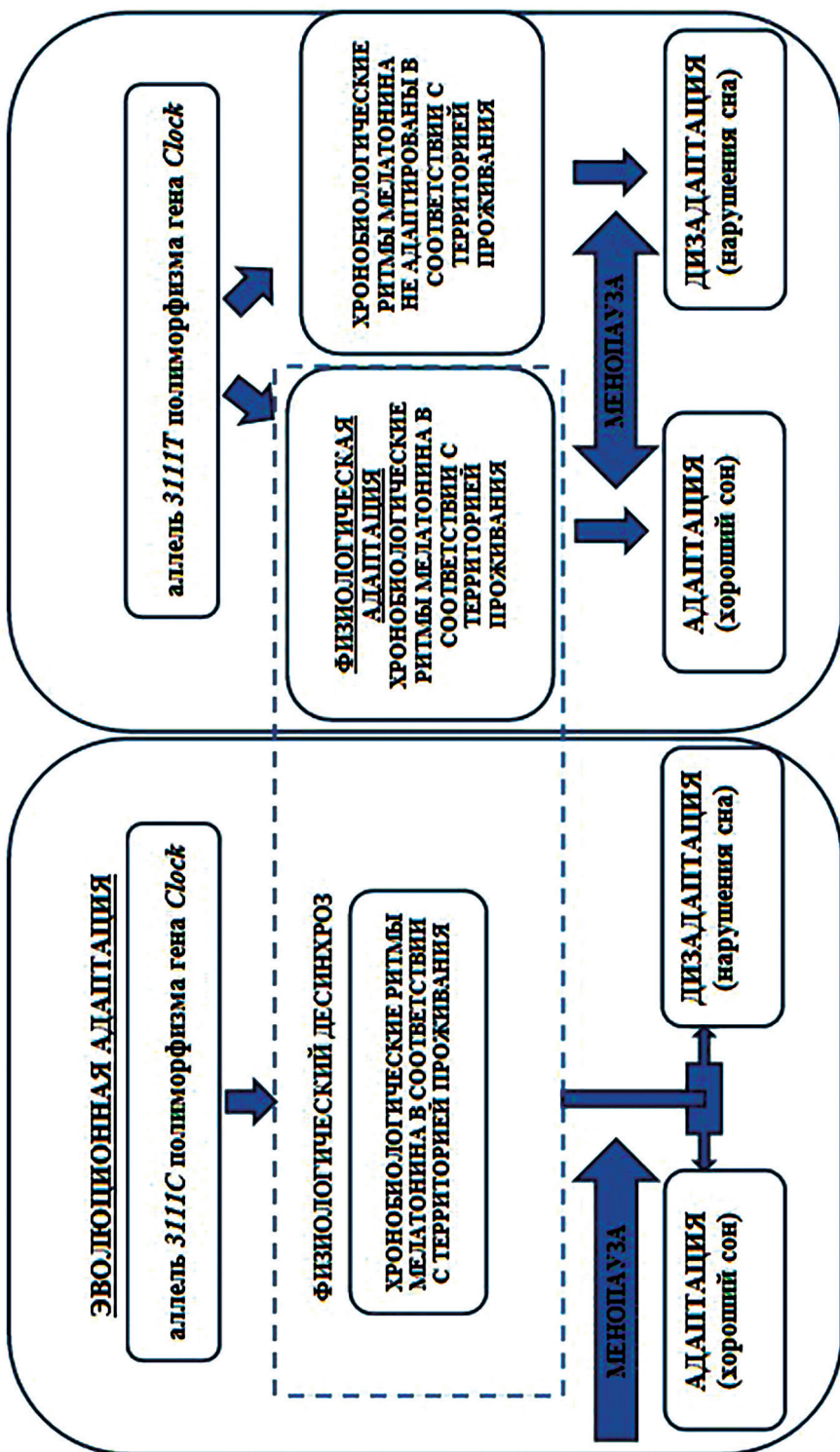


Рисунок 3.3.1 – Гипотетическая схема о роли полиморфного маркера 3111T/C гена *Clock* в формировании нарушений сна у женщин русской этнической группы

3.4. Липидный обмен и функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита»

В настоящее время известно, что в процессах адаптации важная роль принадлежит процессам перекисного окисления липидов. Ответ организма на какие-либо изменения основан на его способности активировать мощные системы защиты для поддержания гомеостаза и энантиостаза [Сазонтова Т.Г., 2007].

При физиологическом течении менопаузы активность свободнорадикальных процессов находится в пределах возрастной нормы, благодаря балансу между продуктами процессов ПОЛ и антиоксидантами. При патологическом течении климактерия отмечается значительная активация процессов липопероксидации, что является результатом, с одной стороны, повышения истинного уровня ПОЛ, а с другой – снижения общей антиоксидантной активности [Воронцова А.В. и др., 2012]. Превалирование прооксидантных факторов над антиоксидантными приводит к развитию в организме окислительного стресса, наличие которого у женщин в период перименопаузы расценивается как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома вследствие его участия в развитии многих патологических процессов, таких как онкология, диабет, метаболический синдром и мн. др.

Нами было исследовано состояние липидного обмена и функциональное состояние системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия у них нарушений сна. В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови осуществляли из локтевой вены натощак с 8 до 9 часов утра в соответствии с общепринятыми требованиями.

Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и триглицерола (ТГ) определяли с использованием коммерческих наборов Bio Systems (Испания). Измерения производились на биохимическом анализаторе БТС-330. В работе использованы следующие методы расчета: холестерол липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) = $TG / 2,2$; холестерол липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) = $OXC - (XCLPBP + XCLPONP)$; коэффициент атерогенности (КА) = $(OXC - XCLPBP) / XCLPBP$.

Определение содержания субстратов ПОЛ – изолированных двойных связей (Дв.Св.), а также диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов и сопряженных триенов (КД-СТ) проводили по методу Волчегорского И.А. и др. (1989), основанном на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (Дв. Св.), 232 (ДК) и 278 (КД-СТ) нм на спектрофотометре СФ-56. Для расчета ДК использовался молярный коэффициент экстинкции: $K=2,2 \cdot 10^5 \text{ Моль}^{-1} \text{ См}^{-1}$. Содержание субстратов с сопряженными Дв. Св. , КД-СТ выражали в усл. ед., ДК – в мкмоль/л. Содержание ТБК-АП определяли по методу Гаврилова В.Б. и др. (1987). Концентрацию ТБК-АП выражали в мкмоль/л. Активность супе-

роксиддисмутазы (СОД) измеряли на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при $\lambda = 320$ нм методом Misra Н.Р., Fridovich I. (1972). Активность СОД выражали в усл.ед. Оценку общей АОА крови проводили по методу Клебанова Г.И. и др. (1988) на спектрофотометре СФ-56 (Россия) и выражали в усл. ед. Определение α -токоферола и ретинола проводили флуориметрическим методом Черняускене Р.Ч. и др. (1984) на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония). Содержание α -токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л. Измерения содержания восстановленного и окисленного глутатиона проводили флуориметрическим методом Hissin P.Y., Hilf R. (1976). Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль. Расчет коэффициента окислительного стресса (КОС) [Колесникова Л.И. и др., 2014], производили по формуле:

$$\text{КОС} = \frac{(\text{ДВ.СВ.}i/\text{ДВ.СВ.}n) * (\text{ДК}i/\text{ДК}n) * (\text{КД-СТ}i/\text{КД-СТ}n) * (\text{ТБК-АП}i/\text{ТБК-АП}n)}{(\text{СОД}i/\text{СОД}n) * (\text{GSH}i/\text{GSH}n) * (\text{A}i/\text{A}n) * (\text{E}i/\text{E}n)}$$

i – показатели обследуемого пациента

n – среднегрупповые показатели контрольной группы

В норме коэффициент окислительного стресса стремится к условной 1. Значение КОС > 1 рассматривается как нарастание степени окислительного стресса. Чем больше величина КОС, тем более интенсивны процессы пероксидации липидов и менее эффективна система антиоксидантной защиты у обследуемого пациента.

У представительниц русской этнической группы в перименопаузе по сравнению с репродуктивной фазой отмечено повышение содержания в сыворотке крови концентраций ТГ в 1,9 раза ($p < 0,05$) и ХСЛПОНП в 2,1 раза ($p < 0,05$). В постменопаузе изменения показателей липидного обмена более выражены, о чем свидетельствует повышение содержания ОХС в 1,32 раза ($p < 0,05$), ТГ в 2,29 раза ($p < 0,05$), ХСЛПНП в 1,46 раза ($p < 0,05$) и ХСЛПОНП в 2,55 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста (рис. 3.4.1.).

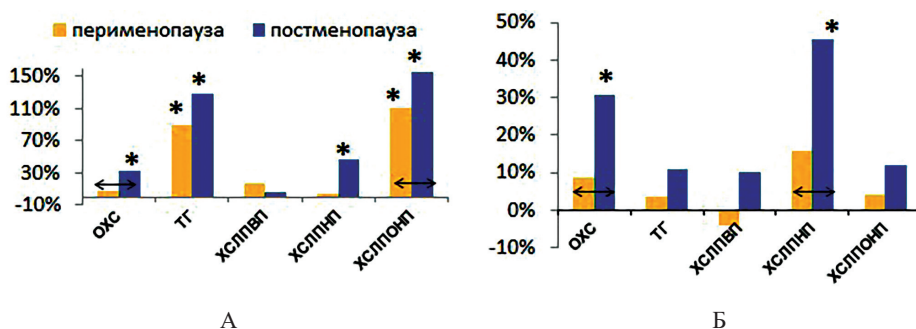


Рисунок 3.4.1 – Относительные величины показателей липидного обмена у женщин в разных фазах климактерического периода (А – русская этническая группа; Б – бурятская этническая группа; 0% – репродуктивная фаза; * – $p < 0,05$ по сравнению с репродуктивной фазой; ↔ – $p < 0,05$ между фазами климактерия)

У представительниц бурятской этнической группы не выявлено статистически значимых различий показателей липидного обмена в перименопаузе. В постменопаузе отмечено повышение содержания в сыворотке крови концентраций ОХС в 1,31 раза ($p < 0,05$) и ХСЛПНП в 1,45 раза ($p < 0,05$), а также значение КА в 1,26 раза ($p < 0,05$) по сравнению с репродуктивной фазой.

Наши данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, демонстрирующих пик содержания ХСЛПНП и ОХС в позднем пери- и раннем постменопаузальном периоде, а также повышение уровня ТГ, что свидетельствует о постепенном увеличении их содержания в крови при репродуктивном старении организма [Derby С.А. et al., 2009; Rangel-Zuñiga А.О. et al., 2017]. В отношении ХСЛПВП получены неоднозначные данные, свидетельствующие как о постепенном снижении данной фракции холестерина в постменопаузе [Do К.А. et al., 2000], так и о постепенном увеличении в период между пременопаузой и поздним перименопаузальным периодом с последующим снижением в постменопаузе [Hall G.E. et al., 2002]. В исследовании O. Taleb-Belkadi с соавт. (2016) было выявлено, что как в перименопаузе, так и в постменопаузе повышается уровень ОХС, ХСЛПНП при снижении уровня ХСЛПВП и уровне ТГ, сходного с репродуктивным возрастом. При сравнении влияния менопаузы на липидный профиль в этническом аспекте были показаны аналогичные изменения по показателям ОХС и ХСЛПНП между афроамериканками и европеоидами с более высокими уровнями ХСЛПВП у последних [Derby С.А. et al., 2009].

Далее были рассмотрены процессы ПОЛ-АОЗ в исследуемых группах. У представительниц русской этнической группы, как в перименопаузе, так и в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста повышено содержание в сыворотке крови субстратов с сопряженными Дв.Св. в 1,27 раза ($p < 0,05$) и 1,47 раза ($p < 0,05$) соответственно. При этом в перименопаузе выявлено снижение содержания вторичных продуктов липопероксидации КД-СТ в 1,85 раза ($p < 0,05$) и повышение содержания ТБК-АП в 1,25 раза ($p < 0,05$), а в постменопаузе – повышение содержания ДК в 1,27 раза ($p < 0,05$) при контрольном уровне высокотоксичных ТБК-АП. При сравнении показателей ПОЛ между группами климактерического периода статистически значимые различия выявлены в более высоком содержании КД-СТ (в 2 раза ($p < 0,05$)) и меньшем содержании ТБК-АП (в 1,28 раза ($p < 0,05$)) у женщин в постменопаузе по сравнению с перименопаузой.

При оценке системы АОЗ выявлено более низкое содержание ретинола, как в перименопаузе (в 1,32 раза ($p < 0,05$)), так и в постменопаузе (в 1,5 раза ($p < 0,05$)) по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста, а также повышение содержания GSSG в 1,33 раза ($p < 0,05$) в перименопаузе и снижение содержания α -токоферола в 1,53 раза ($p < 0,05$) в постменопаузе. При сравнении показателей системы АОЗ между группами климактерического периода выявлено более низкое содержание α -токоферола (в 1,37 раза ($p < 0,05$)), ретинола (в 1,14 раза ($p < 0,05$)) и GSSG (в 1,16 раза ($p < 0,05$)) в группе женщин постменопаузального периода по сравнению с перименопаузой (рис. 3.4.2.).

У представительниц бурятской этнической группы как в перименопаузе, так и в постменопаузе по сравнению с группой женщин репродуктивного

Этиогенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде

возраста снижено содержание субстратов с сопряженными Дв.Св. в 1,66 раза ($p < 0,05$) и в 1,27 раза ($p < 0,05$), ДК в 2,41 раза ($p < 0,05$) и в 1,58 раза ($p < 0,05$) соответственно, а в перименопаузе и КД-СТ в 1,53 раза ($p < 0,05$). При сравнении показателей ПОЛ между группами климактерического периода статистически значимые различия выявлены в более высоком содержании субстратов с сопряженными Дв.Св. (в 1,31 раза ($p < 0,05$)), ДК (в 1,53 раза ($p < 0,05$)), КД-СТ (в 1,32 раза ($p < 0,05$)) у женщин в постменопаузе по сравнению с перименопаузой.

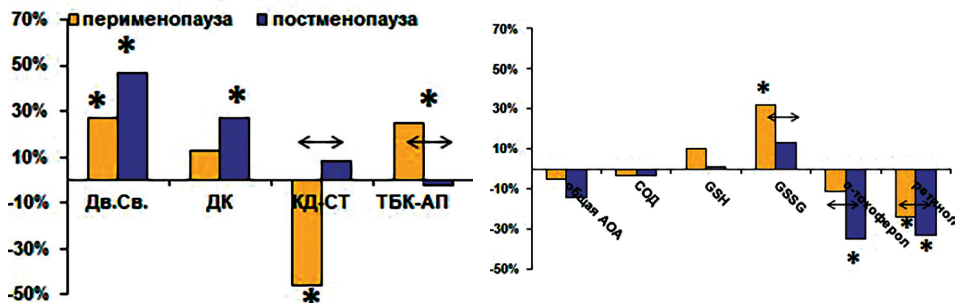


Рисунок 3.4.2 – Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин русской этнической группы в разных фазах климактерического периода (0% – репродуктивная фаза; * – $p < 0,05$ по сравнению с репродуктивной фазой; ↔ – $p < 0,05$ между фазами климактерия)

В отношении системы АОЗ выявлено более низкое содержание α-токоферола как в перименопаузе (в 1,64 раза ($p < 0,05$)), так и в постменопаузе (в 1,84 раза ($p < 0,05$)) по сравнению с репродуктивной фазой, а также низкое содержание ретинола (в 1,20 раза ($p < 0,05$)) в перименопаузе. Между фазами климактерия достоверно значимых различий не выявлено (рис. 3.4.3.).

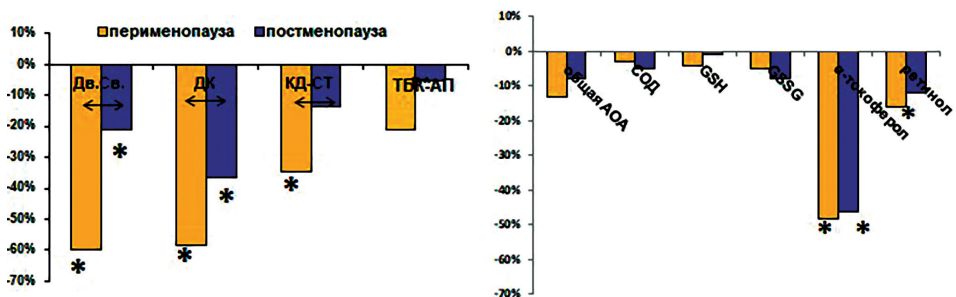


Рисунок 3.4.3 – Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин бурятской этнической группы в разных фазах климактерического периода (0% – репродуктивная фаза; * – $p < 0,05$ по сравнению с репродуктивной фазой; ↔ – $p < 0,05$ между фазами климактерия)

Величина КОС у женщин русской этнической группы в перименопаузе составила 2,29, а в постменопаузе – 4,79; у представительниц бурятской эт-

нической группы в перименопаузальном периоде значение КОС равно 0,81, а в постменопаузе – 2,07.

Полученные данные подтверждают представление о менопаузе как факторе риска развития окислительного стресса, продемонстрированного в некоторых исследованиях [Signorelli S.S. et al., 2001; Palmieri B. et al., 2007; Abdul-Rasheed O.F. et al., 2010; Sanchez-Rodriguez M.A. et al., 2012, Mendoza C.C. et al., 2013; Ogunro P.S. et al., 2014; Taleb-Belkadi O. et al., 2016]. Причиной этого, прежде всего, является возрастной дефицит эстрогенов, приводящий к атерогенным нарушениям в сыворотке крови и, как следствие этого, интенсификации процессов липопероксидации и атеросклеротическим повреждениям сосудов [Ткачева О.Н. и др., 2007; Ельчанинов Д.В., Аккер Л.В., 2011; Lizcano F, Guzman G., 2014; Machi J.F. et al., 2016].

Интересно отметить, что у представительниц русской этнической группы с увеличением возраста выше содержание субстратного обеспечения и продуктов процессов ПОЛ, а у женщин бурятской этнической группы выявлена противоположная тенденция, несмотря на более высокие уровни в сыворотке крови ОХС и ХСЛПНП по сравнению с репродуктивной фазой. Анализ системы АОЗ показал, что женщины обеих этнических групп в климактерическом периоде имеют более низкое содержание таких важных биоантиоксидантов, как α -токоферол и ретинол, что, вероятнее всего, связано с их расходом на инактивацию продуктов ПОЛ и согласуется с рядом исследований [Vural P. et al., 2005; Ziaei S. et al., 2007; Mata-Granados J.M. et al., 2013].

К настоящему времени выявлена взаимосвязь дефицита витамина Е и атеросклероза, что связывают со способностью витамина Е снижать окисление липопротеидов низкой плотности [Hodis H.N. et al., 1995]. Недостаток α -токоферола является причиной дестабилизации клеточных мембран, снижения их текучести и продолжительности жизни эритроцитов. При дефиците витамина Е в клеточных мембранах наблюдается распад ненасыщенных жирных кислот и уменьшение белкового состава [Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. Известно, что α -токоферол влияет на различные звенья репродуктивной системы, стимулируя стероидогенез в яичниках, биосинтез белка в эндометрии и других органах-мишенях стероидных гормонов и его дефицит обладает патогенетической значимостью в угасании репродуктивной функции [Сутурина Л.В. и др., 2001; Корнакова Н.В. и др., 2007; Колесникова Л.И. и др., 2011; Agarwal A. et al., 2012].

Другой эффективный антиоксидант – ретинол – не только взаимодействует со свободными радикалами различных видов, но и значительно усиливает антиоксидантное действие α -токоферола, обеспечивая стационарный уровень последнего [Казимирко В.К. и др., 2004], чем, возможно, и объясняется его недостаток у женщин в менопаузе. Более того, ретинол с аскорбатом ингибируют включение селена в состав глутатионпероксидазы. Фермент совместно с токоферолом практически полностью подавляет чрезмерную активацию процессов липопероксидации в биологических мембранах за счет того, α -токоферол эффективно ингибирует радикалы, а глутатионпероксидаза разлагает гидроперекиси, что препятствует их вовлечению в окислительный цикл [Денисов Л.Н., Лобарева Л.С., 1998; Kancheva V.D. et al., 2013].

Следует отметить, что ретинол участвует в регуляции функции щитовидной железы и может снизить риск ее заболевания [Farhangi M.A. et al., 2012]. В настоящем исследовании у женщин русской этнической группы частота встречаемости патологии щитовидной железы в перименопаузе составила 18,5%, в постменопаузе – 21,4%. В свою очередь, отмечено, что содержание ретинола у этих женщин при прогрессировании менопаузы снижается и имеет достоверные различия между фазами климактерического периода. У женщин бурятской этнической группы патология щитовидной железы встречалась в 17,7% случаев в перименопаузе и в 13,8% случаев в постменопаузе. В то же время отмечено более низкое содержание ретинола в перименопаузальном периоде.

Достаточным количеством работ показано, что старение связано с прогрессирующим окислением глутатиона и других тиоловых соединений [Harding J.J. et al., 1996; Chen T.S. et al., 2000; Wu G. et al., 2004], что, в свою очередь, приводит к снижению уровня GSH и, соответственно, соотношения GSH/GSSG [Droge W., 2007]. В этом исследовании не выявлено изменений в уровнях GSH у представительниц обеих этнических групп, однако уровень GSSG увеличен у женщин русской этнической группы в перименопаузе по сравнению с репродуктивным возрастом, что, возможно, связано с повышением активности глутатионпероксидазы, обеспечивающей окисление глутатиона и инактивацию перекисей. Данный факт может объясняться снижением активности глутатионредуктазы, назначение которой заключается в поддержании высокого уровня GSH и низкого GSSG, и, следовательно, высокого отношения GSH/GSSG [Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009].

При сравнении показателей системы «ПОЛ-АОЗ» в зависимости от этнического фактора статистически значимые различия выявлены во всех исследуемых группах. В перименопаузе у представительниц русской этнической группы обнаружено более высокое содержание ДК (в 1,26 раза ($p < 0,05$)), ТБК-АП (в 1,93 раза ($p < 0,05$)), GSH (в 1,33 раза ($p < 0,05$)) и ретинола (в 1,59 раза ($p < 0,05$)) при более низкой активности СОД (в 1,11 раза ($p < 0,05$)) по сравнению с женщинами бурятской этнической группы. В постменопаузе у представительниц русской этнической группы выше содержание в сыворотке крови GSH в 1,2 раза ($p < 0,05$) и ретинола в 1,31 раза ($p < 0,05$) и ниже активность СОД (в 1,10 раза ($p < 0,05$)).

Выявленные особенности течения процессов липопероксидации и работы системы АОЗ, возможно, обусловлены наследственными факторами, определяющими формирование метаболизма у женщин в зависимости от этнической принадлежности. Обращает на себя внимание факт более высокой активности СОД у буряток как в репродуктивной фазе, так и в климактерии. В работе Т.А. Баировой с соавт. (2014) была изучена ассоциация полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD 2* с развитием эссенциальной артериальной гипертензии у подростков русской и бурятской популяции, однако, было показано, что данный маркер является универсальным и не имеет этнической составляющей. В то же время в контрольных группах были найдены отличия, демонстрирующие большую частоту встречаемости полиморфизма с измененной последовательностью у представителей бурятского этноса, но без корреляции с показателями системы «ПОЛ-АОЗ», что предполагает дальнейшее исследование изучения генетических аспектов активности СОД.

Другой отличительной особенностью работы системы АОЗ в исследуемых группах является более низкое содержание восстановленного глутатиона и ретинола у буряток. Аналогичные данные были выявлены у практически здоровых фертильных мужчин. Более низкий уровень GSH у бурят может быть обусловлен повышенной активностью глутатионпероксидазы, либо снижением активности глутатионредуктазы, однако, достоверных различий по активности данных ферментов у мужчин не было выявлено. Более того, автором была исследована частота встречаемости полиморфизмов генов семейства глутатион-S-трансфераз GSTM1, GSTT1 и GSTP1, контролирующих синтез ферментов второй фазы детоксикации, однако результаты не показали межэтнических различий [Kurashova N.A. et al, 2019], что также требует дальнейшего изучения генетических аспектов межэтнических особенностей работы системы глутатиона.

Известно, что ретинол, наравне с антиоксидантной функцией, является прогормоном, который трансформируется в ретиноевую кислоту, образующей прочные комплексы с цитоплазматическими рецепторами. Данные комплексы связываются с определенными участками ДНК и стимулируют транскрипцию генов, продуктами которых являются белки, влияющие на рост, дифференцировку и регенерацию тканей [Кулинский В.И., 2005]. Учитывая это, а также факт того, что русская этническая группа в данном исследовании представляет собой пришлое население Восточной Сибири, большее содержание ретинола, возможно, обусловлено необходимостью адаптации к территории проживания.

Далее были рассмотрены липидный обмен и система «ПОЛ-АОЗ» у женщин климактерического периода в зависимости от наличия нарушений сна. У пациенток русской этнической группы в перименопаузе с инсомнией+СОАС по сравнению с контрольной группой и пациентками с инсомнией выше содержание в сыворотке крови ОХС в 1,19 раза ($p<0,05$) и 1,16 раза ($p<0,05$), а также ХСЛПНП в 1,37 раза ($p<0,05$) и 1,27 раза ($p<0,05$) соответственно (рис. 3.4.4.). КА выше в 1,41 раза ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. В постменопаузе у женщин с инсомнией+СОАС по сравнению с контрольной группой и пациентками с инсомнией выше содержание в сыворотке крови ОХС в 1,19 раза ($p<0,05$) и 1,26 раза ($p<0,05$), ТГ в 1,46 раза ($p<0,05$) и 1,52 раза ($p<0,05$), ХСЛПНП в 1,30 раза ($p<0,05$) и 1,42 раза ($p<0,05$), ХСЛПОНП в 1,35 раза ($p<0,05$) и 1,41 раза ($p<0,05$), а также ниже содержание ХСЛПВП в 1,27 раза ($p<0,05$) и 1,35 раза ($p<0,05$) соответственно. КА выше в 1,54 раза ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой и в 1,76 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой женщин с инсомнией.

В результате исследования системы «ПОЛ-АОЗ» в изучаемых группах показано, что в перименопаузальном периоде с инсомнией по сравнению с контролем и группой женщин с инсомнией+СОАС выше содержание в сыворотке крови первичных продуктов ПОЛ – ДК в 1,25 раза ($p<0,05$) и в 1,45 раза ($p<0,05$) соответственно. У пациенток с нарушениями сна, как с инсомнией, так и с инсомнией+СОАС выше содержание вторичных продуктов липопероксидации – КД-СТ в 2,27 раза ($p<0,05$) и в 1,96 раза ($p<0,05$) по сравнению с контрольными значениями. При оценке системы АОЗ статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не

было (рис. 3.4.5.). Величина КОС при инсомнии составила 2,5; при инсомнии и СОАС – 2,1.

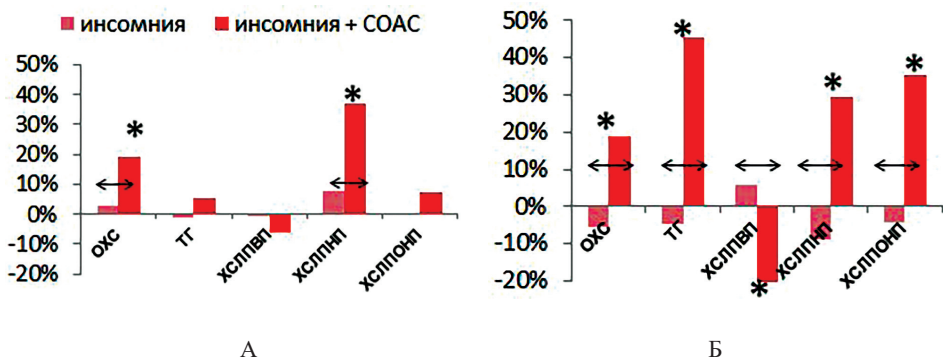


Рисунок 3.4.4 – Относительные величины показателей липидного обмена у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода (А – перименопауза; Б – постменопауза; 0% – контроль; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ↔ – $p < 0,05$ между группами патологий)

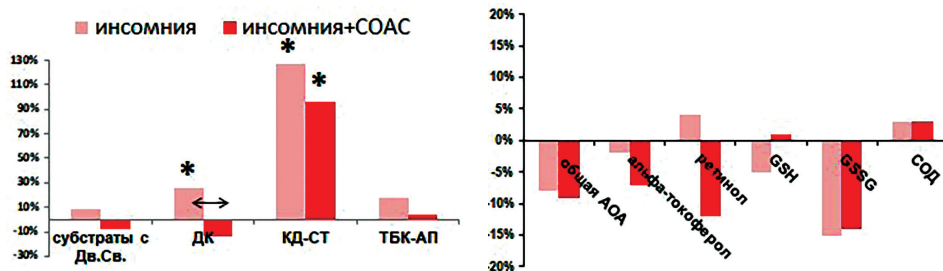


Рисунок 3.4.5 – Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АО3» у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе (0% – контроль; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ↔ – $p < 0,05$ между группами патологий)

При исследовании системы «ПОЛ-АО3» у пациенток постменопаузального периода русской этнической группы с инсомнией выявлено более высокое содержание субстратов с сопряженными Дв.Св. (в 1,31 раза ($p < 0,05$)) и ДК (в 1,42 раза ($p < 0,05$)) по сравнению с контрольной группой. Содержание конечных продуктов липопероксидации – ТБК-АП выше контрольных значений как в группе женщин с инсомнией, так и с инсомнией+СОАС (в 1,21 раза ($p < 0,05$)) и в 1,27 раза ($p < 0,05$) соответственно).

У пациенток с инсомнией и СОАС уровень общей АОА сыворотки крови ниже в 1,25 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями. Достоверно значимые различия между группами с патологиями заключаются в более высоком содержании КД-СТ (в 1,36 раза ($p < 0,05$)) и повышенном уровне общей АОА сыворотки крови (в 1,38 раза ($p < 0,05$)) у пациенток с инсомнией по сравнению с группой женщин с инсомнией+СОАС (рис. 3.4.6.). Величина КОС как при инсомнии, так и при сочетании инсомнии с СОАС составила 2,6.

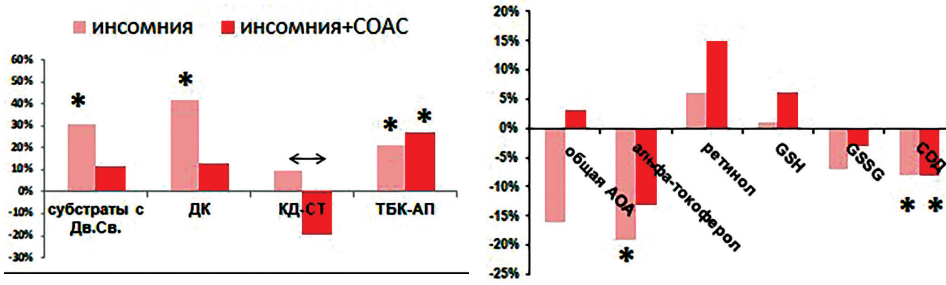


Рисунок 3.4.6 – Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в постменопаузе (0% – контроль; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ↔ – $p < 0,05$ между группами патологий)

При сравнении показателей липидного обмена у перименопаузальных женщин бурятской этнической группы статистически значимые различия выявлены в отношении ОХС и ХСЛПНП, содержание которых выше у пациенток с инсомнией+СОАС в 1,21 раза ($p < 0,05$) и 1,19 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с контролем.

В постменопаузе у пациенток с инсомнией+СОАС по сравнению с контрольной группой и пациентками с инсомнией выше содержание в сыворотке крови ОХС в 1,22 раза ($p < 0,05$) и 1,32 раза ($p < 0,05$), ХСЛПНП в 1,30 раза ($p < 0,05$) и 1,43 раза ($p < 0,05$) соответственно. Более того, при инсомнии и СОАС снижено содержание ХСЛПВП в 1,20 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. КА выше в 1,55 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой и в 1,58 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой женщин с инсомнией (рис. 3.4.7.).

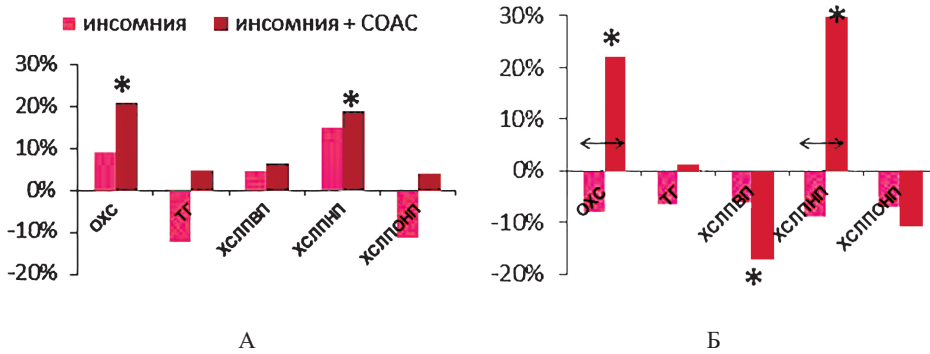


Рисунок 3.4.7 – Относительные величины показателей липидного обмена у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода (А – перименопауза; Б – постменопауза; 0% – контроль; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ↔ – $p < 0,05$ между группами патологий)

У пациенток в перименопаузе бурятской этнической группы как с инсомнией, так и с инсомнией+СОАС в сравнении с контрольными значениями выше субстратное обеспечение процессов ПОЛ (в 1,31 раза ($p < 0,05$) и в 1,36 раза ($p < 0,05$) соответственно) и содержание ДК (в 1,37 раза ($p < 0,05$)) и в

1,63 раза ($p < 0,05$) соответственно) при снижении активности СОД на 9% ($p < 0,05$). У пациенток с инсомнией по сравнению с контролем выше содержание КД-СТ в 1,32 раза ($p < 0,05$) при сниженном уровне α -токоферола (в 1,24 раза ($p < 0,05$)), а по сравнению с группой инсомния+СОАС ниже содержание ДК в 1,19 раза ($p < 0,05$) (рис. 3.4.8.). Величина КОС при инсомнии составила 3,4; при инсомнии и СОАС – 3,9.

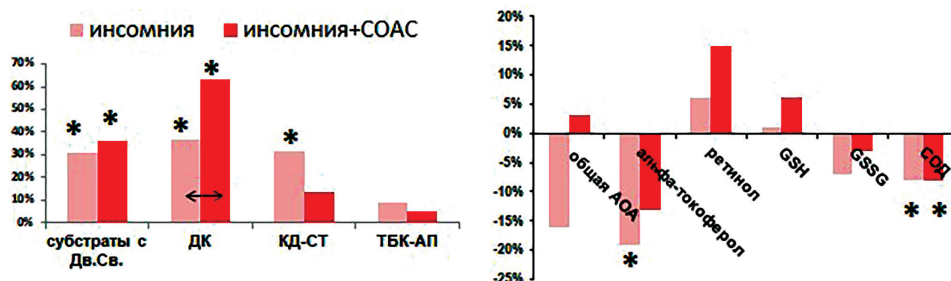


Рисунок 3.4.8 – Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе (0% – контроль; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; \leftrightarrow – $p < 0,05$ между группами патологий)

При исследовании системы «ПОЛ-АОЗ» у представительниц бурятской этнической группы в постменопаузе достоверно значимые различия заключались в более высоком содержании ТБК-АП (в 1,51 раза ($p < 0,05$) и в 1,28 раза ($p < 0,05$) соответственно) и GSH (в 1,18 раза ($p < 0,05$) и в 1,17 раза ($p < 0,05$) соответственно) у пациенток как с инсомнией, так и с инсомнией+СОАС по сравнению с контрольными значениями (рис. 3.4.9.). Уровень общей АОА сыворотки крови у пациенток с инсомнией и СОАС был значимо ниже по сравнению с контролем и группой женщин с инсомнией (в 1,26 раза ($p < 0,05$) и в 1,20 раза ($p < 0,05$) соответственно) Величина КОС при инсомнии составила 2,9; при инсомнии и СОАС – 3,7.

Результаты нашего исследования демонстрируют большую интенсивность липоперекисных процессов у пациенток бурятской этнической группы с нарушениями сна. Так, в перименопаузе об этом свидетельствует накопление как субстратов, так и продуктов ПОЛ с истощением ферментативного звена системы АОЗ и повышенным значением КОС. В постменопаузе, несмотря на накопление только конечных продуктов ПОЛ и компенсаторного увеличения содержания глутатиона, высокое значение КОС демонстрирует развитие более выраженного окислительного стресса при сомнологической патологии у пациенток бурятского этноса.

Еще в 1994 году E. Reimund было высказано предположение, что свободные радикалы накапливаются в организме во время бодрствования и инактивируются во время сна, что достигается за счет снижения скорости их образования и повышения эффективности системы АОЗ, вследствие чего, нарушения сна могут приводить к развитию в организме окислительного стресса [Reimund E., 1994].

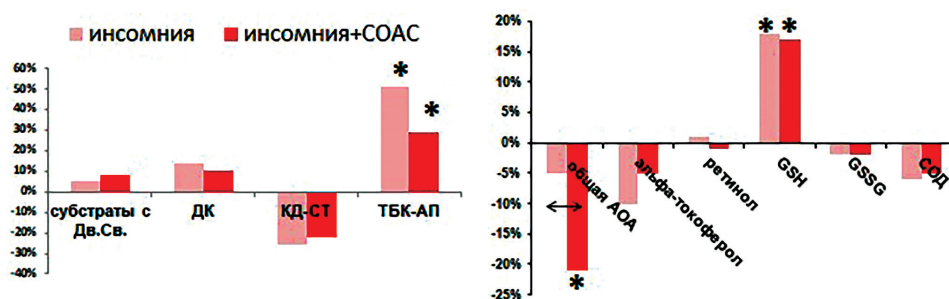


Рисунок 3.4.9 – Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в постменопаузе (0% – контроль; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ↔ – $p < 0,05$ между группами патологий)

Результаты экспериментальных исследований по ассоциации депривации сна и окислительного стресса неоднозначны. Так, недостаток сна может быть причиной окислительного повреждения головного мозга, в связи с его высокой чувствительностью к окислительному стрессу из-за высокого содержания в мембранах клеток мозга полиненасыщенных жирных кислот и низкой антиоксидантной активности [Suer C. et al., 2011]. Другие исследования не показали каких-либо изменений параметров липопероксидации в головном мозге, печени, скелетных мышцах крыс при депривации сна в 1-2 недели [Gopalakrishnan A., Cirelli C., 2004].

Также показана зависимость параметров системы «ПОЛ-АОЗ» от времени депривации сна. Так, при лишении сна на период в 24, 48, 72 и 96 часов увеличение уровня МДА отмечается при 48 и 72-часовой депривации [Thamaraiselvi K. et al., 2012]. При кратковременной полной депривации сна (6 часов) отмечается повышение уровня GSH в коре головного мозга, ствола мозга базальных отделах переднего мозга, а также активности глутатионпероксидазы в гиппокампе и мозжечке [Ramanathan L. et al., 2010], и снижение активности Cu/Zn-СОД в гиппокампе и стволе мозга при 5-10-дневном лишении сна [Ramanathan L. et al., 2002].

Результаты исследований на человеке показали снижение активности глутатионпероксидазы и повышение уровня конечных продуктов ПОЛ при неизменной активности миелопероксидазы и СОД, а также уровня глутатиона у пациенток с инсомнией [Gulec M. et al., 2012]. В. Liang с соавт. (2013) в своем исследовании показали снижение общего антиоксидантного статуса и повышение оксидантного звена и коэффициента окислительного стресса при инсомнических расстройствах, что по их предположению может быть связано со снижением активности антиоксидантного фермента — параоксаназы [Liang B. et al., 2013]. Однако, их исследуемые группы не были разделены по гендерному признаку, хотя литературные данные свидетельствуют о гендерных различиях в процессах липопероксидации и активности системы АОЗ [Mendoza-Nunez V.M. et al., 2010].

D.E. Nachul с соавт. (2006) продемонстрировали повышенный уровень ТБК-АП при неизменных уровнях активности каталазы и СОД у женщин в

постменопаузе с нарушениями сна [Nachul D.E. et al., 2006], что согласуется с данными нашей работы.

В последние годы высказано предположение о регулирующей роли сна в липидном гомеостазе [Davies S.K. et al., 2014; Weljie A.M. et al., 2015], показана зависимость концентрации липидов от циркадной системы [Chua E.C-P. et al., 2015] и, сокращение времени сна может приводить к увеличению субстратного обеспечения ПОЛ, а при снижении активности системы АОЗ и к развитию окислительного стресса.

Согласно результатам некоторых исследований, окислительный стресс отмечается и при СОАС. Гипоксия, возникающая при данном патологическом состоянии и являясь стрессором, вызывает изменения свободнорадикального гомеостаза. Так, при нарушенном дыхании во сне показано повышенное содержание свободных радикалов в лейкоцитах [Schulz R. et al., 2000; Dyugovskaya L. et al., 2002], плазме, моче и конденсате выдыхаемого воздуха [Wysocka E. et al., 2008], интенсификация процессов липопероксидации [Barcelo´ A. et al., 2000; Vishnevsky A. et al., 2004; Wysocka E. et al., 2008; Мадаева И.М. и др., 2009; Baysal E. et al., 2012], окисление ДНК [Yamauchi M. et al., 2005].

Однако, некоторыми исследованиями не продемонстрировано развитие окислительного стресса при СОАС [Ozturk L. et al., 2003; Alzoghaibi M.A. et al., 2005; Svatikova A. et al., 2005], что оставляет спорным вопрос о его ассоциации с данным патологическим состоянием. M. Simiakakis с соавт. (2012) в своем исследовании выявили, что ожирение и курение оказывают большее влияние на развитие окислительного стресса, чем гипоксия при СОАС, роль которой заключается в усилении уже существующего окислительного стресса.

Наравне с этим, показана сниженная антиоксидантная активность при СОАС без влияния ожирения и курения, что, возможно, связано с дисрегуляцией генов, участвующих в модуляции активных форм кислорода или ферментативных антиоксидантов. Понижение общей активности системы АОЗ при СОАС было также продемонстрировано в ряде исследований [Barcelo´ A. et al., 2006; Wysocka E. et al., 2008], однако, не было выявлено изменений в активности СОД [Alzoghaibi M.A. et al., 2005] и глутатионпероксидазы [Barcelo´ A. et al., 2006]. Более того, показано, что интенсивность окислительного стресса при СОАС коррелирует со степенью тяжести патологии. Так, при предклинических проявлениях нарушений дыхания во время сна наблюдается баланс между прооксидантным и антиоксидантным звеном системы «ПОЛ-АОЗ» с последующим истощением адаптивно-компенсаторных механизмов системы при нарастании степени тяжести и длительности клинических проявлений [Lloret A. et al., 2007; Мадаева И.М., 2009; Kolesnikova L. et al., 2013; Horps E. et al., 2014].

Инсомния и СОАС часто считаются противоположными клиническими состояниями, особенно в отношении бдительности и сонливости. Гиперактивация центральной нервной системы, дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, повышенная частота сердечных сокращений могут играть ключевую роль в патофизиологии бессонницы, что вызывает повышенный уровень бдительности в течение ночи и дневное время [Riemann D. et al., 2010]. С другой стороны, частые возбуждения и фрагментар-

ный сон, связанные с СОАС, приводят к чрезмерной дневной сонливости, хотя дневная сонливость не всегда присутствует у пациентов с СОАС [Roure N. et al., 2008].

Несмотря на это, коморбидность СОАС с инсомническими расстройствами встречается достаточно часто— у пациентов с нарушениями дыхания во сне симптомы инсомнии выявляются в 39-58% случаев, а у 29-67% пациентов с бессонницей показатель индекса апноэ-гипопноэ больше 5 [Luyster F.S. et al., 2010].

Согласно нашим результатам у женщин русского этноса частота СОАС при инсомнических расстройствах достигает 37,6% в перименопаузе, возрастая до 48,9% в постменопаузе вследствие более выраженной дислипидемии. У буряток частота СОАС при инсомнии в климактерии достигает в среднем 48,9% и не зависит от фазы климактерического периода, что обусловлено менее выраженными изменениями липидного профиля в данном возрастном периоде. Рассматривая гипоксию, возникающую при СОАС в качестве стрессора, мы ожидали выявить у данных пациенток более выраженный окислительный стресс. Однако, у женщин русской этнической группы не было выявлено различий по величине КОС как в перименопаузе, так и в постменопаузе. У пациенток-буряток более выраженный окислительный стресс при коморбидности инсомнии и СОАС обнаружен только в постменопаузе за счет снижения уровня общей АОА сыворотки крови.

3.5. Анализ изменения функциональных связей метаболических показателей

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в контрольных группах женщин и пациенток с нарушениями сна были проведены корреляционный и многомерный кластерный анализы.

Женщины русской этнической группы в перименопаузе

Проведенные исследования показали наличие достаточно большого количества корреляций как в контроле, так и в основных группах (табл. 3.5.1.). Так как ХСЛПОНП, ХСЛПНП являются фракциями ОХС, а ХСЛПОНП являются основными переносчиками ТГ, выявленные взаимосвязи между показателями липидограммы у женщин контрольной группы свидетельствуют о физиологичности липидного обмена.

Субстратное обеспечение процессов липопероксидации в данной группе происходит за счет ХСЛПОНП и ТГ, о чем свидетельствует взаимосвязь между данными показателями и субстратами с сопряженными Дв.Св. ($r = +0,44$, $p < 0,05$).

Этапность процессов липопероксидации подтверждается взаимосвязями прямой направленности: субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,83$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,52$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,53$, $p < 0,05$), КД-СТ – ТБК-АП ($r = +0,57$, $p < 0,05$), ДК – ТБК-АП ($r = +0,52$, $p < 0,05$).

Учитывая то, что ХСЛПОНП и ТГ являются источниками субстратов для процессов ПОЛ, прямая корреляция между ними и общей АОА сыворотки крови ($r = +0,38$, $p < 0,05$) свидетельствует о сбалансированной работе системы ПОЛ-АОЗ у женщин контрольной группы.

Отрицательные корреляции между GSH и ОХС ($r = -0,40$, $p < 0,05$), а также субстратами с сопряженными Дв.Св. подтверждают защитную роль глутатиона на стадии инициирования процессов липопероксидации. Известно, что основной антиоксидантный эффект глутатиона реализуется посредством его участия в работе ферментативных антиоксидантов. Являясь субстратом для глутатионпероксидазы, глутатион фактически выступает донором атомов водорода для восстановления H_2O_2 и липидных перекисей [Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009].

Нами выявлена взаимосвязь обратной направленности между ОХС и мелатонином 06.00-07.00 ($r = -0,42$, $p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии мелатонина на липидный обмен.

В настоящее время литературные данные об ассоциации гормона с показателями липидного спектра неоднозначны. Одними работами показано, что мелатонин способствует повышению содержания в плазме ХСЛПОНП за счет ингибирования липопротеинлипазы. При этом у постменопаузальных женщин с нормальными показателями липидного обмена гормон может не воздействовать на уровни в плазме ХСЛПНП и ХСЛПВП [Wakatsuki A. et al., 2001]. Согласно результатам других исследований, мелатонин дозозависимо ингибирует процесс клеточного окисления ХСЛПНП и не влияет на процесс атерогенности липидного спектра крови [Зенков Н.К. и др., 1996]. В исследовании ассоциации уровня мелатонина с липидным обменом у перименопаузальных женщин показано, что сниженный уровень гормона способствует повышению содержания атерогенных фракций липидов крови [Мальцева Л.И. и др., 2007].

Достаточно большое количество положительных связей выявлено между компонентами системы АОЗ, свидетельствующие об их синергизме: α -токоферол – ретинол ($r = +0,47$, $p < 0,05$), α -токоферол – GSH ($r = +0,38$, $p < 0,05$), ретинол - GSH ($r = +0,52$, $p < 0,05$), ретинол – СОД ($r = +0,41$, $p < 0,05$). Более того, взаимосвязи GSH – мелатонин 12.00-13.00 ($r = +0,48$, $p < 0,05$) и GSSG – мелатонин 06.00-07.00 ($r = +0,40$, $p < 0,05$) свидетельствуют о влиянии мелатонина на работу систему глутатиона. Учитывая то, что в данной группе женщин циркадные ритмы мелатонина являются физиологичными, можно предположить, что и работа системы глутатиона имеет хронобиологические особенности.

На дендрограмме, полученной в результате кластерного анализа и подтверждающей результаты корреляционного анализа, можно выделить два отдельных кластера – первый составлен показателями липидного обмена и продуктами ПОЛ, второй кластер образуют компоненты системы АОЗ (рис. 3.5.1.). Выявленная тесная взаимосвязь между уровнем общей АОА сыворотки крови и ХСЛПВП, вероятно, обусловлена антиоксидантными свойствами данной фракции холестерина [Гребенников И.Н. и др., 2011].

Иначе выглядят функциональные взаимосвязи в группах женщин с многологической патологией. Так, в группе женщин с инсомнией сохраняются следующие положительные корреляции: ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,93$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,69$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,54$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,44$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,57$, $p < 0,05$). Наравне с этим, выявлено достаточное количество новых связей как прямой, так и обратной направленности. Выявлено, что уровень общей АОА сыворотки

крови находится в обратной взаимосвязи с ХСЛПНП ($r = -0,52, p < 0,05$), КД-СТ ($r = -0,64, p < 0,05$) и ТБК-АП ($r = -0,50, p < 0,05$), что свидетельствует о включении работы системы АОЗ в ответ на активацию процессов ПОЛ, тем самым способствуя снижению содержания токсичных продуктов липопероксидации в организме. Взаимосвязь α -токоферола с ХСЛПНП ($r = +0,45, p < 0,05$) и ОХС ($r = +0,45, p < 0,05$) подтверждает транспортную роль витамина липопротеидами. Положительные взаимосвязи антиоксидантов с субстратами и продуктами ПОЛ - α -токоферол – субстраты с сопряженными Дв.Св. ($r = +0,55, p < 0,05$), α -токоферол – ДК ($r = +0,57, p < 0,05$), ретинол – субстраты с Дв.Св. ($r = +0,45, p < 0,05$), ретинол - ДК ($r = +0,44, p < 0,05$), ретинол – КД-СТ ($r = +0,45, p < 0,05$), GSH– КД-СТ ($r = +0,46, p < 0,05$), СОД – ТБК-АП ($r = +0,42, p < 0,05$), а также корреляции обратной направленности общей АОА сыворотки крови с ретинолом ($r = -0,55, p < 0,05$) и СОД ($r = -0,42, p < 0,05$) подтверждают выводы о дисбалансе в системе «ПОЛ-АОЗ».

Учитывая выявленную корреляцию GSSG с утренним мелатонином в контрольной группе, взаимосвязь GSSG с мелатонином 12.00-13.00 ($r = +0,48, p < 0,05$) в данной группе может объясняться сдвигом хронобиологических ритмов секреции гормона у пациенток с инсомнией. Выявлена также закономерная взаимосвязь между ночным и утренним мелатонином ($r = +0,48, p < 0,05$).

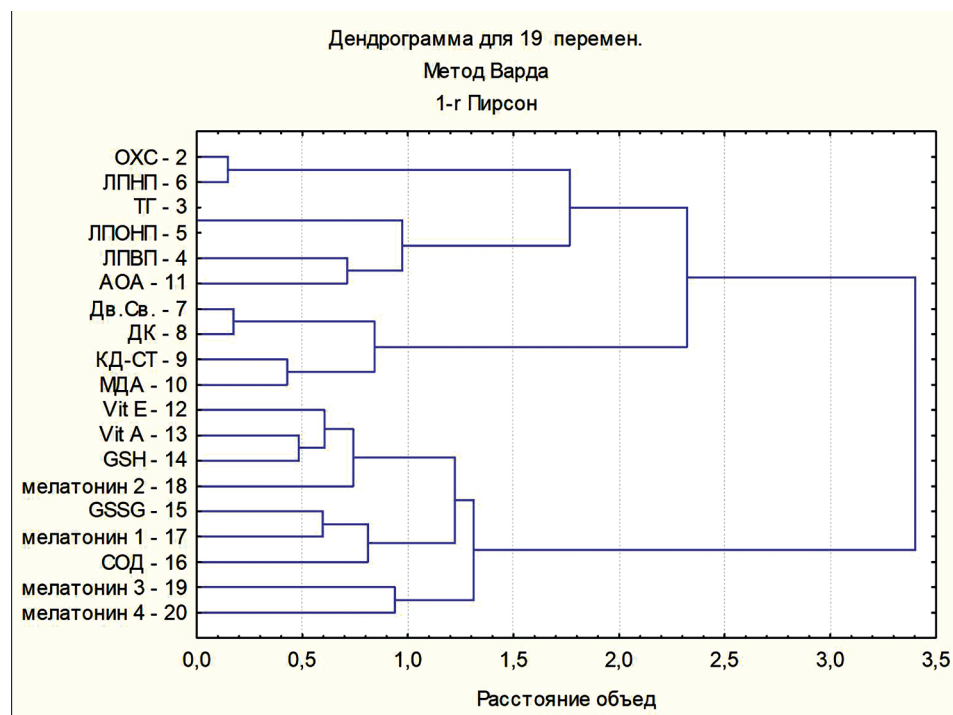


Рисунок 3.5.1 – Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы в перименопаузе без нарушений сна
Примечание: мелатонин1 – мелатонин 06.00-07.00; мелатонин2 – мелатонин 12.00-13.00; мелатонин3 – мелатонин 18.00-19.00; мелатонин4 – мелатонин 23.00-00.00)

Согласно результатам кластерного анализа, большой вклад в уровень общей АОА сыворотки крови принадлежит мелатонину 18.00-19.00 (рис. 3.5.2.). Выявленный дисбаланс между α -токоферолом и ретинолом с субстратами и продуктами ПОЛ обусловлен смещением пика секреции мелатонина, а сбой контроля процессов ПОЛ глутатионом, вероятно, изменением в хронобиологии глутатионовой системы.

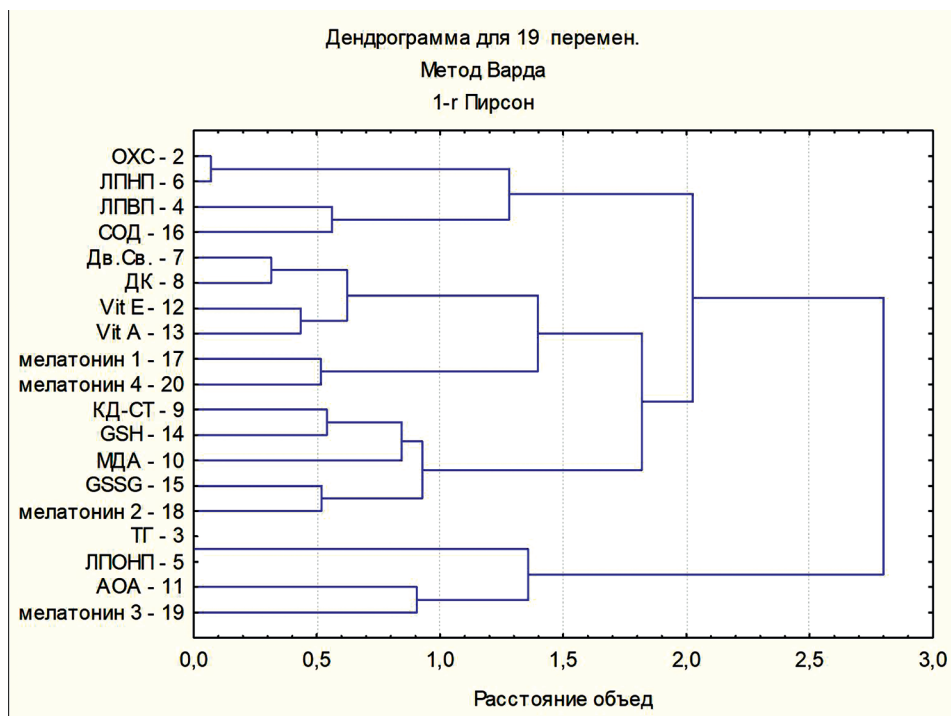


Рисунок 3.5.2 – Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы в перименопаузе с инсомнией
Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

В группе женщин с инсомнией и СОАС происходит сохранение следующих контрольных функциональных взаимосвязей: ОХС – ТГ ($r = 0,47$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,86$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,82$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,46$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – GSH ($r = -0,49$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,81$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,51$, $p < 0,05$).

Однако корреляции прямой направленности общей АОА с субстратами с Дв.Св. ($r = +0,49$, $p < 0,05$) и ДК ($r = +0,52$, $p < 0,05$) позволяют говорить о разбалансировке в работе системы «ПОЛ-АОЗ». Следует отметить работу глутатионовой системы на начальных этапах процессов ПОЛ, не позволяющей накапливаться субстратам и первичным продуктам, о чем свидетельствуют связи GSH – ХСЛПОНП ($r = -0,45$, $p < 0,05$), GSH – ДК ($r = -0,55$, $p < 0,05$), GSSG – ДК ($r = +0,44$, $p < 0,05$).

Положительные корреляции дневного мелатонина с субстратами с Дв.Св. ($r = +0,45$, $p < 0,05$), ДК ($r = +0,73$, $p < 0,05$) и КД-СТ ($r = +0,75$, $p < 0,05$) могут

быть следствием того, что данные пациентки, имея в сочетании с инсомнией СОАС, страдают от повышенной дневной сонливости и, соответственно, чем выше уровень дневного мелатонина, тем более выражена дневная сонливость, степень которой зависит от степени СОАС, приводящего к развитию окислительного стресса. В данной группе пациенток также отмечается взаимосвязь глутатиона с ночным мелатонином ($r = -0,52, p < 0,05$), свидетельствующая о возможной хронобиологии системы глутатиона. Обнаружены закономерные взаимосвязи между ночным и утренним мелатонином ($r = +0,52, p < 0,05$), а также утренним и дневным мелатонином ($r = +0,65, p < 0,05$).

Согласно дендрограмме, уровень субстратов и продуктов ПОЛ зависит от смещенных ритмов секреции мелатонина, оказывающих влияние и на уровень общей АОА сыворотки крови (рис. 3.5.3.). Следует отметить синергизм между такими антиоксидантами как α -токоферол, ретинол и GSH. Известно, что ретинол усиливает антиоксидантное действие α -токоферола, окисляясь, расходуется в процессах на его восстановление. Более того, он активизирует включение селена в состав глутатионпероксидазы [Меньщикова Е.Б. и др., 2017].

Женщины русской этнической группы в постменопаузе

Корреляционный анализ у женщин в постменопаузе показал изменение структуры функциональных взаимосвязей при прогрессировании менопаузы (табл. 3.5.1.).

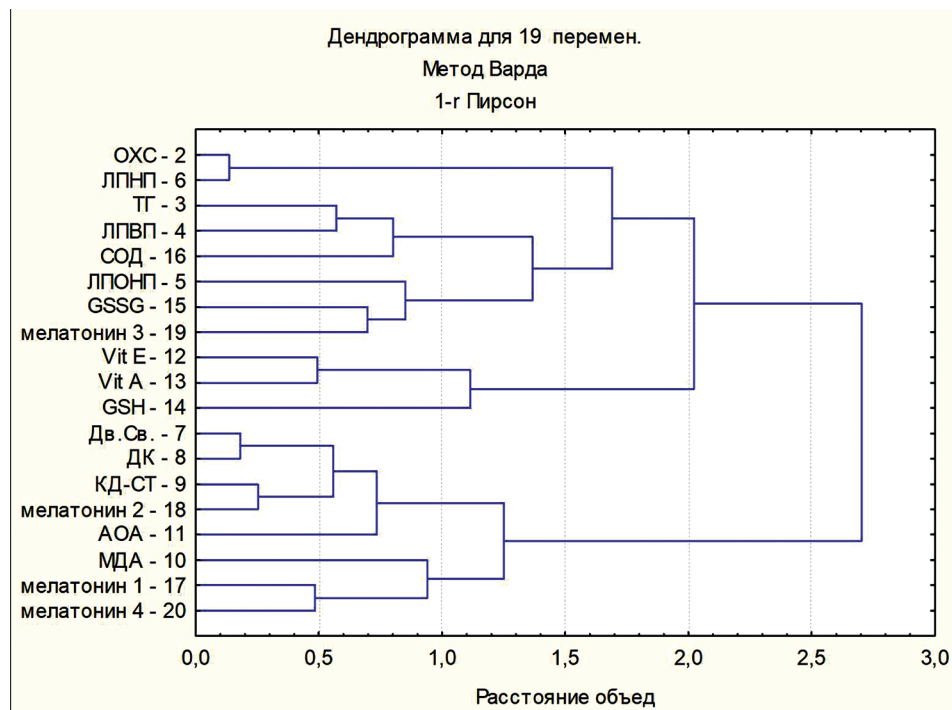


Рисунок 3.5.3 – Дерево объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы в перименопаузе с инсомнией и СОАС
Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

Выявлено сохранение следующих корреляций, характерных для перименопаузального периода: ОХС – ТГ ($r = 0,48, p < 0,05$), ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,48, p < 0,05$), ОХС – ХСЛПВП ($r = +0,96, p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,85, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,53, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – GSH ($r = -0,35, p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,34, p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,58, p < 0,05$).

Отмечается изменение направленности взаимосвязи ретинол – СОД ($r = -0,40, p < 0,05$), в ероятно, обусловленной недостаточной активностью фермента в постменопаузальном периоде, вследствие чего на инактивацию свободных радикалов требуется повышенный расход ретинола. Корреляции между уровнем общей АОА сыворотки крови и антиатерогенной фракцией липопротеидов ($r = +0,46, p < 0,05$) и GSSG ($r = -0,36, p < 0,05$), а также GSH – ТБК-АП ($r = -0,34, p < 0,05$) и ХСЛПВП – GSSG ($r = -0,44, p < 0,05$) свидетельствует о наибольшем вкладе ХСЛПВП и системы глутатиона в инактивации токсичных продуктов липопероксидации в данном возрастном периоде.

Дендрограмма кластерного анализа в данной группе пациенток представляет собой взаимосвязь небольшого кластера, включающего холестерол и атерогенные его фракции, и массивного кластера, состоящего из показателей системы «ПОЛ-АОЗ», включающего также ХСЛПВП, тесно связанные с уровнем общей АОА сыворотки крови (рис. 3.5.4.).

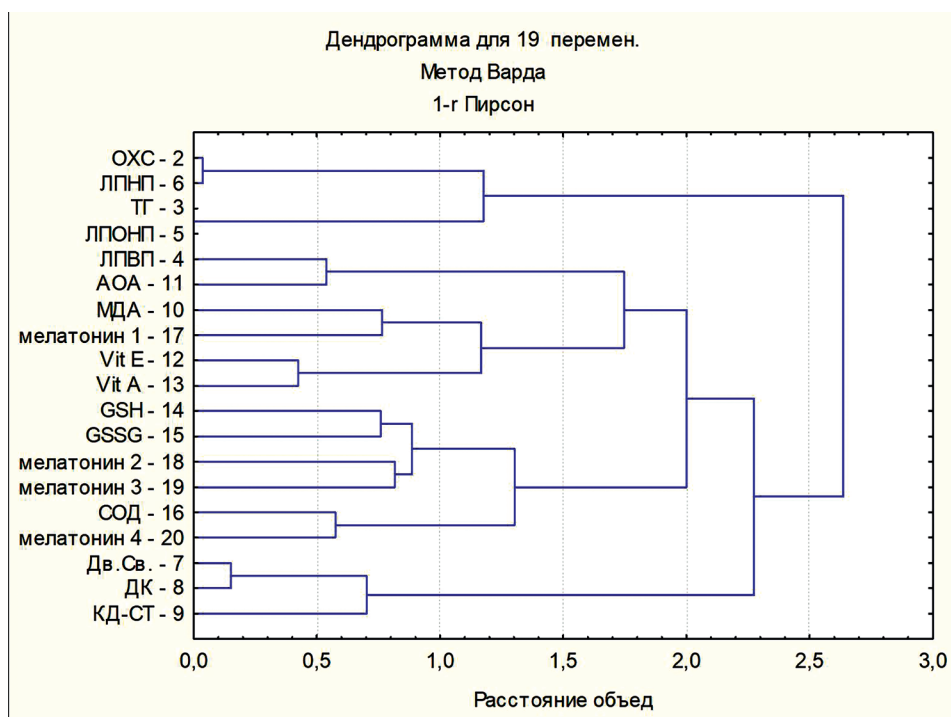


Рисунок 3.5.4 – Дерево объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы в постменопаузе без нарушений сна
Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

Отдельного внимания заслуживает влияние дневного и вечернего мелатонина на работу системы глутатиона, а также зависимость активности СОД от ночного уровня гормона, что подтверждается соответствующей корреляционной связью ($r = +0,43$, $p < 0,05$).

У женщин с инсомнией выявлено более 50% функциональных взаимосвязей с сохранением направленности, характерных для контрольной группы: ОХС – ТГ ($r = 0,43$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,43$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,92$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,60$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,36$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,43$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,52$, $p < 0,05$), общая АОА -GSSG ($r = -0,39$, $p < 0,05$).

Отмечено появление достаточно большого количества новых взаимосвязей, свидетельствующих о перестройки метаболической системы в условиях патологии. Так выявлена прямая зависимость промежуточных продуктов липопероксидации с показателями липидного спектра: КД-СТ – ОХС ($r = +0,47$, $p < 0,05$), КД-СТ – ТГ ($r = +0,41$, $p < 0,05$), КД-СТ – ХСЛПОНП ($r = +0,41$, $p < 0,05$), КД-СТ – ХСЛПНП ($r = +0,47$, $p < 0,05$).

При данной патологии весомую роль в повышении уровня общей АОА сыворотки крови отведена ферментативному звену, что подтверждается функциональной связью прямой направленности ($r = +0,41$, $p < 0,05$).

При этом накопление субстратов для липопероксидации происходит вследствие нехватки α -токоферола ($r = -0,36$, $p < 0,05$), а высокий уровень ТБК-АП обусловлен нехваткой уровня ХСЛПВП в крови ($r = -0,40$, $p < 0,05$).

Несмотря на высокое содержание субстратов и первичных продуктов ПОЛ, содержание КД-СТ находится на контрольном уровне, что, обусловлено работой глутатиона, о чем свидетельствует соответствующая взаимосвязь ($r = -0,40$, $p < 0,05$).

Как и в группе перименопаузальных женщин с инсомнией, выявлена взаимосвязь между α -токоферолом и ХСЛПНП ($r = +0,37$, $p < 0,05$), свидетельствующая о транспортной роли витамина данным классом липопротеидов. Как и в контрольной группе, выявлена прямая зависимость работы глутатионовой системы и СОД от уровня мелатонина. Так, утренний мелатонин оказывает влияние на активность СОД ($r = +0,40$, $p < 0,05$), дневной – на уровень GSH ($r = +0,37$, $p < 0,05$), а ночной – на уровень GSSG ($r = +0,45$, $p < 0,05$).

Согласно результатам кластерного анализа, уровень субстратов ПОЛ обеспечивается ХСЛПОНП, а уровень общей АОА сыворотки крови наиболее тесно связан с СОД и утренним мелатонином (рис. 3.5.5.). Кластер, в состав которого входят ТБК-АП, свидетельствует о недостаточной активности глутатионовой системы и ХСЛПВП, связанной с уровнем мелатонина.

У пациенток с инсомнией и СОАС также сохраняется часть функциональных взаимосвязей, характерных для группы контроля: ОХС – ТГ ($r = +0,47$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,48$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,98$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,71$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,67$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,68$, $p < 0,05$).

Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде

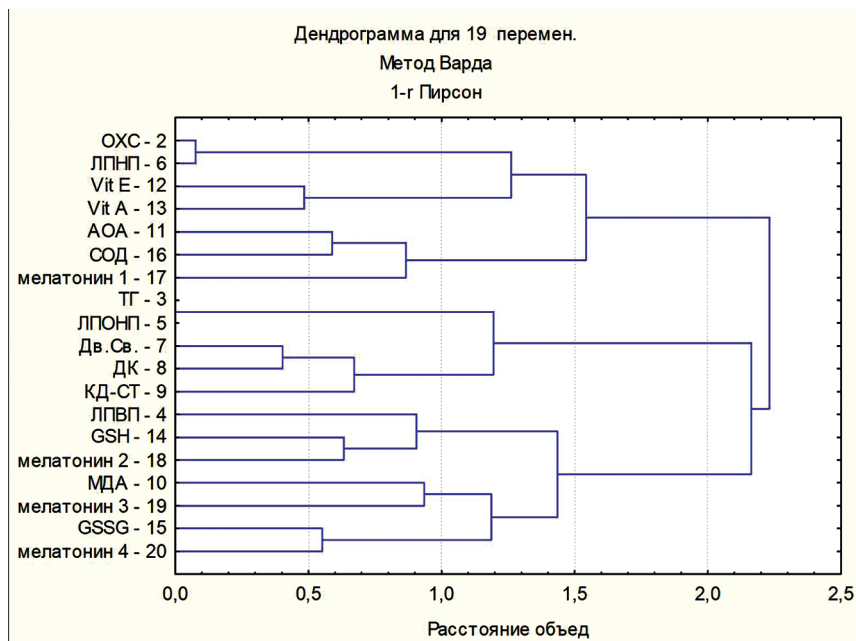


Рисунок 3.5.5 – Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы с инсомнией в постменопаузе
Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

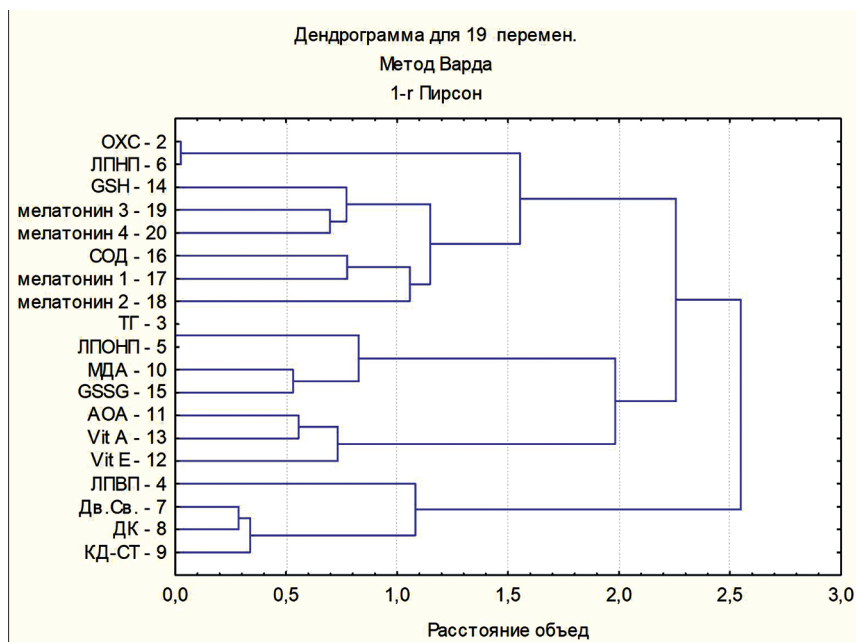


Рисунок 3.5.6 – Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы с инсомнией и СОАС в постменопаузе
Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

Отмечено появление дополнительных связей, не встречающихся у пациенток с инсомнией без сочетания с СОАС. Одним из факторов для развития СОАС является ожирение, сопровождающееся изменениями показателей липидного спектра в сторону повышения уровня атерогенных и снижения уровня антиатерогенных фракций холестерина, что подтверждается отрицательными корреляциями ХСЛПВП с ТГ ($r = -0,56, p < 0,05$), ХСЛПНП ($r = -0,44, p < 0,05$) и ХСЛПОНП ($r = -0,56, p < 0,05$).

Уровень субстратов для процессов липопероксидации обеспечивается ХСЛПНП ($r = +0,41, p < 0,05$). Учитывая очень тесную связь между ОХС и данным классом липопротеидов, выявленная связь между субстратами с Дв.Св. и ОХС представляется логичной ($r = +0,49, p < 0,05$). Накопление ТБК-АП у данных пациенток происходит за счет повышения уровня ХСЛПОНП и ТГ ($r = +0,41, p < 0,05$) при повышении содержания GSSG ($r = +0,47, p < 0,05$), что может быть следствием активного участия глутатиона в инактивации свободных радикалов и недостаточной активности глутатионредуктазы, осуществляющей биорегенерацию GSSG. В ответ на повышение содержания ОХС, являющегося поставщиком субстратного обеспечения ПОЛ, происходит активация α -токоферола, как одного из основных молекулярных антиоксидантов, расходующегося на инактивацию свободных радикалов ($r = -0,43, p < 0,05$). Более того, весомый вклад в уровень общей АОА сыворотки крови в данной группе принадлежит ретинолу ($r = +0,44, p < 0,05$).

На дендрограмме можно выделить два кластера (рис. 3.5.6.). Один кластер демонстрирует взаимосвязь GSH и СОД, причем оба антиоксиданта находятся под влиянием мелатонина и совместно активируются при повышении уровней ОХС и ХСЛПНП. Согласно второму кластеру, уровень субстратов и продуктов ПОЛ регулируется антиатерогенной фракцией холестерина, а уровень ТБК-АП связан с повышением GSSG, ХСЛПОНП и ТГ.

Таблица 3.5.1 – Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином у женщин русской этнической группы

Корреляционная связь	Перименопауза			Постменопауза		
	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС
ОХС - ТГ	0,42		0,47	0,48	0,43	0,47
ОХС - ХСЛПОНП	0,42			0,48	0,43	0,48
ОХС - ХСЛПНП	0,85	0,93	0,86	0,96	0,92	0,98
ОХС - GSH	-0,40					
ОХС – мелатонин 06.00-07.00	-0,42					
ТГ – субстраты с Дв.Св.	0,44					
ТГ - ДК	0,38					

Продолжение таблицы 3.5.1

Корреляционная связь	Перименопауза			Постменопауза		
	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС
ТГ – общая АОА	0,38					
ХСЛПОНП – субстраты с Дв.Св.	0,44					
ХСЛПОНП - ДК	0,38					
ХСЛПОНП – общая АОА	0,38					
Субстраты с Дв.Св. - ДК	0,83	0,69	0,82	0,85	0,60	0,71
Субстраты с Дв.Св. – КД-СТ	0,52	0,54	0,46	0,53	0,36	0,67
Субстраты с Дв.Св. - GSH	-0,48		-0,49	-0,35		
ДК – КД-СТ	0,53	0,44	0,81	0,34	0,43	0,68
ДК – ТБК-АП	0,52					
КД-СТ – ТБК-АП	0,57					
α-токоферол - ретинол	0,47	0,57	0,51	0,58	0,52	
α-токоферол - GSH	0,38					
Ретинол - GSH	0,52					
Ретинол - СОД	0,41			-0,40		
GSH – мелатонин 12.00-13.00	0,48					
GSSG – мелатонин 06.00-07.00	0,40					
ОХС – α-токоферол		0,45				-0,43
ХСЛПНП – общая АОА		-0,52				
ХСЛПНП – α-токоферол		0,45			0,37	
Субстраты с Дв.Св. – α-токоферол		0,55			-0,36	
Субстраты с Дв.Св. - ретинол		0,45				
ДК – α-токоферол		0,57				
ДК - ретинол		0,44				
КД-СТ – общая АОА		-0,64				
КД-СТ - ретинол		0,45				
КД-СТ - GSH		0,46			-0,40	
ТБК-АП – общая АОА		-0,50				
ТБК-АП - СОД		0,42				
Общая АОА - ретинол		-0,55				0,44
Общая АОА - СОД		-0,42			0,41	
GSSG – мелатонин 12.00-13.00		0,48				
Мелатонин 23.00-00.00 – мелатонин 06.00-07.00		0,48	0,52			
ХСЛПОНП - GSH			-0,45			
Субстраты с Дв.Св. – общая АОА			0,49			
Субстраты с Дв.Св. – мелатонин 12.00- 13.00			0,45			-0,41
ДК – общая АОА			0,52			
ДК - GSH			-0,55			

Продолжение таблицы 3.5.1

Корреляционная связь	Перименопауза			Постменопауза		
	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС
ДК - GSSG			0,44			
ДК – мелатонин 12.00-13.00			0,73			
КД-СТ – мелатонин 12.00-13.00			0,75			
GSH – мелатонин 23.00-00.00			-0,52			
Мелатонин 06.00-07.00 – мелатонин 12.00-13.00			0,65			
ХСЛПВП – общая АОА				0,46		
ХСЛПВП – GSSG				-0,44		
ТБК-АП – GSH				-0,34		
Общая АОА - GSSG				-0,36	-0,39	
СОД – мелатонин 23.00-00.00				0,43		
GSH – мелатонин 12.00-13.00					0,37	
ОХС – КД-СТ					0,47	
ТГ – КД-СТ					0,41	
ХСЛПВП – ТБК-АП					-0,40	
ХСЛПОНП – КД-СТ					0,41	
ХСЛПНП – КД-СТ					0,47	
GSSG – мелатонин 23.00-00.00					0,45	
СОД – мелатонин 06.00-07.00					0,40	
ОХС – субстраты с Дв.Св.						0,49
ТГ - ХСЛПВП						-0,56
ТГ – ТБК-АП						0,41
ТГ - GSSG						0,50
ХСЛПВП - ХСЛПОНП						-0,56
ХСЛПВП - ХСЛПНП						-0,44
ХСЛПОНП – ТБК-АП						0,41
ХСЛПОНП - GSSG						0,50
ХСЛПНП – субстраты с Дв.Св.						0,41
ТБК-АП - GSSG						0,47
Общая АОА – α -токоферол						0,42

Женщины бурятской этнической группы в перименопаузе

При анализе функциональных взаимосвязей у представительниц бурятской этнической группы, не имеющих проблем со сном, выявлены связи между показателями липидного обмена (ОХС – ТГ ($r = +0,52, p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,97, p < 0,05$), ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,52, p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00, p < 0,05$)), а также субстратами и продуктами ПОЛ (субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,84, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,62, p < 0,05$)), аналогичные в группе женщин русского этноса данного возрастного периода (табл. 3.5.2.).

Выявлены корреляции обратной направленности между показателями липидного спектра и продуктов ПОЛ с уровнем мелатонина. Так, утренний мелатонин коррелирует с ОХС ($r = -0,48, p < 0,05$) и ХСЛПНП ($r = -0,48, p < 0,05$), дневной – с ХСЛПНП ($r = -0,47, p < 0,05$) и ДК ($r = -0,48, p < 0,05$), вечерний – с ТБК-АП ($r = -0,48, p < 0,05$), что свидетельствует об антиоксидантном действии мелатонина.

Наибольший вклад в уровень общей АОА сыворотки крови принадлежит СОД ($r = +0,51, p < 0,05$), подтвержден синергизм между α -токоферолом и ретинолом ($r = +0,71, p < 0,05$), выявлено положительное влияние системы глутатиона на липидный обмен (ОХС – GSSG ($r = +0,49, p < 0,05$), ХСЛПВП – GSH ($r = +0,59, p < 0,05$), ХСЛПНП – GSSG ($r = +0,56, p < 0,05$)). Выявленные взаимосвязи α -токоферол – субстраты с Дв.Св. ($r = +0,50, p < 0,05$) и ретинол – ДК ($r = +0,52, p < 0,05$) могут свидетельствовать о прооксидантных свойствах витаминов при их повышенной концентрации.

На дендрограмме по результатам кластерного анализа выделено три обособленных кластера (рис. 3.5.7.). На первом кластере отмечен вклад СОД в уровень общей АОА сыворотки крови, повышающейся в ответ на изменения показателей липидного спектра; второй кластер демонстрирует влияние α -токоферола и ретинола на начальных и промежуточных этапах липопероксидации; третий кластер свидетельствует о важной роли ХСЛПВП, GSH и мелатонина на уровень конечных продуктов ПОЛ.

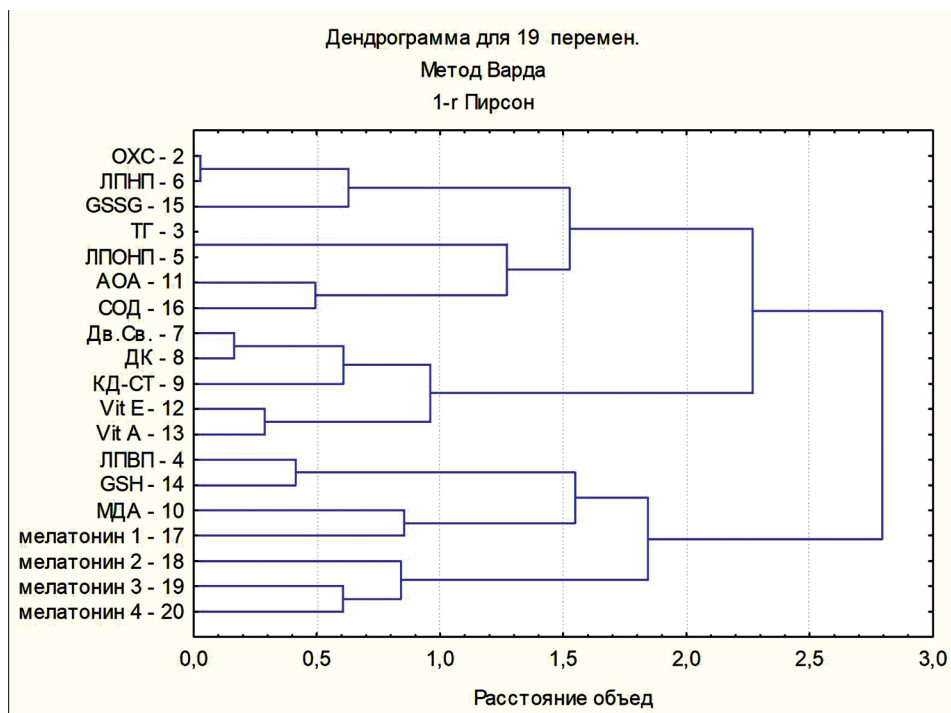


Рисунок 3.5.7 – Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы без нарушений сна в перименопаузе
Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

У пациенток с инсомнией отмечено сохранение 5 связей: ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,86$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,90$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,69$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,63$, $p < 0,05$). Выявлено, что уровень ТБК-АП в данной группе находится в прямой зависимости от содержания ХСЛПОНП и ТГ ($r = +0,63$, $p < 0,05$). Отмечены закономерные взаимосвязи вечерний –ночной мелатонин ($r = +0,75$, $p < 0,05$) и ночной – утренний мелатонин ($r = +0,68$, $p < 0,05$).

Полученная дендрограмма свидетельствует о наибольшем вкладе в уровень общей АОА сыворотки крови СОД, α -токоферола и ретинола, участвующих на начальных и промежуточных стадиях ПОЛ (рис. 3.5.8.). Отдельным кластером стоит взаимосвязь ТБК-АП с ХСЛПОНП, выявленная при помощи корреляционного анализа. Уровень антиатерогенной фракции холестерина находится под влиянием глутатиона, уровень которого, в свою очередь, зависит от уровней утреннего, вечернего и ночного мелатонина.

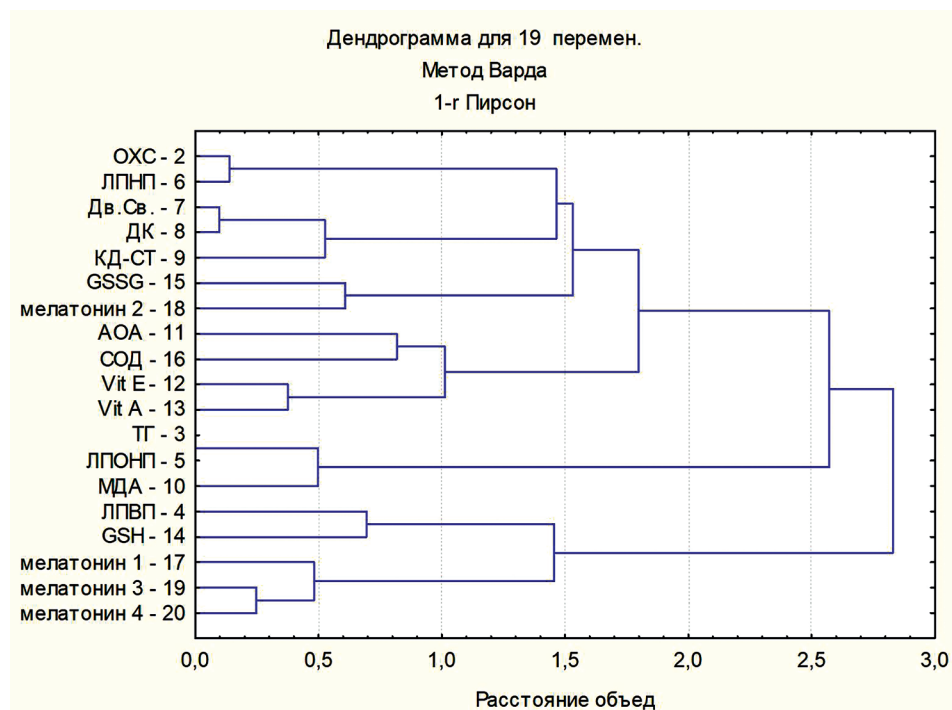


Рисунок 3.5.8 – Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы с инсомнией в перименопаузе
Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

У пациенток с инсомнией и СОАС выявлено 4 корреляции, характерных контрольной группы: ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,98$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,95$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,91$, $p < 0,05$). Отмечено, что две взаимосвязи изменили направленность – ОХС – GSSG ($r = -0,84$, $p < 0,05$) и ХСЛПНП – GSSG ($r = -0,82$, $p < 0,05$), что совместно с такими корреляциями, как субстраты с Дв.Св. – СОД ($r = -0,85$, $p < 0,05$), ДК – СОД ($r = -0,65$, $p < 0,05$), КД-СТ – СОД

($r = -0,96$, $p < 0,05$) свидетельствуют о разбалансировке в системе «ПОЛ-АОЗ». Отмечено, что уровень ТБК-АП находится в обратной взаимосвязи с ХСЛПВП ($r = -0,65$, $p < 0,05$), что, вероятно, связано с антиоксидантным действием данной фракции холестерина. Выявлена закономерная корреляция между ночным и утренним мелатонином ($r = +0,78$, $p < 0,05$).

На дендрограмме, представленной на рис. 3.5.9. видно, что уровень общей АОА зависит от уровня утреннего, дневного и ночного мелатонина. Синергизм α -токоферола, ретинола, GSH и ХСЛПВП оказывает влияние на первичные и промежуточные стадии ПОЛ, а уровень ТБК-АП зависит от атерогенных фракций холестерина и активности СОД.

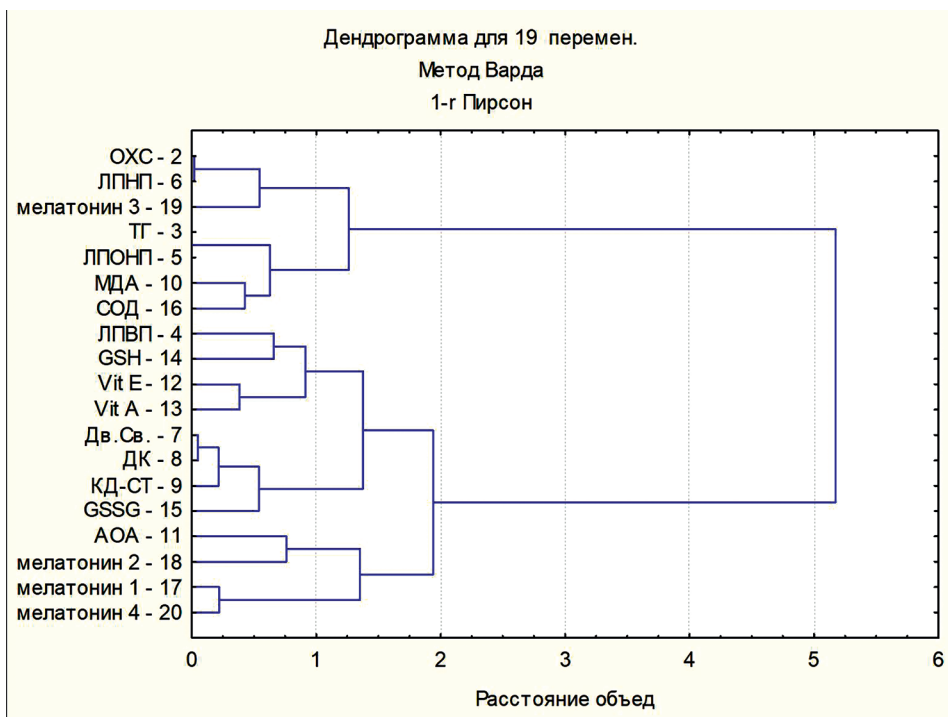


Рисунок 3.5.9 – Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы с инсомнией и СОАС в перименопаузе. Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

Женщины бурятской этнической группы в постменопаузе

В контрольной группе мы выявили 40% функциональных взаимосвязей, характерных для контроля перименопаузального периода: ОХС – ТГ ($r = +0,71$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,72$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,98$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,91$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,70$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,60$, $p < 0,05$) (табл. 3.5.2.).

Наряду с этим, обнаружены закономерные связи ДК – КД-СТ ($r = +0,56$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПВП ($r = +0,63$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПНП ($r = +0,73$, $p < 0,05$), ХСЛПОНП – ХСЛПНП ($r = +0,73$, $p < 0,05$). Показано положительное влияние глутатиона на уровень ХСЛПВП ($r = +0,63$, $p < 0,05$). Выявле-

ны закономерные взаимосвязи утренний – дневной мелатонин ($r = +0,76$, $p < 0,05$) и дневной – вечерний мелатонин ($r = +0,80$, $p < 0,05$).

Дендрограмма, представленная на рис. 3.5.10., состоит из трех кластеров, один из которых свидетельствует о влиянии глутатиона и ночного мелатонина на липидный обмен; второй демонстрирует большой вклад СОД в уровень общей АОА сыворотки крови, тем самым контролируя процессы ПОЛ на всех этапах; третий показывает зависимость содержания α -токоферола и ретинола от уровней утреннего, дневного и вечернего мелатонина.

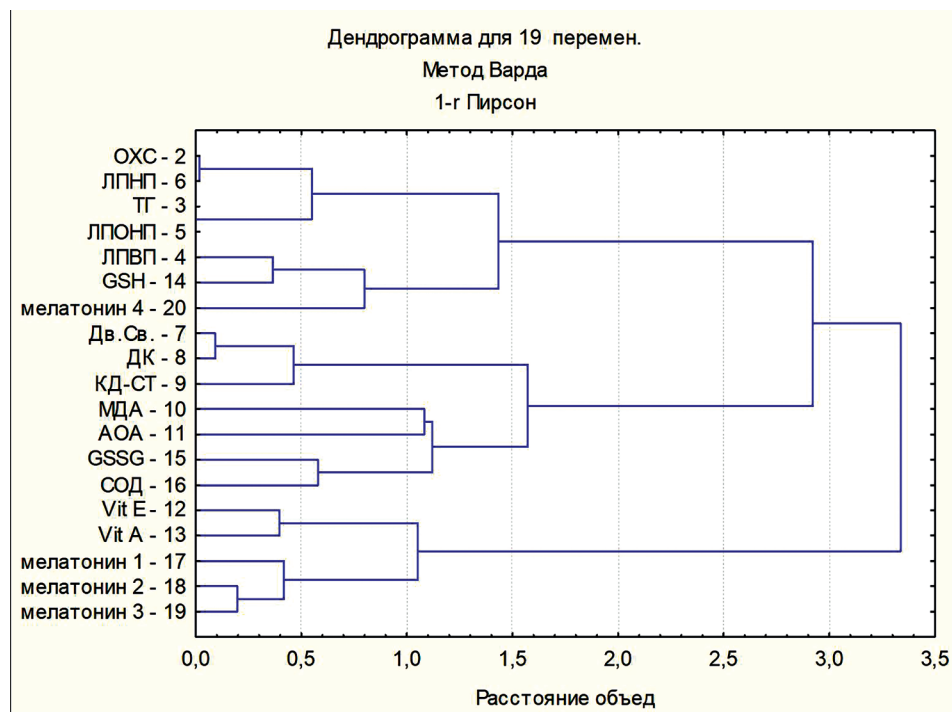


Рисунок 3.5.10 – Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы без нарушений сна в постменопаузе
Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

В группе пациенток с инсомнией выявлено 5 корреляций, характерных для группы контроля с сохранением направленности: ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,95$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,91$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,68$, $p < 0,05$), дневной – вечерний мелатонин ($r = +0,56$, $p < 0,05$).

Уровень субстратов ПОЛ обеспечивается ХСЛПНП ($r = +0,52$, $p < 0,05$), ХСЛПОНП и ТГ ($r = +0,55$, $p < 0,05$). На содержание первичных продуктов ПОЛ влияет уровень ТГ и ХСЛПОНП ($r = +0,57$, $p < 0,05$), промежуточных продуктов – ОХС ($r = +0,50$, $p < 0,05$) и ХСЛПНП ($r = +0,52$, $p < 0,05$).

Содержание ТБК-АП зависит от уровня продуктов ПОЛ, образующихся на начальных этапах процесса, о чем свидетельствует прямая корреляция между этими показателями ($r = +0,54$, $p < 0,05$). Отмечено, что активность СОД повышается в ответ на увеличение содержания ХСЛПОНП ($r = +0,54$, $p < 0,05$) и ТГ

($r = +0,53$, $p < 0,05$). Функциональная взаимосвязь обратной направленности между ночным мелатонином и ОХС ($r = -0,58$, $p < 0,05$) и ХСЛПНП ($r = -0,63$, $p < 0,05$) указывает на важную роль пика секреции гормона в регуляции липидного обмена. Корреляции ОХС – GSSG ($r = -0,49$, $p < 0,05$), ХСЛПНП – GSSG ($r = -0,59$, $p < 0,05$), общая АОА – ретинол ($r = -0,49$, $p < 0,05$) свидетельствуют о дисбалансе в системе «ПОЛ-АОЗ».

На дендрограмме показано, что активность СОД меняется в соответствии с уровнем ХСЛПОНП, регулируя процессы липопероксидации (рис. 3.5.11.). Ретинол и α -токоферол проявляют свое действие на этапе образования промежуточных продуктов ПОЛ. Отмечено влияние ночного мелатонина на работу системы глутатиона, а также вклад утреннего, дневного и вечернего мелатонина в уровень общей АОА сыворотки крови.

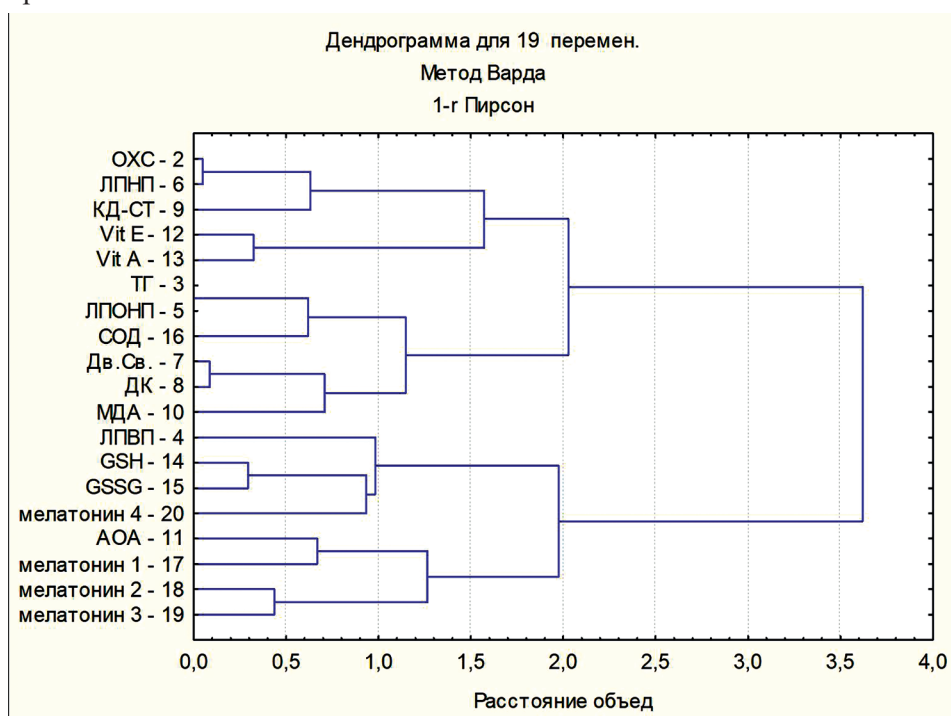


Рисунок 3.5.11 – Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы с инсомнией в постменопаузе
Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

У пациенток с инсомнией и СОАС выявлено 7 корреляций, характерных для группы контроля: ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,61$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,86$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,77$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,68$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,56$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,57$, $p < 0,05$).

Наряду с этим появляются новые функциональные взаимосвязи, не характерные как для контрольной группы, так и для группы женщин с инсомнией. Отрицательные корреляции вечернего мелатонина с ДК ($r = -0,56$,

$p < 0,05$) и утреннего мелатонина с КД-СТ ($r = -0,55$, $p < 0,05$) свидетельствуют об антиоксидантном действии гормона.

Ретинол и α -токоферол участвуют в работе системы АОЗ на этапе образования конечного продукта, о чем свидетельствуют взаимосвязи обратной направленности ($r = -0,62$, $p < 0,05$ и $r = -0,52$, $p < 0,05$ соответственно). Учитывая накопление ТБК-АП у пациенток данной группы, очевидно, что уровня данных антиоксидантов недостаточно.

Корреляция ТБК-АП – ХСЛПВП ($r = -0,66$, $p < 0,05$) позволяет считать, что данный класс липопротеидов оказывает большее влияние на повышение уровня ТБК-АП вследствие их низкого содержания у пациенток данной группы.

Функциональные взаимосвязи ХСЛПНП – ретинол ($r = 0,64$, $p < 0,05$), ХСЛПНП – СОД ($r = -0,55$, $p < 0,05$), ОХС - α -токоферол ($r = +0,56$, $p < 0,05$), общая АOA – GSH ($r = -0,81$, $p < 0,05$), α -токоферол - GSH ($r = -0,59$, $p < 0,05$) указывают на стойкое нарушение в работе системы АОЗ. Только α -токоферол сохраняет свою роль, о чем свидетельствует его прямая взаимосвязь с общей АOA ($r = +0,62$, $p < 0,05$).

Согласно дендрограмме, представленной на рис. 3.5.12. в ответ на повышение ОХС и ХСЛПНП происходит изменения в уровне ретинола и α -токоферола и, соответственно, общей АOA сыворотки крови. Показано влияние ночного мелатонина, СОД и системы глутатиона на повышение уровня высокотоксичных продуктов ПОЛ.

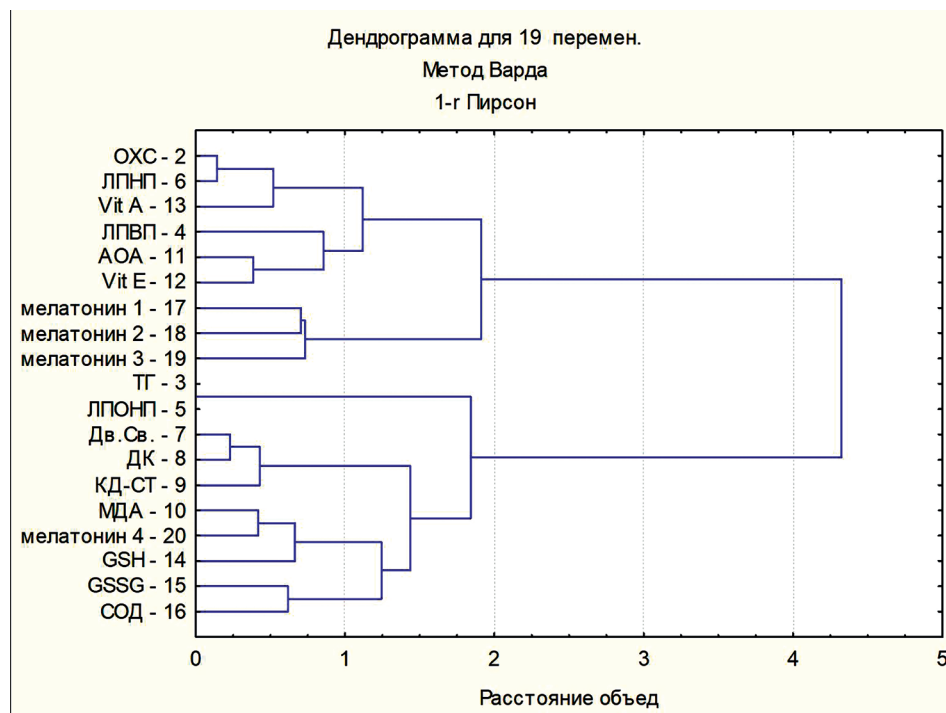


Рисунок 3.5.12 – Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы с инсомнией и СОАС в постменопаузе
Примечание: см. Рисунок 3.5.1.

Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде

Таблица 3.5.2 – Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином у женщин бурятской этнической группы

Корреляционная связь	Контроль	Инсомния	Инсомния + СОАС	Контроль	Инсомния	Инсомния + СОАС
ОХС – ТГ	0,52			0,71		
ОХС - ХСЛПОНП	0,52			0,72		0,61
ОХС - ХСЛПНП	0,97	0,86	0,98	0,98	0,95	0,86
ОХС - GSSG	0,49		-0,84		-0,49	
ОХС – мелатонин 06.00-07.00	-0,48					
ХСЛПВП - GSH	0,59			0,63		
ХСЛПНП - GSSG	0,56		-0,82		-0,59	
ХСЛПНП – мелатонин 06.00-07.00	-0,48					
ХСЛПНП – мелатонин 12.00-13.00	-0,47					
Субстраты с Дв.Св. - ДК	0,84	0,90	0,95	0,91	0,91	0,77
Субстраты с Дв.Св. – КД-СТ	0,62	0,69	0,91	0,70		0,68
Субстраты с Дв.Св. – α -токоферол	0,50					
ДК – ретинол	0,52					
ДК – мелатонин 12.00-13.00	-0,48					
ТБК-АП – мелатонин 18.00-19.00	-0,48					
Общая АОА - СОД	0,51					
α -токоферол - ретинол	0,71	0,63		0,60	0,68	0,57
ТГ – ТБК-АП		0,63				
ХСЛПОНП – ТБК-АП		0,63				
Мелатонин 23.00-00.00 – мелатонин 06.00-07.00		0,68	0,78			
Мелатонин 18.00-19.00 – мелатонин 23.00-00.00		0,75				
ХСЛПВП – ТБК-АП			-0,65			
Субстраты с Дв.Св. - СОД			-0,85			
ДК - СОД			-0,65			
КД-СТ - СОД			-0,96			
ДК – КД-СТ				0,56		0,56
ОХС - ХСЛПВП				0,63		
ТГ - ХСЛПНП				0,73		
ХСЛПОНП - ХСЛПНП				0,73		
Мелатонин 06.00-07.00 – мелатонин 12.00-13.00				0,76		
Мелатонин 12.00-13.00 – мелатонин 18.00-19.00				0,80	0,56	
ОХС – субстраты с Дв.Св.					0,63	
ОХС – КД-СТ					0,50	
ОХС – мелатонин 23.00-00.00					-0,58	
ТГ – субстраты с Дв.Св.					0,55	
ТГ - ДК					0,57	
ТГ - СОД					0,53	
ХСЛПОНП – субстраты с Дв.Св.					0,55	
ХСЛПОНП - ДК					0,57	
ХСЛПОНП - СОД					0,54	
ХСЛПНП – субстраты с Дв.Св.					0,52	
ХСЛПНП – КД-СТ					0,52	

Продолжение таблицы 3.5.2

Корреляционная связь	Контроль	Инсомния	Инсомния + СОАС	Контроль	Инсомния	Инсомния + СОАС
ХСЛПНП – мелатонин 23.00-00.00					-0,63	
ДК – ТБК-АП					0,54	
Общая АОА - ретинол					-0,49	
ХСЛПНП - ретинол						0,64
ХСЛПНП - СОД						-0,55
ХСЛПВП – ТБК-АП						-0,66
ДК – мелатонин 18.00-19.00						-0,56
КД-СТ – мелатонин 06.00-07.00						-0,55
ТБК-АП – α -токоферол						-0,52
ТБК-АП - ретинол						-0,62
Общая АОА – α -токоферол						0,62
Общая АОА - GSH						-0,81
ОХС – α -токоферол						0,56
α -токоферол - GSH						-0,59
GSH – мелатонин 12.00-13.00						-0,54

для контрольной группы: ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,98$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,95$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,91$, $p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного исследования в группах пациенток обеих этнических групп с нарушениями сна установлена потеря большого количества функциональных взаимосвязей между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином, характерных для контрольных групп и увеличение количества новых корреляционных связей за счет активации системы АОЗ.

Возникновение дополнительных функциональных взаимосвязей у представительниц как русского, так и бурятского этноса с нарушениями сна связано с формированием новой структуры взаимоотношений в результате влияния неблагоприятных факторов, что свидетельствует о поиске адекватных режимов регуляции, направленных на сохранение гомеостаза в изменившихся условиях.

3.6. Оценка вклада мелатонина, показателей липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в формирование нарушений сна

Для выяснения механизмов, лежащих в основе разделения пациенток с нарушениями сна от женщин контрольных групп, был применен многомерный дискриминантный анализ, позволяющий выявить наиболее информативные показатели рассматриваемых систем у представительниц русской и бурятской этнических групп в различных фазах климактерия. Это позволило составить уравнения линейной классификационной функции (ЛКФ), которые дают возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля (F1) или группе с патологическим состоянием (F2) (табл. 3.6.1.).

Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде

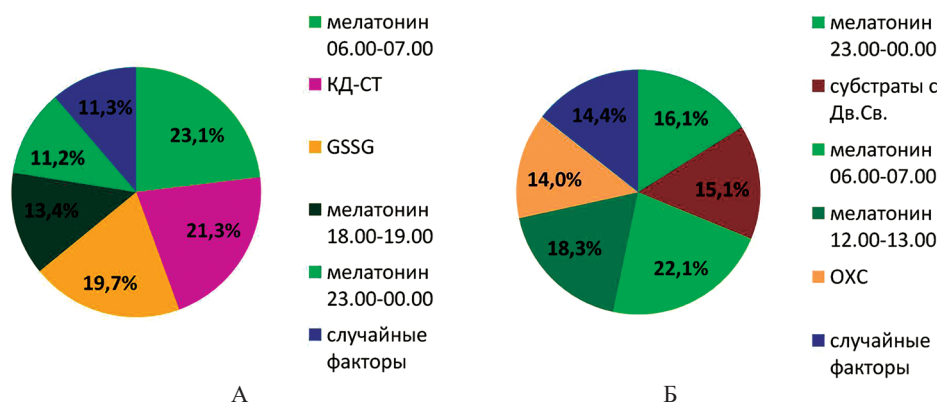


Рисунок 3.6.1 – Вклад наиболее информативных показателей гормонально-метаболической системы в различие между нарушениями сна и контролем у женщин русской этнической группы в перименопаузе (А – инсомния; Б – инсомния и СОАС)

На следующем этапе был произведен пересчет информативности каждого признака в процентном соотношении для исследуемых групп с целью отображения их вкладов в различие основных групп от контрольных.

У женщин русской этнической группы в перименопаузе ведущая роль среди изучаемых гормонально-метаболических показателей при разделении групп на контроль и инсомнию принадлежит утреннему мелатонину (23,1%), КД-СТ (21,3%) и окисленной форме глутатиона (19,7%). Немного меньше свой вклад в межгрупповое различие вносит мелатонин вечернего и ночного времени суток (13,4% и 11,2% соответственно). При разделении групп на контроль и инсомнию с СОАС ведущая роль также принадлежит утреннему мелатонину (22,1%) (рис. 3.6.1.). Следует отметить значимость дневного мелатонина (18,3%), что, скорее всего, связано с наличием дневной сонливости, являющейся характерной жалобой при СОАС. Влияние таких показателей, как ОХС (14%) и субстраты с сопряженными Дв.Св. (15,1%) обосновано более высоким ИМТ в данной группе пациенток.

Таблица 3.6.1 – Уравнения линейной классификационной функции в исследуемых группах

Сравниваемые группы	Уравнения линейной классификационной функции
Русская этническая группа	
Инсомния в перименопаузе в сравнении с контролем	$F1 = -1,62 - 0,65 * \text{мелатонин } 06.00-07.00 - 1,84 * \text{КД-СТ} + 0,65 * \text{GSSG} + 0,51 * \text{мелатонин } 18.00-19.00 + 0,64 * \text{мелатонин } 23.00-00.00;$ $F2 = -1,27 + 1,02 * \text{мелатонин } 06.00-07.00 + 0,65 * \text{КД-СТ} - 0,42 * \text{GSSG} - 0,13 * \text{мелатонин } 18.00-19.00 - 0,07 * \text{мелатонин } 23.00-00.00$
Инсомния и СОАС перименопаузе в сравнении с контролем	$F1 = -1,39 + 0,71 * \text{мелатонин } 23.00-00.00 - 0,67 * \text{субстраты с сопряженными Дв.Св.} - 0,72 * \text{мелатонин } 06.00-07.00 + 0,63 * \text{мелатонин } 12.00-13.00 - 0,65 * \text{ОХС};$ $F2 = -1,11 - 0,27 * \text{мелатонин } 23.00-00.00 + 0,31 * \text{субстраты с сопряженными Дв.Св.} + 0,61 * \text{мелатонин } 06.00-07.00 - 0,21 * \text{мелатонин } 12.00-13.00 + 0,18 * \text{ОХС}$

Продолжение таблицы 3.6.1

Сравниваемые группы	Уравнения линейной классификационной функции
Русская этническая группа	
Инсомния в постменопаузе в сравнении с контролем	$F1 = -0,83 - 0,46*ДК - 0,35*\alpha\text{-токоферол} - 0,25*\text{общая АОА} - 0,30*\text{ТБК-АП} - 0,22*GSH$; $F2 = -1,04 + 0,78*ДК + 0,57*\alpha\text{-токоферол} + 0,56*\text{общая АОА} + 0,62*\text{ТБК-АП} + 0,80*GSH$
Инсомния и СОАС в постменопаузе в сравнении с контролем	$F1 = -0,57 - 0,17*\text{общая АОА} - 0,45*\alpha\text{-токоферол} - 0,24*\text{субстраты с сопряженными Дв.Св.}$; $F2 = -1,29 - 0,88*\text{общая АОА} + 0,71*\alpha\text{-токоферол} + 0,42*\text{субстраты с сопряженными Дв.Св.}$
Бурятская этническая группа	
Инсомния в перименопаузе в сравнении с контролем	$F1 = -4,07 + 2,82*СОД - 1,96*ДК + 2,16*\text{мелатонин } 18.00-19.00 + 4,10*ХСЛПОНП - 1,89*\text{мелатонин } 23.00-00.00 - 3,77*\text{ТБК-АП}$; $F2 = -1,53 - 0,01*СОД - 0,02*ДК - 0,95*\text{мелатонин } 18.00-19.00 - 0,05*ХСЛПОНП - 0,08*\text{мелатонин } 23.00-00.00 - 2,12*\text{ТБК-АП}$
Инсомния и СОАС перименопаузе в сравнении с контролем	$F1 = -1,74 + 1,92*СОД - 3,41*\text{мелатонин } 12.00-13.00 + 0,56*\text{мелатонин } 06.00-07.00 + 0,41*GSSG$; $F2 = -5,98 - 2,33*СОД - 9,94*\text{мелатонин } 12.00-13.00 - 2,38*\text{мелатонин } 06.00-07.00 - 1,00*GSSG$
Инсомния в постменопаузе в сравнении с контролем	$F1 = -1,70 + 0,81*\text{мелатонин } 23.00-00.00 - 1,31*GSH + 0,31*КД-СТ + 1,70*GSSG + 1,13*ХСЛПНП$; $F2 = -1,18 - 1,24*\text{мелатонин } 23.00-00.00 + 0,60*GSH - 1,25*КД-СТ - 1,06*GSSG - 0,26*ХСЛПНП$
Инсомния и СОАС в постменопаузе в сравнении с контролем	$F1 = -2,97 + 2,55*\text{мелатонин } 12.00-13.00 - 3,11*\text{ретинол} + 1,51*ХСЛПВП - 1,37*GSH + 1,90*ХСЛПОНП$; $F2 = -1,67 - 2,51*\text{мелатонин } 12.00-13.00 - 0,55*\text{ретинол} - 0,25*ХСЛПВП - 0,05*GSH - 0,34*ХСЛПОНП$

В постменопаузе не обнаружено вклада гормона мелатонина в межгрупповое различие, как при инсомнии, так и в сочетании СОАС. При инсомнии отмечается влияние продуктов липопероксидации – ДК (19,9%) и ТБК-АП (12,4%). Учитывая совместную работу системы «ПОЛ-АОЗ», влияние α -токоферола (13,5%) и GSH (15,9%), а также общей АОА (14,1%) при этом представляется логичным. При инсомнии в сочетании с СОАС сохраняется влияние общей АОА сыворотки крови (23,1%) и α -токоферола (23,9%) и появляется вклад субстратного обеспечения процессов липопероксидации (21,3%) (рис. 3.6.2.).

У представительниц бурятской этнической группы в перименопаузе как при инсомнии, так и в сочетании инсомнии с СОАС ведущую роль во вклад межгрупповых различий с контролем принадлежит ферментативному звену ПОЛ – СОД. При инсомнии показана роль продуктов процессов липопероксидации – ДК (14,2%) и ТБК-АП (9,1%), а также ХСЛПОНП (16,9%); в сочетании с СОАС выявлена значительная роль окисленного глутатиона (17,7%). Интересно отметить влияние мелатонина во вклад межгрупповых различий. Так, при инсомнии выявлена роль вечернего и ночного мелатонина (19,2% и 14,2% соответственно), а в сочетании с СОАС – утреннего и дневного (21,7% и 20,7% соответственно) (рис. 3.6.3.).

Этиогенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде

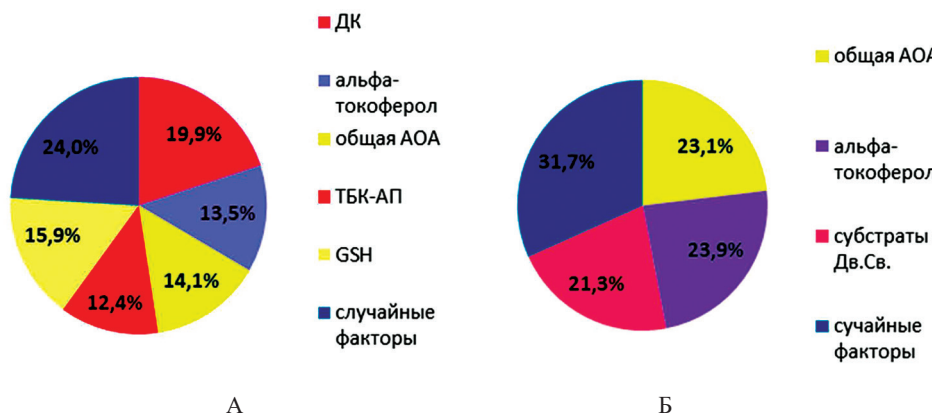


Рисунок 3.6.2 – Вклад наиболее информативных показателей гормонально-метаболической системы в различие между нарушениями сна и контролем у женщин русской этнической группы в постменопаузе (А – инсомния; Б – инсомния и СОАС)

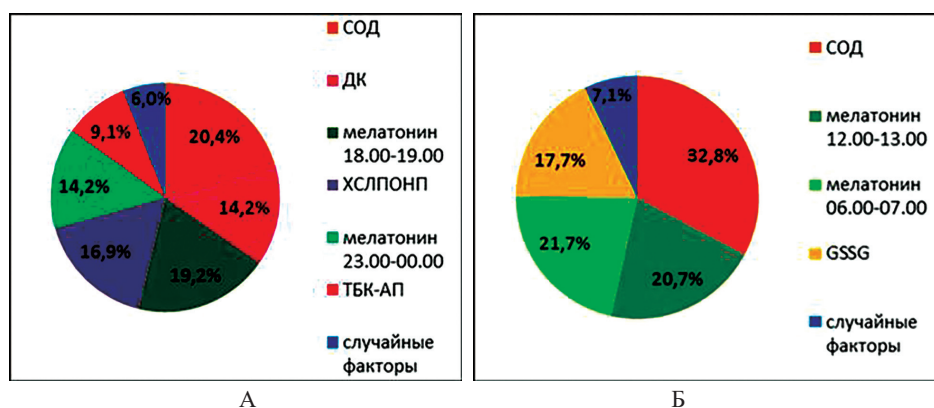


Рисунок 3.6.3 – Вклад наиболее информативных показателей гормонально-метаболической системы в различие между нарушениями сна и контролем у женщин бурятской этнической группы в перименопаузе (А – инсомния; Б – инсомния и СОАС)

В постменопаузе вклад СОД в межгрупповые различия не обнаружен, однако, выявлена роль другого участника системы АОЗ – восстановленного глутатиона. При инсомнии его вклад составил 23,9% , а в сочетании с СОАС – 15,1%. При инсомнии значительный вклад принадлежит и GSSG (20,8%), что свидетельствует о напряжении в системе глутатиона при данной патологии.

При сочетании инсомнии с СОАС появляется значительное влияние ретинола (20,3%), а также показателей липидного спектра – ХСЛПВП (15,2%) и ХСЛПОНП (13,4%). Отмечено значительное влияние ночного мелатонина при инсомнии (20,4%) и дневного при сочетании инсомнии с СОАС (25,6%) (рис. 3.6.4.).

Таким образом, при нарушениях сна как у представительниц русского этноса, так и у пациенток-буряток вне зависимости от фазы климактерия отмечается наибольший вклад компонентов системы АОЗ в различие между основными и контрольными группами, что свидетельствует о напряженной

работе системы АОЗ в ответ на изменения свободнорадикального гомеостаза у женщин при нарушениях сна.

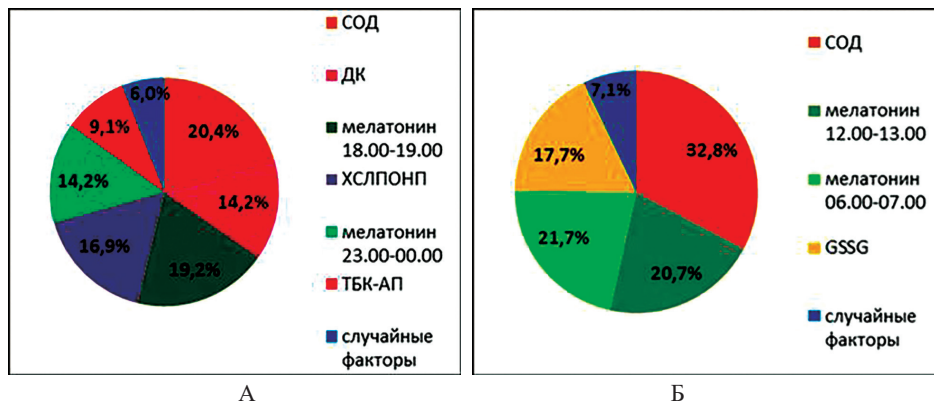


Рисунок 3.6.4 – Вклад наиболее информативных показателей гормонально-метаболической системы в различие между нарушениями сна и контролем у женщин бурятской этнической группы в постменопаузе (А – инсомния; Б – инсомния и СОАС)

При этом показана высокая информативность мелатонина среди изученных показателей системы АОЗ, что подтверждает его превалирующую роль и как регулятора цикла «сон-бодрствование», и как антиоксиданта. Принимая во внимание многообразные биологические функции гормона, нарушение его продукции может способствовать не только десинхронозу, но и приводить к развитию органической патологии, что требует своевременного назначения препаратов мелатонина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с увеличением продолжительности жизни, изучение вопросов, связанных со старением – естественным процессом – занимает одно из ведущих мест в современной фундаментальной и клинической медицине. Определенным рубежом в инволюции организма является утрата репродуктивной функции, что приводит к целому ряду патологических изменений со стороны многих органов и систем.

Климактерий представляет собой биопсихосоциальный процесс перехода от репродуктивной фазы к ее полному угасанию, при котором женщины испытывают физиологические изменения под влиянием различных этнических, психологических, социальных и культурных факторов. Согласно научной концепции В.М. Дильмана (1982) климактерический период является одновременно и нормой, и болезнью: нормой потому, что климактерий в женском организме явление закономерное, а болезнью, потому что это стойкое нарушение регуляции, приводящее в конечном итоге к снижению жизнеспособности организма.

У большинства женщин данного возраста имеет место климактерический синдром – симптомокомплекс, включающий вазомоторные и психоэмоциональные расстройства и осложняющий физиологическое течение климактерия. Одним из ведущих признаков нейровегетативных изменений у женщин во время и после наступления менопаузы являются нарушения сна, частота которых составляет до 60% в данном возрастном периоде.

Учитывая восстановительные функции сна, полноценность которого определяет общий уровень здоровья и качества жизни, измеряемые в показателях социального, психического, эмоционального и физического благополучия, любые его нарушения приводят к значительному снижению качества жизни. Учитывая последствия нарушений сна и их коморбидность с такими патологическими состояниями как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, онкология, нарушения углеводного обмена, поиск эффективных методов лечения сомнологической патологии представляется чрезвычайно актуальным с целью повышения качества жизни женщин.

Благодаря достижениям фундаментальных наук, доказано, что одним из основных нейрорегуляторов цикла «сон-бодрствование» является гормон мелатонин, секреция которого имеет возрастные особенности с изменением не только уровня, но и сдвигом хронобиологических ритмов его выработки. В то же время уровень мелатонина измеряют в различных биоматериалах (сыворотка крови, моча, слюнная жидкость), что не всегда позволяет сравнить полученные разными исследователями результаты.

На наш взгляд, самыми «удачными» считаются неинвазивные методы исследования, в связи с чем мы разработали и использовали методику определения циркадной ритмики секреции мелатонина в слюнной жидкости, учитывая результаты проведенных ранее исследований, демонстрирующих связь концентрации мелатонина в слюне с концентрацией гормона в сыворотке крови.

Не всегда в проводимых исследованиях учитываются такие факторы, как пол, возраст, этническая принадлежность, хотя влияние последнего фактора при сомнологических исследованиях показано в отношении распростра-

ненности и структуры нарушений сна, что может быть следствием разных ритмов секреции мелатонина.

Исследование, проведенное в ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ и посвященное раскрытию закономерностей формирования клинико-функциональных и генетико-метаболических изменений у женщин с нарушениями сна разных этнических групп, является актуальным с несомненной теоретической и практической значимостью.

Теоретическая значимость заключена в расширении уже существующих научных представлений о роли метаболической системы в формировании нарушений сна, практическая значимость включает в себя разработку диагностических моделей и перспективных направлений патогенетической коррекции нарушений сна в климактерическом периоде в зависимости от расовой принадлежности. Получены данные о частоте и характере нарушений сна, хронобиологических ритмах мелатонина, изменениях липидного профиля и системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита», частоте генотипов и аллелей полиморфного маркера *3111 T/C* гена *Clock* и их ассоциации с суточными ритмами мелатонина у пациенток разных этнических групп с нарушениями сна. Это не только расширяет существующие представления о работе циркадной системы организма, но и служит основой для дальнейшего изучения системы часовых генов и их продуктов, а также его влияния на метаболическую систему.

Взяв за основу одну из наиболее известных базовых моделей патогенеза инсомнии – модель «3-х П», по которой в развитии инсомнии участвуют три группы факторов – предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие [Spielman A., 1987] и используя результаты настоящего исследования, была составлена концептуальная схема изменения метаболических показателей при нарушениях сна у женщин с возрастным дефицитом эстрогенов в зависимости от этнической принадлежности (рис.1).

Согласно данной схеме, у женщин русской этнической группы предрасполагающим фактором является носительство *3111T* аллеля полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock*, однако у представительниц бурятской этнической группы данный фактор требует дальнейшего изучения.

Провоцирующим фактором является наступление климактерия – одно из критических периодов в жизни женщины вследствие возрастных гормонально-метаболических изменений и представляющий собой стресс для женского организма.

В качестве поддерживающего фактора выступает окислительный стресс, играющий важную роль в развитии и поддержании воспалительных и деструктивных процессов в организме, усиливая тяжесть проявления климактерического синдрома.

Совокупность всего массива полученных результатов позволили предположить перспективные направления патогенетической коррекции нарушений сна в климактерическом периоде в зависимости от принадлежности к этнической группе, тем самым свидетельствуя о необходимости персонализированного подхода при их коррекции. Согласно концептуальной схеме формирования нарушений сна у представительниц русской и бурятской этнических групп можно предположить применение терапии:

Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде

1) препаратами мелатонина в вечерние часы и светотерапии в ранние утренние часы с целью нормализации и сдвига хронобиологических ритмов секреции мелатонина у женщин русской этнической группы – носителей *3111T* аллеля гена *Clock*;

2) препаратами мелатонина с целью повышения общего уровня гормона у пациенток бурятского этноса;

3) препаратами антиоксидатного ряда, а при коморбидности инсомнии и СОАС также специфической терапии, направленной на устранение нарушений дыхания во время сна вне зависимости от этнической принадлежности.

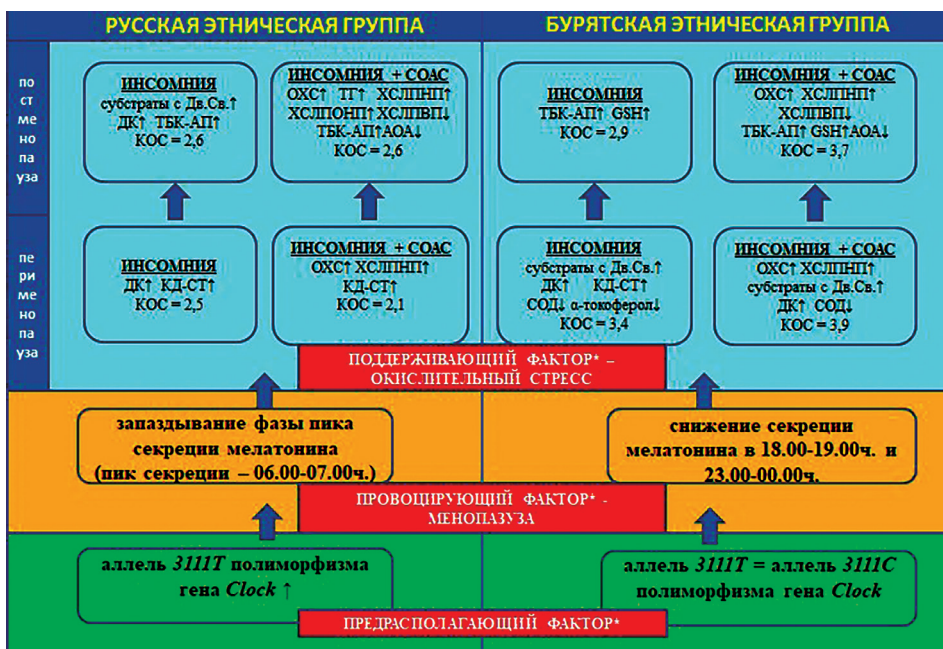


Рисунок – Концептуальная схема изменения метаболических показателей при нарушениях сна у женщин климактерического периода в зависимости от этнической принадлежности (с использованием литературных* и собственных данных)

ПРИЛОЖЕНИЯ

АНКЕТА ПАЦИЕНТА

Дата: ___ / ___ 200..г.

Ф.И.О. _____

Домашний адрес: _____

Телефон: дом. _____ раб. _____ моб. _____

Местоработы, должность: _____

Дата рождения: ___ / ___ / _____ Возраст: ___ Рост: ___ Вес: _____

Введение:

Даная анкета предназначена для того, чтобы лучше понять Ваши проблемы, связанные со сном. Это поможет улучшить качество диагностики и выбрать правильное лечение. Поэтому важно ответить на все вопросы настолько аккуратно, насколько это возможно.

Пожалуйста, привлекайте к ответам на поставленные вопросы своих партнеров по сну. Это позволит получить дополнительную и более объективную информацию. При посещении врача принесите данную заполненную анкету.

Для ответа на вопрос обведите кружочком цифру от 1 до 5, которая лучше всего описывает Ваше состояние, используя следующую градацию :

1= проблемы нет; никогда не возникало

2= легкая проблема; редко возникает

3= умеренная проблема; иногда возникает

4= выраженная проблема; часто возникает

5=тяжелая проблема; очень часто возникает

В вопросах, требующих простого ответа «да» или «нет», обведите подходящее.

Общая информация о процессе сна:

1. Охарактеризуйте Вашу основную проблему, связанную со сном: _____

2. Как давно Вы имеете проблемы со сном? ___ нед. ___ мес. ___ лет

3. Сколько ночей в неделю у вас возникает проблема со сном? _____

4. В какое время Вы обычно ложитесь спать? Рабочие дни: ___ час. ___ мин.

Выходные дни: ___ час. ___ мин.

5. В какое время Вы обычно встаете, чтобы начать свои привычные утренние дела? _____

6. Сколько в среднем часов Вы спите каждую ночь? _____

7. Сколько в среднем раз за ночь Вы просыпаетесь? _____

8. В среднем сколько всего времени Вы бодрствуете в период, отведенный для сна? _____

9. Согласно ощущениям, вам хватает ночного сна? Да Нет
10. Вы ложитесь спать в течение дня? Да Нет В какое время? _____
Какова средняя продолжительность дневного сна? _____
11. Вы чувствуете себя отдохнувшим после короткого (10-15 мин.) сна?
 Да Нет
12. Ваша работа связана со сменным графиком? Да Нет Если «да»,
то опишите ритм работы: _____

После того, как Вы легли ночью спать:

13. Вам трудно заснуть? Да Нет
14. Сколько времени Вам обычно требуется, чтобы заснуть? _____
мин.
15. Вы боитесь, что не сможете заснуть ночью? 1 2 3 4 5
16. Вам мешают заснуть неприятные ощущения «ползания мурашек» в
ногах или руках и непреодолимое желание ими двигать? 1 2 3
4 5
17. У Вас возникают боли или физический дискомфорт? 1 2 3 4 5
18. Вы чувствуете, что не можете расслабиться? 1 2 3 4 5
19. Мысли «роятся» у Вас в голове? 1 2 3 4 5
20. При засыпании или пробуждении у Вас бывают яркие реалистичные
сновидения, которые трудно отличить от действительности? 1 2 3
4 5
21. При засыпании или пробуждении у Вас бывает ощущение парализа-
ции, неспособности пошевелиться? 1 2 3 4 5

Как часто процесс засыпания и ночной сон бывают нарушены вследствие:

22. Жары 1 2 3 4 5
23. Холода 1 2 3 4 5
24. Света 1 2 3 4 5
25. Какого-либо шума 1 2 3 4 5
26. Отсутствием привычной постели 1 2 3 4 5
27. Шума или движений Вашего партнера по сну 1 2 3 4 5
28. каких-либо других внешних факторов 1 2 3 4 5

После того, как вы уснули:

29. У Вас отмечается какое-либо необычное для сна поведение? Да Нет
Если «да», то, пожалуйста, опишите _____

30. Вы видите сны? Да Нет
31. Вы отмечали, что можете вовлекаться в события своих снов и со-
вершать во сне различные действия (размахивать руками, вставать,
ходить и т.п.) 1 2 3 4 5
32. Вас беспокоят ночные ужасы? Да Нет

Как часто ночной сон бывает нарушен вследствие:

33. Астматических приступов удушья 1 2 3 4 5
34. Непрерывного кашля 1 2 3 4 5
35. Отсутствие комфортного дыхания и появление отдышки в горизон-
тальном положении 1 2 3 4 5

36. Вздутия живота, несварения желудка, нарушения пищеварения, изжоги 1 2 3 4 5
37. Жжения в глотке и удушья из-за заброса желудочного содержимого 1 2 3 4 5
38. Пробуждений из-за голода 1 2 3 4 5
39. Пробуждения из-за жажды 1 2 3 4 5
40. Пробуждение из-за сильных позывов на мочеиспускание 1 2 3 4 5
41. Пробуждение с чувством тревоги, беспокойства 1 2 3 4 5

Как часто во время ночного сна:

42. Вы просыпаетесь из-за заложенности носа 1 2 3 4 5
43. Вы пользуетесь лекарственными препаратами для улучшения носового дыхания 1 2 3 4 5
44. Вы встаете для мочеиспускания 1 2 3 4 5
45. Вы храпите 1 2 3 4 5
Когда появился храп _____
46. Храпите громко и прерывисто 1 2 3 4 5
47. Задерживаете дыхание или прекращаете дышать 1 2 3 4 5
48. Вы просыпаетесь из-за удушья и неспособности дышать 1 2 3 4 5
49. Возникают какие-либо другие проблемы с дыханием 1 2 3 4 5
Пожалуйста, дайте краткое описание _____

50. Вы отмечаете усиленное сердцебиение и перебои в работе сердца 1 2 3 4 5
51. Вы просыпаетесь с ощущением сухости во рту 1 2 3 4 5
52. Вы отмечаете повышенную потливость 1 2 3 4 5
53. Вы избыточно двигаетесь (часто поворачиваетесь в постели, толкаете партнера по сну, сбиваете простыни и т.д.) 1 2 3 4 5

После того, как Вы окончательно проснулись:

54. Вы чувствуете себя отдохнувшим и «свежим» 1 2 3 4 5
55. Продолжительность сна влияет на ощущение «утренней свежести» 1 2 3 4 5
56. При пробуждении Вы ощущаете себя еще более усталым, чем до сна 1 2 3 4 5
57. Сколько времени вам обычно требуется, чтобы прийти в привычное «рабочее состояние» □- 10-15 мин. □- 15-30 мин. □- более 30 мин.
58. По утрам у Вас бывают головные боли 1 2 3 4 5

Вам доставляют трудности следующие проблемы:

59. Дневная сонливость («хочу спать» или «борюсь со сном») 1 2 3 4 5
60. Дневная утомляемость («устал», «изнурен», «заторможен») 1 2 3 4 5
61. Бесконтрольное засыпание в течение дня 1 2 3 4 5
62. Негативное влияние утомляемости или сонливости на учебу/работу 1 2 3 4 5
63. Засыпание при вождении автомобиля 1 2 3 4 5
64. ДТП вследствие засыпания за рулем 1 2 3 4 5
65. Эпизоды автоматического поведения (например, вести автомобиль в неправильном направлении и не помнить, как это произошло)

- 1 2 3 4 5
66. Снижение работоспособности 1 2 3 4 5
67. Утомляемость или сонливость при смене эмоций (злость, смех) 1 2 3 4 5
68. Эпизоды внезапной слабости с ощущением возможного падения при удивлении или смене эмоций (злость, смех) 1 2 3 4 5
69. Дневные галлюцинации или сновидения 1 2 3 4 5
70. Ощущение «ползания мурашек» и неуклонное желание двигать руками или ногами 1 2 3 4 5
71. Сексуальные проблемы 1 2 3 4 5

Информация о состоянии здоровья:

72. Сколько Вы весите в настоящее время? _____ кг. Вспомните, пожалуйста, сколько Вы весили 6 месяцев назад _____ кг ; 2 года назад _____ кг. Когда Вам было 20 лет _____ кг. Какой максимальный вес Вы когда-либо имели? _____ кг.
73. В среднем, сколько Вы принимаете следующих напитков каждый день?
Натуральный кофе _____ Шоколадные напитки _____
Чай _____ Алкоголь _____
Кола с кофеином _____
74. Вы курите? Да Нет Если «да», то как долго? (_____ лет) и сколько сигарет Вы выкуриваете в сутки? (_____ шт.)
75. Вы курите за 1,5-2 часа до сна? Да Нет
76. Вы курите ночью? Да Нет
77. Вопрос для женщин. У Вас менопауза? Да Нет
78. Укажите цифры Вашего «рабочего» (привычного) АД: _____ мм.рт.ст.
79. До каких цифр АД максимально поднималось? _____ мм.рт.ст.
80. Утром при пробуждении у Вас бывают повышенные цифры АД
1 2 3 4 5
81. Вы страдаете:
- Гипертонической болезнью Да Нет
 - Ишемической болезнью сердца Да Нет
 - Нарушениями сердечного ритма Да Нет
 - Заболеваниями щитовидной железы Да Нет
 - Заболеваниями легких Да Нет
82. Укажите, пожалуйста, какими хроническими заболеваниями Вы страдаете? _____

83. Укажите, пожалуйста, принимаемые в настоящее время лекарственные препараты и их дозы: _____

84. Отметьте, пожалуйста, все, что имеет отношение к Вам:
- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ночные кошмары | <input type="checkbox"/> Головные боли |
| <input type="checkbox"/> Плохой аппетит | <input type="checkbox"/> Депрессия |
| <input type="checkbox"/> Неспособность расслабиться | <input type="checkbox"/> Головокружение |
| <input type="checkbox"/> Трудность принятия решения | <input type="checkbox"/> Чувство паники |
| <input type="checkbox"/> Сердцебиение | <input type="checkbox"/> Обмороки |
| <input type="checkbox"/> Расстройства кишечника | <input type="checkbox"/> Чувство напряжения |
| <input type="checkbox"/> Плохая концентрация внимания | <input type="checkbox"/> Плохая память |
| <input type="checkbox"/> Суицидальные мысли | <input type="checkbox"/> Утомляемость |
| <input type="checkbox"/> Плохие условия быта | <input type="checkbox"/> Застенчивость |
| <input type="checkbox"/> Проблемы с желудком | <input type="checkbox"/> Бессонница |
85. Кто-нибудь из Ваших прямых родственников (братья/сестры, отец/мать, сын/дочь) страдает/страдал:
- Бессонницей
- Дневной сонливостью
- Синдромом неугомонных ног
- Гипертонической болезнью
- Психиатрическими заболеваниями
86. По прямой родословной имели место
- | | |
|-------------------------|--|
| Инсульт | <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет |
| Инфаркт миокарда | <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет |
| Внезапная смерть во сне | <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет |
87. Как часто Вы используете следующие методы, чтобы уснуть:
- | | |
|--|-----------|
| Лекарственные препараты | 1 2 3 4 5 |
| Биообратная связь | 1 2 3 4 5 |
| Гипноз | 1 2 3 4 5 |
| Умозрительные образы (например, счет овец) | 1 2 3 4 5 |
| Методы релаксации | 1 2 3 4 5 |
| Ванны (горячая ванна, сауна и т.д.) | 1 2 3 4 5 |
| Массаж | 1 2 3 4 5 |
| Иглорефлексотерапия | 1 2 3 4 5 |
| Специальные диеты, продукты, напитки, витамины | 1 2 3 4 5 |
88. Представьте себе, что данная условная шкала отражает Ваше общее самочувствие (0 - самое плохое, 100 - отличное). Поставьте метку, отражающую Ваше самочувствие в настоящее время.
- 0 _____ 100

Это последний вопрос. Спасибо, что вы ответили на все вопросы.

ВЕЧЕРНЕЕ АНКЕТИРОВАНИЕ

Перед проведением полисомнографии

Дата: ____ / ____ / 200..г.

Ф.И.О. _____

1. Сколько времени Вы спали в предшествующую ночь? _____

Этого времени сна достаточно для Вас? Да Нет

Если «нет», то объясните _____

2. Вы просыпались прошедшей ночью? Да Нет

Если «да», то приблизительно сколько раз? _____

3. Сколько времени Вам потребовалось, чтобы уснуть прошедшей ночью? _____

4. Вы спали сегодня днем? Да Нет

Если «да», то сколько раз? _____ Когда? _____

5. Вы принимали сегодня кофеинсодержащие продукты? Да Нет

Если «да», то сколько раз? _____ Когда? _____

6. Вы принимали сегодня алкоголь? Да Нет

Если «да», то какой? _____ Когда? _____

Сколько? _____ Это нормально для Вас? _____

7. Когда Вы последний раз принимали пищу? _____

8. Перечислите все лекарственные препараты, которые вы сегодня приняли: _____

9. У Вас есть аллергия на лекарственные препараты? Да Нет

Если «да», то на какие? _____

10. Вы страдаете следующими заболеваниями?

Болезни сердца Да Нет Сахарный диабет Да Нет

Болезни легких Да Нет Эпилепсия Да Нет

Заболевания щитовидной железы Да Нет

11. Вы курите? Да Нет

Если «да», то что? _____ Сколько? _____

Когда вы курили последнюю сигарету? _____

12. В настоящее время у Вас есть жалобы на самочувствие? Да Нет

Опишите: _____

13. Как Вы оцениваете свое состояние в настоящее время? (ответ обведите)

Бодрое Нервное Расслабленное Затуманенное Борюсь со сном

Дополнительная информация и комментарии _____

УТРЕННЕЕ АНКЕТИРОВАНИЕ

После проведения полисомнографии

Дата: ____ / ____ / 200..г.

Ф.И.О. _____

1. Сколько времени Вам потребовалось, чтобы уснуть в эту ночь? _____
2. Сколько всего времени Вы спали в эту ночь? _____
3. В эту ночь вы спали как обычно дома? Больше? Меньше? (нужное обвести).
4. Сколько раз Вы просыпались прошедшей ночью? _____
5. В настоящее время у вас есть жалобы на самочувствие? Да Нет
Опишите какие: _____

6. Прошедшей ночью Ваш сон был: Глубокий Поверхностный
 Спокойный Беспокойный
 Короткий Продолжительный
7. Вы помните Ваши сны этой ночью? Да Нет
8. Как вы оцениваете качество сна в эту ночь?
 Обычное, как дома Хуже обычного Лучше обычного
9. Укажите состояние, которое лучше всего описывает Ваши ощущения сейчас?
 Полностью проснулся / проснулась, бодрый (-ая) Нервное
 Расслабленное Затуманенное Борюсь со сном
10. Если Вы использовали прошедшей ночью СРАР-терапию:
Вы сочли ее приемлемой? _____
Вы чувствуете себя более отдохнувшим этим утром? _____
Вы хотели бы применять СРАР-терапию дома? _____
Ваши комментарии по поводу СРАР-терапии _____

Дайте, пожалуйста, суммарную оценку работы нашей лаборатории (медицинский персонал, оборудование, условия размещения), поставив отметку на ниже расположенной шкале (0 – неприемлемое медицинское обслуживание, 10 – очень высокий уровень медицинского обслуживания)

0 _____ 10

Комментарии: _____

ИНДЕКС ВЫРАЖЕННОСТИ БЕССОННИЦЫ (ISI)

Дата: ____ / ____ / 200..г.

Ф.И.О. _____

В каждом пункте обведите цифру, которая наиболее соответствует Вашему ответу.

Пожалуйста, оцените Ваши *ТЕКУЩИЕ* (то есть, за прошедшие 2 недели) проблемы со сном:

1. Проблема с засыпанием
нет – 0, легкая – 1, умеренная – 2, тяжелая – 3, очень тяжелая – 4
2. Проблема прерывистого сна
нет – 0, легкая – 1, умеренная – 2, тяжелая – 3, очень тяжелая – 4
3. Проблема слишком раннего пробуждения
нет – 0, легкая – 1, умеренная – 2, тяжелая – 3, очень тяжелая – 4
4. Насколько Вы *УДОВЛЕТВОРЕННЫ* (или *неудовлетворены*) процессом своего сна?
совсем не беспокоят – 0, чуть – 1, немного – 2, сильно – 3, очень сильно беспокоят – 4
5. Насколько, как Вам кажется, *ЗАМЕТНЫ* окружающим Ваши проблемы со сном в плане нарушения качества Вашей жизни?
совсем не беспокоят – 0, чуть – 1, немного – 2, сильно – 3, очень сильно беспокоят – 4
6. В какой степени Вас *БЕСПОКОЯТ* (заботят) текущие проблемы со сном?
совсем не беспокоят – 0, чуть – 1, немного – 2, сильно – 3, очень сильно беспокоят – 4
7. В какой степени, по- Вашему, Ваши проблемы со сном *МЕШАЮТ* Вашему повседневному функционированию (сказываются, например, в виде дневной усталости, на способности выполнять рабочие / ежедневные обязанности, концентрации, памяти, настроения и т.д.) *В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ*?
совсем не беспокоят – 0, чуть – 1, немного – 2, сильно – 3, очень сильно беспокоят – 4

Интерпретация результатов: 0-7 баллов в сумме – норма; 8-14 – легкие нарушения сна; 15-21 – умеренные; 22-28 – выраженные.

**АНКЕТА ДЛЯ СКРИНИНГА АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА ДЛЯ КО-
ЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА НАЛИЧИЯ СИНДРОМА
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА**

Дата: ____ / ____ / 200..г.

Ф.И.О. _____

Вы храпите во сне? – 1

Окружающие замечают у Вас остановки дыхания во сне? – 3

Вас беспокоит дневная сонливость:

только в расслабленном состоянии или после еды? – 1

во время активной деятельности? – 3

У Вас повышенное артериальное давление? – 1

В большей степени повышается диастолическое артериальное да-
вление? – 2

Утром диастолическое артериальное давление выше, чем вечером?
– 2

Вас беспокоят утренние головные боли? –1

Интерпретация результатов: если пациент набирает 4 балла и более,
то он страдает СОАС с вероятностью 96%.

**ESS – EPWORTH SLEEPINESS SCALE
(ШКАЛА СОНЛИВОСТИ ЭПВОРТА)**

Дата: ____ / ____ / 200..г.

Ф.И.О. _____

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА: При заполнении данной анкеты Вам необходимо оценить возможность уснуть в определенной ситуации по 3-балльной шкале, где 0 – не усну никогда, 1 – небольшой шанс уснуть, 2 – умеренный, 3 – усну обязательно.

Ситуация:

1. При чтении в положении сидя при отсутствии других дел
2. Просмотр телепередач в кресле
3. Пассивное сидение в общественных местах (театр, кино, концерт)
4. В качестве пассажира в машине не менее чем в часовой поездке
5. Если прилечь отдохнуть после обеда при отсутствии других дел
6. Сидя и разговаривая с кем-нибудь
7. Находясь в тихой комнате после завтрака
8. За рулем автомобиля, при остановке в дорожной пробке

Возможный ранг оценки варьируется от 0 до 24 баллов. Норма - 0-3 балла; инсомния - 3-9 баллов; СОАГС - 9-16 баллов, нарколепсия - 16-24 балла.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ИНДЕКС КУШЕРМАНА В МОДИФИКАЦИИ Е.В.УВАРОВОЙ

Дата: ____ / ____ / 20__ г.

Ф.И.О. _____

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА: При заполнении данной анкеты Вам необходимо ответить наиболее правдиво на все вопросы. Суммируйте полученные баллы.

ВЕГЕТАТИВНАЯ СИСТЕМА

Замечается ли у вас рост АД в покое, из-за стрессовых ситуаций?

- у меня давление не более 140 /80 – ноль;
- у меня давление не более 150/90 – единица;
- иногда не больше 160/100 – два;
- значение моего АД возрастает больше, чем на 160/100 – три.

Замечались ли у вас случаи, когда цифры вашего давления снижаются?

- у меня давление в норме – ноль;
- снижается давление, хотя не меньше 100/70 – единица;
- снижается, но не опускается меньше 100/70 – два;
- у меня АД бывает меньше 90/60 – три.

Посещают ли вас головные боли?

- не бывают – ноль;
- бывают, но в редких случаях — единица;
- часто болит голова – два;
- очень часто голова болит – три.

Кружится ли у вас голова?

- не кружится – ноль;
- изредка бывает – единица;
- часто кружится голова – два;
- очень часто кружится голова – три балла.

Бывают ли у вас учащенные сердцебиения в спокойном состоянии (не после физической нагрузки и не после волнения)?

- не бывают – ноль баллов;
- в редких случаях – один балл;
- часто ощущаю учащенное сердцебиение – два балла;
- почти постоянно сердечный ритм учащенный – три балла.

Не стали ли вы тяжелее выносить высокую температуру воздуха, чем прежде?

- нет, не тяжелее – ноль баллов;
- незначительно труднее – один балл;
- да, труднее – два балла;
- не выношу жару – три балла.

Замечались ли у вас наличие судорог, онемения рук и ног?
не бывает – ноль баллов;
иногда бывают – один балл;
возникают часто – два балла;
чрезвычайно часто – три балла.

Заметили ли вы, что ваша кожа и слизистая влагалища стали суше, появился зуд и жжение в наружных половых органах, кожа шелушится?
все в порядке с кожей и слизистыми – ноль;
наблюдаю присутствие незначительного зуда и шелушения – единица;
да, гораздо суше, чем раньше – два;
чрезвычайно сильно шелушится кожа и зудит во влагалище – три.

Замечаете ли вы, что сильнее начали потеть, чем раньше?
не сильнее – ноль;
немножко посильнее – единица;
сильнее потею, чем раньше – два;
обильный пот, бываю вся мокрая – три.

Бывают у вас отеки на лице или теле?
не отекаю вообще – ноль;
редко бывают отеки на лице – единица;
все время веки отечные – два;
отеки очень сильные – три.

Есть ли у вас проявление аллергических реакций?
не бывает – ноль;
очень редко небольшое проявление аллергии – единица;
у меня есть аллергия, но проявление не часто – два;
да, у меня частые проявления аллергии – три.

Отмечали вы у себя изменение взгляда (усилился блеск глаз, они увеличились в размерах)?
ничего такого нет – ноль;
немного замечаю изменения – единица;
да, взгляд стал другой – два;
чрезвычайно изменился взгляд и форма глаз – три.

Замечаете ли вы за собой, что стали раздражительной, агрессивной, тревожной, суетливой больше, чем раньше?
все хорошо у меня – ноль;
немного есть – один;
сильно проявляются симптомы – два;
чрезвычайно взвинчена психика – три.

Наблюдаете вы у себя бессонницу?
бессонница отсутствует – ноль;

плохо засыпаю – один;
сон стал поверхностным, прерывистым – два;
не могу уснуть – три.

Страдаете вы от приливов (внезапного чувства жара, покраснения лица, одышки, потливости)?

нет – ноль;
приходят приливы, не больше десяти в день – один;
приливы от десяти до двадцати раз в день – два;
приливы больше двадцати за день – три.

Появляются у вас скачки АД с учащением сердцебиения?

нет – ноль;
крайне редко – один;
редко – два;
часто происходят – три.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Замечаете появление мышечных, суставных болей?

нет – ноль;
редко появляются – один;
появляются не так уж и редко – два;
все время болят – три.

Ощущаете вы появление неестественной жажды?

не ощущаю – ноль;
слегка – один;
сильная жажда – два;
очень сильная жажда – три.

Каково ваше значение индекса массы тела (ИМТ равен значению массы тела в килограммах, поделенной на значение роста в метрах)?

менее 25 – ноль;
от 25 до 29 – один;
от 29 до 33 – два;
больше 33 – три.

Диагностировали ли вам раньше заболевания щитовидной железы?

не диагностировали – ноль баллов;
находили незначительные нарушения – один;
находили существенные проблемы, не требующие ЗГТ – два;
находили серьезные заболевания щитовидной железы, требующие постоянной ЗГТ – три.

Находили ли у вас признаки нарушений углеводобмена?

не находили – ноль;

находили признаки толерантности к глюкозе – единица;
у меня выявлено заболевание сахарным диабетом, с компенсацией – два;
у меня выявлено заболевание сахарным диабетом, с декомпенсацией – три.

Ощущаете неприятные ощущения при половой близости?

не испытываю – ноль;
очень редко – один;
иногда испытываю – два;
довольно часто мне больно во время секса – три.

Есть ли у вас симптом недержания мочи?

нет – ноль;
почти никогда не происходит – один;
временами бывает – два;
частое недержание – три.

ИЗМЕНЕНИЯ В ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЕ

Бывает ли у вас слишком быстрое уставание при физическом труде?

не бывает – ноль;
бывает чрезвычайно редко – один;
случается нечасто – два;
частенько бывает – три.

Замечали ли в последние годы, что у вас хуже стала память?

память хорошая – ноль;
память стала слегка похуже – один;
частенько забываю что-нибудь — два;
плохая память сейчас – три.

Заметили вы у себя появление чрезмерной слезливости, нервозности?

не бывает такого – ноль;
стала немножко более плаксивой – один;
значительно больше расшатаны нервы, чем раньше – два;
так сильно, что я себя не узнаю – три.

Что скажете о своем аппетите?

аппетит, как обычно – ноль;
повышение аппетита – один;
аппетит стал хуже – два;
аппетит совсем пропал — три.

Можете отметить у себя появление навязчивых идей?

никогда не бывают – ноль;
у меня появилась подозрительность к людям – один;
присутствие навязчивого беспричинного страха – два;
приходят мысли о самоубийстве – три.

Оцените состояние вашего настроения:

обычное, спокойное – ноль;
изменение настроения много раз в день – один;
атаки депрессии, упадническое настроение – два;
утрачен вкус к жизни, апатия – три.

Оцените свое либидо в последнее время:

изменений нет – ноль;
снижено влечение к половой жизни – один;
нет желания близости вообще – два;
либидо повышенное – три.

Интерпретация результатов:

выявляемые нейровегетативные проявления климактерического синдрома считаются легкими при 10-20 баллах, среднетяжелыми – 21-30 баллах, тяжелыми – более 30 баллах. Метаболические и психоэмоциональные расстройства легкой степени – при 1-7 баллах, средней – при 8-14 баллах, тяжелой – при более 14 баллах. В целом, легкая степень выраженности климактерического синдрома диагностируется при общей сумме баллов 12-34, средняя степень – 35-58 баллов, тяжелая – более 58 баллов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аврусин С.Л., Часнык В.Г., Бурцева Т.Е. [и др.] Актуальные проблемы этноса в медицине // Экология человека. – 2010. – № 12. – С. 43–49.
2. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. – СПб., 2008. – 180 с.
3. Анисимов В.Н. Эпифиз и продукция мелатонина // Мелатонин в норме и патологии. Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. – М. : ИД Медпрактика-М, 2004. – С.7–19.
4. Баирова Т.А., Колесников С.И., Колесникова Л.И., Первушина О.А., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. Перекисное окисление липидов и ген митохондриальной супероксиддисмутазы 2 у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т.158. - №8. – С. 141-144.
5. Бархаш А.В., Бабенко В.Н., Воевода М.И., Ромащенко А.Г. Полиморфизм генов CD209 и TLR3 в популяциях Северной Евразии // Генетика. – 2016. – Т. 52. – № 6. – С. 697.
6. Бочков Н.П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика: учебник / под ред. Н. П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с.
7. Бузунов Р.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения синдрома обструктивного апноэ сна // Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина: под ред. М.Г. Полуэктова. – М. : Медфорум, 2016. – С. 559–571.
8. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Диагностика расстройств дыхания во сне // Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – С. 127–138.
9. Вейн А., Колобов С., Ковров Г., Посохов С. Нарушения ночного сна, вегетативные и депрессивные расстройства у стационарных больных // Врач. – 2004. – № 6. – С. 40.
10. Вейн А.М. Сон человека. Физиология и патология. – М. : Медицина, 2000. – 272 с.
11. Воевода М.И., Степанов В.А., Ромащенко А.Г., Максимов В.Н. Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири (на примере гена апополипротеина Е) // Сибирский научный медицинский журнал. – 2006. – №2 (120). – С. 64–72.
12. Воронцова А.В., Звычайный М.А., Митяшина А.М. Женщина, климактерий и старение // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2012. - №5. – С. 51-56.
13. Гиреев Т.Г. Анализ заболеваемости туберкулезом в основных этнических группах республики Дагестан // Российский научный журнал. – 2013. – № 1. – С. 293–297.
14. Голенков А.В. Нарушения сна и психическая патология // Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина: под ред. М.Г. Полуэктова. – М. : Медфорум, 2016. – С.508–523.
15. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 6. – С. 64–67.

16. Гребенников И.Н., Куликов В.А. Липопротеины высокой плотности: не только обратный транспорт холестерина // Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 12–19.
17. Гумилев Л.Н. Этногенез и биосфера Земли. – М. : Институт научной информации, Люберцы, 1994. – 494 с.
18. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М. : Практическая медицина, 2006. – 240 с.
19. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. [и др.]. Этнические особенности сахарного диабета у народов Прибайкалья // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – Т. 28. – № 1. – С. 16–20.
20. Денисов Л.Н., Лобарева Л.С. Роль витаминов-антиоксидантов и селена в процессах свободнорадикального окисления и их значение в ревматологии // Междунар. мед. журн. – 1998. – № 5. – С. 449–453.
21. Дильман В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). – М. : Изд-во «Знание», 1982. – 208 с.
22. Ельчанинов Д.В., Аккер Л.В. Атерогенные нарушения у женщин с климактерическим синдромом в ранний период постменопаузы и их динамика на фоне лечения фитогормонами // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – URL: www.Science-education.ru/100-5237.
23. Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Генетическая регуляция активности антиоксидантных ферментов. Генетически обусловленный дефицит ферментов антиокислительной защиты // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129. – № 5. – С. 440–453.
24. Заводнов О.П., Закружная М.А., Боташева Т.Л., Авруцкая В.В. Особенности мелатонинового обмена у женщин с различной хронофизиологической и стереофункциональной организацией репродуктивной системы и световая депривация в профилактике климактерического синдрома [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/102-5487>.
25. Зенков Н. К., Душкин М. И., Меньщикова Е. Б. [и др.]. Ингибирование мелатонином окисления липопротеинов низкой плотности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – №10. – С. 399–402.
26. Зув В.А., Трифонов Н.И., Линькова Н.С., Кветная Т.В. Мелатонин как молекулярный маркер возрастной патологии // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 130. – № 1. – С. 62–69.
27. Иванов С.В. Менопауза – ключевой аспект старения: роль эпифиза // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20. – № 4. – С. 19–24.
28. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. — К. : Морион, 2004. – 160 с.
29. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Итоги и перспективы физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 156–166.
30. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроиммунно-эндокринный маркер возрастной патологии. – СПб. : Изд-во ДЕАН, 2005. – 144 с.
31. Киреева В.В., Орлова Г.М., Верлан Н.В. [и др.]. Прогностическая роль факторов риска ишемической болезни сердца в разных этнических группах Прибайкалья // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 34–36.

32. Ковальзон В.М., Вейн А.М. Мелатонин и сон // Мелатонин в норме и патологии. Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. – М. : ИД Медпрактика-М, 2004. – С. 182–197.

33. Ковальзон В.М., Дорохов В.Б. Цикл бодрствование-сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток // Здоровье и образование в XXI в. – 2013. – Т. 15. – № 1–4. – С. 151–162.

34. Ковальзон В.М. Мелатонин – без чудес // Природа. – 2004. – № 2. – С. 12–19.

35. Ковров Г.В., Агальцов М.В., Сукмарова З.Н. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 24–30.

36. Ковров Г.В., Посохов С.И., Нодель М.Р. [и др.]. Обзорение по материалам 23-го конгресса Европейского общества по изучению сна (ESRS). Болонья, Италия. 13–16 сентября 2016 г. // Неврологический журнал. – 2016. – Т. 21. – № 6. – С. 362–368.

37. Колесникова Л.И., Баурова Т.А., Первушина О.А. Этногенетические маркеры антиоксидантной системы (Обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 166–171.

38. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. [и др.]. Адаптивные реакции липидного обмена у представительниц коренного и пришлого населения тофаларии, проживающих в экстремальных условиях среды // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2014. – Т. 50. – № 5. – С. 343–348.

39. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. [и др.]. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81. – № 3. – С. 46–51.

40. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В. [и др.]. Особенности изменений показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и липидного обмена у подростков разных этнических групп // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 19–22.

41. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В. [и др.]. Особенности процессов свободно-радикального окисления липидов–антиоксидантной защиты в различных этнических группах Восточной Сибири // Экология человека. – 2010. – № 2. – С. 26–29.

42. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Баурова Т.А., Бимбаев А.Б.Ж. Эссенциальная артериальная гипертензия и гены ренин-ангиотензиновой системы. – Новосибирск : Наука, 2008. – 108 с.

43. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Прохорова Ж.В. [и др.]. Особенности состояния системы «перекисного окисления липидов антиоксидантной защиты» и обмена кальция у детей подросткового возраста при эссенциальной артериальной гипертензии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89. – № 3. – С. 10–14.

44. Колесникова Л.И., Корнакова Н.В., Лабыгина А.В. [и др.]. Состояние гормонально-метаболических процессов у женщин с поликистозом яичников и бесплодием // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – Т. 28. – № 1. – С. 21–25.

45. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. [и др.]. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2011. – № 1 (44). – С. 38–41.

46. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. – Новосибирск: Наука, 2011. – 116 с.
47. Колесникова Л.И., Петрова В.А., Корнакова Н.В. [и др.] Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 57. – № 1. – С. 52–56.
48. Колесникова Л.И., Семёнова Н.В., Гребенкина Л.А. [и др.]. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в крови человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – № 6. – С. 680–683.
49. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Лабыгина А.В. [и др.]. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX. – № 4. – С. 57–60.
50. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк // Успехи геронтологии. – 2000. – № 4. – С. 33–40.
51. Комаров Ф.И., Романов Ю.А., Хетагурова Л.Г. Дизрегуляционная хронопатобиология // Дизрегуляционная патология. Под ред. Г.Н. Крыжановского. – М. : Медицина, 2002. – С. 157–175.
52. Коркушко О.В., Лапин Б.А., Гончарова Н.Д. [и др.]. Нормализующее влияние пептидов эпифиза на суточный ритм мелатонина у старых обезьян и людей пожилого возраста // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20. – № 1. – С. 74–85.
53. Корнакова Н.В., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В. [и др.]. Характеристика процессов перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием на фоне гиперпролактинемии // Acta Biomedica Scientifica. – 2007. – № 1. – С. 78–80.
54. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов. – Иркутск: ИГМУ, 2005. – 144 с.
55. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55. – № 3. – С. 255–277.
56. Левин Я.И., Ковров Г.В. Инсомния и ее лечение // Качество жизни. Медицина. – 2004. – Т. 4. – № 7. – С. 54.
57. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. [и др.]. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы; под ред. Я.И. Левина. – М. : Медпрактика-М, 2005. – 116 с.
58. Левин Я.И. Современная сомнология и инсомния // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 2. – С. 34–41.
59. Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Галяви Р.А. Обструктивное апноэ сна и метаболический синдром // Доктор.Ру. – 2007. – № 4 (35). – С. 5–9.
60. Мадаева И.М., Бердина О.Н., Колесникова Л.И. [и др.]. Этнические особенности нарушений сна в Восточной Сибири // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – № 4 (92). – С. 31–35.
61. Мадаева И.М., Данусевич И.Н., Жамбалова Р.М., Колесникова Л.И. Мелатонин в терапии нарушений сна при возрастном эстрогендефицитном состоянии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 5. – С.81–84.

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

63. *Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Солодова Е.И., Семенова Н.В.* Климактерический синдром и нарушения сна // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 2-2 (84). – С. 173–177.

64. *Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Петрова В.А.* [и др.] Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 24–27.

65. *Мальцева Л.И., Гафарова Е.А.* Клиническое значение мелатонина в развитии климактерического синдрома // Климактерий. – 2011. – № 2. – С. 69–70.

66. *Мальцева Л.И., Гафарова Е.А.* Роль мелатонина в развитии климактерического синдрома у женщин и возможности применения мелатонина в лечении симптомов патологического климакса // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 266–269.

67. *Манчук В.Т., Надточий Л.А.* Состояние здоровья коренных и малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока, особенности формирования патологии. – Красноярск : НИИ Медицинских проблем Севера СО РАМН, 2012. – 338 с.

68. Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. – М. : ИД Медпрактика – М, 2004. – 308 с.

69. *Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З.* [и др.]. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск : Сибирское университетское издательство, 2017. – 284 с.

70. Национальное руководство. Гинекология / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1150 с.

71. *Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О.* Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – С. 13–15.

72. *Полуэктов М.Г.* Инсомнии // Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина: под ред. М.Г. Полуэктова. – М. : Медфорум, 2016. – С. 298–318.

73. *Прилепская В.Н.* Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 105–108.

74. *Романова А.Н., Воевода М.И.* Метаболический синдром и коронарный атеросклероз у жителей Якутии: этнические и гендерные особенности. – Новосибирск : Наука, 2016. – 162 с.

75. *Роттенберг В.С., Китаев-Смык Л.А.* Сон и стресс // Вопросы психологии. – 2009. – № 5. – С. 64–73.

76. *Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В.* Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.

77. *Сметник В.П.* Климактерический синдром // Гинекология. Нац. рук. 2-е изд., перераб. и доп.; под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.

78. *Сметник В.П.* Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. — Ярославль : Литера, 2006. — 848 с.
79. Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина: под ред. М.Г. Полуэктова. — М. : Медфорум, 2016. — С. 298–318.
80. *Степанов В.А.* Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина // *Acta nature.* — 2010. — Т. 2. — № 4 (7). — С. 18–34.
81. *Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф.* Психоэмоциональные нарушения при климактерическом синдроме // *Фундаментальные исследования.* — 2013. — № 9-1. — С. 202–206.
82. *Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В.* [и др.] Особенности пищевого поведения, эмоционального состояния и показателей метаболизма у больных ожирением с инсомническими расстройствами // *Ожирение и метаболизм.* — 2014. — № 2. — С. 24–29.
83. *Судаков К.В.* Физиология функциональных систем: учеб. Пособие. — Иркутск: Изд-во Иркут. Ун-та, 1997. — 516 с.
84. *Суншьева А.А., Стрижова Н.В., Носиков В.В., Коробейников А.П.* Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, с климактерическим синдромом и прогнозом развития // *Акушерство и гинекология.* — 2008. — № 2. — С. 33–36.
85. *Сутурина Л.В., Колесникова Л.И.* Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическим синдромом. — Новосибирск : Наука, 2001. — 134 с.
86. *Тарасова М.А., Ярмолинская М.И.* Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе. Методическое пособие для врачей. — Санкт-Петербург : Н-Л, 2006. — 43 с.
87. *Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г.* Патофизиология климактерия и новые возможности заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе // *Русский медицинский журнал.* — 2003. — № 16. — С. 919.
88. *Ткачева О.Н., Майчук Е.Ю., Прохорович Е.А.* Дислипидемия у женщин. — М.: Мед. книга, 2007. — 123 с.
89. *Флоренсов В.В., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И.* Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2005. — Т. LIV. — № 2. — С. 44–49.
90. *Чеботникова Т.В., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н.* Клинические и метаболические проявления климактерического синдрома (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* — 2004. — № 2. — С. 69–76.
91. *Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П.* Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин // *Акушерство и гинекология.* — 2014. — № 3. — С. 21–27.
92. *Abdulnour J., Doucet E., Brochu M.* [et al.]. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study // *Menopause.* — 2012. — Vol. 19. — P. 760–767.
93. *Abdul-Rasheed O.F., Al-Shamma G.A., Zillo B.H.* Serum γ -glutamyltransferase as oxidative stress marker in pre- and postmenopausal Iraqi women // *Oman Medical Journal.* — 2010. — Vol. 25(4). — P. 286–288.

94. Асуña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. [et al.]. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2014. – Vol. 71 (16). – P. 2997–3025.
95. Adenekan B., Pandey A., McKenzie S. [et al.]. Sleep in America: role of racial/ethnic differences // Sleep Medicine Reviews. – 2013. – Vol. 17. – P. 255–262.
96. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J. [et al.]. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2012. – Vol. 10. – P. 49.
97. Akerstedt T., Kecklund G., Axelsson J. Impaired sleep after bedtime stress and worries // Biological Psychology. – 2007. – Vol. 76. – P. 170–173.
98. Al-Safi Z.A., Santoro N. MHT and menopausal symptoms // Fertility Sterility. – 2014. – Vol. 101 (4). – P. 905–915.
99. Alzoghaibi M.A., Bahammam A.S. Lipid peroxides, superoxide dismutase and circulating IL-8 and GCP-2 in patients with severe obstructive sleep apnea: a pilot study // Sleep and Breathing. – 2005. – Vol. 9 (3). – P. 119–126.
100. Ameratunga D., Goldinand J., Hickey M. Sleep disturbance in menopause // Internal Medicine Journal. – 2012. – Vol. 42. – P. 742–747.
101. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
102. Amyx M., Xiong X., Xie Y., Buekens P. Racial / ethnic differences in sleep disorders and reporting of trouble sleeping among women of childbearing age in the United States // Maternal and Child Health Journal. – 2016. – Vol. 21. – P. 306–314.
103. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. [et al.]. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // Biochimica et Biophysica Acta. – 2006. – Vol. 1757. – P. 573–589.
104. Ansar S., Alhefthi T., Aleem A.M. Status of trace elements and antioxidants in premenopausal and postmenopausal phase of life: a comparative study // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – Vol. 8 (10). – P. 19486–19490.
105. Antypa N., Mandelli L., Nearchou F.A. [et al.]. The 3111T/C polymorphism interacts with stressful life events to influence patterns of sleep in females // Chronobiology International. – 2012. – Vol. 29 (7). – P. 891–897.
106. Archer S.N., Robilliard D.L., Skene D.J. [et al.]. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference // Sleep. – 2003. – Vol. 26. – P. 413–415.
107. Arendt J. Shift work: coping with the biological clock // Occupational Medicine. – 2010. – Vol. 60. – P. 10–20.
108. Arora K.S., Gupta N., Singh R.A. [et al.]. Role of free radicals in menopausal distress // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2009. – Vol. 3. – P. 1900–1902.
109. Artioli P., Lorenzi C., Pirovano A. [et al.]. How do genes exert their role? Period 3 gene variants and possible influences on mood disorder phenotypes // European Neuropsychopharmacology. — 2007. – Vol. 17 (9). – P. 587–594.
110. Bailer U., Wiesegger G., Leisch F. [et al.]. No association of clock gene T3111C polymorphism and affective disorders // European Neuropsychopharmacology. – Vol. 15 (1). – P. 51–55.
111. Baker A., Simpson S., Dawson D. Sleep disruption and mood changes associated with menopause // Journal of Psychosomatic Research. – 1997. – Vol. 43. – P. 359–369.

112. *Baldwin C.M., Ervin A.* [et al.]. Sleep disturbances, quality of life, and ethnicity: the sleep heart health study // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2010. – Vol. 6 (2). – P. 176–183.
113. *Baldwin M.E., Halford M.M., Roufail S.* [et al.]. Vascular endothelial growth factor D is dispensable for development of the lymphatic system // *Molecular and Cellular Biology*. – 2005. – Vol. 25. – P. 2441–2449.
114. *Barbosa A.A., Pedrazzoli M., Koike B.D.V., Tufik S.* Do Caucasian and Asian clocks tick differently? // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2010. – Vol. 43. – P. 96–99.
115. *Barcelo A., Barbe F., de la Pen˜a M.* [et al.]. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 27 (4). – P. 756–760.
116. *Barcelo A., Miralles C., Barbe F.* [et al.]. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea // *European Respiratory Journal*. – 2000. – Vol. 16 (4). – P. 644–647.
117. *Barclay N.L., Eley T.C., Mill J.* [et al.]. Sleep quality and diurnal preference in a sample of young adults: associations with 5HTTLPR, PER3, and CLOCK 3111 // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2011. – Vol. 156B (6). – P. 681–690.
118. *Bartlett D.J., Biggs S.N., Armstrong S.M.* Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options // *Medical Journal of Australia*. – 2013. – Vol. 199. – P. 16–20.
119. *Baysal E., Taysi S., Aksoy N.* [et al.]. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) // *European Reviews for Medical and Pharmacological Science*. – 2012. – Vol. 16. – P. 770–774.
120. *Bednarek-Tupikowska G.* Antioxidant properties of estrogens // *Ginecologia Polska*. – 2002. – Vol. 73 (1). – P. 61–67.
121. *Bednarek-Tupikowska G., Bohdanowicz-Pawlak A., Bidzinska B.* [et al.]. Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women // *Gynecology Endocrinology*. – 2001. – Vol. 15 (4). – P. 298–303.
122. *Bednarek-Tupikowska G., Tworowska U., Jedrychowska I.* [et al.]. Effects of oestradiol and oestrogen on erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 2006. – Vol. 64 (4). – P. 463–468.
123. *Beebe D.W.* Neurobehavioral effects of obstructive sleep apnea: an overview and heuristic model // *Curr. Opin. Pulm. Med*. – 2005. – Vol. 11 (6). – P. 494–500.
124. *Bellanti F., Matteo M., Rollo T.* [et al.]. Sex hormones modulate circulating antioxidant enzymes: impact of estrogen therapy // *Redox Biology*. – 2013. – Vol. 1. – P. 340–346.
125. *Benedetti F., Dallaspezia S., Fulgosi M.C.* Actimetric evidence that Clock 3111T/C SNP influence sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2007. – Vol. 144 B. – P. 631–635.
126. *Benedetti F., Radaelli D., Bernasconi A.* [et al.]. Clock genes beyond the clock: CLOCK genotype biases neural correlates of moral valence decision in depressed patients // *Genes Brain and Behavior*. – 2008. – Vol. 7. – P. 20–25.
127. *Beneto A., Gomez-Siurana E., Rubio-Sanchez P.* Comorbidity between sleep apnea and insomnia // *Sleep Medicine Reviews*. – 2009. – Vol. 13 (4). – P. 287–293.

128. *Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.* [et al.]. Insomnia in central Pennsylvania // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2002. – Vol. 53. – P. 589–592.
129. *Black J.* Sleepiness and residual sleepiness in adults with obstructive sleep apnea // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2003. – Vol. 136 (2–3). – P. 211–220.
130. *Bliese P.D., Wesensten N.J., Balkin T.J.* Age and individual variability in performance during sleep restriction // *Journal of Sleep Research*. – 2006. – Vol. 15 (4). – P. 376–385.
131. *Blumel J.E., Cano A., Mezones-Holguin E.* [et al.]. A multinational study of sleep disorders during female mid-life // *Maturitas*. – 2012. – Vol. 72. – P. 359–366.
132. *Blümel J.E., Palacios S., Legorreta D.* [et al.]. Is fibromyalgia part of the climacteric syndrome? // *Maturitas*. – 2012. – Vol. 73. – P. 87–93.
133. *Bombak A.E., Bruce S.G.* Self-rated health and ethnicity: focus on indigenous populations // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2012. – Vol. 71. – P. 18538–18542.
134. *Bonnet M.H., Burton G.G., Arand D.L.* Physiological and medical findings in insomnia: Implications for diagnosis and care // *Sleep Medicine Reviews*. – 2014. – Vol. 18. – P. 111–122.
135. *Borras C., Gambini J., Lypez-Grueso R.* [et al.]. Direct antioxidant and protective effect of estradiol on isolated mitochondria // *Biochimica and Biophysica Acta*. – 2010. – Vol. 1802. – P. 205–211.
136. *Braam W., Didden R., Smits M., Curfs L.* Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: A randomized placebo-controlled study // *Journal of Intellectual Disability Research*. – 2008. – Vol. 52 (3). – P. 256–264.
137. *Burgess H.J., Fogg L.F.* Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion // *PLoSOne*. – 2008. – Vol. 3. – P. e3055.
138. *Cain S.W., Dennison C.F., Zeitzer J.M.* [et al.]. Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans // *Journal of Biological Rhythms*. – 2010. – Vol. 25. – P. 288–296.
139. *Caire-Juvera G., Ritenbaugh C., Wactawski-Wende J.* [et al.]. Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the Women's Health Initiative Observational Study // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 89. – P. 323–330.
140. *Cajochen C., Krauchi K., Wirz-Justice A.* Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 15 (4). – P. 432–437.
141. *Camhi S.L., Morgan W.J., Pernisco N.* Factors affecting sleep disturbances in children and adolescents // *Sleep Medicine*. – 2000. – Vol. 1. – P. 117–123.
142. *Campesi I., Occhioni S., Tonolo G.* [et al.]. Ageing/menopausal status in healthy women and ageing in healthy men differently affect cardiometabolic parameters // *International Journal of Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 13(2). – P.124–132.
143. *Carpen J. D., von Schantz M., Smits M.* [et al.]. A silent polymorphism in the PER1 gene associates with extreme diurnal preference in humans // *Journal of Human Genetics*. – 2006. – Vol. 51 (12). – P. 1122–1125.
144. *Carrier J., Monk T.H., Reynolds C.F.* [et al.]. Are age differences in sleep due to phase differences in the output of the circadian timing system? // *Chronobiology International*. – 1999. – Vol. 16 (1). – P. 79–91.
145. *Carrillo-Vico A., Guerrero J.M., Lardone P.J., Reiter R.J.* A review of the multiple actions of melatonin on the immune system // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27 (2). – P. 189–200.

146. Carrillo-Vico A., Lardon P.J., Álvarez-Sánchez N. [et al.]. Melatonin: Buffering the Immune System // *International Journal of Molecular Science*. – 2013. – Vol. 14. – P. 8638–8683.
147. Carskadon M.A., Dement W.C. Normal human sleep: an overview // *Principles and practice of sleep medicine*. 5th Edition, by H.M. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. – Elsevier Health Sciences, 2011. – P. 16–25.
148. Cavalcante A.B., Sauer J.F., Chalot S.D. [et al.]. The prevalence of fibromyalgia: a literature review // *Revista Brasileira de Reumatologia*. – 2006. – Vol. 46. – P. 40–48.
149. Chai W., Cooney R.V., Franke A.A. [et al.]. Plasma Coenzyme Q10 levels and Postmenopausal Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2010. – Vol. 19 (9). – P. 2351–2356.
150. Chapman D.P., Wheaton A.G., Anda R.F. [et al.]. Adverse childhood experiences and sleep disturbances in adults // *Sleep Med*. – 2011. – Vol. 12. – P. 773–779.
151. Cheng M.H., Hsu C.Y., Wang S.J. [et al.]. The relationship of self-reported sleep disturbance, mood, and menopause in a community study // *Menopause*. – 2008. – Vol. 15. – P. 958–962.
152. Chen J-T., Kotani K. Serum γ -glutamyltranspeptidase and oxidative stress in subjectively healthy women: an association with menopausal stages // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2016. – Vol. 28 (4). – P. 619–624.
153. Chen L., Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system // *Frontiers in Pharmacology*. – 2015. – Vol. 6 (71). – P. 1–7.
154. Chen T.S., Richie Jr.J.P., Nagasawa H.T., Lang C.A. Glutathione monoethyl ester against glutathione deficiencies due to aging and acetaminophen in mice // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2000. – Vol. 120. – P. 127–139.
155. Chen X., Wang R., Zee P. [et al.]. Racial / ethnic differences in sleep disturbances: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38 (6). – P. 877–888.
156. Choub A., Mancuso M., Coppede F. [et al.]. Clock T3111C and Per2 C111G SNPs do not influence circadian rhythmicity in healthy Italian population // *Neurological Science*. – 2011. – Vol. 32. – P. 89–93.
157. Chua E.C.-P., Shui G., Cazenave-Gassiot A. [et al.]. Changes in plasma lipids during exposure to total sleep deprivation // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38 (11). – P. 1683–1691.
158. Chu L.W., Zhu Y., Yu K. [et al.]. Variants in circadian genes and prostate cancer risk: a population-based study in China // *Prostate Cancer Prostatic Disorders*. – 2008. – Vol. 11 (4). – P. 342–348.
159. Chung K.F., Tang M.K. Subjective sleep disturbance and its correlates in middle-aged Hong Kong Chinese women // *Maturitas*. – 2006. – Vol. 53. – P. 396–404.
160. Chupeerach C., Harnoroongroj T., Phonrat B. [et al.]. Decreased retinol transport proteins in Thai postmenopausal women with osteoporosis // *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. – 2011. – Vol. 42 (6). – P. 1515–1520.
161. Ciarleglio C.M., Ryckman K., Servick S.V. [et al.]. Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations // *Journal of Biological Rhythms*. – 2008. – Vol. 23 (4). – P. 330–340.
162. Cistulli P.A., Barnes D.J., Grunstein R.R., Sullivan C.E. Effect of short-term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women // *Thorax*. – 1994. – Vol. 49. – P. 699–702.
163. Comai S., Ochoa-Sanchez R., Gobbi G. Sleep-wake characterization of double MT(1)/MT(2) receptor knockout mice and comparison with MT(1) and MT(2) receptor knockout mice // *Behavior Brain Research*. – 2013. – Vol. 243. – P. 231–238.

164. *Correa K.M., Bittencourt L.R.A., Tufik S., Hachul H.* Frequency of sleep disturbances in overweight/obese postmenopausal women // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* – 2014. – Vol. 36. – P. 90–96.
165. *Darabi M., Ani M., Movahedian A.* [et al.]. Effect of hormone replacement therapy on total serum anti-oxidant potential and oxidized LDL/Я2- glycoprotein I complexes in postmenopausal women // *Endocrinology Journal.* – 2010. – Vol. 57 (12). – P. 1029–1034.
166. *Dasgupta S., Salaman M., Loskesh S.D.* [et al.]. Menopause versus aging: The predictor of obesity and metabolic aberrations among menopausal women of Karnataka, South India // *Journal of Midlife Health.* – 2012. – Vol. 3. – P. 24–30.
167. *Davies S.K., Ang J.E., Revell V.L.* [et al.]. Effect of sleep deprivation on the human metabolome // *Proceedings of the National Academy of Science USA.* – 2014. – Vol. 111. – P. 10761–10766.
168. *Davis S.R., Castelo-Branco C., Chedraui P.* [et al.]. Understanding weight gain in menopause // *Climacteric.* – 2012. – Vol. 15. – P. 419–429.
169. *Day R., Lal S.S.* Supplementation effects of vitamin C and vitamin E on oxidative stress in postmenopausal diabetic women // *The Journal of Applied Research.* – 2012. – Vol. 12 (2). – P. 108–111.
170. *De Backer W.* Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome // *Panminerva Med.* – 2013. – Vol. 55 (2). – P. 191–195.
171. *Dennehy C., Tsourounis C.* A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women // *Maturitas.* – 2010. – Vol. 66 (4). – P. 370–380.
172. *Derby C.A., Crawford S.L., Pasternak R.C.* [et al.]. Lipid Changes During the Menopause Transition in Relation to Age and Weight. The Study of Women's Health Across the Nation // *American Journal of Epidemiology.* – 2009. – Vol. 169. – P. 1352–1361.
173. *Desan P.H., Oren D.A., Malison R.* [et al.]. Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression // *American Journal of Medical Genetics.* – 2000. – Vol. 96. – P. 418–421.
174. *de Zambotti M., Colrain I.M., Javitz H.S., Baker F.C.* Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women // *Fertility Sterility.* – 2014. – Vol. 102 (6). – P. 1708–1715.
175. *Dijk D.J., Archer S.N.* PERIOD3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis // *Sleep Medicine Reviews.* – 2010. – Vol. 14 (3). – P. 151–160.
176. *Ditiseim A.J., Dibner C., Philippe J., Pechère-Bertschi A.* Biological rhythms and preeclampsia // *Frontiers in Endocrinology.* – 2013. – Vol. 4. – P. 1–8.
177. *Do K.A., Green A., Guthrie J.R.* [et al.]. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition // *American Journal of Epidemiology.* – 2000. – Vol. 151 (6). – P. 584–593.
178. *Duez H., Staels B.* The nuclear receptors Rev-erbs and RORs integrate circadian rhythms and metabolism // *Diabetes and Vascular Disease Research.* – 2008. – Vol. 5 (2). – P. 82–88.
179. *Duffy J.F., Zeitzer J.M., Rimmer D.W.* [et al.]. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects // *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism.* – 2002. – Vol. 282 (2). – P. 297–303.
180. *Dyugovskaya L., Lavie P., Lavie L.* Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2002. – Vol. 165 (7). – P. 934–939.

181. Eckel-Mahan K., Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge // *Physiological Reviews*. – 2013. – Vol. 93 (1). – P. 107–135.
182. *Eichling P.S., Sahni J.* Menopause related sleep disorders // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2005. – Vol. 1. – P. 291–300.
183. *Englund A., Kovanen L., Saarikoski S. T.* [et al.]. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome // *Journal of Circadian Rhythms*. – 2009. – Vol. 7 (5). – P. 1–9.
184. *Erlík Y., Tataryn I.V., Meldrum D.R.* [et al.]. Association of waking episodes with menopausal hot flushes // *JAMA*. – 1981. – Vol. 245. – P. 1741–1744.
185. *Etchegaray J.P., Lee C., Wade P.A.* [et al.]. Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock // *Nature*. – 2003. – Vol. 421 (6919). – P. 177–182.
186. *Farhangi M.A., Keshavarz S.A., Eshraghian M.* [et al.]. The effect of vitamin A supplementation on thyroid function in premenopausal women // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2012. – Vol. 31 (4). – P. 268–274.
187. *Fearheller D.L., Diaz K.M., Sturgeon K.M.* [et al.]. Racial differences in the time-course oxidative stress responses to acute exercise // *Journal of Exercise Physiology*. – 2011. – Vol. 14 (1). – P. 49–59.
188. *Feller L., Ballyram R., Meyerov R.* [et al.]. Race / ethnicity in biomedical research and clinical practice // *SADJ*. – 2014. – Vol. 69 (6). – P. 272–274.
189. *Feng D., Lazar M.A.* Clocks, metabolism, and the epigenome // *Molecular Cell*. – 2012. – Vol. 47 (2). – P. 158–167.
190. *Feskanich D., Singh V., Willett W.C., Colditz G.A.* Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 47–54.
191. *Fok M., Stewart R., Besset A.* [et al.]. Incidence and persistence of sleep complaints in a community older population // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2010. – Vol. 25. – P. 37–45.
192. *Formelli F., Meneghini E., Cavadini E.* Plasma retinol and prognosis of postmenopausal breast cancer patients // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. – 2009. – Vol. 18. – P. 42–48.
193. *Freedman R.R., Woodward S.* Core body temperature during menopausal hot flushes // *Fertility Sterility*. – 1996. – Vol. 65 (6). – P. 1141–1144.
194. *Freedman R.R., Roehrs T.* Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes // *Fertility Sterility*. – 2004. – Vol. 82. – P. 138–144.
195. *Freedman R.R.* Pathophysiology and Treatment of Menopausal Hot Flashes // *Seminars in reproductive medicine*. – 2005. – Vol. 23 (2). – P. 117–125.
196. *Friedman L., Zeitzer J.M., Kushida C.* [et al.]. Scheduled bright light for treatment of insomnia in older adults // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2009. – Vol. 57 (3). – P. 441–452.
197. *Fu L., Kettner N.M.* The circadian clock in cancer development and therapy // *Molecular Biology and Translational Science*. – 2013. – Vol. 119. – P. 221–282.
198. *Fu S.Y., Anderson D.J., Courtney M.* Cross-cultural menopausal experience: comparison of Australian and Taiwanese women // *Nursing and Health Science*. – 2003. – Vol. 5. – P. 77–84.
199. *Galbete C., Contreras R., Martínez J.A.* [et al.]. Physical Activity and Sex Modulate Obesity Risk Linked to 3111T/C Gene Variant of the CLOCK Gene in an Elderly Population: The SUN Project // *Chronobiology International*. – 2012. – Vol. 29 (10). – P. 1397–1404.

200. Gallo L.C., Matthews K.A. Understanding the association between socioeconomic status and physical health: do negative emotions play a role? // *Psychological Bulletin*. – 2003. – Vol. 129. – P. 10–51.
201. Gamble K.L., Resuehr D., Johnson C.H. Shift work and circadian dysregulation of reproduction // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2013. – Vol. 4. – P. 92.
202. Gao C.C., Kapoor E., Lipford M.C. [et al.] Association of vasomotor symptoms and sleep apnea risk in midlife women // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25 (4). – P. 391–398.
203. Geroldi C., Frisoni G.B., Rozzini R. [et al.]. Principal lifetime occupation and sleep quality in the elderly // *Gerontology*. – 1996. – Vol. 42. – P. 163–169.
204. Gibertini M., Graham C., Cook M.R. Self-report of circadian type reflects the phase of the melatonin rhythm // *Biological Psychology*. – 1999. – Vol. 50. – P. 19–33.
205. Goel N., Banks S., Mignot E. [et al.]. PER3 polymorphism predicts cumulative sleep homeostatic but not neurobehavioral changes to chronic partial sleep deprivation // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4 (6). – P. e5874.
206. Gokkusu C., Tata G., Ademoğlu E., Tamer S. The benefits of hormone replacement therapy on plasma and platelet antioxidant status and fatty acid composition in healthy postmenopausal women // *Platelets*. – 2010. – Vol. 21 (6). – P. 439–444.
207. Goldman S.E., Adkins K.W., Calcutt M.W. [et al.]. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2014. – Vol. 44. – P. 2525–2535.
208. Gopalakrishnan A., Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27 (1). – P. 27–35.
209. Grandner M.A., Petrov M.E.R., Rattanaumpawan P. [et al.]. Sleep symptoms, race/ethnicity, and socioeconomic position // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 9 (9). – P. 897–905.
210. Grant S.G., Melan M.A., Latimer J.J., Witt-Enderby P.A. Melatonin and breast cancer: Cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. – 2009. – Vol. 11. – P. 11–15.
211. Greenblum C.A., Rowe M.A., Neff D.F., Greenblum J.S. Midlife women: symptoms associated with menopausal transition and early postmenopause and quality of life // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20. – P. 22–27.
212. Groeger J.A., Viola A.U., Lo J.C. [et al.]. Early morning executive functioning during sleep deprivation is compromised by a PERIOD3 polymorphism // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31 (8). – P. 1159–1167.
213. Guidozzi F. Sleep and sleep disorders in menopausal women // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16. – P. 214–219.
214. Gulec M., Ozkol H., Selvi Y. [et al.]. Oxidative stress in patients with primary insomnia // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 37 (2). – P. 247–251.
215. Gureje O., Oladeji B.D., Abiona T. [et al.]. The natural history of insomnia in the Ibadan study of ageing // *Sleep*. – 2011. – Vol. 34. – P. 965–973.
216. Hachul D.E., Campos H., Brandao L.C. [et al.]. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia // *Climacteric*. – 2006. – Vol. 9. – P. 312–319.
217. Ha E.-J., Smith A.M. Selenium-dependent Glutathione Peroxidase Activity is Increased in Healthy Post-menopausal Women // *Biological Trace Element Research*. – 2009. – Vol. 131 (1). – P. 90–95.

218. Haimov N., Lavie P., Laudon M. [et al.]. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs // *Sleep*. – 1995. – Vol. 18 (7). – P. 598–603.
219. Hale G.E., Robertson D.M., Burger H.G. The perimenopausal women: Endocrinology and management // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2013. – <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.015>.
220. Hall G., Collins A., Csemiczky G. [et al.]. Lipoproteins and BMI: a comparison between women during transition to menopause and regularly menstruating healthy women // *Maturitas*. – 2002. – Vol. 41 (3). – P. 177–185.
221. Hall M.H., Matthews K.A., Kravitz H.M. [et al.]. Race and financial strain are independent correlates of sleep in midlife women: the SWAN sleep study // *Sleep*. – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 73–82.
222. Harding J.J., Blakytyni R., Ganea E. Glutathione in disease // *Biochemical Society Transactions*. – 1996. – Vol. 24. – P. 881–884.
223. Hastings M.H., Maywood E.S., Reddy A.B. Two decades of circadian time // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 20. – P. 812–819.
224. Hayakawa N., Yokoyama H., Kato H., Araki T. Age-related alterations of oxidative stress markers in the mouse hippocampal CA1 sector // *Experimental and Molecular Pathology*. – 2008. – Vol. 85. – P. 135–140.
225. Hetemäki N., Savolainen-Peltonen H., Tikkanen M.J. [et al.]. Estrogen Metabolism in Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Postmenopausal Women // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2017. – Vol. 102 (12). – P. 4588–4595.
226. Higuchi S., Motohashi Y., Ishibashi K. [et al.]. Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light // *American Journal of Physiology. Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. – 2007. – Vol. 292 (6). – P. 2352–2356.
227. Hodis H.N., Mack W.J., Ladree L. [et al.]. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273. – P. 1849–1854.
228. Hollander L.E., Freeman E.W., Sammel M.D. [et al.]. Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women // *Obstetrics and Gynecology*. – 2001. – Vol. 98 (3). – P. 391–397.
229. Holvoet E., Gabriels L. Disturbed sleep in children with ADHD: is there a place for melatonin as a treatment option? // *Tijdschrift voor Psychiatrie*. – 2013. – Vol. 55. – P. 349–357.
230. Hopps E., Canino B., Calandrino V. [et al.]. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS // *European Reviews for Medical and Pharmacological Science*. – 2014. – Vol. 18. – P. 3773–3778.
231. Huisman S.A., Oklejewicz M., Ahmadi A.R. [et al.]. Colorectal liver metastases with a disrupted circadian rhythm phase shift the peripheral clock in liver and kidney // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 136 (5). – P. 1027–1032.
232. Iwase T., Kajimura N., Uchiyama M. [et al.]. Mutation screening of the human Clock gene in circadian rhythm sleep disorders // *Psychiatry Research*. – 2002. – Vol. 109. – P. 121–128.
233. Jakson H.A., Sheehan A.H. Effect of vitamin A on fracture risk // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2005. – Vol. 39. – P. 2086–2090.
234. James F.O., Cermakian N., Boivin D.B. Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression during simulated night shift work // *Sleep*. – 2007. – Vol. 30 (11). – P. 1427–1436.

235. *Jean-Louis G., Magai C., Consedine N.S.* [et al.]. Insomnia symptoms and repressive coping in a sample of older black and white women // *BMC Women's Health*. – 2007. – Vol. 7. – P. 1–9.
236. *Jha A., Sharma S.K., Tandon N.* [et al.]. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism // *Sleep Medicine*. – 2006. – Vol. 7. – P. 55–61.
237. *Joffe H., Massler A., Sharkey K.M.* Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2010. – Vol. 28. – P. 404–421.
238. *Johansson C., Willeit M., Smedh C.* [et al.]. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 734–739.
239. *Johns M.W.* New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14. – P. 540–545.
240. *Kahn M.F.* Does hormone replacement therapy discontinuation cause musculoskeletal pain? // *Joint, Bone, Spine*. – 2006. – Vol. 73. – P. 488–489.
241. *Kalsbeek A., la Fleur S., Fliers E.* Circadian control of glucose metabolism // *Molecular Metabolism*. – 2014. – Vol. 3 (4). – P. 372–383.
242. *Kancheva V.D., Kasaikina O.T.* Bio-antioxidants – a chemical base of their antioxidant activity and beneficial effect on human health // *Current Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 20 (37). – P. 4784–4805.
243. *Karantanos T., Theodoropoulos G., Gazouli M.* [et al.]. Association of the clock genes polymorphisms with colorectal cancer susceptibility // *Journal of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 108 (8). – P. 563–567.
244. *Katzenberg D., Young T., Finn L.* [et al.] A CLOCK Polymorphism Associated with Human Diurnal Preference // *Sleep*. – 1998. – Vol. 21(6). – P. 569–576.
245. *Katzenberg D., Young T., Lin L.* [et al.]. A human period gene (HPER1) polymorphism is not associated with diurnal preference in normal adults // *Psychiatric Genetics*. – 1999. – Vol. 9 (2). – P. 107–109.
246. *Keefe D.L., Watson R., Naftolin F.* Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study // *Menopause*. – 1999. – Vol. 6. – P. 196–200.
247. *Keefe J.R., Guo W., Li Q.S.* [et al.]. An exploratory study of salivary cortisol changes during chamomile extract therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder // *Journal of Psychiatric Research*. – 2017. – Vol. 16 (96). – P. 189–195.
248. *Khalifa A., Tiali A., Zemour L.* [et al.]. Prevalence of metabolic syndrome and its association with lifestyle and cardiovascular biomarkers among postmenopausal women in Western Algeria // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2017. – Vol. 138 (2). – P. 201–206.
249. *Kim C., Slaughter J.C., Wang E.T.* [et al.]. Anti-Müllerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and risk of menopause within 5 years // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 102. – P. 18–25.
250. *Kim N.H., Lee S.K., Eun C.R.* [et al.]. Short sleep duration combined with obstructive sleep apnea is associated with visceral obesity in Korean adults // *Sleep*. – 2013. – Vol. 36. – P. 723–729.
251. *Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A.* [et al.] Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2012. – Vol. 154(2). – P. 203–205.

252. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A. [et al.]. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2017. - T. 162. - № 3. - C. 320-322.
253. Kolesnikova L., Madaeva I., Semenova N. [et al.]. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2013. - T. 154. - № 6. - C. 731-733.
254. Konopka R.J., Benzer S. Clock Mutants of *Drosophila melanogaster* // *Proceedings of National Academy Science*. - 1971. - Vol. 68 (9). - P. 2112-2116.
255. Koo P., McCool F.D., Hale L. [et al.]. Association of obstructive sleep apnea risk factors with nocturnal enuresis in postmenopausal women // *Menopause*. - 2016. - Vol. 23 (2). - P. 175-182.
256. Kozak H.H., Boysan M., Uca A.U. [et al.]. Sleep quality, morningness-eveningness preference, mood profile, and levels of serum melatonin in migraine patients: a case-control study // *Acta Neurologica Belgica*. - 2016. - Vol. 117 (1). - P. 111-119.
257. Kravitz H.M., Avery E., Sowers M.F. [et al.]. Relationships between menopausal and mood symptoms and EEG sleep measures in a multi-ethnic sample of middle-aged women: the SWAN sleep study // *Sleep*. - 2011. - Vol. 34 (9). - P. 1221-1232.
258. Kravitz H.M., Zhao X., Bromberger J.T. [et al.]. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women // *Sleep*. - 2008. - Vol. 1. - P. 979-990.
259. Kuh D.L., Wadsworth M., Hardy R. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. - 1997. - Vol. 104. - P. 923-933.
260. Kurashova N.A., Bairova T.A., Dolgikh M.I., Dashiev B.G., Kolesnikova L.I. Features of the processes of lipoperoxidation and antioxidant protection in the pathogenesis of infertility in men of different ethnic groups, carriers of nonfunctional polymorphisms of the *gstt1* and *gstm1* genes // *International Journal of Biomedicine*. - 2019. - Vol. 9(1). - P. 31-34.
261. Laakso M.L., Porkka-Heiskanen T., Alila A. [et al.]. Correlation between salivary and serum melatonin: dependence on serum melatonin levels // *Journal of Pineal Research*. - 1990. - Vol. 9. - P. 39-50.
262. Lammertyn L., Mels C.M., Pieters M. [et al.]. Ethnic-specific relationships between haemostatic and oxidative stress markers in black and white South Africans: The SABPA study // *Clinical and Experimental Hypertension*. - 2015. - Vol. 37 (6). - P. 511-517.
263. Lampio L., Polo-Kantola P., Polo O. [et al.]. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms // *Menopause*. - 2014. - Vol. 21 (11). - P. 1217-1224.
264. Lavie P. Insomnia and sleep-disordered breathing // *Sleep Medicine*. - 2007. - Vol. 8 (4). - P. 21-25.
265. Lavie P., Luboshitzky R. Melatonin: possible role in human sleep and reproduction // *Sleep and sleep disorders: from molecule to behavior*: O. Hayaishi, S. Inoue (eds). - Tokyo: Academic Press, 1997. - P. 209-222.
266. Lee D.S., Evans J.C., Robins S.J. [et al.]. Gamma-glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. - 2007. - Vol. 27. - P. 127-133.

267. Lee K.Y., Song J.Y., Kim S.H. [et al.]. Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder // Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2010. – Vol. 34 (7). – P. 1196–1201.

268. Leger D., Laudon M., Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy // American Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 116 (2). – P. 91–95.

269. Liang B., Li Y-H., Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia // European Reviews for Medical and Pharmacological Science. – 2013. – Vol. 17. – P. 2517–2522.

270. Lichstein K.L., Taylor D.J., McCrae C.S., Petrov M.E. Insomnia: epidemiology and risk factors // Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed.: In M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (eds.). – Philadelphia: Elsevier, 2016. – P. 761–768.

271. Liu R., Zee P.C., Chervin R.D. [et al.]. Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins // Sleep Medicine. – 2011. – Vol. 12 (9). – P. 914–919.

272. Lizcano F., Guzman G. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause // Biomedical Research International. – 2014. – Vol. 757461.

273. Lloret A., Buj J., Badia M.C. [et al.]. Obstructive sleep apnea: arterial oxygen desaturation coincides with increases in systemic oxidative stress markers measured with continuous monitoring // Free Radical Biology & Medicine. – 2007. – Vol. 42 (6). – P. 893–894.

274. Luyster F.S., Buysse D.J., Strollo P.J.J. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2010. – Vol. 6 (2). – P. 196–204.

275. Machi J.F., Dias Dda S., Freitas S.C. [et al.]. Impact of aging on cardiac function in a female rat model of menopause: role of autonomic control, inflammation, and oxidative stress // Clinical Interventions in Aging. – 2016. – Vol. 11. – P. 341–350.

276. Maggio D., Polidorib C., Barabania M. Low levels of carotenoids and retinol in involution osteoporosis // Bone. – 2006. – Vol. 38. – P. 244–248.

277. Maggio M., Colizzi E., Fisichella A. [et al.]. Stress hormones, sleep deprivation and cognition in older adults // Maturitas. – 2013. – Vol. 76 (1). – P. 22–44.

278. Magri F., Sarra S., Cinchetti W. Qualitative and quantitative change of melatonin levels in physiological aging and in centenarians // Journal of Pineal Research. – 2004. – Vol. 36 (4). – P. 256–261.

279. Manafa P.O., Okor L.O., Okwor E.C. [et al.]. Assessment of glutathione peroxidase activity and vitamin E levels in pre-menopausal and menopausal women at holy rosary specialist hospital, Onitsha // Sky Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2015. – Vol. 3 (8). – P. 109–115.

280. Manber R., Artimage R. Sex, steroids, and sleep: a review // Sleep. – 1999. – Vol. 22. – P. 540–555.

281. Manber R., Kuo T.F., Cataldo N., Colrain I.M. The effects of hormone replacement therapy on sleep disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study // Sleep. – 2003. – Vol. 26. – P. 163–168.

282. Martino T. A., Sole M.J. Molecular time: an often overlooked dimension to cardiovascular disease // Circulation Research. – 2009. – Vol. 105 (11). – P. 1047–1061.

283. Massafra C., Gioia D., De Felice C. [et al.]. Effects of estrogens and androgens on erythrocyte antioxidant superoxide dismutase, catalase and glutathione per-oxidase activities during the menstrual cycle // Journal of Endocrinology. – 2000. – Vol. 167. – P. 447–452.

284. *Mata-Granados J.M., Cuenca-Acebedo R., Luque de Castro M.D., Quesada Gomez J.M.* Lower vitamin E serum levels are associated with osteoporosis in early postmenopausal women: a cross-sectional study // *Journal of Bone and Mineral Metabolism.* – 2013. – Vol. 31 (4). – P. 455–460.
285. *Mathangi D.C., Shyamala R., Subhashini A.S.* Effect of REM sleep deprivation on the antioxidant status in the brain of wistar rats // *Annals of Neurosciences.* – 2012. – Vol. 19 (4). – P. 161–164.
286. *Mayor S.* Shift work is associated with increased risk of type 2 diabetes, study shows // *British Medical Journal.* – 2014. – Vol. 349. – P. g4804.
287. *McEwen B.S.* Structural plasticity of adult brain: how animal models help us understand brain changes in depression and systemic disorders related to depression // *Dialogue Clin. Neurosci.* – 2004. – Vol. 6. – P. 119–133.
288. *Meliska C.J., Martinez L.F., Lopez A.M.* [et al.]. Relationship of morningness-eveningness questionnaire score to melatonin and sleep timing, body mass index and atypical depressive symptoms in peri- and post-menopausal women // *Psychiatry Research.* – 2011. – Vol. 188 (1). – P. 88–95.
289. *Mendoza C.C., Zamarripa C.A.J.* Menopause induces oxidative stress // (<http://dx.doi.org/10.5772/52082>)
290. *Mendoza J.* Circadian neurons in the lateral habenula: Clocking motivated behaviors // *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* – 2017. – Vol. 162. – P. 55–61.
291. *Mendoza-Nunez V.M., Beristain-Perez A., Perez-Vera S.P., Altamirano-Lozano M.A.* Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population // *Journal of Womens Health.* – 2010. – Vol. 19(5). – P. 919–926.
292. *Micic G., Lovato N., Gradisar M.* [et al.]. Nocturnal Melatonin Profiles in Patients with Delayed Sleep-Wake Phase Disorder and Control Sleepers // *Journal of Biological Rhythms.* – 2015. – Vol. 30 (5). – P. 437–448.
293. *Mishima K., Tozawa T., Satoh K.* [et al.]. The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics.* – 2005. – Vol. 133B. – P. 101–104.
294. *Moe K.E., Larsen L.H., Vitiello M.V., Prinz P.N.* Estrogen replacement therapy modulates the sleep disruption associated with nocturnal blood sampling // *Sleep.* – 2001. – Vol. 24. – P. 886–894.
295. *Mokhaneli M.C., Fourie C.M., Botha S., Mels C.M.* The association of oxidative stress with arterial compliance and vascular resistance in a bi-ethnic population: the SABPA study // *Free Radical Research.* – 2016. – Vol. 50 (8). – P. 920–928.
296. *Moldofsky H., Harris H.W., Archambault W.T.* Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study // *Journal of Rheumatology.* – 2011. – Vol. 38 (12). – P. 2653–2663.
297. *Mondin T.C., Cardoso T.A., Souza L.D.* [et al.]. Mood disorders and biological rhythms in young adults: A large population-based study // *Journal of Psychiatric Research.* – 2017. – Vol. 84. – P. 98–104.
298. *Monteleone P., Tortorella A., Docimo L.* [et al.]. Investigation of 3111T/C polymorphism of the CLOCK gene in obese individuals with or without binge eating disorder: association with higher body mass index // *Neuroscience Letters.* – 2008. – Vol. 435 (1). – P. 30–33.

299. *Moore P.J.*, Adler N.E., Williams D.R., Jackson J.S. Socioeconomic status and health: the role of sleep // *Psychosomatic Medicine*. – 2002. – Vol. 64. – P. 33.
300. *Morera-Fumero A.L.*, Abreu-Gonzalez P., Henry-Benitez M. [et al.]. Chronotype as modulator of morning serum melatonin levels // *Actas Espanolas Psiquiatria*. – 2013. – Vol. 41(3). – P. 149–153.
301. *Morris A.A.*, *Zhao L.*, *Patel R.S.* [et al.]. Differences in systemic oxidative stress based on race and the metabolic syndrome: the morehouse and emory team up to eliminate health disparities (META-health) study // *Metabolic syndrome and related disorders*. – 2012. – Vol. 10 (4). – P. 252–259.
302. *Morris C.J.*, *Aeschbach D.*, *Scheer F.A.J.L.* Circadian system, sleep and endocrinology // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2012. – Vol. 349. – P. 91–104.
303. *Mrosovsky N.*, *Edelstein K.*, *Hastings M.H.* [et al.]. Cycle of period gene expression in a diurnal mammal (*Spermophilus tridecemlineatus*): implications for nonphotic phase shifting // *Journal of Biological Rhythms*. – 2001. – Vol. 16 (5). – P. 471–478.
304. *Muller F.L.*, *Lustgarten M.S.*, *Jang Y.* [et al.]. Trends in oxidative aging theories // *Free radical biology & Medicine*. – 2007. – Vol. 43. – P. 477–503.
305. *Murphy P.J.*, *Campbell S.S.* Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women // *Sleep*. – 2007. – Vol. 30 (12). – P. 1788–1794.
306. *Naufel M.F.*, *Frange C.*, *Andersen M.L.* [et al.]. Association between obesity and sleep disorders in postmenopausal women // *Menopause*. – 2017. – Vol. 25 (2). – P. 139–144.
307. *Negre-Salvayre A.*, *Auge N.*, *Ayala V.* [et al.]. Pathological aspects of lipid peroxidation // *Free Radical Research*. – 2010. – Vol. 44 (10). – P. 1125–1171.
308. *Nievergelt C.M.*, *Kripke D.F.*, *Barrett T.B.* [et al.]. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2006. – Vol. 141 (3). – P. 234–241.
309. *Obayashi K.*, *Saeki K.*, *Tone N.* [et al.]. Lower melatonin secretion in older females: gender differences independent of light exposure profiles // *Journal of Epidemiology*. – 2015. – Vol. 25 (1). – P. 38–43.
310. *Ochoa-Sanchez R.*, *Comai S.*, *Lacoste B.* [et al.]. Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 31 (50). – P. 18439–18452.
311. *Ogunro P.S.*, *Bolarinde A.A.*, *Owa O.O.* [et al.]. Antioxidant status and reproductive hormones in women during reproductive, perimenopausal and postmenopausal phase of life // *African Journal of Medicine and Medical Science*. – 2014. – Vol. 43(1). – P. 49–57.
312. *Okatani Y.*, *Morioka N.*, *Wakatsuki A.* Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations // *Journal of Pineal Research*. – 2000. – Vol. 28 (2). – P. 111–118.
313. *Okatani Y.*, *Sagara Y.* Role of melatonin in nocturnal prolactin secretion in women with normoprolactinemia and mild hyperprolactinemia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1993. – Vol. 168 (3). – P. 854–861.
314. *Okoh V.*, *Deoraj A.*, *Roy D.* Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signalings contribute to breast cancer // *Biochimica Biophysica Acta*. – 2011. – Vol. 1815. – P. 115–133.
315. *O'Neill S.*, *Eden J.* The pathophysiology of menopausal symptoms // *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. – Vol. 24 (12). – 2014. – P. 349–356.

316. *Oner P., Multu-Turkoglu U., Omer B.* Evaluation of the changes in serum lipid profile and ferritin concentrations in relation to body ascorbic acid status in healthy pre- and postmenopausal women // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. – 1997. – Vol. 43 (1). – P. 1–9.
317. *Ozturk L., Mansour B., Yuksel M.* [et al.]. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep apnea-patients // *Clinica Chimica Acta*. – 2003. – Vol. 332 (1–2). – P. 83–88.
318. *Pagano E.S., Spinedi E., Gagliardino J.J.* White Adipose Tissue and Circadian Rhythm Dysfunctions in Obesity: Pathogenesis and Available Therapies // *Neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 104 (4). – P. 347–363.
319. *Paik J.W., Lee H.J., Kang S.G.* [et al.]. CLOCK gene 3111C/T polymorphism is not associated with seasonal variations in mood and behavior in Korean college students // *Psychiatry Clinical Neuroscience*. – 2007. – Vol. 61. – P. 124–126.
320. *Paine S.J., Gander P.H., Harris R., Reid P.* Who reports insomnia? Relationships with age, sex, ethnicity, and socioeconomic deprivation // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1163–1169.
321. *Palagini L., Biber K., Riemann D.* The genetics of insomnia – Evidence for epigenetic mechanisms? // *Sleep Medicine Reviews*. – 2014. – Vol. 18. – P. 225–235.
322. *Palan P.R., Connell K., Ramirez E.* [et al.]. Effects of menopause and hormone replacement therapy on serum levels of coenzyme Q10 and other lipid-soluble antioxidants // *Biofactors*. – 2005. – Vol. 25 (1–4). – P. 61–66.
323. *Pandi-Perumal S., Srinivasan V., Spence D.W., Carinali D.P.* Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications // *CNS Drugs*. – 2007. – Vol. 21 (12). – P. 995–1018.
324. *Pandi-Perumal S., Trakht I., Srinivasan V.* [et al.]. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways // *Progress in Neurobiology*. – 2008. – Vol. 85 (3). – P. 335–353.
325. *Parry B.L., Meliska C.J., Sorenson D.L.* [et al.]. Increased melatonin and delayed offset in menopausal depression: Role of years past menopause, follicle-stimulating hormone, sleep end time, and body mass index // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 93 (1). – P. 54–60.
326. *Partonen T., Treutlein J., Alpmann A.* [et al.]. Three circadian clock genes *Per1*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression // *Annals of Medicine*. — 2007. – Vol. 39 (3). – P. 229–238.
327. *Passali D., Corallo G., Yaremchuk S.* [et al.]. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome // *Acta Otorhinolaryngologia Italian*. – 2015. – Vol. 35 (6). – P. 420–425.
328. *Pedraza S., Al Snih S., Ottenbacher K.J.* [et al.]. Sleep quality and sleep problems in Mexican Americans aged 75 and older // *Aging clinical and experimental research*. – 2012. – Vol. 24. – P. 391–397.
329. *Pedrazzoli M., Louzada F.M., Pereira D.S.* [et al.]. Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population // *Chronobiology International*. – 2007. – Vol. 24. – P. 1–8.
330. *Perez J.A., Garcia C.F., Palacios S., Pe´rez M.* Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 62. – P. 30–36.
331. *Phillips A.J.K., Clerx W.M., O’Brien C.S.* [et al.]. Irregular sleep/wake patterns are associated with poorer academic performance and delayed circadian and sleep/wake timing // *Science Reports*. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 3216.

332. *Phillips B.A., Mannino D.* Correlates of sleep complaints in adults: The ARIC Study // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2005. – Vol. 1. – P. 277–283.
333. *Phillips B., Mannino D.* Does insomnia kill? // *Sleep*. – 2005. – Vol. 28 (8). – P. 965–971.
334. *Pien G.W., Sammel M.D., Freeman E.W.* [et al.]. Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31. – P. 991–999.
335. *Pigarev I.N., Kastner S.* Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas // *Neuroreport*. – 1997. – Vol. 8 (11). – P. 2557–2560.
336. *Pigeon W.R., Heffner K., Duberstein P.* [et al.]. Elevated sleep disturbance among Blacks in an urban family medicine practice // *Journal of the American Board of Family Medicine*. – 2011. – Vol. 24. – P. 161–168.
337. *Polesel D.N., Hirotsu C., Nozoe K.T.* [et al.]. Waist circumference and postmenopause stages as the main associated factors for sleep apnea in women: a cross-sectional population-based study // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22. – P. 835–844.
338. *Polo-Kantola P., Laine A., Aromaa M.* [et al.]. A population-based survey of sleep disturbances in middle-aged women: association with health, health related quality of life and health behavior // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 77. – P. 255–262.
339. *Polo-Kantola P., Rauhala E., Helenius H.* [et al.]. Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy // *Obstetrics & Gynecology*. – 2003. – Vol. 102. – P. 68–75.
340. *Polo-Kantola P.* Sleep problems in midlife and beyond // *Maturitas*. – 2011. – Vol. 68. – P. 224–232.
341. *Potter G.D.M., Skene D.J., Arendt J.* [et al.]. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures // *Endocrine Reviews*. – 2016. – Vol. 37. – P. 584–608.
342. *Prinz P.N., Bailey S.L., Woods D.L.* Sleep impairments in healthy seniors: roles of stress, cortisol, and interleukin-1 beta // *Chronobiology International*. – 2000. – Vol. 17. – P. 391–404.
343. *Qian J., Scheer F.A.* Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 27 (5). – P. 282–293.
344. *Rajaratnam S.M.W., Howard M.E., Grunstein R.R.* Sleep loss and circadian disruption in shift work: health burden and management // *The Medical Journal of Australia*. – 2013. – Vol. 199 (8). – P. 11–15.
345. *Rahman S.A., Kayumov L., Tchmoutina E.A., Shapiro C.M.* Clinical efficacy of dim light melatonin onset testing in diagnosing delayed sleep phase syndrome // *Sleep Medicine*. – 2009. – Vol. 10. – P. 549–555.
346. *Ralls F.M., Grigg-Damberger M.* Roles of gender, age, race/ethnicity, and residential socioeconomic in obstructive sleep apnea syndromes // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2012. – Vol. 18. – P. 568–573.
347. *Ramanathan L., Hu S., Frautschy S.A., Siegel J.M.* Short-term total sleep deprivation in the rat increases antioxidant responses in multiple brain regions without impairing spontaneous alternation behavior // *Behavioural Brain Research*. – 2010. – Vol. 207 (2). – P. 305–309.
348. *Ramanathan L., Gulyani C.S., Nienhuis R., Siegel J.M.* Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem // *Neuroreport*. – 2002. – Vol. 13 (11). – P. 1387–1390.

349. *Rangel-Zuñigaa A.O., Cruz-Tenoa C., Haroa C. [et al.]*. Differential menopause-versus aging-induced changes in oxidative stress and circadian rhythm gene markers // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2017. – Vol. 164. – P. 41–48.
350. *Rechtschaffen A., Kales A.* Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Criteria for the Scoring of Stages of Sleep and Wakefulness of Human Subjects. NIH publication No 204. – Washington, DL : US Government Printing Office, 1968, P. 212.
351. *Reimund E.* The free radical flux theory of sleep // *Medical Hypotheses*. – 1994. – Vol. 43. – P. 231–233.
352. *Reyes M.R., Sifuentes-Alvarez A., Lazalde B.* Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2006. – Vol. 85 (9). – P. 1090–1093.
353. *Riedel B.W., Durrence H.H., Lichstein K.L. [et al.]*. The relation between smoking and sleep: the influence of smoking level, health, and psychological variables // *Behavioral Sleep Medicine*. – 2004. – Vol. 2. – P. 63–78.
354. *Riemann D., Spiegelhadler R., Feige B. [et al.]*. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence // *Sleep Medicine Reviews*. – 2010. – Vol. 14. – P. 19–31.
355. *Robilliard D.L., Archer S.N., Arendt J. [et al.]*. The 3111 Clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects // *Journal of Sleep Research*. – 2002. – Vol. 11. – P. 305–312.
356. *Rodrigues S.M.O., Fonseca R.M.F.* Menopause and sleep disorders: does peri and post menopause influence the development of OSA and/or insomnia? // *Journal of Cardiology & Current Research*. – 2014. – Vol. 1. – P. 00017.
357. *Rodriguez C., Martín V., Herrera F. [et al.]*. Mechanisms Involved in the Pro-Apoptotic Effect of Melatonin in Cancer Cells // *International Journal of Molecular Science*. – 2013. – Vol. 14. – P. 6597–6613.
358. *Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M. [et al.]*. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin // *Journal of Pineal Research*. – 2004. – Vol. 36. – P. 1–9.
359. *Roure N., Gomez S., Mediano O. [et al.]*. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients // *Sleep Medicine*. – 2008. – Vol. 9. – P. 727–731.
360. *Ruan X., Cui Y., Du J., Mueck A.O.* Prevalence of climacteric symptoms comparing perimenopausal and postmenopausal Chinese women // *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. – 2017. – Vol. 38 (3). – P. 161–169.
361. *Ruiter M.E., DeCoster J., Jacobs L., Lichstein K.L.* Normal sleep in African-Americans and Caucasian-Americans: a meta-analysis // *Sleep Medicine*. – 2011. – Vol. 12 (3). – P. 209–214.
362. *Ruiter M.E., DeCoster J., Jacobs L., Lichstein K.L.* Sleep disorders in African Americans and Caucasian Americans: a meta-analysis // *Behavioral Sleep Medicine*. – 2010. – Vol. 8 (4). – P. 246–259.
363. *Sack R., Auckley D., Auger R. [et al.]*. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm // *Sleep*. – 2007. – Vol. 30 (11). – P. 1484–1501.
364. *Saderi N., Escobar C., Salgado-Delgado R.* Alteration of biological rhythms causes metabolic diseases and obesity // *Revue Neurologique*. – 2013. – Vol. 57 (2). – P. 71–78.
365. *Sadreddini S., Molaeeafard M., Noshad H. [et al.]*. Efficacy of Raloxifen in treatment of fibromyalgia in menopausal women // *European Journal of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 19. – P. 350–355.

366. *Sahar S., Sassone-Corsi P.* Regulation of metabolism: the circadian clock dictates the time // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 23 (1). – P. 1–8.

367. *Sakakibara H., Tong M., Matsushita K.* [et al.]. Cephalometric abnormalities in nonobese and obese patients with obstructive sleep apnea // *European Respiratory Journal*. – 1999. – Vol. 13. – P. 403–410.

368. *Saletu-Zyhlarz G., Anderer P., Gruber G.* [et al.]. Insomnia related to postmenopausal syndrome and hormone replacement therapy: sleep laboratory studies on baseline differences between patients and controls and double-blind, placebo-controlled investigations on the effects of a novel estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone // *Journal of Sleep Research*. – 2003. – Vol. 12 (3). – P. 239–254.

369. *Sanchez-Rodriguez M.A., Zacarias-Flores M., Arronte-Rosales A.* [et al.]. Menopause as risk factor for oxidative stress // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 361–367.

370. *Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B.* Menopausal symptoms and their management // *Endocrinology and Metabolism Clinics North America*. – 2015. – Vol. 44 (3). – P. 497–515.

371. *Sassani A., Findley L.J., Kryger M.* [et al.]. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27 (3). – P. 453–458.

372. *Sassarini D.J.* Depression in midlife women // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 94. – P. 149–154.

373. *Savard J., Morin C.M.* Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 1. – P. 895–908.

374. *Savard J., Simard S., Morin C.* Insomnia // *Formulation and treatment in clinical health psychology*. In A. Nikcevic, A. Kuczmierczyk, M. Bruch (Eds). – London: Routledge, 2006. – P. 61–86.

375. *Scheer F.A., Morris C.J., Garcia J.I.* [et al.]. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial // *Sleep*. – 2012. – Vol. 35. – P. 1395–1402.

376. *Schwab R.J., Pasirstein M., Pierson R.* Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2003. – Vol. 168. – P. 522–530.

377. *Schwingel A., Nakata Y., Ito L.S.* [et al.]. Central obesity and health-related factors among middleaged men: a comparison among native Japanese and Japanese-Brazilians residing in Brazil and Japan // *Journal of Physiological Anthropology*. – 2007. – Vol. 26. – P. 339–347.

378. *Schulz R., Mahmoudi S., Hattar K.* [et al.]. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy // *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*. – Vol. 162 (2-1). – P. 566–570.

379. *Scott E.M., Carter A.M., Grant P.J.* Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man // *International Journal of Obesity*. (Lond). – 2008. – Vol. 32 (4). – P. 658–662.

380. *Serón-Ferré M., Forcelledo M.L., Torres-Farfan C.* [et al.]. Impact of chronodisruption during primate pregnancy on the maternal and newborn temperature rhythms // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8 (2). – P. e57710.

381. *Serretti A., Benedetti F., Mandelli L.* [et al.]. Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2003. – Vol. 121 B. – P. 35–38.
382. *Sharkey K.M., Bearpark H.M., Acebo C.* [et al.]. Effects of menopausal status on sleep in midlife women // *Behavior Sleep Medicine*. – 2003. – Vol. 1. – P. 69–80.
383. *Shaver J., Giblin E., Lentz M.* [et al.]. Sleep patterns and stability in perimenopausal women // *Sleep*. – 1988. – Vol. 11. – P. 556–561.
384. *Shaver J.L., Woods N.F.* Sleep and menopause: a narrative review // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22. – P. 899–915.
385. *Shazia J., Masters-Osarilov A., Salifu I.* [et al.]. Sleep disorders in postmenopausal women // *Journal of Sleep Disorders Therapy*. – 2015. – Vol. 4. – P. 1000212.
386. *Shechter A., Lesperance P., Ng Y.K.N.* [et al.]. Nocturnal polysomnographic sleep across the menstrual cycle in premenstrual dysphoric disorder // *Sleep Medicine*. – 2012. – Vol. 13. – P. 1071–1078.
387. *Shibui K., Uchiyama M., Okawa M.* Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome // *Journal of Biological Rhythms*. – 1999. – Vol. 14. – P. 72–76.
388. *Shi J., Wittke-Thompson J.K., Badner J.A.* [et al.]. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2008. – Vol. 147 B. – P. 1047–1055.
389. *Signorelli S.S., Neri S., Sciacchitano S.* [et al.]. Duration of menopause and behavior of malondialdehyde, lipids, lipoproteins and carotid wall artery intima-media thickness // *Maturitas*. – 2001. – Vol. 39. – P. 39–42.
390. *Singareddy R., Vgontzas A.N., Fernandez-Mendoza J.* [et al.]. Risk factors for incident chronic insomnia: a general population prospective study // *Sleep Medicine*. – 2012. – Vol. 13. – P. 346–353.
391. *Singh S., Kumar B.* Oxidative stress and superoxide dismutase (SOD) activity in postmenopausal women // *International Journal of Science and Research*. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 819–821.
392. *Slawik H., Stoffel M., Riedl L.* [et al.]. Prospective Study on Salivary Evening Melatonin and Sleep before and after Pinealectomy in Humans // *Journal of Biological Rhythms*. – 2016. – Vol. 31 (1). – P. 82–93.
393. *Smagula S.F., Stone K.L., Fabio A., Cauley J.A.* Risk factors for sleep disturbances in older adults: evidence from prospective studies // *Sleep Medicine Reviews*. – 2016. – Vol. 25. – P. 21–30.
394. *Soft F., Cesari F., Casini A.* [et al.]. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2014. – Vol. 21 (1). – P. 57–64.
395. *Sommer C., Häuser W., Gerhold K.* [et al.]. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome and chronic widespread pain // *Schmerz*. – 2008. – Vol. 22 (3). – P. 267–282.
396. *Spaeth A.M., Goel N., Dinges D.F.* Managing neurobehavioral capability when social expediency trumps biological imperatives // *Progress in Brain Research*. – 2012. – Vol. 199. – P. 377–398.
397. *Spencer J.B., Klein M., Kumar A., Azziz R.* The age-associated decline of androgens in reproductive age and menopausal Black and White women // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 92 (12). – P. 4730 – 4733.

398. *Spielman A., Caruso L., Glovinsky P.* A behavioral perspective on insomnia treatment // *Psychiatric Clinic of North America.* – 1987. – Vol. 10. – P. 541–553.

399. *Subramanian S., Guntupalli B., Murugan T.* [et al.]. Gender and ethnic differences in prevalence of self-reported insomnia among patients with obstructive sleep apnea // *Sleep Breathing.* – 2011. – Vol. 15. – P. 711–715.

400. *Suer C., Dolu N., Artis A.S.* [et al.]. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats // *Neuroscience Research.* – 2011. – Vol. 70. – P. 71–77.

401. *Sundbom F., Lindberg E., Bjerg A.* [et al.]. Asthma symptoms and nasal congestion as independent risk factors for insomnia in a general population: results from the GA(2)LEN survey // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68 (2). – P. 213–219.

402. *Svatikova A., Wolk R., Lerman L.O.* [et al.]. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea // *European Heart Journal.* – 2005. – Vol. 26 (22). – P. 2435–2439.

403. *Takahashi J.S., Hong H.K., Ko C.H.* [et al.]. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease // *Nature Reviews Genetics.* – 2008. – Vol. 9 (10). – P. 764–775.

404. *Takahashi J.S.* *Molecular Architecture of the Circadian Clock in Mammals* // *A Time for Metabolism and Hormones*; P. Sassone-Corsi, Y. Christen eds. – Cham (CH) : Springer, 2016. – P. 13–24.

405. *Takeda N., Maemura K.* The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases // *Cellular and Molecular Life Science.* – 2015. – Vol. 72 (17). – P. 3225–3234.

406. *Taleb-Belkadi O., Chaib H., Zemour L.* [et al.]. Lipid profile, inflammation, and oxidative status in peri- and postmenopausal women // *Gynecological Endocrinology.* – 2016. – Vol. 32 (12). – P. 982–985.

407. *Tamura H., Takasaki A., Taketani T.* [et al.]. Melatonin and female reproduction // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* – 2014. – Vol. 40 (1). – P. 1–11.

408. *Tamura H., Takasaki A., Taketani T.* [et al.]. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle // *Endocrine Journal.* – 2013. – Vol. 60 (1). – P. 1–13.

409. *Tan D.X., Manchester L.C., Terron M.P.* [et al.]. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? // *Journal of Pineal Research.* – 2007. – Vol. 42. – P. 28–42.

410. *Tarquini R., Mazzocchi G.* Clock Genes, Metabolism, and Cardiovascular Risk // *Heart Failure Clinics.* – 2017. – Vol. 13 (4). – P. 645–655.

411. *Tasali E., Ip M.S.* Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolic and inflammation // *Proceedings of the American Thoracic Society.* – 2008. – Vol. 5. – P. 207–217.

412. *Thamaraiselvi K., Mathangi D.C., Subhashini A.S.* Effect of increase in duration of REM sleep deprivation on lipid peroxidation // *International Journal Biological and Medical Research.* – 2012. – Vol. 3 (2). – P. 1754–1759.

413. *Theorell-Haglow J., Berglund L., Janson C., Lindverg E.* Sleep duration and central obesity in women: differences between short sleepers and long sleepers // *Sleep Medicine.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1079–1085.

414. *Toffol E., Kalleinen N., Haukka J.* [et al.]. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life // *Menopause.* – 2014. – Vol. 21 (5). – P. 493–500.

415. *Toh K.L., Jones C.R., He Y.* [et al.]. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome // *Science*. – 2001. – Vol. 291. – P. 1040–1043.
416. *Tordjman S., Chokron S., Delorme R.* [et al.]. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits // *Current Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 15 (3). – P. 434–443.
417. *Tortorella A., Monteleone P., Martiadis V.* [et al.]. The 3111T/C polymorphism of the CLOCK gene confers a predisposition to a lifetime lower body weight in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa: a preliminary study // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2007. – Vol. 144. – P. 992–995.
418. *Touitou Y.* Human aging and melatonin. Clinical relevance // *Experimental Gerontology*. – 2001. – Vol. 36. – P. 1083–1100.
419. *Turek F.W., Gillette M.U.* Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists // *Sleep Medicine*. – 2004. – Vol. 5. – P. 523–532.
420. *Turgut O., Yilmaz A., Yalta K.* [et al.]. Gamma-glutamyltransferase is a promising biomarker for cardiovascular risk // *Medical Hypotheses*. – 2006. – Vol. 67. – P. 1060–1064.
421. *Van Dongen H.P., Maislin G., Mullington J.M., Dinges D.F.* The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation // *Sleep*. – 2003. – Vol. 26 (2). – P. 117–126.
422. *Vanwesenbeeck I., Vennix P., van de Wiel H.* ‘Menopausal symptoms’: associations with menopausal status and psychosocial factors // *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. – 2001. – Vol. 22 (3). – P. 149–158.
423. *Victorino V.J., Panis C., Campos F.C.* [et al.]. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women // *Age (Dordr)*. – 2013. – Vol. 35. – P. 1411–1421.
424. *Videnovic A., Noble C., Reid K.J.* [et al.]. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease // *JAMA Neurology*. – 2014. – Vol. 71 (4). – P. 463–469.
425. *Viola A. U., James L.M., Archer S.* [et al.]. PER3 polymorphism and cardiac autonomic control: effects of sleep debt and circadian phase // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2008. – Vol. 295 (5). – P. 2156–2163.
426. *Vishnevsky A., Lavie P.* Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27 (1). – P. 123–128.
427. *Voinescu B., Thome J., Orasan R.* The rs1801260 CLOCK polymorphism, links to depression, insomnia and diurnal preference-preliminary findings from a Romanian sample // *HVM Bioflux*. – 2009. – Vol. 1 (2). – P. 67–73.
428. *Von Gall C., Weaver D.R., Moek J.* [et al.]. Melatonin plays a crucial role in the regulation of rhythmic clock gene expression in the mouse pars tuberalis // *Annals of the New York Academy of Science*. – 2005. – Vol. 1040. – P. 508–511.
429. *Von Schantz M.* Phenotypic effects of genetic variability in human clock genes on circadian and sleep parameters // *Journal of Genetics*. – 2008. – Vol. 87 (5). – P. 513–519.
430. *Vousoura E., Spyropoulou A.C., Koundi K.L.* [et al.]. Vasomotor and depression symptoms may be associated with different sleep disturbance patterns in postmenopausal women // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22 (10). – P. 1053–1057.
431. *Vural P., Akgul C., Canbaz M.* Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2005. – Vol. 42 (3). – P. 220–223.

432. *Wakatsuki A., Okatani Y., Ikenoue N.* [et al.]. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women // *Maturitas*. – 2001. – Vol. 20 (2). – P. 171–177.

433. *Waleca-Kapic E., Chojnacki J., Stepien A.* [et al.]. Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women // *International Journal of Molecular Science*. – 2015. – Vol. 16 (1). – P. 1030–1042.

434. *Wang N., Shao H., Chen Y.* [et al.]. Follicle-Stimulating Hormone, Its Association with Cardiometabolic Risk Factors, and 10-Year Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6 (9). – P. e005918.

435. *Weljie A.M., Meerlo P., Goel N.* et al. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt // *Proceedings of the National Academy of Science USA*. – 2015. – Vol. 112. – P. 2569–2574.

436. *Welt C.K., McNicholl D.J., Taylor A.E., Hall J.E.* Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1999. – Vol. 84 (1). – P. 105–111.

437. *Wetterberg L., Halberg F., Halberg E.* [et al.]. Circadian characteristics of urinary melatonin from clinically healthy young women at different civilization disease risks // *Acta Medica Scandinavica*. – 1986. – Vol. 220 (1). – P. 71–81.

438. *Wetterberg L., Halberg F., Tarquini B.* [et al.]. Circadian variation in urinary melatonin in clinically healthy women in Japan and the United States of America // *Experientia*. – 1979. – Vol. 35 (3). – P. 416–419.

439. *White R.E., Gerrity R., Barman S.A.* [et al.]. Estrogen and oxidative stress: a novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women // *Steroids*. – 2010. – Vol. 75. – P. 788–793.

440. *Wiacek M., Zubrzycki I.Z., Bojke O., Kim H.J.* Menopause and age-driven changes in blood level of fat- and water-soluble vitamins // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16 (6). – P. 689–699.

441. *Wood P.B.* Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain // *Medical Hypotheses*. – 2004. – Vol. 62 (3). – P. 420–424.

442. *Woods N.F., Mitchell E.S.* Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle midlife womens health study // *Sleep*. – 2010. – Vol. 33 (4). – P. 539–549.

443. *Woodward S., Freedman R.R.* The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep // *Sleep*. – 1994. – Vol. 17. – P. 497–501.

444. *Woon P.Y., Kaisaki P.J., Braganca J.* [et al.]. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2007. – Vol. 104 (36). – P. 14412–14417.

445. *Wu G., Fang Y.Z., Yang S.* [et al.]. Glutathione metabolism and its implication for health // *Journal of Nutrition*. – 2004. – Vol. 134. – P. 489–492.

446. *Wysocka E., Cofta S., Cymerys M.* [et al.]. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2008. – Vol. 59 (6). – P. 761–769.

447. *Xi B., He D., Zhang M.* [et al.]. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Medicine Reviews*. – 2014. – Vol. 18. – P. 293–297.

448. Xie Z., Chen F., Li W.A. [et al.]. A review of sleep disorders and melatonin // *Neurological Research*. – 2017. – Vol. 39 (6). – P. 559–565.
449. Xu Q., Lang C.P. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21 (12). – P. 1301–1318.
450. Yamagishi K., Ohira T., Nakano H. [et al.]. Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 379–384.
451. Yamauchi M., Nakano H., Maekawa J. [et al.]. Oxidative stress in obstructive sleep apnea // *Chest*. – 2005. – Vol. 127 (5). – P. 1674–1679.
452. Ye L., Pien G.W., Weaver T.E. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea // *Sleep Medicine*. – 2009. – Vol. 10. – P. 1075–1084.
453. Yihua L., Yun J., Dongshen Z. Coronary Artery Disease in Premenopausal and Postmenopausal Women // *International Heart Journal*. – 2017. – Vol. 58 (2). – P. 174–179.
454. Yim G., Ahn Y., Chang Y. [et al.]. Prevalence and severity of menopause symptoms and associated factors across menopause status in Korean women // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22. – P. 1108–1116.
455. Yochum L.A., Folsom A.R., Kushi L.H. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 72. – P. 476–483.
456. Young T., Palta M., Dempsey J. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 328. – P. 1230–1235.
457. Young T., Rabago D., Zgierska A. [et al.]. Objective and subjective sleep quality in pre-, peri- and postmenopausal women in the Wisconsin sleep cohort study // *Sleep*. – 2003. – Vol. 26. – P. 667–672.
458. Zang H., He L., Chen Y. [et al.]. The association of depression status with menopause symptoms among rural midlife women in China // *African Health Science*. – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 97–104.
459. Zawilska J.B., Lorenc A., Berezzińska M. [et al.]. Daily oscillation in melatonin synthesis in the turkey pineal gland and retina: Diurnal and circadian rhythms // *Chronobiology International*. – 2006. – Vol. 23 (1). – P. 341–350.
460. Zee P.C., Manthena P. The brains master circadian clock: Implications and opportunities for therapy of sleep disorders // *Sleep Medicine Reviews*. – 2007. – Vol. 11 (1). – P. 59–70.
461. Zeitzer J.M., Daniels J.E., Duffy J.F. [et al.]. Decreases concentration melatonin in plasma of the blood since age? // *American Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 107. – P. 432–436.
462. Zervas I.M., Lambrinouadaki I., Spyropoulou A.C. [et al.] Additive effect of depressed mood and vasomotor symptoms on postmenopausal insomnia // *Menopause*. – 2009. – Vol. 16(4). – P. 837–842.
463. Zhang W.X., Chen S.Y., Liu C. Regulation of reproduction by the circadian rhythms // *Acta Physiologica Sinica*. – 2016. – Vol. 68 (6). – P. 799–808.
464. Zhao Z.Y., Xie Y., Fu Y.R. [et al.]. Aging and circadian rhythm of melatonin: a cross-sectional study of Chinese subjects 30-110 yr of age // *Chronobiology International*. – 2002. – Vol. 19(6). – P. 1171–1182.

465. *Zhdanova I.V., Tucci V.* Melatonin, circadian rhythms, and sleep // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2003. – Vol. 5 (3). – P. 225–229.

466. *Zhu Y., Leaderer D., Guss C.* [et al.]. Ala394Thr polymorphism in the clock gene NPAS2: a circadian modifier for the risk of non-Hodgkin's lymphoma // *International Journal of Cancer*. – 2007. – Vol. 120 (2). – P. 432–435.

467. *Ziaei S., Kazemnejad A., Zareai M.* The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women // *Gynecology and Obstetric Investigation*. – 2007. – Vol. 64 (4). – P. 204–207.

468. *Zubrzycka M., Janecka A.* Substance P: transmitter of nociception (Mini review) // *Endocrinology Regular*. – 2000. – Vol. 34 (4). – P. 195–201.

Колесникова Л.И., Колесников С.И.,
Мадаева И.М., Семёнова Н.В.

**Этногенетические
и молекулярно-метаболические
аспекты нарушений сна
в климактерическом периоде**

Монография

Подписано в печать 15.01.2020

Формат 60x84 1/8

Гарнитура Times

Усл.-п. л. 9,98. Уч.-изд. л. 8,88

Тираж 300 экз.

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИСО РАН)
и распространяется бесплатно