

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 612.6:618

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-57-67

ОСОБЕННОСТИ СОМНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И МЕЛАТОНИНОВОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ДЛИТЕЛЬНО ПРОЖИВАВШИХ В ЗОНЕ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ

И.М. Фабрикант^{1, 2}, Т.Л. Боташева³, Е.П. Горбанева¹, О.П. Заводнов³,
Е.В. Железнякова³, В.А. Змиенко⁴

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Волгоград, Россия;

² ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», г. Ростов-на-Дону, Россия;

³ НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Цель – изучение особенностей сомнологического статуса, мелатонинового обмена и течения периода перименопаузы у жительниц Ростовской области в сравнении с женщинами, длительно проживавшими в зоне военных действий.

Материалы и методы. Оценка сомнологического статуса включала анкетный опрос по показателям качества сна, наличие синдрома апноэ во сне, уровню дневной сонливости (шкала Epworth) и полисомнографическое исследование. Уровень 6-сульфатоксимелатонина определяли методом иммуноферментного анализа. Степень тяжести климактерического синдрома устанавливали по менопаузальному индексу Куппермана в модификации Е.В. Уваровой. Были обследованы женщины 40–50 лет: I группу составили 58 женщин, проживающих в Ростовской области не менее 10 лет; II группу – 63 женщины, проживавшие в зоне военных действий на Донбассе не менее 8–10 лет. Статистическая обработка заключалась в расчете медианы, интерквартильного размаха, критериев Манна – Уитни, Вилкоксона.

Результаты. Установлено, что у жительниц Донецкой и Луганской Народных Республик, длительно проживавших в зоне военных действий в условиях хронического стресса, более выражены сомнологические нарушения, обуславливающие снижение продукции мелатонина и большую тяжесть течения климактерических нарушений в сравнении с жительницами Ростовской области. Выявлены наиболее частые симптомы нейровегетативных отклонений: нестабильное артериальное давление, головные боли перед началом менструации, отеки, сухость кожи, потливость, повышенная возбудимость, приливы жара и нарушение сна.

Выводы. Многолетнее влияние стрессопотенцирующих социально обусловленных факторов военной зоны вызывает дисфункциональные отклонения и снижение уровня мелатонина, а также нейровегетативные, психоэмоциональные и эндокринно-метаболические нарушения, снижающие качество жизни женщин в перименопаузу, что требует разработки эффективных профилактических и коррекционных стратегий для лиц данной возрастной группы.

Ключевые слова: перименопауза, сомнологический статус, мелатониновый обмен, климактерические нарушения, хронический стресс, адаптивность.

Введение. Климактерический период в организме женщины сопровождается инволюционными процессами в репродуктивной системе, характеризующимися прекращением детородной, а затем и менструальной функции. В этот период за счет угасания функции яичников происходят системные изменения во всем организме женщины [1, 2]. В связи с напряженностью этих изменений практическое значение приобретает выделение перименопаузального периода и его фаз (перименопаузальный переход и 12 мес. менопаузы со дня прекращения последней менструации) в жизненном цикле женщин [3, 4]. В этот период на фоне возрастных изменений всего организма в репродуктивной системе доминируют инволюционные процессы, что характеризуется постепенным снижением функции яичников. В перименопаузе на фоне снижения уровня эстрогенов отмечается повышение продукции фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, способствующее развитию большинства дисфункциональных процессов в гормональном, нейровегетативном и психоэмоциональном статусе. На фоне дефицита половых гормонов могут возникать различные неблагоприятные процессы в соответствующих органах и тканях [5–10]. В регуляции синтеза половых гормонов у женщин климактерического возраста особое место принадлежит эпифизу, осуществляющему синтез мелатонина, который обладает антагонизмом по отношению ЛГ и ФСГ. Мелатонин и серотонин играют ведущую роль в регуляции нейровегетативных, гормональных и психоэмоциональных процессов во время климакса [11–13].

В связи с военными действиями в Украине с 2014 г. на территорию России прибыло большое число беженцев, среди которых значительное количество женщин климактерического возраста, составляющих высокий процент обращений в медицинские учреждения г. Ростова-на-Дону и Ростовской области. Известно, что в условиях хронического стресса процессы гормональной дисфункции при климаксе, в т.ч. структура и качество сна в рамках суточного цикла «сон-бодрствование», а также мелатониновый обмен, его аранжирующий, существенно утрируются [14–16]. В связи с чем

представляет значительный интерес изучение особенностей сомнологического статуса и характера мелатонинового обмена у женщин климактерического возраста в условиях социально обусловленного хронического стресса.

Цель исследования. Изучение особенностей сомнологического статуса, мелатонинового обмена и течения периода перименопаузы у жительниц Ростовской области в сравнении с женщинами, длительно проживавшими в зоне военных действий.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели сформированы две клинические группы: в I группу вошли 58 женщин в возрасте 41–50 лет, проживающих в Ростовской области (РО) не менее 10 лет. II группу составили 63 женщины аналогичного возраста, длительно проживавшие в зоне военных действий на Донбассе (ДБ) (также не менее 10 лет).

Критерии включения. Наличие клинических симптомов климактерического синдрома (КС), развившихся в различных стадиях репродуктивного старения (классификация STRAW) при индексе массы тела (ИМТ) 18–27 [1, 17].

Критерии невключения. Беременность, хирургическая менопауза, прием комбинированных оральных контрацептивов и/или использование внутриматочной гормональной системы, менопаузальная гормональная терапия, различные эндокринные и соматические заболевания в стадии декомпенсации или утраты функции, ИМТ >28, для группы «перименопауза» – отсутствие последней менструации более 12 мес., уровень фолликулостимулирующего гормона более 30 мМЕ/л.

Критерии исключения. Отказ от участия в исследовании на любом из его этапов, обострение хронических заболеваний на этапе проведения исследования.

Подбор участников группы. Исследование проходило в поликлиническом отделении НИИ акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета в 2018–2023 гг. Подбор участников групп осуществлялся с соблюдением критериев включения. Группы формировались из числа пациенток, обратившихся в институт за медицинской помощью самостоятельно, а также из

числа пациенток, направленных из женских консультаций и поликлинических отделений Ростовской области. Все группы были сопоставимы по уровню образования, социальному статусу и семейному положению.

Выявление особенностей сомнологического статуса у женщин обследуемых групп проводилось при помощи анкетного анализа по показателям качества сна, наличию синдрома апноэ во сне, а также по уровню дневной сонливости (шкала Epworth). Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна включала данные о времени засыпания, продолжительности сна, количестве ночных пробуждений и качестве утреннего пробуждения. Суммарная оценка 22 и более баллов характеризовала нормальный сон, 19–21 балл – пограничное состояние, менее 19 баллов – нарушения сна. При анализе уровня дневной сонливости 5–9 баллов свидетельствовали о выраженной дневной сонливости, 10 и более – о повышенной потребности во сне и необходимости консультации со специалистом.

Анкета для скрининга синдрома апноэ во сне также оценивалась в баллах. При 4 и более баллах синдром апноэ во сне был вероятен, что требовало осмотра сомнолога и полисомнографического исследования с регистрацией показателей дыхания.

Для объективизации структуры сна проведено полисомнографическое (ПСГ) исследование с использованием полисомнографа-электроэнцефалографа «Энцефалан – ЭЭГР-19/26». ПСГ-обследования осуществлялись непрерывно с 22:00 до срока естественного пробуждения в специально оборудованной палате ЭЭГ-видеомониторинга НИИ акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета. Оценивалась общая длительность сна – время, в течение которого регистрировались стадии сна с вычетом времени периода бодрствования (пробуждения), количество пробуждений, времени бодрствования внутри сна на всем его протяжении в 1–5 циклах.

По данным электрокардиографии встроенным в прибор программным обеспечением осуществлялась оценка сердечного ритма с применением стандартных рекомендованных методов количественного анализа: статистический,

вариационный, спектральный. Анализировались выбранные фрагменты длительных (ночных) записей ЭКГ при ПСГ-исследованиях женщин в соответствии со стадиями сна.

Определение уровня 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) осуществлялось в утренней порции мочи женщин методом иммуноферментного анализа (ИФА) анализатором «Пикон» с использованием стандартных наборов фирм DELFIAHfsh (WallacOy, Turku, Finland) и ELISA. Определение степени тяжести климактерических нарушений (КН) было основано на оценке менопаузального индекса Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (1982). Шкала оценки менопаузального индекса включала 34 признака, субъективно отражающих общее состояние женщины (эндокринно-метаболические, нейровегетативные и психоэмоциональные признаки).

При этом соблюдались строгие условия времени проведения, последовательности и кратности исследований. У женщин с сохраненным менструальным циклом в позднем репродуктивном периоде и на начальных этапах перименопаузы исследования проводили в первой (с 3 по 8 день) фазе менструального цикла.

Согласно юридическим аспектам проведения научных исследований (ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», утвержден МЗ РФ от 29.12.1998) в рамках проведенного исследования, объем которого одобрен этическим комитетом НИИ акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, у обследуемых женщин обязательно брали информированное согласие, которое содержало всю доступную информацию о возможных осложнениях для здоровья, возникающих вследствие проводимого исследования.

Принципы расчета размера выборки. Объемы выборок рассчитывали по формуле $N > 50 + 8m$ (где m – количество независимых переменных) [18].

При обработке данных оценивались значения медианы и интерквартильного размаха [25 %, 75 %]; статистическая значимость результатов рассчитывалась при доверительной

вероятности 95 %; для сравнения межгрупповых различий использовался непараметрический критерий Манна – Уитни (при уровне значимости 0,05). Для выявленных статистически значимых различий проводился апостериорный анализ с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Статистическая обработка данных велась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, Excel 2010, IBM SPSS 24.0.

Результаты и обсуждение. В процессе анкетного опроса женщин было установлено, что средняя продолжительность ночного сна у женщин I группы находилась в диапазоне 6,4–

7,5 ч, во II группе – 5,2–6,1 ч. Нарушение качества сна имели 34,25 % жительниц РО и 79,6 % женщин из ДБ ($p < 0,05$). У 32,7 % женщин из РО отмечалась сонливость в утренние часы и нарушение сна при засыпании, тогда как у подавляющего числа жительниц ДБ (79,8 %) преобладала прерывистость сна, чередующаяся с бессонницей и сонливость в вечерние часы ($p = 0,024$). Наличие синдрома апноэ/гипопноэ сна статистически значимо было более выражено у жительниц ДБ ($p = 0,045$).

Данные балльной оценки субъективных характеристик сна у женщин изучаемых групп представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Особенности сна у женщин, проживающих в Ростовской области, и жительниц Донбасса в перименопаузальном периоде (баллов)

Sleep characteristics in women living in the Rostov and Donbass regions during the perimenopausal period (points)

Показатель Parameter	Клиническая группа I Clinical group 1 (n=58)	Клиническая группа II Clinical group 2 (n=63)	p
Качество сна Sleep quality	24,7 [21,4–26,2]	15,3 [14,8–17,5]	0,012
Синдром апноэ/гипопноэ сна Sleep apnea/hypopnea syndrome	2,1 [1,8–2,3]	4,5 [3,9–5,6]	0,041
Шкала сонливости (Epworth) Epworth Sleepiness Scale	2,5 [1,4–2,6]	5,9 [3,5–7,2]	0,023

Примечание. Различия достоверны при $p \leq 0,05$.

Note. The differences are significant, $p \leq 0,05$.

В случаях, когда неблагоприятное течение климактерического периода сопровождалось нарушениями сна, пациентки отмечали ухудшение общего состояния и значительное снижение работоспособности, связанные с инсомнией.

В результате анкетного опроса было установлено, что женщины с КН в обеих клинических группах в своих ответах в процессе тестирования указывали на снижение эффективности и качества сна, утомляемость и сильную сонливость в бодрствовании с их преобладанием у жительниц ДБ по сравнению с жительницами РО.

На основании анализа результатов полисомнографического исследования были установлены статистически значимо более высокие значения средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 8,4 уд./мин у жительниц ДБ по сравнению с женщинами из РО ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженной симпатикотонии у респонденток во II группе.

В структуре сна во время медленноволновой фазы отмечалось снижение ЧСС на 2,3 уд./мин в первой группе и на 5,4 уд./мин во второй (с минимумом значений в III и IV стадиях медленного сна) и с их максимальным увеличением в парадоксальную фазу (на

3,5 уд./мин в первой и на 2,7 уд./мин во второй группах). Со стороны вегетативной регуляции отмечалась высокая вариабельность сердечного ритма у жительниц ДБ, максимально представленная в I стадии медленноволнового сна и в быстром сне. Статистически значимые различия ($p=0,043$) выявлены по показателям максимальных величин ЧСС. У жительниц ДБ отмечено значимое увеличение количество эпизодов храпа, индексов апноэ и апноэ/гипопноэ ($p=0,031$, $p=0,028$ и $p=0,016$ соответственно), сопровождавшееся ростом частоты обнаружения и длительности десатураций в течение сна, что свидетельствовало о проявлении нарушений дыхания во сне.

На фоне общего снижения эффективности сна у жительниц ДБ отмечалось статистически значимое более выраженное (в 1,9 раза) увеличение продолжительности периодов бодрствования во сне по сравнению с жительницами РО ($p=0,036$). У женщин из ДБ также отмечалось более выраженное увеличение количества пробуждений (в 2,7 раза) по сравнению с жительницами РО ($p=0,047$) и более выраженное снижение продолжительности сна в медленноволновой фазе ($p=0,034$) на фоне уменьшения его общей длительности ($p=0,012$).

При анализе циклической структуры сна у 73,5 % жительниц ДБ в среднем во время сна выявлялось 4 цикла, тогда как у 82,6 % жительниц РО преобладало 5 циклов ($p=0,019$). При анализе соотношения фаз в циклах сна было установлено, что у жительниц РО в первых трех циклах сна превалировала медленноволновая фаза ночного сна, а в четвертом цикле преобладала парадоксальная фаза сна.

Как уже указывалось выше, при изучении суточного цикла «сон-бодрствование» особое внимание уделяется исследованию регуляторной роли эпифиза и свойств его гормонов, особенно мелатонина [11, 12]. В связи с биоритмологическим принципом организации функциональных процессов в живых системах эпифиз обеспечивает модуляторную подстройку метаболических процессов женского организма к меняющимся в течение суток условиям среды обитания при помощи мелатонина. Возрастное снижение

секреции мелатонина сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой циклическостью и о прогрессивном угасании фертильной функции женщины [9, 11, 12].

В процессе анализа уровня 6-СОМТ в утренней порции мочи, содержание которого отражает уровень мелатонина в циркулирующей крови, были обнаружены статистически значимо более низкие значения этого показателя у женщин II группы по сравнению с I группой (75,4 нг/мл и 103 нг/мл соответственно, $p=0,029$).

В ходе изучения характера климактерических нарушений у женщин в I группе не обнаружены тяжелые проявления КС; средняя тяжесть течения КС была выявлена у 31,5 % обследуемых, тогда как проявления легкой формы КС обнаружены у 77,6 % женщин. Во II группе наиболее часто встречались проявления КС средней тяжести (73,5 %), что в 2,5 раза чаще по сравнению с женщинами I группы, и тяжелое течение КС (16,3 %), тогда как легкое течение выявлено лишь у 10,2 % жительниц ДБ.

В процессе сопоставительного анализа уровня 6-СОМТ и степени тяжести КС было обнаружено, что у женщин с тяжелой формой КС уровень 6-СОМТ в моче составлял 57,87 нг/мл в I группе и 41,68 нг/мл во II группе ($p=0,048$). При КС средней и легкой степени тяжести показатели статистически значимо не отличались и составили при среднетяжелой форме 74,12 нг/мл и 69,48 нг/мл ($p=0,057$), при легкой степени 85,36 нг/мл и 73,26 нг/мл в I и II группах соответственно ($p=0,064$). Наиболее частыми симптомами нейровегетативных отклонений были: нестабильное артериальное давление, головные боли перед началом менструации, отечность, сухость кожи, потливость, повышенная возбудимость, приливы жара и нарушение сна.

В ходе проводимых исследований подтверждено одно из характерных свойств эпифиза – его связь с эндокринным аппаратом организма человека, особенно с функцией гонад [13]. Основная роль эпифиза заключается в подавлении активности половых гонад за счет антагонизма мелатонина с фолликулостиму-

лирующим и лактотропным гормонами. Компенсаторному повышению продукции именно этой пары гормонов во время климакса приписывается важная роль в формировании климактерического синдрома различной степени тяжести, характеризующегося целым рядом нейровегетативных, психоэмоциональных и эндокринно-метаболических нарушений. Впервые доказательства участия эпифиза в блокировании гонадотропных гормонов были представлены в 1898 г. немецким врачом М. Ашкинази, который сообщил о двух случаях преждевременного полового созревания у мальчиков с опухолью эпифиза. При дальнейших исследованиях в опытах на животных была подтверждена роль эпифиза в контроле над уровнем полового развития [19]. В детском возрасте как у животных, так и у людей отмечается высокая активность эпифиза [20]. Благодаря этому эпифиз подавляет функцию гонад, предупреждая раннее половое созревание. С возрастом отмечается постепенное снижение эпифизарного контроля [21, 22]. Полученные результаты свидетельствуют, что у жительниц ДНР и ЛНР, длительно проживавших в зоне военных действий, физиологически обусловленный эндогенный гормон-дефицитарный стресс ассоциирован с экзогенным стрессом, вызванным угрозой жизни, что способствует

формированию выраженных нарушений сна в рамках суточного цикла «сон-бодрствование». Сомнологические нарушения в свою очередь обусловили снижение продукции мелатонина, максимальный синтез которого приходится на ночные часы. В результате снижения продукции мелатонина возникает снижение гормонального контроля над продукцией ЛГ и ФСГ, что вероятно способствовало формированию более тяжелых форм климактерического синдрома.

Заключение. Выявленные в процессе проведенных исследований более выраженные сомнологические нарушения и снижение уровня мелатонина у жительниц Донбасса по сравнению с жительницами Ростовской области связаны с многолетним влиянием стрессопотенцирующих социально обусловленных факторов (проживание в зоне военных действий, связанное с постоянной угрозой жизни), на фоне которых формируются более тяжелые формы нейровегетативных, психоэмоциональных и эндокринно-метаболических расстройств, существенно снижающих качество жизни женщин климактерического возраста, что требует дальнейшей разработки соответствующих профилактических и коррекционных стратегий для лиц данной возрастной группы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Боташева Т.Л.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Фабрикант И.М., Горбанева Е.П., Заводнов О.П., Змиенко В.А., Железнякова Е.В.

Статистическая обработка данных: Фабрикант И.М., Змиенко В.А., Железнякова Е.В.

Анализ и интерпретация данных: Фабрикант И.М., Боташева Т.Л., Горбанева Е.П.

Написание и редактирование текста: Фабрикант И.М., Боташева Т.Л., Горбанева Е.П.

Литература

1. *Сметник В.П.* Старение репродуктивной системы женщины: клинко-гормональное обоснование стадий, терминология. Доктор.Ру. 2014; 12 (100): 13–16.
2. *Артымук Н.В., Тачкова О.А., Марочко Т.Ю.* Современные подходы к управлению менопаузой. Гинекология. 2021; 23 (2): 137–143. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200691.
3. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. Москва; 2021. 85.
4. *Пестрикова Т.Ю.* Психоэмоциональные нарушения в климактерическом периоде у женщин как фактор междисциплинарной проблемы (обзор литературы). Дальневосточный медицинский журнал. 2023; 3: 122–130. DOI 10.35177/1994-5191-2023-3-21.

5. Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Алексанян А.А., Розенберг И.М., Новикова Е.Г., Минкина Г.Н., Селихова М.С., Каткова Н.Ю. Консервативные подходы к коррекции постменопаузальных урогенитальных расстройств. *Акушерство и гинекология*. 2015; 11: 102–109.
6. Лесниченко Д.А., Джеломанова Е.С., Багрий А.Э., Трунова О.А., Прохоров Е.В. Распространенность и факторы риска развития ранних проявлений климактерического синдрома, роль иммунных нарушений. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2023; 28 (3): 49–56.
7. Беляева Е.Н., Кострома Я.В., Кузнецова Л.В., Хазова Е.Л., Зазерская И.Е. Психический статус женщины с климактерическим синдромом и кардиологическими жалобами. *Гинекология*. 2021; 23 (2): 144–148. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200740.
8. Ozdemir K. Depression, anxiety, and fear of death in postmenopausal women. *Menopause*. 2020; 9: 1030–1036.
9. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитострогенов. *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. 2015; 14 (115): 32–37.
10. Бурчаков Д.И. Ранний контроль вазомоторных симптомов и некоторых метаболических изменений в перименопаузе. *Женская клиника*. 2022; 4: 6–14.
11. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Система; 2008. 44.
12. 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*. 2017; 5: 81–84.
13. Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Пономарева Т.А., Григорян О.Р. Анализ содержания мелатонина и его взаимосвязь с дисфункцией яичников у пациенток репродуктивного возраста с ожирением (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67 (1): 69–75. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12710>.
14. Эбзиева З.Х., Юренева С.В., Иванец Т.Ю. Роль орексина А в патофизиологических механизмах нарушения сна у женщин в постменопаузе. *Гинекология*. 2020; 22 (1): 50–54. DOI: 10.26442/20795696.2020.1.20003.
15. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Перспективные направления медицинских технологий коррекции нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп. *Гинекология*. 2020; 22 (5): 31–36. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200365.
16. Arnot M., Emmott E.H., Mace R. The relationship between social support, stressful events, and menopause symptoms. *PLoS One*. 2021; 1: 0245444.
17. Черносотов А.В., Лебедев Д.А., Боташева Т.Л., Железнякова Е.В. Психоэмоциональные корреляты климактерического синдрома. Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения: материалы VII межрегиональной научно-практической конференции. Ростов-на-Дону; 2019: 209–210.
18. Samuel B. Green How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate behavioral research*. 1991; 26 (3): 499–510. DOI: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
19. Houghton D.C. Evidence for hypothalamic control of the diurnal rhythms in prolactin and melatonin in the fetal sheep during late gestation. *Endocrinology*. 1995; 136 (1): 218–223.
20. Laakso M.L. Ontogeny of pineal melatonin rhythm in rats under 12:12-hr and 14:14-hr light: dark conditions. *J Pineal Res*. 1996; 21 (3): 155–164.
21. Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Клинические аспекты применения препаратов мелатонина. *Медицинский совет*. 2021; 10: 80–84. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-10-80-84.
22. Redfern P.H. *Circadian Rhythms in the Central Nervous System*. Weinheim: VCH; 1985.

Поступила в редакцию 09.10.2023; принята 11.05.2024.

Авторский коллектив

Фабрикант Илья Михайлович – врач травматолог-ортопед, ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2» г. Ростова-на-Дону. 344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33; аспирант кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; e-mail: forilusha@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0967-3037>.

Боташева Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: t_botasheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>.

Горбанева Елена Петровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400001, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; e-mail: gorbaneva@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1598-6194>.

Заводнов Олег Павлович – кандидат биологических наук, научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: t_botasheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>.

Железнякова Елена Васильевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, e-mail: elena.gel.1961@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>.

Змиенко Вера Андреевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: vesazonova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>.

Образец цитирования

Фабрикант И.М., Боташева Т.Л., Горбанева Е.П., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Змиенко В.А. Особенности сомнологического статуса и мелатонинового обмена у женщин климактерического возраста, длительно проживавших в зоне военных действий. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 57–67. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-57-67.

CHARACTERISTICS OF SOMNOLOGICAL STATUS AND MELATONIN METABOLISM IN WOMEN IN CLIMACTERIC PERIOD WHO LIVED IN A WAR ZONE FOR A LONG TIME

I.M. Fabrikant^{1, 2}, T.L. Botasheva³, E.P. Gorbaneva¹, O.P. Zavodnov³,
E.V. Zheleznyakova³, V.A. Zmienko⁴

¹ Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Volgograd, Russia;

² Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia;

³ Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health
of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia;

⁴ Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

The aim of the study is to examine the characteristics of somnological status, melatonin metabolism and perimenopause course in women of the Rostov region in comparison with women who lived in the war zone for a long time.

Materials and Methods. The assessment of the somnological status included a questionnaire-based survey on sleep quality parameters, sleep apnea syndrome, daytime sleepiness (Epworth sleepiness scale) and a polysomnographic study. Enzyme immunoassay was used to determine the level of 6-sulfatoxymelatonin. The severity of the climacteric syndrome was established according to the Kupperman-Uvarova modified menopausal index. The authors examined 121 women aged 40–50: Group 1 consisted of 58 women living in the Rostov region for at least 10 years; Group 2 included 63 women who lived in the war zone in Donbass for at least 8–10 years. Statistical processing was used to calculate the median, interquartile range, Mann-Whitney and Wilcoxon criteria.

Results. It was found that women who had lived in the war zone (Donetsk and Lugansk People's Republics) under chronic stress for a long time, had more pronounced somnological disorders, which caused a decrease in melatonin production and more severe climacteric disorders in comparison with women living in the Rostov Region. The most frequent symptoms of neurovegetative deviations were identified: fluctuating blood pressure, headaches before the menstruation, swelling, dry skin, sweating, increased excitability, hot flashes and sleep disorders.

Conclusion. Long-term influence of stress-potentiating socially conditioned factors of the war zone causes dysfunctional deviations, decrease in melatonin level, neurovegetative, psychoemotional and endocrine-metabolic disorders that reduced the quality of life in perimenopausal women. Thus, it is desirable to develop effective preventive and corrective strategies for women of this age group.

Key words: perimenopause, somnological status, melatonin metabolism, climacteric disorders, chronic stress, adaptability.

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

Author contributions

Research concept and design: Botasheva T.L.

Literature search, participation in research, data processing: Fabrikant I.M., Gorbaneva E.P., Zavodnov O.P., Zmienko V.A., Zheleznyakova E.V.

Statistical data processing: Fabrikant I.M., Zmienko V.A., Zheleznyakova E.V.

Data analysis and interpretation: Fabrikant I.M., Botasheva T.L., Gorbaneva E.P.

Text writing and editing: Fabrikant I.M., Botasheva T.L., Gorbaneva E.P.

References

1. Smetnik V.P. Starenie reproduktivnoy sistemy zhenshchiny: kliniko-gormonal'noe obosnovanie stadiy, terminologiya [Aging of the female reproductive system: Clinical and hormonal substantiation of stages, terminology]. *Doktor.Ru.* 2014; 12 (100): 13–16 (in Russian).
2. Artymuk N.V., Tachkova O.A., Marochko T.Yu. Sovremennye podkhody k upravleniyu menopauzoy [Modern approaches to the management of menopause]. *Ginekologiya.* 2021; 23 (2): 137–143. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200691 (in Russian).
3. *Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny: klinicheskie rekomendatsii* [Menopause and climacteric state in women: Clinical guidelines]. Moacow; 2021. 85 (in Russian).
4. Pestrikova T.Yu. Psikhoeemotsional'nye narusheniya v klimaktericheskom periode u zhenshchin kak faktor mezhdistsiplinarnoy problemy (obzor literatury) [Psychoemotional disorders during female menopause as an interdisciplinary issue (literature review)]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2023; 3: 122–130. DOI 10.35177/1994-5191-2023-3-21 (in Russian).
5. Lebedenko E.Yu., Mikhel'son A.F., Aleksanyan A.A., Rozenberg I.M., Novikova E.G., Minkina G.N., Selikhova M.S., Katkova N.Yu. Konservativnye podkhody k korrektsii postmenopauzal'nykh urogenital'nykh rasstroystv [Conservative approaches to correcting postmenopausal urogenital disorders]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 11: 102–109 (in Russian).
6. Lesnichenko D.A., Dzhelomanova E.S., Bagriy A.E., Trunova O.A., Prokhorov E.V. Rasprostranennost' i faktory riska razvitiya rannikh proyavleniy klimaktericheskogo sindroma, rol' immunnykh narusheniy [Prevalence and risk factors for the development of early manifestations of menopausal syndrome, the role of immune disorders]. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i.* 2023; 28 (3): 49–56 (in Russian).
7. Belyaeva E.N., Kostroma Ya.V., Kuznetsova L.V., Khazova E.L., Zazerskaya I.E. Psikhicheskiy status zhenshchiny s klimaktericheskim sindromom i kardiologicheskimi zhalobami [Psychic status in a woman with climacteric syndrome and cardiac complaints]. *Ginekologiya.* 2021; 23 (2): 144–148. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200740 (in Russian).
8. Ozdemir K. Depression, anxiety, and fear of death in postmenopausal women. *Menopause.* 2020; 9: 1030–1036.
9. Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Shestakova I.G., Os'makova A.A. Menopauzal'nyy sindrom – terapiya i profilaktika: dokazannye vozmozhnosti fitoestrogenov [Menopausal syndrome: Treatment and prevention: Proven properties of phytoestrogens]. *Doktor.Ru. Ginekologiya. Endokrinologiya.* 2015; 14 (115): 32–37 (in Russian).

10. Burchakov D.I. Ranniy kontrol' vazomotornykh simptomov i nekotorykh metabolicheskikh izmeneniy v perimenopauze [Early control of vasomotor symptoms and metabolic changes in perimenopause]. *Zhenskaya klinika*. 2022; 4: 6–14 (in Russian).
11. Anisimov V.N., Vinogradova I.A. *Starenie zhenskoy reproduktivnoy sistemy i melatonin* [Aging of the female reproductive system and melatonin]. St. Petersburg: Sistema; 2008. 44 (in Russian).
12. Madaeva I.M., Danusevich I.N., Zhambalova R.M., Kolesnikova L.I. Melatonin v terapii narusheniy sna pri vozrastnom estrogendefitsitnom sostoyanii [Melatonin in therapy of sleep disorders in age-related estrogen deficiency]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2017; 5: 81–84 (in Russian).
13. Mikheev R.K., Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V., Absatarova Yu.S., Ponomareva T.A., Grigoryan O.R. Analiz sodержaniya melatonina i ego vzaimosvyaz' s disfunktsiey yaichnikov u patsientok reproduktivnogo vozrasta s ozhireniem (obzor literatury) [Analysis of melatonin concentration and its correlation with ovarian dysfunction among obese women of reproductive age (literature review)]. *Problemy endokrinologii*. 2021; 67 (1): 69–75. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12710> (in Russian).
14. Ebzieva Z.Kh., Yureneva S.V., Ivanets T.Yu. Rol' oreksina A v patofiziologicheskikh mekhanizмах narusheniya sna u zhenshchin v postmenopauze [The role of orexin A in the pathophysiological mechanisms of sleep disorders in postmenopausal women]. *Ginekologiya*. 2020; 22 (1): 50–54. DOI: 1
15. Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Perspektivnye napravleniya meditsinskikh tekhnologiy korrektsii narusheniy sna v klimaktericheskom periode u zhenshchin razlichnykh etnicheskikh grupp [Promising directions of medical technologies for the correction of sleep disorders in menopausal women of various ethnic groups]. *Ginekologiya*. 2020; 22 (5): 31–36. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200365 (in Russian).
16. Arnot M., Emmott E.H., Mace R. The relationship between social support, stressful events, and menopause symptoms. *PLoS One*. 2021; 1: 0245444.
17. Chernositov A.V., Lebedev D.A., Botasheva T.L. Zheleznyakova E.V. Psikhoemotsional'nye korrelyaty klimaktericheskogo sindroma [Psychoemotional correlates of climacteric syndrome]. *Prioritetnye zadachi okhrany reproduktivnogo zdorov'ya i puti ikh resheniya: materialy VII mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Priority tasks of reproductive health protection and ways of their solution: Proceedings of the 7th interregional science-to-practice conference]. Rostov-na-Donu; 2019: 209–210 (in Russian).
18. Samuel B. Green How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate behavioral research*. 1991; 26 (3): 499–510. DOI: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
19. Houghton D.C. Evidence for hypothalamic control of the diurnal rhythms in prolactin and melatonin in the fetal sheep during late gestation. *Endocrinology*. 1995; 136 (1): 218–223.
20. Laakso M.L. Ontogeny of pineal melatonin rhythm in rats under 12:12-hr and 14:14-hr light: dark conditions. *J Pineal Res*. 1996; 21 (3): 155–164.
21. Tsenteradze S.L., Poluektov M.G. Klinicheskie aspekty primeneniya preparatov melatonina [Therapeutic aspects of melatonin applications]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; 10: 80–84. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-10-80-84 (in Russian).
22. Redfern P.H. *Circadian Rhythms in the Central Nervous System*. Weinheim: VCH; 1985.

Received October 09, 2023; accepted May 11, 2024.

Information about the authors

Fabrikant Il'ya Mikhaylovich, Orthopedic Traumatologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don. 344029, Russia, Rostov-on-Don, 1-y Konnoy Armii St., 33; Postgraduate Student, Chair of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; e-mail: forilusha@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0967-3037>.

Botasheva Tat'yana Leonidovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane, 29; e-mail: t_botasheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>.

Gorbaneva Elena Petrovna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400001, Russia,

Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; e-mail: gorbaneva@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1598-6194>.

Zavodnov Oleg Pavlovich, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane, 29; e-mail: t_botasheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>.

Zheleznyakova Elena Vasil'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Scientific Researcher, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane, 29; e-mail: elena.gel.1961@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>.

Zmienko Vera Andreevna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane, 29; e-mail: vesazonova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>.

For citation

Fabrikant I.M., Botasheva T.L., Gorbaneva E.P., Zavodnov O.P., Zheleznyakova E.V., Zmienko V.A. Osobennosti somnologicheskogo statusa i melatoninovogo obmena u zhenshchin klimaktericheskogo vozrasta, dlitel'no prozhivavshikh v zone voennykh deystviy [Characteristics of somnological status and melatonin metabolism in women in climacteric period who lived in a war zone for a long time]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 3: 57–67. DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-57-67 (in Russian).