

# Перименопаузальный период и нарушения настроения

**Н.В. Пизова<sup>1</sup>**, ORCID: 0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

**Н.А. Пизов<sup>1</sup>**, ORCID: 0000-0002-3009-3020, pizov.n.a@gmail.com

**А.В. Пизов<sup>2</sup>**, ORCID: 0000-0002-0522-675X, avpizov@yandex.ru

<sup>1</sup> Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

<sup>2</sup> Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республикаанская, д. 108/1

## Резюме

Статья посвящена возможностям коррекции психоневрологических нарушений в перименопаузе – состоянии, связанном с прекращением у женщины менструации и снижением уровня стероидных гормонов яичников (эстрогена и прогестерона) из-за потери фолликулярной массы яичников. Известно, что биологические и эндокринные изменения в этот период часто сопровождаются вегетативными симптомами.

В перименопаузе женщины могут испытывать такие симптомы, как приливы и ночная потливость, бессонница, сухость влагалища, расстройства настроения и т. д. Хотя большинство симптомов не опасны для жизни, они могут оказывать негативное влияние на качество жизни, физическое и психическое здоровье женщин в перименопаузе.

В период менопаузы женщины подвержены более высокому риску развития депрессии, стресса, беспокойства и эмоционального расстройства. Кроме того, во время перименопаузы у женщин наблюдаются не только депрессивные симптомы, но и когнитивные нарушения, которые могут быть связаны с изменениями гормонального фона.

Лекарственные препараты, которые применяются в терапии нарушений настроения, воздействуют на различные нейротрансмиттеры, в частности на серотонин, норадреналин, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК).

Одним из препаратов из группы производных бензодиазепина является тофизопам, впервые разработанный в Венгрии и продаваемый в ряде европейских стран под названием Грандаксин. Препарат показан для лечения невротических и соматических расстройств, связанных с напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, отсутствием энергии и мотивации, апатии, утомляемости, подавленного настроения и алкогольного абстинентного синдрома, в т. ч. в период перименопаузы. Тофизопам обладает хорошей анксиолитической активностью, не оказывая заметных седативных, противосудорожных, амнестических или миорелаксантных эффектов.

**Ключевые слова:** перименопауза, психоневрологические нарушения, нарушения настроения, депрессия, стресс, гормональный фон, тофизопам

**Для цитирования:** Пизова Н.В., Пизов Н.А., Пизов А.В. Перименопаузальный период и нарушения настроения.

*Медицинский совет.* 2021;(4):230–239. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-230-239.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Perimenopausal period and mood disorders

**Natalia V. Pizova<sup>1</sup>**, ORCID: 0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

**Nikolai A. Pizov<sup>1</sup>**, ORCID: 0000-0002-3009-3020, pizov.n.a@gmail.com

**Aleksandr V. Pizov<sup>2</sup>**, ORCID: 0000-0002-0522-675X, avpizov@yandex.ru

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionsnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

<sup>2</sup> Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Republikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

## Abstract

The article is devoted to the possibilities of correction of neuropsychiatric disorders in perimenopause, a condition associated with the cessation of menstruation in a woman and a decrease in the level of ovarian steroid hormones (estrogen and progesterone) due to the loss of the ovarian follicular mass. It is known that biological and endocrine changes during this period are often accompanied by autonomic symptoms.

In perimenopause, women may experience symptoms such as hot flashes and night sweats, insomnia, vaginal dryness, mood disorders, etc. Although most symptoms are not life-threatening, they can have a negative impact on the quality of life, physical and mental health of perimenopausal women.

During menopause, women are at higher risk of developing depression, stress, anxiety and emotional disorders. In addition, during perimenopause, women experience not only depressive symptoms but also cognitive impairment, which may be related to changes in hormonal background.

Drugs that are used in the treatment of mood disorders affect different neurotransmitters, in particular serotonin, norepinephrine and gamma-aminobutyric acid (GABA).

One of the benzodiazepine derivatives is Tofisopam, first developed in Hungary and marketed in a number of European countries under the name Grandaxin. It is indicated for the treatment of neurotic and somatic disorders associated with tension, anxiety, autonomic disorders, lack of energy and motivation, apathy, fatigue, depressed mood and alcohol withdrawal syndrome, including during perimenopause. Tofisopam has good anxiolytic activity with no observable sedative, anticonvulsant, amnestic or muscle relaxant effects.

**Keywords:** perimenopause, neuropsychiatric disorders, mood disorders, depression, stress, hormonal background, tofisopam

**For citation:** Pizova N.V., Pizov N.A., Pizov A.V. Perimenopausal period and mood disorders. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2021;(4):230–239. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-230-239.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Перименопаузальный период относится к переходному этапу до и после менопаузы, во время которого у женщин происходят биологические и эндокринные изменения [1]. Согласно исследованию, проведенному в январе 2002 г., примерно 36 млн женщин в США находятся в постменопаузальной фазе жизни. К 2020 г. размер этой группы оценивается в 45,9 млн. Естественная менопауза в среднем наступает в возрасте 51,4 года (с 40 до 58 лет) [2].

В настоящее время понятие «менопауза» заменено более точным термином «перименопауза». Перименопауза включает три стадии: пременопауза (регулярные менструальные циклы с  $\geq 12$  менструациями в течение последних 12 мес.), переходный период в менопаузе (несколько менструаций, но  $< 12$  в течение последних 12 мес.) и ранняя постменопауза (отсутствие менструаций в течение последних 12 мес.) [3–5]. Перименопауза – это естественное физиологическое событие, которое происходит у женщин и определяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как постоянное прекращение менструации и снижение уровня стероидных гормонов яичников (эстрогена и прогестерона) из-за потери фолликулярной массы яичников. Последний менструальный период ретроспективно оценивается после аменореи 12 мес. подряд при отсутствии других патологических или физиологических причин [6, 7]. В перименопаузе женщины могут испытывать такие симптомы, как приливы и ночная потливость, бессонница, сухость влагалища, расстройства настроения и т. д. [8–11]. Хотя большинство симптомов не опасны для жизни, они могут оказывать негативное влияние на качество жизни, физическое и психическое здоровье женщин в перименопаузе [12].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ НАСТРОЕНИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Для большинства женщин менопауза – важное событие в жизни, влияющее на их психическое здоровье [13]. При увеличении продолжительности жизни число женщин в постменопаузе во всем мире по оценкам достигнет 1,1 млрд к 2025 г. [14]. Многие симптомы связаны с менопаузой, что существенно влияет на качество жизни [15].

По данным одного популяционного исследования среди 386 австралийских женщин, 86% хотя бы раз консультировались с врачом для обсуждения симптомов менопаузы [16]. Исследования показывают, что психологические симптомы, включая тревогу и расстройства настроения, могут быть более распространены среди женщин вperi- и постменопаузальный периоды [17, 18]. Снижение уровня эстрогена влияет на вегетативную нервную систему, что может напрямую вызывать симптомы менопаузы, такие как приливы, бессонница, изменения настроения, утомляемость и головная боль [19]. Вазомоторные симптомы встречаются у большинства женщин в перименопаузе, хотя их тяжесть, частота и продолжительность сильно различаются. Приливы отмечают до 85% женщин в период менопаузы [20]. Примерно 25% женщин продолжают испытывать приливы в течение 5 и более лет после менопаузы. Метаанализ 35 445 женщин, взятых из 10 различных исследований, подтвердил 4-летнюю продолжительность приливов, причем наиболее неприятные симптомы начинались примерно за 1 год до последней менструации и уменьшались после этого [21]. Женщины сообщают о большем количестве проблем со сном, когда они вступают в менопаузальный переход [22, 23].

В период менопаузы женщины подвержены более высокому риску развития депрессии, стресса, беспокойства и эмоционального расстройства [24]. Есть много факторов, которые могут оказывать значительное влияние на уровень настроения. В частности, к ним относятся демографические, психосоциальные характеристики, такие как безработица, низкий уровень образования, курение, хронические заболевания, тревожные состояния, послеродовые депрессивные симптомы в анамнезе, стрессовые жизненные события, смерть партнера, уровень самооценки и др. Имеются данные о том, что возраст и индекс массы тела связаны с выраженной симптомами перименопаузы, которые, в свою очередь, могут влиять на настроение женщины [25].

Рассматривая причины изменения настроения во время перименопаузального периода, следует учитывать роль эстрогенов, даже если связь еще полностью не изучена [26]. Эстрадиол регулирует синтез, метаболизм и рецепторную активность классических нейромедиаторов, участвующих в депрессии (серотонина, дофамина и норадреналина) [27]. Исследователи продемон-

стрировали наличие широкого распределения рецепторов эстрогена в головном мозге. Активность эстрогена, обнаруженная в областях, которые, как известно, участвуют в регулировании настроения и когнитивных функций (например, префронтальная кора, гиппокамп), является свидетельством концепции опосредующих эффектов этого гормона на настроение [28].

Зарубежные исследования показали, что после того как женщины вступают в перименопаузальный период, значительно повышается риск тревоги и депрессии, а психологический дистресс и эмоциональные расстройства существенно влияют на физическое здоровье и качество жизни женщин в перименопаузе [1]. В Китае исследование с участием 1 062 женщин в возрасте от 40 до 60 лет показало, что распространенность перименопаузального синдрома, депрессии и тревоги составляла 10,92, 25,99 и 12,62% соответственно [29]. По результатам другого исследования, также проведенного в Китае, было выявлено, что 21,1% женщин испытывали чувство депрессии и 29,7% – чувство тревоги [30]. Распространенность депрессивных симптомов в период перименопаузы среди женщин среднего возраста варьируется в зависимости от страны: 24% в Китае (Пекин), 25% в Турции, от 31 до 38,7% на Тайване, 40% в Испании, 50% в США (Филадельфия) и 52% в Мексике [11, 31–33]. Такая разница в распространенности депрессивных симптомов в перименопаузальный период связана, вероятно, с использованием разных опросников и разных диагностических критериев.

Депрессия – частая и серьезная жалоба некоторых женщин среднего возраста [34]. Основным методом диагностики депрессии до сих пор остается клинический (психопатологический). В МКБ-10 для постановки диагноза «депрессия» необходимо наличие ряда симптомов, продолжительность которых должна быть не меньше 2 нед.: не менее двух основных и не менее трех дополнительных (табл. 1) [35].

**Таблица 1.** Основные и дополнительные симптомы депрессии

**Table 1.** Main and additional symptoms of depression

Основные симптомы	Дополнительные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> <li>Подавленное настроение, не зависящее от обстоятельств.</li> <li>Ангедония (утрата интересов, утрата стремления к удовольствию).</li> <li>Упадок сил, высокая утомляемость.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пессимизм.</li> <li>Чувство вины, бесполезности, тревоги и (или) страха.</li> <li>Занизенная самооценка.</li> <li>Неспособность концентрироваться и принимать решения.</li> <li>Мысли о смерти и (или) самоубийстве.</li> <li>Нестабильный аппетит, отмеченные снижение или прибавление в весе.</li> <li>Нарушенный сон, присутствие бессонницы или пересыпания.</li> </ul>

Несмотря на то что депрессия чаще возникает у молодых людей, с пиком наступления в четвертом десятилетии жизни, есть свидетельства того, что перименопауза представляет собой еще один период уязвимости для женщин. Несколько крупных проспективных когортных исследований показали повышенный риск депрессивного настроения

во время перехода к менопаузе и примерно трехкратный риск развития большого депрессивного эпизода во время перименопаузы по сравнению с пременопаузой [18, 36–38].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у женщин в перименопаузе более вероятно развитие депрессивных расстройств даже без предшествующего анамнеза [36]. Кроме того, у женщин с положительным анамнезом гораздо выше вероятность рецидива, и данные также свидетельствуют о том, что существует корреляция между вазомоторными симптомами и депрессивными расстройствами [39]. Систематический обзор 33 соответствующих исследований показал, что существует положительная связь между вазомоторными и депрессивными симптомами во время перименопаузы [40]. Подобные результаты были продемонстрированы в других исследованиях [41], показавших, что вазомоторные симптомы сильнее влияют на симптомы депрессии во время переходной фазы менопаузы, чем во время постменопаузальной или пременопаузальной фазы. Об этом также сообщил недавний метаанализ [42]. По данным исследования в Бостоне 1 358 женщин в возрасте 45–70 лет, тяжелые вазомоторные симптомы усиливали депрессивные симптомы [43]. К другим факторам риска относят неблагоприятные жизненные события, негативное отношение к менопаузе, образ жизни, качество отношений между партнерами и хирургическую менопаузу [44]. Доказано, что курение связано с депрессивным настроением во время менопаузального перехода [45].

В некоторых исследованиях изучалась связь между депрессией и гистерэктомией с овариэктомией или без нее, и были получены противоречивые результаты [46–49]. Австралийское исследование женского здоровья, в котором приняли участие 5 336 женщин, выявило повышенный риск депрессивных симптомов, при этом такой риск был на 20% выше у женщин с гистерэктомией и сохранными яичниками и на 44% выше у женщин с гистерэктомией без сохранения яичников по сравнению с контрольной группой – женщин без гистерэктомии [50].

Женщины в перименопаузальном и постменопаузальном периодах подвержены повышенному риску не только депрессии, но и тревоги [51]. Однако тревога менее изучена, несмотря на то что она широко распространена среди женщин среднего возраста [51]. В недавнем исследовании выявлено наличие сильной взаимосвязи между перименопаузальным синдромом и тревогой [29]. Сходные данные представлены M. Terauchi et al. [52].

Диагностика патологической тревоги основана на диагностических критериях тревожных расстройств, изложенных в МКБ-10. Согласно современным классификациям психических расстройств, тревожные расстройства распределены в восемь дискретных категорий: паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, агорафобия с паническим расстройством, обсессивно-компульсивное расстройство, социальная фобия, специфические фобии, посттравматическое стрессорное расстройство, острое стрессорное расстройство. Среди хронических форм тревоги паническое расстройство и генерализованное тревожное расстройство наиболее часто диагностируются врачами общей практики.

Любое из перечисленных тревожных расстройств может протекать в субклинической форме [53].

Условно выделяют психологические симптомы тревоги и разнообразные физические (соматические) симптомы, большинство из которых связаны с активацией вегетативной нервной системы (табл. 2) [53].

**Таблица 2.** Симптомы тревоги  
**Table 2.** Symptoms of anxiety

Психические симптомы	Соматические симптомы
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Страх и мрачные предчувствия.</li> <li>• Внутреннее напряжение.</li> <li>• Раздражительность.</li> <li>• Нарушение концентрации.</li> <li>• Повышение стартл-ответа.</li> <li>• Повышенная сенситивность к соматическим ощущениям.</li> <li>• Нарушение сна.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мышечное напряжение.</li> <li>• Тремор.</li> <li>• Потливость.</li> <li>• Сердцебиение.</li> <li>• Стеснение в груди и дискомфорт.</li> <li>• Дыхательный дистресс.</li> <li>• Сухость во рту.</li> <li>• Трудности глотания.</li> <li>• Диарея.</li> <li>• Учащенное мочеиспускание.</li> <li>• Снижение сексуального интереса.</li> <li>• Головокружение.</li> <li>• Онемение и/или парестезии в конечностях, носогубном треугольнике.</li> <li>• Слабость.</li> </ul>

В перименопаузальный период тревожные синдромы или их высокий уровень, которые не соответствуют диагностическим критериям тревожного расстройства, тем не менее могут быть клинически значимыми и снижать качество жизни женщин [12, 54, 55]. Показано, что уровень самооценки напрямую связан с тревогой [56].

Кроме того, во время перименопаузы у женщин наблюдаются не только депрессивные симптомы, но и когнитивные нарушения, которые могут быть связаны с изменениями гормонального фона. В одном исследовании 205 женщин в менопаузе 72% сообщали о некотором субъективном ухудшении памяти [57]. В исследовании SWAN сообщалось о нарушении когнитивных функций во время менопаузального перехода с последующим улучшением до предменопаузального уровня в постменопаузальном периоде [58]. Однако в другом исследовании было отмечено, что снижение когнитивных функций началось во время менопаузального перехода, продолжалось до 60 лет, а затем ухудшилось в последующие годы [59].

Постановка диагноза и первичная оценка того или иного нарушения настроения (депрессивного или тревожного синдрома) у женщин в перименопаузу должны включать сбор анамнеза и оценку психического статуса пациента с использованием рейтинговых шкал (например, шкалы Гамильтонта для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression)).

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ НАСТРОЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

До начала терапии пациенток в период перименопаузы с симптомами нарушения настроения следует соста-

вить индивидуальный план лечения, учитывающий преемственность различных этапов терапии, эффективность и переносимость предшествующей терапии, клинические особенности состояния (например, наличие психовегетативного синдрома, тревоги, нарушений сна или атипичных симптомов), тяжесть болезни. В лечении тревожных и депрессивных расстройств эффективны фармако- и психотерапия [61]. Желательно провести беседу с пациенткой по поводу ее заболевания с разъяснением причины и прогноза заболевания, рассказать о современных методах лечения этих расстройств. Необходимо проинформировать пациенток о лекарственных средствах, эффективных в лечении имеющихся симптомов нарушения настроения, о сроках наступления терапевтического эффекта, возможных побочных эффектах, противопоказаниях, возможных ограничениях в образе жизни во время приема препаратов.

В настоящее время появляется все больше свидетельств эффективности гормональной терапии в облегчении симптомов менопаузы и других возрастных состояний [62, 63]. Однако использование заместительной гормональной терапии следует проводить с осторожностью, поскольку ее проведение связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и рака груди [64].

Лекарственные препараты, которые применяются в терапии нарушений настроения, действуют на различные нейротрансмиттеры, в частности на серотонин, норадреналин, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Спектр препаратов для лечения различных нарушений настроения чрезвычайно широк: транквилизаторы (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые), седативные растительные сборы, антидепрессанты, малые нейролептики.

Одним из препаратов из группы производных бензодиазепина (атипичное производное бензодиазепина) является тофизопам<sup>1</sup>. Тофизопам – это препарат, впервые разработанный в Венгрии и разрешенный в некоторых европейских странах, продаваемый под названием Грандаксин, принимается перорально для лечения невротических и соматических расстройств, связанных с напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, отсутствием энергии и мотивации, апатии, утомляемости, подавленного настроения и алкогольного абстинентного синдрома [65, 66]. Тофизопам обладает хорошей анксиолитической активностью, при этом не оказывает заметных седативных, противосудорожных, амнестических или миорелаксантных эффектов у людей [67, 68]. Более того, при некоторых обстоятельствах тофизопам может также проявлять стимулирующие свойства [69, 70]. Кроме этого, он, в отличие от других бензодиазепинов, не ухудшает психомоторную и интеллектуальную работоспособность, не обладает седативным, снотворным, миорелаксирующими и противосудорожным действиями, а также обладает мощной способностью облегчить вегетативные симптомы, сопровождающие тревожные расстройства [70–74]. Тофизопам быстро всасывается из кишечного тракта,

<sup>1</sup> Грандаксин – инструкция по применению. Официальная инструкция, зарегистрированная Минздравом РФ. Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/grandaksin\\_940/](https://medi.ru/instrukciya/grandaksin_940/).

пиковые концентрации в плазме крови у человека достигаются в течение 1–1,5 ч [75].

Учитывая широкий спектр показания, Грандаксин с успехом используется для лечения различных категорий пациентов. Так, С.П. Маркин и др. показали, что после 28-дневного лечения Грандаксином у пациентов с психовегетативным синдромом отмечались положительная динамика субъективного самочувствия, снижение как реактивной, так и личностной тревожности, снижение вегетативных проявлений, уровня депрессии, нормализация сна, повышение качества жизни [76].

Препарат успешно применяется в гинекологической практике для коррекции психовегетативных проявлений предменструального синдрома [77–79], пре- и постменопаузы [80, 81], для лечения начальных проявлений артериальной гипертензии в предклиматическом и перименопаузальном периоде [80, 81]. При менопаузальных расстройствах препарат применяется как в качестве монотерапии, так и в сочетании с гормональными и негормональными препаратами [82]. При этом режим дозирования и длительность курса устанавливаются индивидуально с учетом состояния пациента, клинической формы заболевания и индивидуальной чувствительности к препарату. При длительном применении тофизопам не вызывает развитие физической или психической зависимости. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по длительности терапии тревожных синдромов. Однако большинством исследований доказана польза длительных курсов терапии. Считается, что после редукции всех симптомов тревоги должно пройти не менее 4 нед. лекарственной ремиссии, и только затем можно попытаться провести отмену препарата. Необходимо учитывать, что такие остаточные симптомы, как наличие проявлений вегетативной дисфункции, указывает на неполную ремиссию, и это нужно рассматривать как один из показателей для продления терапии. Слишком ранняя отмена лекарства может привести к обострению заболевания.

Сильная связь между тревогой и приливами может частично объяснять, почему селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые показаны для лечения тревожных расстройств, продемонстрировали определенную эффективность в отношении приливов [83–87]. Также эти препараты считаются возможной альтернативой гормональной терапии [20]. Ряд исследований отметили эффективность габапентина как лекарственного средства, которое уменьшает не только выраженност приливов, но и симптомы тревоги [88–90], хотя необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих предварительных выводов.

Учитывая тесную связь между приливами и соматической тревогой, которая отражает характерное когнитивное состояние, эффективным методом лечения может быть когнитивно-поведенческая терапия, хотя необходимы дополнительные исследования [91]. Также выявлено, что физические упражнения могут приводить к снижению тревожности и уменьшению панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства, но необходимы хорошо спланированные испытания, чтобы подтвердить эффективность этого направления немедикаментозной терапии [92, 93].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия. Расстройства психического здоровья могут иметь разрушительные последствия для женщин по мере приближения к менопаузе. С возрастом распространность перименопаузального синдрома, особенно с легкими симптомами, постепенно увеличивается из-за гормональной недостаточности. Хотя большинство женщин без труда проходят перименопаузу, некоторые в это время испытывают различные расстройства настроения. Многие факторы связаны с перименопаузальным синдромом, депрессией, тревогой, нарушением настроения. Большинство женщин с перименопаузальными нарушениями настроения поддаются лечению. Важно понимать особые симптомы перименопаузальных расстройств настроения. Клиницисты должны предоставить этим женщинам индивидуальный подход по их ведению. Неуместно считать или предполагать, что когда гормональные колебания утихнут, улучшатся тревожные и депрессивные расстройства. Процесс менопаузы может длиться много лет, в течение которых качество жизни пациентки и ее семьи может неправильно ухудшиться. Поэтому следует принимать соответствующие меры для снижения распространенности перименопаузального синдрома и расстройств настроения в повседневной жизни. Знаниями о перименопаузе также должны быть информированы женщины в сообществе, чтобы они имели о ней правильное представление. В отношении некоторых факторов риска женщины должны проявлять инициативу (например, установление гармоничных отношений, позитивное отношение, формирование хороших жизненных привычек, заместительная гормональная терапия), чтобы предотвратить или уменьшить возникновение перименопаузального синдрома и расстройств настроения.



Поступила / Received 25.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021

Принята в печать / Accepted 15.03.2021

**Список литературы**

1. Xiao C., Mou C., Zhou X. Effect of Mindfulness Meditation Training on Anxiety, Depression and Sleep Quality in Perimenopausal Women. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2019;39(8):998–1002. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.08.19.
2. Lobo R.A. Menopause and Sexuality: Is There a Role for Androgen Therapy? *Menopause Management for the Millennium*. Available at: [https://www.medscape.org/viewarticle/413064\\_25](https://www.medscape.org/viewarticle/413064_25).
3. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–1168. doi: 10.1210/jc.2011-3562.
4. Soules M.R., Sherman S., Parrott E., Rebar R., Santoro N., Utian W., Woods N. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001;76(5):874–878. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02909-0.
5. Liu M., Wang Y., Li X., Liu P., Yao C., Ding Y. et al. A Health Survey of Beijing Middle-Aged Registered Nurses during Menopause. *Maturitas*. 2013;74(1):84–88. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.10.006.
6. Jaspers L., Daan N.M., van Dijk G.M., Gazibara T., Muko T., Wen K.X. et al. Health in Middle-Aged and Elderly Women: A Conceptual Framework for Healthy Menopause. *Maturitas*. 2015;81(1):93–98. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.010.
7. Hulka B.S., Meirik O. Research on the Menopause. *Maturitas*. 1996;23(2):109–112. doi: 10.1016/0378-5122(95)00967-1.
8. Yim G., Ahn Y., Chang Y., Ryu S., Lim J.Y., Kang D. et al. Prevalence and Severity of Menopause Symptoms and Associated Factors Across Menopause Status in Korean Women. *Menopause*. 2015;22(10):1108–1116. doi: 10.1097/GME.0000000000000438.
9. Moilanen J., Aalto A.M., Hemminki E., Aro A.R., Raitanen J., Luoto R. Prevalence of Menopause Symptoms and Their Association with Lifestyle among Finnish Middle-Aged Women. *Maturitas*. 2010;67(4):368–374. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.08.007.
10. El Shafie K., Al Farsi Y., Al Zadjali N., Al Adawi S., Al Busaidi Z., Al Shafaei M. Menopausal Symptoms among Healthy, Middle-Aged Omani Women as Assessed with the Menopause Rating Scale. *Menopause*. 2011;18(10):1113–1119. doi: 10.1097/gme.0b013e31821b82ee.
11. Pérez J.A., García F.C., Palacios S., Pérez M. Epidemiology of Risk Factors and Symptoms Associated with Menopause in Spanish Women. *Maturitas*. 2009;62(1):30–36. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.10.003.
12. 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;20(1):22–27. doi: 10.1097/gme.0b013e31825a2a91.
13. Kim Y., Austin S.B., Subramanian S.V., Kawachi I. Body Weight Perception, Disordered Weight Control Behaviors, and Depressive Symptoms among Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2014. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198841. doi: 10.1371/journal.pone.0198841.
14. Al-Safi Z.A., Santoro N. Menopausal Hormone Therapy and Menopausal Symptoms. *Fertil Steril*. 2014;101(4):905–915. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.032.
15. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R., Simoncini T. Symptoms of Menopause – Global Prevalence, Physiology and Implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199–215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180.
16. Guthrie J.R., Dennerstein L., Taffe J.R., Donnelly V. Health Care-Seeking for Menopausal Problems. *Climacteric*. 2003;6(2):112–117. doi: 10.1080/cmt.6.2.112.117.
17. Llaneza P., García-Portilla M.P., Llaneza-Suárez D., Arnett B., Pérez-López F.R. Depressive Disorders and the Menopause Transition. *Maturitas*. 2012;71(2):120–130. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.11.017.
18. Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F., Otto M.W., Harlow B.L. Risk for New Onset of Depression during the Menopausal Transition: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):385–390. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.385.
19. Melby M.K., Lock M., Kaufert P. Culture and Symptom Reporting at Menopause. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):495–512. doi: 10.1093/humupd/dmi018.
20. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202–216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
21. Politi M.C., Schleinitz M.D., Col N.F. Revisiting the Duration of Vasomotor Symptoms of Menopause: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
22. Zheng H., Harlow S.D., Kravitz H.M., Bromberger J., Buysse D.J., Matthews K.A. et al. Actigraphy-Defined Measures of Sleep and Movement across the Menstrual Cycle in Midlife Menstruating Women: Study of Women's Health Across the Nation Sleep Study. *Menopause*. 2015;22(1):66–74. doi: 10.1097/GME.0000000000000249.
23. Kravitz H.M., Zhao X., Bromberger J.T., Gold E.B., Hall M.H., Matthews K.A., Sowers M.R. Sleep Disturbance during the Menopausal Transition in a Multi-Ethnic Community Sample of Women. *Sleep*. 2008;31(7):979–990. doi: 10.5665/sleep/31.7.979.
24. Guérin E., Goldfield G., Prud'homme D. Trajectories of Mood and Stress and Relationships with Protective Factors during the Transition to Menopause: Results using Latent Class Growth Modeling in a Canadian Cohort. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(6):733–745. doi: 10.1007/s00737-017-0755-4.
25. Gold E.B., Sternfeld B., Kelsey J.L., Brown C., Mouton C., Reame N. et al. Relation of Demographic and Lifestyle Factors to Symptoms in a Multi-Racial/Ethnic Population of Women 40–55 Years of Age. *Am J Epidemiol*. 2000;152(5):463–473. doi: 10.1093/aje/152.5.463.
26. Schmidt P.J., Ben Dor R., Martinez P.E., Guerrieri G.M., Harsh V.L., Thompson K. et al. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):714–726. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0111.
27. Rubinow D.R., Johnson S.L., Schmidt P.J., Girdler S., Gaynes B. Efficacy of Estradiol in Perimenopausal Depression: So Much Promise and So Few Answers. *Depress Anxiety*. 2015;32(8):539–549. doi: 10.1002/da.22391.
28. Soares C.N. Depression and Menopause: An Update on Current Knowledge and Clinical Management for this Critical Window. *Med Clin North Am*. 2019;103(4):651–667. doi: 10.1016/j.mcna.2019.03.001.
29. Li R.X., Ma M., Xiao X.R., Xu Y., Chen X.Y., Li B. Perimenopausal Syndrome and Mood Disorders in Perimenopause: Prevalence, Severity, Relationships, and Risk Factors. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4466. doi: 10.1097/MD.0000000000004466.
30. Yang D., Haines C.J., Pan P., Zhang Q., Sun Y., Hong S. et al. Menopausal Symptoms in Mid-Life Women in Southern China. *Climacteric*. 2008;11(4):329–336. doi: 10.1080/13697130802239075.
31. Wang H.L., Booth-LaForce C., Tang S.M., Wu W.R., Chen C.H. Depressive Symptoms in Taiwanese Women during the Peri- and Post-Menopause Years: Associations with Demographic, Health, and Psychosocial Characteristics. *Maturitas*. 2013;75(4):355–360. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.021.
32. Unsal A., Tozun M., Ayranç U. Prevalence of Depression among Postmenopausal Women and Related Characteristics. *Climacteric*. 2011;14(2):244–251. doi: 10.3109/13697137.2010.510912.
33. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. Temporal Associations of Hot Flashes and Depression in the Transition to Menopause. *Menopause*. 2009;16(4):728–734. doi: 10.1097/gme.0b013e3181967e16.
34. Bromberger J.T., Kravitz H.M., Chang Y.F., Cyranowski J.M., Brown C., Matthews K.A. Major Depression during and after the Menopausal Transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med*. 2011;41(9):1879–1888. doi: 10.1017/S003329171100016X.
35. Пизова Н.В., Пизов А.В. Панические и депрессивные расстройства в клинической практике. *Поликлиника*. 2020;(6):16–19. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20206/16-19.pdf>.
36. Bromberger J.T., Matthews K.A., Schott L.L., Brockwell S., Avis N.E., Kravitz H.M. et al. Depressive Symptoms during the Menopausal Transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord*. 2007;103(1–3):267–272. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.034.
37. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Nelson D.B. Associations of Hormones and Menopausal Status with Depressed Mood in Women with No History of Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):375–382. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.375.
38. Schmidt P.J., Haq N., Rubinow D.R. A Longitudinal Evaluation of the Relationship between Reproductive Status and Mood in Perimenopausal Women. *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2238–2244. doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2238.
39. Soares C.N. Mood Disorders in Midlife Women: Understanding the Critical Window and Its Clinical Implications. *Menopause*. 2014;21(2):198–206. doi: 10.1097/GME.0000000000000193.
40. Worsley R., Bell R., Kulkarni J., Davis S.R. The Association between Vasomotor Symptoms and Depression during Perimenopause: A Systematic Review. *Maturitas*. 2014;77(2):111–117. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.007.
41. Natari R.B., Clavarino A.M., McGuire T.M., Dingle K.D., Hollingsworth S.A. The Bidirectional Relationship between Vasomotor Symptoms and Depression across the Menopausal Transition: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Menopause*. 2018;25(1):109–120. doi: 10.1097/GME.0000000000000949.
42. De Kruif M., Spijker A.T., Molendijk M.L. Depression during the Perimenopause: A Meta-Analysis. *J Affect Disord*. 2016;206:174–180. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.040.
43. Reed S.D., Ludman E.J., Newton K.M., Grothaus L.C., LaCroix A.Z., Nekhlyudov L. et al. Depressive Symptoms and Menopausal Burden in the Midlife. *Maturitas*. 2009;62(3):306–310. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.01.002.
44. Vivian-Taylor J., Hickey M. Menopause and Depression: Is There a Link? *Maturitas*. 2014;79(2):142–146. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.014.

45. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497–515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
46. Darwish M., Atlantis E., Mohamed-Taysir T. Psychological Outcomes after Hysterectomy for Benign Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:5–19. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.017.
47. Gibson C.J., Joffe H., Bromberger J.T., Thurston R.C., Lewis T.T., Khalil N., Matthews K.A. Mood Symptoms after Natural Menopause and Hysterectomy with and without Bilateral Oophorectomy among Women in Midlife. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):935–941. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824f9c14.
48. Rocca W.A., Grossardt B.R., Geda Y.E., Gostout B.S., Bower J.H., Maraganore D.M. et al. Long-Term Risk of Depressive and Anxiety Symptoms after Early Bilateral Oophorectomy. *Menopause.* 2018;25(11):1275–1285. doi: 10.1097/GME.0000000000001229.
49. Chou P.H., Lin C.H., Cheng C., Chang C.L., Tsai C.J., Tsai C.P. et al. Risk of Depressive Disorders in Women Undergoing Hysterectomy: A Population-Based Follow-Up Study. *J Psychiatr Res.* 2015;68:186–191. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.06.017.
50. Wilson L., Pandeya N., Byles J., Mishra G. Hysterectomy and Incidence of Depressive Symptoms in Midlife Women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(4):381–392. doi: 10.1017/S2045796016001220.
51. Mulhall S., Andel R., Anstey K.J. Variation in Symptoms of Depression and Anxiety in Midlife Women by Menopausal Status. *Maturitas.* 2018;108:7–12. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.005.
52. Terauchi M., Hiramitsu S., Akiyoshi M., Owa Y., Kato K., Obayashi S. et al. Associations among Depression, Anxiety and Somatic Symptoms in Peri- and Postmenopausal Women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5):1007–1013. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02064.x.
53. Воробьева О.В., Русая В.В. Тревожные расстройства в неврологической практике. *Лечящий врач.* 2017;5(5):12. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436718>.
54. Whiteley J., DiBonaventura M.d., Wagner J.S., Alvir J., Shah S. The Impact of Menopausal Symptoms on Quality of Life, Productivity, and Economic Outcomes. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(11):983–990. doi: 10.1089/jwh.2012.3719.
55. Uguz F., Sahingoz M., Gezginc K., Ayhan M.G. Quality of Life in Postmenopausal Women: the Impact of Depressive and Anxiety Disorders. *Int J Psychiatry Med.* 2011;41(3):281–292. doi: 10.2190/PM.41.3.g.
56. Sowislo J.F., Orth U. Does Low Self-Esteem Predict Depression and Anxiety? A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Psychol Bull.* 2013;139(1):213–240. doi: 10.1037/a0028931.
57. Woods N.F., Mitchell E.S., Adams C. Memory Functioning among Midlife Women: Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause.* 2000;7(4):257–265. Available at: [https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2000/07040/Memory\\_Functioning\\_Among\\_Midlife\\_Women\\_8.aspx](https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2000/07040/Memory_Functioning_Among_Midlife_Women_8.aspx).
58. Greendale G.A., Huang M.H., Wight R.G., Seeman T., Luetters C., Avis N.E. et al. Effects of the Menopause Transition and Hormone Use on Cognitive Performance in Midlife Women. *Neurology.* 2009;72(21):1850–1857. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a71193.
59. Zhang L., Ruan X., Cui Y., Gu M., Mueck A.O. Menopausal Symptoms and Associated Social and Environmental Factors in Midlife Chinese Women. *Clin Interv Aging.* 2020;15:2195–2208. doi: 10.2147/CIA.S278976.
60. Ахапкин Р.В., Букреева Н.Д., Вазагаева Т.И., Костюкова Е.Г., Мазо Г.Э., Молосов С.Н. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство (взрослье): клинические рекомендации. М.; 2016. Режим доступа: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/depressivnyj-epizod-rekurrentnoe-depressivnoe-rasstroystvo-vzrostye\\_13916/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/depressivnyj-epizod-rekurrentnoe-depressivnoe-rasstroystvo-vzrostye_13916/).
61. Bandelow B., Lichte T., Rudolf S., Wiltink J., Beutel M.E. The Diagnosis of and Treatment Recommendations for Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(27–28):473–480. doi: 10.3238/arztebl.2014.0473.
62. Zweifel J.E., O'Brien W.H. A Meta-Analysis of the Effect of hormone Replacement Therapy upon Depressed Mood. *Psychoneuroendocrinology.* 1997;22(3):189–212. doi: 10.1016/s0306-4530(96)00034-0.
63. Ghazanfarpour M., Kavian M., Abdolahiyan S., Bonakchi H., Najmabadi Khadijeh M., Naghavi M., Khadivzadeh T. The Relationship between Women's Attitude towards Menopause and Menopausal Symptoms among Postmenopausal Women. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(11):860–865. doi: 10.1031/09153590.2015.1056138.
64. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L. et al. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288(3):321–333. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
65. Bond A., Lader M. A Comparison of the Psychotropic Profiles of Tofisopam and Diazepam. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22(2):137–142. doi: 10.1007/BF00542458.
66. Bernard P., Dufresne-Favetta C., Favetta P., Do Q.T., Hibert F., Zubrzycki S. et al. Application of Drug Repositioning Strategy to TOFISOPAM. *Curr Med Chem.* 2008;15(30):3196–3203. doi: 10.2174/092986708786848488.
67. Petócz L. Pharmacologic Effects of Tofizopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung.* 1993;63(2):79–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100112/>.
68. Srivastava S., Bhatia M.S., Gupta K., Rajdev K. Current Update on Evidence Based Literature of Tofisopam. *Delhi Psychiatry J.* 2014;17(1):154–159. Available at: [https://www.researchgate.net/profile/Kartikeya-Rajdev/publication/323746367\\_Current\\_Update\\_on\\_Evidence\\_Based\\_Literature\\_of\\_Tofisopam/links/5aa9a9b9aca272d39cd5df79/Current-Update-on-Evidence-Based-Literature-of-Tofisopam.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Kartikeya-Rajdev/publication/323746367_Current_Update_on_Evidence_Based_Literature_of_Tofisopam/links/5aa9a9b9aca272d39cd5df79/Current-Update-on-Evidence-Based-Literature-of-Tofisopam.pdf).
69. Pellow S., File S.E. Is Tofisopam an Atypical Anxiolytic? *Neurosci Biobehav Rev.* 1986;10(2):221–227. doi: 10.1016/0149-7634(86)90026-6.
70. Szegő J., Somogyi M., Papp E. Excerpts from the Clinical-Pharmacologic and Clinical Studies of Grandaxin. *Acta Pharm Hung.* 1993;63(2):91–98. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100114/>.
71. Vakhrushev Ia.M., Belova E.V., Efremova I.I. Use of Grandaxine in the Treatment of Patients with Erosive-Ulcerative Stomach and Gastroduodenal Lesions. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2004;(4):21–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15568662/>.
72. Plotnikova E.Iu., Beloborodova E.I. Use of Grandaxin in Hypermotor Dysfunction of the Biliary Ducts in Young People. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2005;(6):65–70, 113–114. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17378391/>.
73. Leventer S.M., Raudibaugh K., Frissora C.L., Kassem N., Keogh J.C., Phillips J., Mangel A.W. Clinical Trial: Dexofisopam in the Treatment of Patients with Diarrhoea-Predominant or Alternating Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):197–206. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03566.x.
74. Manabe N., Rao A.S., Wong B.S., Camilleri M. Emerging Pharmacologic Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenter Rep.* 2010;12(5):408–416. doi: 10.1007/s11894-010-0124-1.
75. Klebovich I., Abermann M. Pharmacokinetics and Metabolism of Tofisopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung.* 1993;63(2):83–90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100113/>.
76. Маркин С.П., Маркина В.А., Артемов А.Н., Чуприна С.Е., Натарова Э.Б., Есин А.А. Применение транквилизатора грандаксина при лечении психовегетативного синдрома. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2008;11(1):84–86. Режим доступа: <https://new.vestnik-surgery.com/index.php/2070-9277/article/download/5319/5317>.
77. Евтушенко И.Д., Зинкевич Я.С., Кущенко И.Г., Белокрылова М.Ф. Эффективность применения грандаксина у пациентов с нервно-психической формой предменструального синдрома. *Проблемы репродукции.* 2004;10(6):76–81. Режим доступа: <https://www.libraryru/item.asp?id=29934747>.
78. Соловьева А.Д., Буячинская А.И. Грандаксин в лечении предменструального синдрома. *Лечение нервных болезней.* 2001;3 (5–2):29–31. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1664/>.
79. Соколова Т.М., Яговкина Н.В. Коррекция вегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме. *Проблемы репродукции.* 2014;6(9):92–94. doi: 10.17116/repro201420692-94.
80. Грибачева И. А., Жукова Н. Г. Вегетокоригирующее и анксиолитическое действие тофизопама в предклиматический периоде. *Врач.* 2010;5(5):52–57. Режим доступа: <https://medi.ru/info/2089/>.
81. Пасечников В. Д., Глухова Т. В., Уманская И. Ю., Септа И. Г. Коррекция психосоматических расстройств в комплексной терапии артериальной гипертонии у женщин в перименопаузальном периоде. *Южно-российский медицинский журнал.* 2002;3(26–32). Режим доступа: <https://medi.ru/info/4435/>.
82. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Тофизопам: возможность негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климатическом синдроме. *Медицинский совет.* 2017;(2):88–91. doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-88-91.
83. Freeman E.W., Guthrie K.A., Caan B., Sternfeld B., Cohen L.S., Joffe H. et al. Efficacy of Escitalopram for Hot Flashes in Healthy Menopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305(3):267–274. doi: 10.1001/jama.2010.2016.
84. Loprinzi C.L., Sloan J.A., Perez E.A., Quella S.K., Stella P.J., Mailliard J.A. et al. Phase III Evaluation of Fluoxetine for Treatment of Hot Flashes. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1578–1583. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1578.
85. Joffe H., Guthrie K.A., LaCroix A.Z., Reed S.D., Ensrud K.E., Manson J.E. et al. Low-Dose Estradiol and the Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor Venlafaxine for Vasomotor Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2014 Jul;174(7):1058–1066. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1891.
86. Guthrie K.A., LaCroix A.Z., Ensrud K.E., Joffe H., Newton K.M., Reed S.D. et al. Pooled Analysis of Six Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions for Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):413–422. doi: 10.1097/AOG.0000000000000927.
87. Orleans R.J., Li L., Kim M.J., Guo J., Sobhan M., Soule L., Joffe H.V. FDA Approval of Paroxetine for Menopausal Hot Flushes. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1777–1779. doi: 10.1056/NEJMmp1402080.
88. Pinkerton J.V., Kagan R., Portman D., Sathyananarayana R., Sweeney M. Phase 3 Randomized Controlled Study of Gastroretentive Gabapentin for the Treatment of Moderate-to-Severe Hot Flashes in Menopause. *Menopause.* 2014;21(6):567–573. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a7c073.
89. Hayes L.P., Carroll D.G., Kelley K.W. Use of Gabapentin for the Management of Natural or Surgical Menopausal Hot Flushes. *Ann Pharmacother.* 2011;45(3):388–394. doi: 10.1345/aph.1P366.

90. Lavigne J.E., Heckler C., Mathews J.L., Palesh O., Kirshner J.J., Lord R. et al. A Randomized, Controlled, Double-Blinded Clinical Trial of Gabapentin 300 versus 900 mg versus Placebo for Anxiety Symptoms in Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2):479–486. doi: 10.1007/s10549-012-2251-x.
91. Smits J.A., Berry A.C., Tart C.D., Powers M.B. The Efficacy of Cognitive-Behavioral Interventions for Reducing Anxiety Sensitivity: A Meta-Analytic Review. *Behav Res Ther.* 2008;46(9):1047–1054. doi: 10.1016/j.brat.2008.06.010.
92. Herring M.P., Lindheimer J.B., O'Connor PJ. The Effects of Exercise Training on Anxiety. *Am J Lifestyle Med.* 2013;8(6):388–403. doi: 10.1177/1559827613508542.
93. Smits J.A., Berry A.C., Rosenfield D., Powers M.B., Behar E., Otto M.W. Reducing Anxiety Sensitivity with Exercise. *Depress Anxiety.* 2008;25(8):689–699. doi: 10.1002/da.20411.

## References

- Xiao C., Mou C., Zhou X. Effect of Mindfulness Meditation Training on Anxiety, Depression and Sleep Quality in Perimenopausal Women. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2019;39(8):998–1002. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.08.19.
- Lobo R.A. Menopause and Sexuality: Is There a Role for Androgen Therapy? *Menopause Management for the Millennium.* Available at: [https://www.medscape.org/viewarticle/413064\\_25](https://www.medscape.org/viewarticle/413064_25).
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
- Soules M.R., Sherman S., Parrott E., Rebar R., Santoro N., Utian W., Woods N. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001;76(5):874–878. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02909-0.
- Liu M., Wang Y., Li X., Liu P., Yao C., Ding Y. et al. A Health Survey of Beijing Middle-Aged Registered Nurses during Menopause. *Maturitas.* 2013;74(1):84–88. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.10.006.
- Jaspers L., Daan N.M., van Dijk G.M., Gazibara T., Mukta T., Wen K.X. et al. Health in Middle-Aged and Elderly Women: A Conceptual Framework for Healthy Menopause. *Maturitas.* 2015;81(1):93–98. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.010.
- Hulka B.S., Meirik O. Research on the Menopause. *Maturitas.* 1996;23(2):109–112. doi: 10.1016/0378-5122(95)00967-1.
- Yim G., Ahn Y., Chang Y., Ryu S., Lim J.Y., Kang D. et al. Prevalence and Severity of Menopause Symptoms and Associated Factors Across Menopause Status in Korean Women. *Menopause.* 2015;22(10):1108–1116. doi: 10.1097/GME.0000000000000438.
- Moilanen J., Aalto A.M., Hemminki E., Aro A.R., Raitanen J., Luoto R. Prevalence of Menopause Symptoms and Their Association with Lifestyle among Finnish Middle-Aged Women. *Maturitas.* 2010;67(4):368–374. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.08.007.
- El Shafie K., Al Farsi Y., Al Zadjali N., Al Adawi S., Al Busaidi Z., Al Shafee M. Menopausal Symptoms among Healthy, Middle-Aged Omani Women as Assessed with the Menopause Rating Scale. *Menopause.* 2011;18(10):1113–1119. doi: 10.1097/gme.0b013e31821b82ee.
- Pérez J.A., García F.C., Palacios S., Pérez M. Epidemiology of Risk Factors and Symptoms Associated with Menopause in Spanish Women. *Maturitas.* 2009;62(1):30–36. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.10.003.
- 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;20(1):22–27. doi: 10.1097/gme.0b013e31825a2a91.
- Kim Y., Austin S.B., Subramanian S.V., Kawachi I. Body Weight Perception, Disordered Weight Control Behaviors, and Depressive Symptoms among Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2014. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198841. doi: 10.1371/journal.pone.0198841.
- Al-Safi Z.A., Santoro N. Menopausal Hormone Therapy and Menopausal Symptoms. *Fertil Steril.* 2014;101(4):905–915. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.032.
- Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R., Simoncini T. Symptoms of Menopause – Global Prevalence, Physiology and Implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):199–215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180.
- Guthrie J.R., Dennerstein L., Taffe J.R., Donnelly V. Health Care-Seeking for Menopausal Problems. *Climacteric.* 2003;6(2):112–117. doi: 10.1080/cmt.6.2.112.117.
- Llaneza P., García-Portilla M.P., Llaneza-Suárez D., Armott B., Pérez-López F.R. Depressive Disorders and the Menopause Transition. *Maturitas.* 2012;71(2):120–130. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.11.017.
- Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F., Otto M.W., Harlow B.L. Risk for New Onset of Depression during the Menopausal Transition: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):385–390. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.385.
- Melby M.K., Lock M., Kaufer P. Culture and Symptom Reporting at Menopause. *Hum Reprod Update.* 2005;11(5):495–512. doi: 10.1093/humupd/dmi018.
- ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202–216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
- Politi M.C., Schleinitz M.D., Col N.F. Revisiting the Duration of Vasomotor Symptoms of Menopause: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
- Zheng H., Harlow S.D., Kravitz H.M., Bromberger J., Bysusse DJ., Matthews K.A. et al. Actigraphy-Defined Measures of Sleep and Movement across the Menstrual Cycle in Midlife Menstruating Women: Study of Women's Health Across the Nation Sleep Study. *Menopause.* 2015;22(1):66–74. doi: 10.1097/GME.00000000000000249.
- Kravitz H.M., Zhao X., Bromberger J.T., Gold E.B., Hall M.H., Matthews K.A., Sowers M.R. Sleep Disturbance during the Menopausal Transition in a Multi-Ethnic Community Sample of Women. *Sleep.* 2008;31(7):979–990. doi: 10.5653/sleep/31.7.979.
- Guérin E., Goldfield G., Prud'homme D. Trajectories of Mood and Stress and Relationships with Protective Factors during the Transition to Menopause: Results using Latent Class Growth Modeling in a Canadian Cohort. *Arch Womens Ment Health.* 2017;20(6):733–745. doi: 10.1007/s00737-017-0755-4.
- Gold E.B., Sternfeld B., Kelsey J.L., Brown C., Mouton C., Reame N. et al. Relation of Demographic and Lifestyle Factors to Symptoms in a Multi-Racial/Ethnic Population of Women 40–55 Years of Age. *Am J Epidemiol.* 2000;152(5):463–473. doi: 10.1093/aje/152.5.463.
- Schmidt P.J., Ben Dor R., Martinez P.E., Guerrieri G.M., Harsh V.L., Thompson K. et al. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(7):714–726. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0111.
- Rubinow D.R., Johnson S.L., Schmidt P.J., Girdler S., Gaynes B. Efficacy of Estradiol in Perimenopausal Depression: So Much Promise and So Few Answers. *Depress Anxiety.* 2015;32(8):539–549. doi: 10.1002/da.22391.
- Soares C.N. Depression and Menopause: An Update on Current Knowledge and Clinical Management for this Critical Window. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):651–667. doi: 10.1016/j.mcna.2019.03.001.
- Li R.X., Ma M., Xiao X.R., Xu Y., Chen X.Y., Li B. Perimenopausal Syndrome and Mood Disorders in Perimenopause: Prevalence, Severity, Relationships, and Risk Factors. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(32):e4466. doi: 10.1097/MD.0000000000004466.
- Yang D., Haines C.J., Pan P., Zhang Q., Sun Y., Hong S. et al. Menopausal Symptoms in Mid-Life Women in Southern China. *Climacteric.* 2008;11(4):329–336. doi: 10.1080/13697130802239075.
- Wang H.L., Booth-LaForce C., Tang S.M., Wu W.R., Chen C.H. Depressive Symptoms in Taiwanese Women during the Peri- and Post-Menopause Years: Associations with Demographic, Health, and Psychosocial Characteristics. *Maturitas.* 2013;75(4):355–360. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.021.
- Unsal A., Tozun M., Ayrancı U. Prevalence of Depression among Postmenopausal Women and Related Characteristics. *Climacteric.* 2011;14(2):244–251. doi: 10.3109/13697137.2010.510912.
- Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. Temporal Associations of Hot Flashes and Depression in the Transition to Menopause. *Menopause.* 2009;16(4):728–734. doi: 10.1097/gme.0b013e3181967e16.
- Bromberger J.T., Kravitz H.M., Chang Y.F., Cyranowski J.M., Brown C., Matthews K.A. Major Depression during and after the Menopausal Transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med.* 2011;41(9):1879–1888. doi: 10.1017/S003329171100016X.
- Pizova N.V., Pizov A.V. Panic and Depressive Disorders in Clinical Practice. *Poliklinika = Polyclinic.* 2020;(6):16–19. (In Russ.) Available at: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20206/16-19.pdf>.
- Bromberger J.T., Matthews K.A., Schott L.L., Brockwell S., Avis N.E., Kravitz H.M. et al. Depressive Symptoms during the Menopausal Transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord.* 2007;103(1–3):267–272. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.034.
- Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Nelson D.B. Associations of Hormones and Menopausal Status with Depressed Mood in Women with No History of Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):375–382. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.375.

38. Schmidt PJ., Haq N., Rubinow D.R. A Longitudinal Evaluation of the Relationship between Reproductive Status and Mood in Perimenopausal Women. *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2238–2244. doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2238.
39. Soares C.N. Mood Disorders in Midlife Women: Understanding the Critical Window and Its Clinical Implications. *Menopause*. 2014;21(2):198–206. doi: 10.1097/GME.00000000000000193.
40. Worsley R., Bell R., Kulkarni J., Davis S.R. The Association between Vasomotor Symptoms and Depression during Perimenopause: A Systematic Review. *Maturitas*. 2014;77(2):111–117. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.007.
41. Natari R.B., Clavarino A.M., McGuire T.M., Dingle K.D., Hollingworth S.A. The Bidirectional Relationship between Vasomotor Symptoms and Depression across the Menopausal Transition: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Menopause*. 2018;25(1):109–120. doi: 10.1097/GME.00000000000000949.
42. De Kruif M., Spijker A.T., Molendijk M.L. Depression during the Perimenopause: A Meta-Analysis. *J Affect Disord*. 2016;206:174–180. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.040.
43. Reed S.D., Ludman E.J., Newton K.M., Grothaus L.C., LaCroix A.Z., Nekhlyudov L. et al. Depressive Symptoms and Menopausal Burden in the Midlife. *Maturitas*. 2009;62(3):306–310. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.01.002.
44. Vivian-Taylor J., Hickey M. Menopause and Depression: Is There a Link? *Maturitas*. 2014;79(2):142–146. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.014.
45. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):497–515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
46. Darwish M., Atlantis E., Mohamed-Taysir T. Psychological Outcomes after Hysterectomy for Benign Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;174:5–19. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.017.
47. Gibson C.J., Joffe H., Bromberger J.T., Thurston R.C., Lewis T.T., Khalil N., Matthews KA. Mood Symptoms after Natural Menopause and Hysterectomy with and without Bilateral Oophorectomy among Women in Midlife. *Obstet Gynecol*. 2012;119(5):935–941. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824f9c14.
48. Rocca W.A., Grossardt B.R., Geda Y.E., Gostout B.S., Bower J.H., Maraganore D.M. et al. Long-Term Risk of Depressive and Anxiety Symptoms after Early Bilateral Oophorectomy. *Menopause*. 2018;25(11):1275–1285. doi: 10.1097/GME.00000000000001229.
49. Chou P.H., Lin C.H., Cheng C., Chang C.L., Tsai C.J., Tsai C.P. et al. Risk of Depressive Disorders in Women Undergoing Hysterectomy: A Population-Based Follow-Up Study. *J Psychiatr Res*. 2015;68:186–191. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.06.017.
50. Wilson L., Pandeya N., Byles J., Mishra G. Hysterectomy and Incidence of Depressive Symptoms in Midlife Women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27(4):381–392. doi: 10.1017/S2045796016001220.
51. Mulhall S., Andel R., Anstey K.J. Variation in Symptoms of Depression and Anxiety in Midlife Women by Menopausal Status. *Maturitas*. 2018;108:7–12. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.005.
52. Terauchi M., Hiramitsu S., Akiyoshi M., Owa Y., Kato K., Obayashi S. et al. Associations among Depression, Anxiety and Somatic Symptoms in Peri- and Postmenopausal Women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(5):1007–1013. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02064.x.
53. Vorobieva O.V., Rusaya V.V. Anxiety Disorders in Neurological Practice. *Lechashchiy Vrach*. 2017;(5):12. (In Russ.) Available at: <https://www.lvvrach.ru/2017/05/15436718>.
54. Whiteley J., DiBonaventura M.d., Wagner J.S., Alvir J., Shah S. The Impact of Menopausal Symptoms on Quality of Life, Productivity, and Economic Outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22(11):983–990. doi: 10.1089/jwh.2012.3719.
55. Uguz F., Sahingoz M., Gezginc K., Ayhan M.G. Quality of Life in Postmenopausal Women: the Impact of Depressive and Anxiety Disorders. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41(3):281–292. doi: 10.2190/PM.41.3.g.
56. Sowislo J.F., Orth U. Does Low Self-Esteem Predict Depression and Anxiety? A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Psychol Bull*. 2013;139(1):213–240. doi: 10.1037/a0028931.
57. Woods N.F., Mitchell E.S., Adams C. Memory Functioning among Midlife Women: Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2000;7(4):257–265. Available at: [https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2000/07040/Memory\\_Functioning\\_Among\\_Midlife\\_Women\\_8.aspx](https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2000/07040/Memory_Functioning_Among_Midlife_Women_8.aspx).
58. Greendale G.A., Huang M.H., Wight R.G., Seeman T., Luetters C., Avis N.E. et al. Effects of the Menopause Transition and Hormone Use on Cognitive Performance in Midlife Women. *Neurology*. 2009;72(21):1850–1857. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a71193.
59. Zhang L., Ruan X., Cui Y., Gu M., Mueck A.O. Menopausal Symptoms and Associated Social and Environmental Factors in Midlife Chinese Women. *Clin Interv Aging*. 2020;15:2195–2208. doi: 10.2147/CIA.S278976.
60. Akhaphkin R.V., Bukreeva N.D., Vazagaeva T.I., Kostyukova E.G., Mazo G.Eh., Mosolov S.N. *Depressive episode, recurrent depressive disorder (adults): clinical guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/depressivnyj-epizod-rekurrentnoe-depressivnoe-rasstrojstvo-vzroslye\\_13916/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/depressivnyj-epizod-rekurrentnoe-depressivnoe-rasstrojstvo-vzroslye_13916/)
61. Bandelow B., Lichte T., Rudolf S., Wiltink J., Beutel M.E. The Diagnosis of and Treatment Recommendations for Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(27–28):473–480. doi: 10.3238/arztebl.2014.0473.
62. Zweifel J.E., O'Brien W.H. A Meta-Analysis of the Effect of hormone Replacement Therapy upon Depressed Mood. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22(3):189–212. doi: 10.1016/s0306-4530(96)00034-0.
63. Ghazanfarpoor M., Kaviani M., Abdolahian S., Bonakchi H., Najmabadi Khadije M., Naghavi M., Khadivzadeh T. The Relationship between Women's Attitude towards Menopause and Menopausal Symptoms among Postmenopausal Women. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(11):860–865. doi: 10.3109/09513590.2015.1056138.
64. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L. et al. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–333. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
65. Bond A., Lader M. A Comparison of the Psychotropic Profiles of Tofisopam and Diazepam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;22(2):137–142. doi: 10.1007/BF00542458.
66. Bernard P., Dufresne-Favetta C., Favetta P., Do Q.T., Himbert F., Zubrzycki S. et al. Application of Drug Repositioning Strategy to TOFISOPAM. *Curr Med Chem*. 2008;15(30):3196–3203. doi: 10.2174/092986708786848488.
67. Petócz L. Pharmacologic Effects of Tofizopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung*. 1993;63(2):79–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100112/>.
68. Srivastava S., Bhatia M.S., Gupta K., Rajdev K. Current Update on Evidence Based Literature of Tofisopam. *Delhi Psychiatry J*. 2014;17(1):154–159. Available at: [https://www.researchgate.net/profile/Kartikeya-Rajdev/publication/323746367\\_Current\\_Update\\_on\\_Evidence\\_Based\\_Literature\\_of\\_Tofisopam/links/5aa9a9b9aca272d39cd5df79/Current-Update-on-Evidence-Based-Literature-of-Tofisopam.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Kartikeya-Rajdev/publication/323746367_Current_Update_on_Evidence_Based_Literature_of_Tofisopam/links/5aa9a9b9aca272d39cd5df79/Current-Update-on-Evidence-Based-Literature-of-Tofisopam.pdf).
69. Pellow S., File S.E. Is Tofisopam an Atypical Anxiolytic? *Neurosci Biobehav Rev*. 1986;10(2):221–227. doi: 10.1016/0149-7634(86)90026-6.
70. Szegő J., Somogyi M., Papp E. Excerpts from the Clinical-Pharmacologic and Clinical Studies of Grandaxin. *Acta Pharm Hung*. 1993;63(2):91–98. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100114/>.
71. Vakhrushev Ia.M., Belova E.V., Efremova Li. Use of Grandaxine in the Treatment of Patients with Erosive-Ulcerative Stomach and Gastroduodenal Lesions. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2004;(4):21–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15568662/>.
72. Plotnikova E.Iu., Beloborodova E.I. Use of Grandaxin in Hypermotor Dysfunction of the Biliary Ducts in Young People. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2005;(6):65–70, 113–114. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17378391/>.
73. Leventer S.M., Raudibaugh K., Frissora C.L., Kassem N., Keogh J.C., Phillips J., Mangel A.W. Clinical Trial: Dextofisopam in the Treatment of Patients with Diarrhoea-Predominant or Alternating Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):197–206. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03566.x.
74. Manabe N., Rao A.S., Wong B.S., Camilleri M. Emerging Pharmacologic Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):408–416. doi: 10.1007/s11894-010-0124-1.
75. Klebovich I., Abermann M. Pharmacokinetics and Metabolism of Tofizopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung*. 1993;63(2):83–90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100113/>.
76. Markin S.P., Markina V.A., Artemov A.N., Chuprina S.E., Natarova E.B., Esin A.A. The Use of the Tranquillizer Grandaxin in the Treatment of Psychovegetative Syndrome. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny = Applied Information Aspects of Medicine*. 2008;11(1):84–86. (In Russ.) Available at: <https://new.vestnik-surgery.com/index.php/2070-9277/article/download/5519/5317>.
77. Evtushenko I.D., Zinkevich Ya.S., Kutsenko I.G., Belokrylova M. F. Efficiency of Using Grandaxin in Patients with Neuropsychic form of Premenstrual Syndrome. *Problemy reproduktssi = Reproduction Problems*. 2004;10(6):76–81. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29934747>.
78. Solovieva A.D., Buyachinskaya A.I. Grandaxin in the Treatment of Premenstrual Syndrome. *Lecheniye nervnykh bolezney = Treatment of Nervous Diseases*. 2001;3(5–2):29–31. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1664/>.
79. Sokolova T.M., Yagovkina N.V. Correction of the Vegetative, Psychological and Emotional Symptoms of Climacteric Syndrome. *Problemy reproduktssi = Reproduction Problems*. 2014;(6):92–94. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201420692-94.
80. Gribacheva I.A., Zhukova N.G. Vegeto-Correcting and Anxiolytic Action of Tofisopam in the Premenopausal Period. *Vrach = The Doctor*. 2010;(5):52–57. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/2089/>.
81. Pasechnikov V.D., Glukhova T.V., Umanskaya I.Yu., Septa I.G. Correction of Psychosomatic Disorders in the Complex Therapy of Arterial Hypertension in Women in the Perimenopausal Period. *Uzhno-Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = South-Russian Medical Journal*. 2002;(3):26–32. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4435/>.

82. Dobrokhотова Я.Е., Сапрыкина Л.В. Тофисопам: Просpects for Non-Hormonal Therapy of Neuro-Vegetative and Psycho-Emotional Disorders Associated with Menopausal Syndrome. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2017;(2):88–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-88-91.
83. Freeman E.W., Guthrie K.A., Caan B., Sternfeld B., Cohen L.S., Joffe H. et al. Efficacy of Escitalopram for Hot Flashes in Healthy Menopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305(3):267–274. doi: 10.1001/jama.2010.2016.
84. Loprinzi C.L., Sloan J.A., Perez E.A., Quella S.K., Stella P.J., Mailliard J.A. et al. Phase III Evaluation of Fluoxetine for Treatment of Hot Flashes. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1578–1583. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1578.
85. Joffe H., Guthrie K.A., LaCroix A.Z., Reed S.D., Ensrud K.E., Manson J.E. et al. Low-Dose Estradiol and the Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor Venlafaxine for Vasomotor Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2014 Jul;174(7):1058–1066. doi: 10.1001/jamaintern-med.2014.1891.
86. Guthrie K.A., LaCroix A.Z., Ensrud K.E., Joffe H., Newton K.M., Reed S.D. et al. Pooled Analysis of Six Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions for Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):413–422. doi: 10.1097/AOG.0000000000000927.
87. Orleans R.J., Li L., Kim M.J., Guo J., Sobhan M., Soule L., Joffe H.V. FDA Approval of Paroxetine for Menopausal Hot Flushes. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1777–1779. doi: 10.1056/NEJMmp1402080.
88. Pinkerton J.V., Kagan R., Portman D., Sathyaranayana R., Sweeney M. Phase 3 Randomized Controlled Study of Gastroretentive Gabapentin for the Treatment of Moderate-to-Severe Hot Flashes in Menopause. *Menopause.* 2014;21(6):567–573. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a7c073.
89. Hayes L.P., Carroll D.G., Kelley K.W. Use of Gabapentin for the Management of Natural or Surgical Menopausal Hot Flashes. *Ann Pharmacother.* 2011;45(3):388–394. doi: 10.1345/aph.1P366.
90. Lavigne J.E., Heckler C., Mathews J.L., Palesh O., Kirshner J.J., Lord R. et al. A Randomized, Controlled, Double-Blinded Clinical Trial of Gabapentin 300 versus 900 mg versus Placebo for Anxiety Symptoms in Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2):479–486. doi: 10.1007/s10549-012-2251-x.
91. Smits J.A., Berry A.C., Tart C.D., Powers M.B. The Efficacy of Cognitive-Behavioral Interventions for Reducing Anxiety Sensitivity: A Meta-Analytic Review. *Behav Res Ther.* 2008;46(9):1047–1054. doi: 10.1016/j.brat.2008.06.010.
92. Herring M.P., Lindheimer J.B., O'Connor PJ. The Effects of Exercise Training on Anxiety. *Am J Lifestyle Med.* 2013;8(6):388–403. doi: 10.1177/1559827613508542.
93. Smits J.A., Berry A.C., Rosenfield D., Powers M.B., Behar E., Otto M.W. Reducing Anxiety Sensitivity with Exercise. *Depress Anxiety.* 2008;25(8):689–699. doi: 10.1002/da.20411.

### Информация об авторах:

**Пизова Наталия Вячеславовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru  
**Пизов Николай Александрович**, аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizov.n.a@gmail.com  
**Пизов Александр Витальевич**, к.б.н., доцент кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республикаанская, д. 108/1; avpizov@yandex.ru

### Information about the authors:

**Natalia V. Pizova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionsnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru  
**Nikolai A. Pizov**, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionsnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizov.n.a@gmail.com  
**Aleksandr V. Pizov**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medicine, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Republikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; avpizov@yandex.ru