

Сон, старение, цереброваскулярная патология

В.В. Кузнецов, Л.А. Шевченко

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В статье обсуждаются механизмы фаз сна, нарушения сна при старении, климаксе и церебральной сосудистой патологии. Рассматриваются некоторые препараты для коррекции нарушения сна (Сонникс).

Причинно-следственные отношения в регуляции циркадных ритмов бодрствования и сна в определенной степени остаются «белыми пятнами». В настоящее время активно изучаются фундаментальные механизмы бодрствования и сна человека на всех уровнях: физиологическом, биохимическом, молекулярно-генетическом.

Ключевые слова: сон, циклы, старение, бессонница, медикаментозное лечение.

*Кто познает тайну сна —
познает тайну мозга.
Мишель Жуве*

Сон составляет примерно третью часть человеческой жизни, а бессонница является наиболее распространенной жалобой, связанной с нарушением сна, и второй по частоте общей жалобой (после боли), с которой обращаются в учреждения первичной медицинской помощи [1]. Бессонница проявляется нарушениями цикла ночного сна.

Цикл ночного сна — это полуторачасовой (у взрослого человека) период, за время которого спящий последовательно проходит 4 стадии, начиная от дремоты (стадия 1) и заканчивая наиболее глубоким, так называемым «дельта-сном» (стадии 3 и 4), составляя в сумме фазу обычного (медленного, медленноволнового) сна, которая затем резко сменяется фазой парадоксального (быстрого) сна. В фазе быстрого сна человек видит сны. После окончания фазы быстрого сна начинается новый цикл сна, либо человек пробуждается. За ночь человек «проходит» через 4-6 циклов сна. Циклы сна неодинаковы по своей структуре: в первую половину ночи преобладает глубокий дельта-сон а под утро — легкий сон

(стадия 2) и фаза быстрого сна. Каждая стадия фазы медленного сна и фаза быстрого сна имеют свои характерные черты. Так, бодрствование характеризуется низковольтной быстрой неорганизованной активностью, которая при расслаблении сменяется у некоторых людей альфа-ритмом 8-12 Гц; для стадии 1, переходной между бодрствованием и сном, характерны тета-волны в ЭЭГ — небольшие волны частотой 3-7 Гц; для стадии 2, легкого, поверхностного сна, — веретена и К-комплексы (12-14 Гц); для дельта-сна, глубокого сна, — высоковольтные медленные (дельта) волны (0,5-2 Гц). В быстром сне ЭЭГ мало отличается от бодрствования, хотя иногда видны небольшие пилообразные разряды, которые в бодрствовании не присутствуют, и главное, при этом отмечается характерная активность в ЭОГ-быстрые движения глаз, которые никогда не встречаются в фазе медленного сна (поэтому быстрый сон называют еще сном с быстрыми движениями глаз), а также полное исчезновение активности в ЭМГ [2].

Критерием «нормальности» сна служит неизменность циклического чередования 1-4-й стадий медленного сна, завершающегося периодом быстрого сна. Сон — это особое генетически детерминированное состояние

© В.В. Кузнецов, Л.А. Шевченко

организма гомеотермных (теплокровных) животных (млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий.

Итак, циклы, т.е. периоды 90-минутного (у взрослого человека) диурального (внутрисуточного) ритма, фазы медленного и быстрого сна и стадии 1-4 медленного сна, — это те три составные части, «три кита», на которых покоится здание современной сомнологии [3].

В настоящее время используются три диагностические нозологические системы для диагностики инсомнии:

- Руководство по статистике и диагностике психических расстройств [4]
- Международная классификация расстройств сна [5]
- Классификация психических и поведенческих расстройств (раздел МКБ-10) [6]

Масштабным исследованием Mellinger et al. (США) в 1979 году была проведена одна из первых попыток количественно определить распространенность инсомнии путем использования опросника, представляя национально-репрезентативную выборку в 3161 человек в возрасте от 18 до 79 лет. Было установлено, что инсомния присутствует у около 35% взрослого населения [7]. Большинство эпидемиологических исследований указывают на то, что женщины, особенно в перименопаузальный период, люди пожилого возраста и люди с сопутствующей соматической патологией больше подвержены риску возникновения инсомнии [8, 9]. Наряду с возрастом, среди основных причин возникновения инсомнии у пожилых людей называют также бездеятельность, неудовлетворенность социальной жизнью, наличие соматических заболеваний, а также психических расстройств [10].

Расстройства сна у людей пожилого возраста. В 2003 году было проведено масштабное исследование National Sleep Foundation, благодаря которому было установлено следующее: несмотря на то, что около 79% людей в возрасте от 65-84 лет оценивают свой сон как хороший, 25% опрошенных отмечали, что в течение последних 10 лет качество их сна значительно ухудшилось [11] за счет более фрагментированной его структуры или появления ночных кошмаров, способных вызы-

вать пробуждение. Полисомнографическое исследование показывает резкое снижение 3-й и 4-й стадий фазы NREM с пропорциональным ростом 1-й и 2-й стадий этой же фазы [12].

Возраст также связан с изменениями во временной и циркадной структуре сна. Циркадные ритмы, в частности смена фаз сна и бодрствования, регулируются гипоталамусом. Циркадные «часы» расположены в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса, которые получают сигналы от ретиногипоталамического пути.

Время и продолжительность цикла «сна-бодрствования» зависят от синхронизации с циклом «свет-темнота» [13]. Сниженное воздействие солнечного света, сниженная выработка ночного гормона мелатонина и дегенеративные изменения в супрахиазмальных ядрах могут нарушать дневное бодрствование и ночной сон у людей пожилого возраста, особенно у тех, у кого имеются нейродегенеративные заболевания, в частности болезнь Альцгеймера [14, 15].

В пожилом возрасте наблюдаются весьма значительные отклонения от среднего пониженного уровня мелатонина в крови, которые могут быть связаны с несколькими факторами, в числе которых:

- 1) различия в возрастном нарастании массы тела;
- 2) известковании эпифиза;
- 3) ослаблении симпатического тонуса, необходимого для ночной продукции мелатонина эпифизом.

Среди любой группы людей, даже находящихся в весьма преклонном возрасте, всегда находятся индивидуумы, сохраняющие высокий уровень ночной секреции мелатонина. Считается, что возрастной уровень мелатонина связан как с генетической предрасположенностью и общим состоянием здоровья, так и с внешними факторами, в первую очередь со световым циклом [16]. Очевидно, что возрастное снижение секреции мелатонина носит в основном адаптивный характер: по мере ослабления выброса тропных гормонов аденогипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желез снижается и может вовсе исчезнуть потребность в их периодическом ночном торможении.

Недавно постмортальные исследования подтвердили наличие рецепторов половых

стероидов в эпифизе человека, что свидетельствует о том, что эпифиз действительно получает обратную информацию о циркулирующих в крови гормонах [17]. Депривация сна (≤ 5 ч/ночь) так же, как и длительный ночной сон (≥ 9 ч/ночь), ассоциирована с высоким риском смертности у людей пожилого возраста [18].

Существует двухсторонняя связь между сном и здоровьем. Хронические заболевания, такие как кардиоваскулярная патология, сахарный диабет, хронический болевой синдром, болезнь Альцгеймера или депрессия, могут вызывать различные нарушения сна. Недостаток сна приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, тем самым увеличивая секрецию кортизола, приводя к ослаблению иммунного ответа, восстановительных способностей ткани, снижению толерантности к глюкозе [19-23].

Функциональная визуализация мозга людей, страдающих бессонницей, показывает сниженный уровень метаболизма глюкозы во фронтальной коре, таламусе и гипоталамусе во время периода бодрствования [24] точно так же, как и у людей с когнитивными нарушениями, вызванными острой депривацией сна [25]. Бессонница не только вносит свой вклад в развитие когнитивных нарушений у людей пожилого возраста, но и может быть предиктором развития прогрессирующей когнитивной деменции в течение последующих трех лет [26].

У больных с церебральной сосудистой (атеросклероз, артериальная гипертензия, инсульт) патологией отмечаются различные степени нарушения структуры сна. У больных в острый период инсульта наличие бессонницы является прогностически неблагоприятным фактором в плане течения инсульта. В реабилитационный период в 70% отмечается нарушение структуры сна. Так, в отдельных стадиях сна наблюдается повышение мощности альфа-ритма, что свидетельствует о поверхности сна [27].

У больных, перенесших геморрагический инсульт, в период ранней реабилитации во всех стадиях сна обнаруживается снижение мощности дельта-ритма в пораженном и интактном полушариях [28].

Установлено, что среди многих факторов, оказывающих влияние на реабилитацию больных ишемическим инсультом, немало-

важную роль играют нарушения сна. Известно, что одной из основных функций сна является восстановительная [29], поэтому нужно рассматривать нарушения сна как фактор, негативно влияющий на восстановление организма после перенесенного инсульта, и вследствие этого — сдерживающий фактор для процесса реабилитации [30].

Расстройства сна у женщин в менопаузальный период. Выделяют четыре основные категории расстройств сна, связанных с менопаузальным периодом:

- «чистая» бессонница менопаузы;
- психофизиологическая бессонница;
- нарушения дыхания во сне;
- фибромиалгия.

Расстройства сна во время менопаузы могут увеличивать ранее существовавшие патологии, включая синдром беспокойных ног или циркадные нарушения. Патологически обосновать проблему нарушений сна у женщин в период менопаузы можно следующим образом. Рецепторы эстрогена и прогестерона находятся в определенных участках мозга (кора головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, миндалевидное тело, голубое пятно, мозжечок) [31-33], отвечающих за регуляцию сна [34]. Эстроген увеличивает кровообращение в головном мозге, таким образом уменьшая окислительный стресс, что, в свою очередь, приводит к возбудимости нейронов, активации внутриклеточной передачи сигнала [33]. Половые гормоны принимают непосредственное участие в различных нейромедиаторных системах. Во время климакса холинергическая, серотонинергическая, дофаминергическая и норадренергическая системы весьма важны для поддержания гомеостаза [35]. Дисбаланс серотонина и норадреналина в центрах терморегуляции гипоталамуса, вызванный сниженным уровнем эстрогена в крови, предположительно вызывает приступы жара [36]. Наряду с глутаматной, ГАМКергической системами в процессы сна также вовлечены инсулиноподобный фактор роста, фактор некроза опухолей- α [37, 38]. В возрасте старше 50 лет каждая 4-я женщина (25%) страдает от бессонницы [39], хотя определить точную достоверность менопаузы как причины нарушения сна достаточно тяжело, поскольку сочетания несколько факторов, таких как патология дыхательной системы, кардиоваскулярная патология, эндокринологи-

ческие нарушения, также вносят свой вклад в развитие расстройств сна [40]. Согласно исследованиям, около 80% женщин в период менопаузы страдают от бессонницы. Наиболее частая жалоба у этих женщин — раннее пробуждение [41].

Лечение нарушения сна. В настоящее время медикаментозное лечение бессонницы включает следующие препараты:

- агонисты бензодиазепиновых рецепторов;
- агонисты мелатониновых рецепторов;
- антидепрессанты;
- несколько атипичных нейролептиков;
- седирующие антигистаминные;
- незарегистрированные как медикаментозные средства (валериана, мелатонин).

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов оказывают модулирующее действие ГАМК в месте связывания бензодиазепа с рецепторным комплексом ГАМК. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов усиливают гиперполяризационный эффект ГАМК. Бензодиазепины относительно быстро абсорбируются, но различаются по периоду полувыведения (колеблясь от 1 до 48 часов), что влияет на продолжительность действия. Представители с коротким временем полувыведения являются менее эффективными в поддержании сна, в то время как представители с большим временем полувыведения могут вызывать явления остаточной седации. Период полувыведения обычно возрастает у людей пожилого возраста. Эффективность снотворного действия бензодиазепинов хорошо доказана как при кратковременном приеме, так и при лечении первичной инсомнии [42, 43]. Все бензодиазепины максимально уменьшают задержку сна, и большинство максимально увеличивает общее время сна.

Хотя существует несколько долгосрочных клинических исследований, благодаря которым также была установлена эффективность бензодиазепинов у пациентов, которые не принимали поддерживающую ночную дозу, при этом развитие привыкания к бензодиазепинам отсутствовало. Два 6-месячных плацебо-контролируемых исследования по ночному применению эсзопиклона у пациентов с первичной бессонницей продемонстрировали персистирующее уменьшение задержки сна, количества ночных пробуждений, увеличения общего времени сна [44]. Наиболее частые побочные эффекты бензодиазепинов — это

сонливость, головокружение, головная боль. Менее распространенные, но более значимые побочные эффекты включают нарушение моторики и когнитивных функций. Падения и связанные с этим травмы, особенно у людей пожилого возраста, часто возникают при приеме психотропных медикаментов. Любой седативный препарат потенциально может увеличивать риск падения, но только одно исследование подтвердило, что антидепрессанты, антиконвульсанты и наркотические вещества выступают предикторами падения [45]. Может происходить нарушение памяти, но оно не является специфическим побочным эффектом. Антероградная амнезия может наблюдаться при приеме седативных препаратов, включая алкоголь и барбитураты [46, 47].

Также используются препараты, которые являются **агонистами мелатониновых рецепторов** первого (MT₁) и второго (MT₂) типа [48], расположенных в супрахиазмальных ядрах, отвечающих за регуляцию сна. Полисомнографические исследования показывают то, что препараты данной группы уменьшают задержку сна у людей с первичной инсомнией [49] с продолжающейся эффективностью до 5 недель [50].

Антидепрессанты используются как препараты запасной терапии, несмотря на недостаточно хорошо изученную безопасность и эффективность их применения в лечении инсомнии. В Украине используется препарат **Мелитор** (агомелатин) [51]. Агомелатин является представителем антидепрессантов нового поколения — мелатонинергических антидепрессантов. Агомелатин — агонист MT₁- и MT₂-мелатониновых рецепторов и антагонист серотониновых 5-HT_{2c}-рецепторов, которые находятся в супрахиазмальном ядре, регулирующем циркадные ритмы. В результате проведенного анализа приема агомелатина (25 мг на ночь) в течение 2 месяцев больными с перенесенным инсультом наблюдалось значительное улучшение общего самочувствия и сна, а также уменьшение частоты и интенсивности головных болей, снижение уровня тревоги и раздражительности [51]. Таким образом, применение данного препарата может иметь место в лечении нарушений сна как у молодых, так и у людей пожилого возраста. Период полувыведения антидепрессантов составляет от 9 до 30 часов, в зависимости от уровня метаболизма.

Нейролептики, в частности атипичные, также не являются препаратами выбора при лечении инсомнии. Их эффект обусловлен потенцированным антагонистическим действием к серотониновым рецепторам. Проводились небольшие исследования по применению данных препаратов как у людей, страдающих первичной инсомнией, так и с коморбидной патологией [54]. Побочные эффекты включают в себя гипотензию, потерю веса, явления остаточной седации.

В качестве **седующих антигистаминных** препаратов применяется **Сонникс**, действующим веществом которого является доксиламина сукцинат. Доксиламина сукцинат является блокатором H₁-гистаминовых рецепторов класса этаноламинов, который обладает седативным и M-холиноблокирующим действием. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяя фазы сна. Было продемонстрировано, что он уменьшает время, необходимое для засыпания, а также улучшает продолжительность и качество сна. Препарат предназначен для перорального приема. Рекомендованная доза составляет 7,5-15 мг (1/2-1 таблетка в сутки). В случае необходимости дозу можно увеличить до 30 мг в сутки (2 таблетки в сутки). Принимать за 15-30 минут до сна.

Мелатонин — эндогенно секретируемый гормон шишковидной железой, сетчаткой, кишечным трактом. Физиологически мелатонин секретируется ночью и угнетается дневным светом. Основная функция мелатонина — синхронизация циркадных ритмов. Физиологический эффект проявляется благодаря воздействию на MT₁-/MT₂-рецепторы. Несколько проведенных исследований показали, что экзогенный мелатонин имеет положительное влияние на продолжительность сна [55]. Вечернее введение мелатонина улучшает характеристики ночного сна при инсомнии [56]. В клинике активно применяется для коррекции сна Вита-мелатонин в дозе от 3 до 6 мг за 30 минут до сна каждый день, желательно в одно и то же время.

Следует отметить, что причинно-следственные отношения в регуляции циркадных ритмов бодрствования и сна в определенной степени остаются «белыми пятнами».

В настоящее время активно изучаются фундаментальные механизмы бодрствования и сна человека на всех уровнях: физиологическом, биохимическом, молекулярно-генетическом.

Список использованной литературы

1. Mahowald M.W., Kader G., Schenck C.H. Clinical categories of sleep disorders // I. Continuum. — 1997. — Vol. 3 (4). — P. 35-36.
2. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрхимия цикла «бодрствование-сон» / В.М. Ковальзон. — 3-е изд. — М., 2014. — С. 5-8.
3. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрхимия цикла «бодрствование-сон» / В.М. Ковальзон. — 3-е изд. — М., 2014. — С. 12.
4. American Psychiatric Association. Sleep Disorders. In Diagnostic and statistical manual of mental disorders: diagnostic criteria for primary insomnia, Fourth Edition, Text Revision. American Psychiatric Association. — Washington, DC, 2000. — P. 597-661.
5. American Academy of Sleep Medicine. The International classification of sleep disorders, revised. American Academy of Sleep Medicine. — Westchester, Ill, 1997.
6. World Health Organisation. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. World Health Organisation. — Geneva: Switzerland, 1992.
7. Mellinger G.D., Balter M.B., Uhlenhuth E.H. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates // Arch. Gen. Psychiatry. — 1985. — Vol. 42 (3). — P. 225-232.
8. Ohayon M. Epidemiological study on insomnia in the general population // Sleep. — 1996. — Vol. 19 (Suppl. 3). — P. S7-S15.
9. Klink M.E. et al. Risk factor associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia // Arch. Intern. Med. — 1992. — Vol. 152 (8). — P. 1634-1637.
10. Ohayon M.M. et al. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people // J. Am. Geriatr. Soc. — 2001. — Vol. 49 (4). — P. 360-366.
11. Foundation N.S. Sleep in America poll (on-line) // Accessed. — 2008. — Vol. 30. — Режим доступа: <http://www.sleepfoundation.org>
12. Van Cauter E.L.R., Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men // JAMA. — 2000. — Vol. 284. — P. 861-868.
13. Backer S.K. Circadian disorders of sleep-wake cycle. In: M.H. Kyger, T. Roth, W.C. Dement (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine, 3rd end. — Philadelphia: Saunders, 2000.
14. Van Someren E.J., Swab D.F. Functional plasticity of the circadian timing system in old age: light exposure // Prog. Brain. Res. — 2002. — Vol. 138. — P. 205-231.
15. Skene D.J., Sparks D.L., Hunsaker J.C., Pevet P., Ravid D., Swaab D.F. Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease // Brain. Res. — 1990. — Vol. 528 (1). — P. 170-174.
16. Zhdanova I.V., Wurtman R.J. Efficacy of melatonin as a sleep-promoting agent // J. Biol. Rhythms. — 1997. — Vol. 12, № 6. — P. 644-650.
17. Lavie P., Luboshitzky R. Melatonin: possible role in human sleep reproduction. Sleep and sleep disorders: from molecule to behavior / Eds. O. Hayaishi, S. Inoue. — Tokyo: Academic Press, 1997. — P. 209-222.
18. Gangwish J.E., Boden-Albala H.S., Buijs R.M., Kreier F., Opler M.G., Pickering T.G., Rundle A.G., Zammit G.K., Malaspina D. Sleep duration associated with mortality in elderly, but not middle-aged, adults in a large US sample // Sleep. — 2008. — Vol. 31 (8). — P. 1087-1096.

19. Spiegel K., Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 1435-1439.
20. Ayas N.T., Al-Delaimy W.K. et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incidence diabetes in women // *Diabetes care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 282-283.
21. Nilsson P.M., Engstom G., Hedblad B., Berglund G. Incidence of diabetes in middle-aged men in related to sleep disturbances // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 2464-2469.
22. Meisinger C., Loewel H. Sleep disturbances as a predictor of diabetes mellitus in men and women from the general population // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 235-241.
23. Kawakami N., Shimizu H. Sleep disturbances and onset of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 282-283.
24. Nofzinger E.A., Germain A., Price J.C. et al. Functional neuroimaging evidence of hyperarousal in insomnia // *Am. J. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 161 (11). — P. 2126-2128.
25. Thomas M., Belenky G., Holcomb H., Mayberg H. et al. Neural basis of alertness and cognitive performances impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity // *J. Sleep Res.* — 2005. — Vol. 9 (4). — P. 335-352.
26. Cricco M., Foley D.J. The impact of insomnia on Cognitive functioning in older adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 201. — Vol. 49. — P. 1185-1189.
27. Кузнецов В.В. ЭЭГ-характеристика различных стадий сна у больных в восстановительном периоде геморрагического инсульта / В.В. Кузнецов, Н.Н. Корженевская // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. — 2013. — № 3 (19). — С. 118-127.
28. Корженевская Н.Н. Электроэнцефалографический профиль различных стадий сна у больных, перенесших геморрагический инсульт / Н.Н. Корженевская // *Психічне здоров'я*. — 2013. — № 2(39). — С. 4-10.
29. Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт / С.П. Маркин // *Русский медицинский журнал*. — 2008. — Т. 16, № 12. — С. 1677-1681.
30. Ouellet M. Sleep Disorders in Rehabilitation Patients / M. Ouellet, S. Beaulieu-Bonneau // In: J.H. Stone, M. Blouin, editors. *International Encyclopedia of Rehabilitation*. — 2012. Режим доступа: <http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/en/article/43>
31. Koehler K.F., Helguero L.A., Haldosen L.-A., Warner M., Gustafsson J.-A. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor β // *Endocr. Rev.* — 2005. — Vol. 26. — P. 465-478.
32. McEwen B., Alves S.E. Estrogen actions in the central nervous system // *Endocr. Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 279-307.
33. Moss R.L., Gu Q., Wong M. Estrogen: nontranscriptional signaling pathway // *Recent. Prog. Horm. Res.* — 1997. — Vol. 52. — P. 33-68.
34. Shneerson J.M. Sleep medicine. A guide to sleep and its disorders, 2nd ed. — Oxford: Blackwell, 2005. — 336 p.
35. Barret-Connor E. Rethinking estrogen and the brain // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1995. — Vol. 46. — P. 90-92.
36. Freedman R.R. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes // *Semin. Reprod. Med.* — 2005. — Vol. 23. — P. 117-125.
37. Nick Butkov. Toefilo Lee-Chiong. Fundamentals of sleep technology. Wolters Kluwer. — 2007. — Vol. 530. — P. 198-202.
38. Dzaja A., Arber S., Hislop J., Kerkhofs M., Kopp C., Pollmacher T., Polo-Kantola P., Skene D.J., Stenuit P., Tobler I., Prokka-eiskanen T. Women's help in health and disease // *J. Psychiatr. Res.* — 2005. — Vol. 39. — P. 55-76.
39. Leger D., Guilleminault C., Dreyfus J.P., Delahaye C., Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12778 adults in France // *J. Sleep Res.* — 2000. — Vol. 9. — P. 35-42.
40. Vaari T., Engblom J., Helenius H., Erkkoka R., Polo-Kantola P. Survey of sleep problems in 3421 women aged 41-55 // *Menopause Int.* — 2008. — Vol. 14. — P. 78-82.
41. Anderson E., Hamburger S., Liu J.H., Rebar R.W. Characteristic of menopausal women seeking assistance // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 156. — P. 428-433.
42. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., Cheng C., King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia // *Canadian Medical Association Journal*. — 2000. — Vol. 162 (2). — P. 225-233.
43. Nowell P.D., Mazumdar S., Buysse D.J. et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy // *JAMA*. — 1997. — Vol. 278. — P. 2170-2177.
44. Krystal A.D., Walsh J.K., Laska E., Caron J., Amato D.A., Wessel T.C., Roth T. Sustained efficacy, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia // *Sleep*. — 2003. — Vol. 26 (7). — P. 793-799.
45. Kelly K.D., Pickett W., Yiannakoulis N., Rowe B.H., Schpflocher D.P., Svenson L., Voaklander D.C. Medication use and falls in community-dwelling older persons // *Age Ageing*. — 2003. — Vol. 32 (5). — P. 503-509.
46. Roth T., Roehrs T.A., Stepanski E.J. et al. Hypnotics and behavior // *Am. J. Med.* — 1990. — Vol. 8. — P. 43S-46S.
47. Greenblatt D., Harmatz J.S., Shapiro L. et al. Sensitivity to triazolam in elderly // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 1691-1698.
48. Kato K., Hirai K., Nishiyama K., Uchikawa O., Fukatsu K., Ohkawa S. et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT₁/MT₂ receptor agonist // *Neuropharmacology*. — 2005. — Vol. 48 (2). — P. 301-310.
49. Erman N., Seiden D., Zammit G., Saintani S., Zheng J. An efficacy, safety and dose response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia // *Sleep Med.* — 2006. — Vol. 7. — P. 17-24.
50. Zammit G., Erman M., Wang-Weigand S., Sainati S., Zhang J., Roth T. Evaluation of the efficacy and safety of remelteon in subjects with chronic insomnia // *J. Clin. Sleep Med.* — 2007. — Vol. 3. — P. 495-504.
51. Borja N.L., Daniel K.L. Ramelteon for the treatment of insomnia // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1540-1555.
52. Кузнецова С.М., Глушко С.Ф. Влияние мелатонинергического антидепрессанта на функциональное состояние мозга у больных постинсультной депрессией // *Международный научно-практический журнал «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа»*. — 2014. — №1. — С. 25-32.
53. Walsh J.K. What medications are used to treat insomnia. Paper presented at Development of Hypnotic Agents, Sleep Research Society. — New York, 2008. — Vol. 3-4.
54. Walsh J.K., Erman M., Erwin C.W., Jamieson A., Mahowald M., Regestein Q. et al. Subjective hypnotic efficacy of trozadone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia // *Hum. Psychopharmacol.* — 1998. — Vol. 13. — P. 191-198.
55. Wiegand M., Landry T., Bruckner T., Pohl C., Zdenko V., Jahn T. Quetiapine in primary insomnia: a pilot study // *Psychopharmacology*. — 2008. — Vol. 196. — P. 337-338.
56. Hughes R.J., Badia P. Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in human // *Sleep*. — 1997. — Vol. 20. — P. 124-131.
57. Zhdanova I.V., Friedman I. Melatonin for treatment of sleep and mood disorders. Natural medications for psychiatric disorders: considering the alternatives. Eds. D. Mischoulon, I. Rosenbann. — Zippincot: Williams Wilkins, 2002. — P. 147-174.

Надійшла до редакції 25.03.2019 року