

Вплив триптичного гідролізату бичачого альфа-S1-казеїну (СТН) на розлади сну у населення Японії

Zara de Saint-Hilaire*¹, Michaël Messaoudi², Didier Desor³ and Toshinori Kobayashi⁴

1. *Department de Psychiatrie Adulte, Sleep Center, Hopitaux Universitaires de Genève, Belle-Idée, 1225, Chêne-Bourg, Switzerland*

2. *ETAP- Ethologie Appliquée, Technopôle de Nancy-Brabois, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France*

3. *Laboratoire de Neurosciences Comportementales, URAFPA, INRA, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France*

4. *Ashikaga Institute of Technology, 268-1 Omaecho, Ashikaga City, Tochigi, 326-8558 Japan*

**Address correspondence to this author at the Department of Adult Psychiatry, Sleep Center, Hopitaux Universitaires de Genève, Belle-Idée, 1225, Chêne-Bourg, Switzerland; Tel: 0033671980154; Fax: 0041223055342;*

E-mail: desainthilairezara@gmail.com

Анотація: У цьому дослідженні описується вплив триптичного гідролізату бичачого альфа-S1-казеїну (СТН) на репрезентативну вибірку денних працівників із загального населення Японії з появою безсоння протягом попередніх шести місяців. Щоб дослідити цю проблему, 32 суб'єкти у віці від 25 до 40 років були досліджені на суб'єктивну якість сну за допомогою японського Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI-J).

СТН значно покращує загальну оцінку PSQI суб'єктів лікування. Це особливо покращує якість сну після двох тижнів лікування, зменшує затримку сну та денну дисфункцію після чотирьох тижнів лікування.

Враховуючи антистресові властивості СТН, здається можливим пов'язати виявлені покращення аспектів сну зі зменшенням стресу після його тривалого прийому.

На завершення, враховуючи його сприятливий вплив і відсутність негативних побічних ефектів, було б вигідно використовувати СТН для поліпшення хронічного безсоння у населення Японії. Проте необхідні подальші дослідження, щоб прояснити суттєвий аспект властивостей СТН при проблемах зі сном.

Ключові слова: триптичний гідролізат казеїну Alpha-S1, сон, PSQI (Пітсбурзький індекс якості сну), людина, Японія.

ВСТУП

Труднощі із засипанням, збереженням сну, надто раннє пробудження кожного ранку – основні симптоми безсоння. В останні роки численні дослідження показали, що близько 25-36% дорослих у загальній популяції страждають від тимчасового або періодичного безсоння [1-6]. Хронічне безсоння спостерігалось у 7,5-15% дорослих людей. Добре відомо, що безсоння може призвести до багатьох несприятливих наслідків на індивідуальному та суспільному рівнях. На індивідуальному рівні хронічний брак сну призводить до денної втоми, порушень когнітивних функцій, таких як відсутність концентрації та втрата пам'яті [7, 8]. В емоційній сфері люди, які страждають безсонням, зазвичай відчувають стрес, тривогу та депресію [9-11]. Крім того, останні дослідження дійшли висновку, що дефіцит сну може сприяти розвитку хронічних метаболічних розладів, таких як ожиріння, діабет і гіпертонія [12, 13]. На суспільному рівні безсоння призводить до погіршення продуктивності праці, прогулів, втрати продуктивності та збільшення кількості нещасних випадків на виробництві [8], збільшення витрат на охорону здоров'я та зниження якості життя [14, 15].

Зокрема, в Японії повідомляється, що поширеність безсоння серед населення порівнянна з даними в дослідженнях західних країн [16-18]. Крім того, згідно з нещодавнім опитуванням, кожен п'ятий японець і кожен третій літній японець страждають від безсоння [19]. Відповідні показники поширеності проблем зі сном були оцінені в 26,4% для чоловіків і 31,1% для жінок [20] і що приблизно 23,6% дорослих японських чоловіків і жінок, які працюють у денний час, відчували безсоння, що тривало більше 6 місяців, і що безсоння

було пов'язане з кількома психосоціальними розладами таких факторів, як психологічний стрес і робочий стрес [21-23]. Безсоння вражає японське суспільство [24-26] і стає серйозною соціальною проблемою [27, 28], що призвело до того, що Міністерство охорони здоров'я праці та соціального забезпечення Японії запропонувало план під назвою «Здоров'я Японії 21», який прийняв сон як одну із конкретних життєвих звичок, які потребують вдосконалення. Безсоння вважається хронічним, якщо воно виникає тричі на тиждень протягом місяця або довше.

Найпоширеніші форми хронічного безсоння пов'язані зі стресом, тривогою та легкою депресією [29, 30]. Стрес і тривога певною мірою впливають на певні аспекти сну [31], і в літературі описано кілька змін: зміни ритму сну/неспання та модифікації як тривалості сну, так і архітектури сну [32].

Знаючи, що найпоширеніші форми хронічного безсоння пов'язані зі стресом, тривогою та легкою депресією [9, 33, 10], ми можемо стверджувати, що лікування, яке зменшує стрес, може бути корисним для людей, які страждають на розлади сну.

У 1960-х роках бензодіазепіни були представлені для лікування тривоги та безсоння. Показано, що ці ліки мають небажані ефекти, включаючи амнезію, атаксію, втома, нудоту, гіпотензію, лейкопенію, ворожість, сплутаність свідомості та депресію [34], толерантність і залежність [35, 36]. Бензодіазепіни все ще використовуються для лікування безсоння. Однак зараз їх призначають рідше, ніж у минулому, через побоювання щодо зловживання та залежності, погіршення пам'яті та рухів, «похмілля» наступного дня та залишкові ефекти [37].

У 1990-х роках для лікування безсоння було введено новий клас ліків, відомих як «небензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів» [38, 39]. Незважаючи на високу ефективність у сприянні сну та, здається, мають кращі профілі безпеки, ці препарати, однак, пов'язані із залишковими побічними ефектами.

Альтернативний підхід – зосередитися на натуральних речовинах. Здавна народна мудрість вважала коров'яче молоко заспокійливим напоєм, що полегшує сон. З тих пір повідомлялося, що дорослі, які споживали кукурудзяні пластівці та молоко, демонстрували сильнішу тенденцію до безперервного сну [40], і було показано, що вечірнє споживання лактальбуміну може покращити сон і ранкову бадьорість [41].

Нещодавно було виявлено, що триптичний гідролізат α S1-казеїну бичачий, що містить декапептид [α S1-казеїн (f91–100) називається α -казозепіном], демонструє анксиолітичну дію у щурів [42, 43] і покращує сон у щурів, які піддаються хронічному легкому стресу [44]. У здорових людей-добровольців цей триптичний гідролізат продемонстрував анксиолітичну дію без побічних ефектів на основі гемодинамічних параметрів у психічних і фізичних стресових ситуаціях [45]. Нещодавнє дослідження показало, що 30-денний прийом триптичного гідролізату казеїну α S1 зменшив симптоми, пов'язані зі стресом, у жінок, зокрема проблеми з травленням, серцево-судинною системою, інтелектуальними, емоційними та соціальними проблемами [46]. Таким чином, враховуючи шкідливий зв'язок між стресом, тривогою та сном, ми припустили, що гідролізат α S1-казеїну також може запобігти або зменшити вплив стресових умов навколишнього середовища на сон. Хороша якість сну асоціюється з кращим фізичним здоров'ям [47, 48] і кращим психологічним благополуччям [49, 50]. Тому фактори, що впливають на якість сну, також можуть впливати на загальне самопочуття людей. Отже, метою даного дослідження було дослідити, чи супроводжувався анксиолітичний ефект СТН (тобто триптичного гідролізату бичачого α S1-казеїну) пропорційним і супутнім покращенням якості сну. З цією метою популяція японців, які працюють повний робочий день і працюють вдень, скаржаться на безсоння, отримувала СТН протягом тривалого періоду 28 днів поспіль. Еволюцію параметрів сну оцінювали за допомогою японської версії Піттсбурзького індексу якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J)) [51, 52].

МЕТОДИ

Предмети

У цьому дослідженні взяли участь 44 суб'єкти з пулу кандидатів зареєстрованих осіб Інституту загального розвитку здоров'я Со., Ltd. (Shiba Palace Clinic, Токіо, Японія).

Суб'єкти були здоровими японськими чоловіками та жінками у віці 25-40 років, які повідомили про розлади сну.

Лікар оцінив історію хвороби та розлади сну на основі інтерв'ю та заповненої анкети щодо здоров'я та способу життя. Дослідження було схвалено незалежним комітетом з етики відповідно до Гельсінської декларації 1975 року, переглянутої в 1983 році та виправленої на загальних зборах в Единбурзі в 2000 році.

Згідно з розпорядженням міністерства соціального забезпечення № 28 від 27 березня 1997 року «Міністерське розпорядження про загальні стандарти проведення клінічних випробувань для фармацевтичних препаратів», цей тест має бути спрямований на збереження прав людини суб'єкта, а також безпеки та надійності даних тесту.

Усі досліджувані дали усну та письмову інформовану згоду на участь.

Були включені лише суб'єкти, які усвідомлювали розлади сну, працювали більше 4 днів на тиждень і відчували стрес на роботі, можуть вести паперові та інші документи для самодіагностики, прибули до призначеної установи в призначений для відвідування день, отримали більше 5 балів за PSQI-J (Піттсбурзьким індексом якості сну) і відносно нижчий.

Не були включені: ті, хто приймає або приймав протягом останнього місяця заспокійливі чи снодійні препарати, зазвичай споживає здорову їжу (теанін), що значно впливає на результат тесту, вагітні або ті, хто може бути вагітним, а також особи, які годують груддю, ті, хто приймає більше 10 чашок зеленого чаю, кави, чаю і так далі в день сумарно (приблизно 2 л), ті, хто боїться викликати симптоми алергії (молоко ті, хто проходить інші клінічні тести, ті, хто має історію хвороби печінки, нирок та інфаркт міокарда, ті, хто п'є щодня (кількість, еквівалентна одній великій пляшці пива (633 мл), одній одиниці японського sake (180 мл), одну одиницю білого дистильованого спирту (180 мл) або більше, ті, хто набрав високі результати за шкалою HAD (більше 8 балів за тривожність HAD). субшкала) і тих, хто отримав менше 4 балів у загальній оцінці PSQI-J.

Загалом інформовану згоду підписали 44 суб'єкти чоловічої та жіночої статі. З числа відповідних суб'єктів 32 суб'єкти (25 жінок і 7 чоловіків), з яких 20 споживали альфа-S1 казеїну триптичного гідролізату (СТН) і 12 споживали плацебо, були включені на основі балів за підшкалою тривоги HAD (гранична точка 7/8) та їх Загальна оцінка PSQI (> 4 балів, що вказує на порушення сну). Японська версія шкали HAD є чутливим і специфічним інструментом для скринінгу психологічних розладів у японських пацієнтів. Валідність і надійність японської версії шкали HAD були підтверджені раніше [53, 54]. Субшкала тривоги HAD також показала високу чутливість і специфічність у граничній точці 7/8. Цей результат підтверджує попередній звіт [55].

Перевірені продукти

Тестованими продуктами були гідролізат казеїну альфа-s1 (СТН) (lactium™, поставляється INGREDIA, Arras, France) і плацебо (CBC Co., Ltd., Японія).

Вміст двох продуктів на капсулу наведено в таблиці 1.

Обидва продукти вводилися в однаковій формі капсул, що містили або СТН, або плацебо.

Таблиця 1. Склад СТН і плацебо на капсулу

| СТН | Placebo |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| Protein: 112.50 mg | Dextrin: 142.35 mg |
| Gelatin (protein): 53.11 mg | Gelatin (protein): 53.11 mg |
| Minerals: 22.50 mg | Moisture: 16.64 mg |
| Moisture: 17.39 mg | Titanium dioxide: 0.76 mg |
| α_1 -casein f91-100: 2.70 mg | Ash: 0.15 mg |
| Fat: 1.50 mg | |
| Titanium dioxide: 0.76 mg | |
| Lactose: 0.75 mg | |

Усі досліджувані продукти були спожиті, тому відповідність щодо споживання досліджуваної речовини вважалася 100%. Суб'єкти заповнили форми та спожили досліджувані речовини, як було заплановано. Про серйозні побічні ефекти не повідомлялося.

Експериментальний дизайн

Дослідження було розроблено як подвійне сліпе, контрольоване, паралельне дослідження, яке тривало п'ять тижнів, включаючи період спостереження протягом одного тижня. Протягом наступного тижня ми оцінювали, чи повернулися параметри до базових значень. Це дослідження, проведене в клініці Shiba Palace, Токіо, Японія, мало на меті провести оцінку ефективності СТН у покращенні розладів сну за допомогою PSQI-J.

Між 1-м і 28-м днями, протягом чотиритижневого періоду дослідження, кожен випробуваний щодня приймав по одній капсулі за 1 годину до сну разом із холодною або теплою водою.

Суб'єкти заповнили PSQI-J до початку лікування (D0), через два тижні (D14), через чотири тижні (D28) і через тиждень після тижня спостереження (D35).

PSQI (Пітсбурзький індекс якості сну) — це анкета для самооцінки, яка оцінює якість та порушення сну протягом 1-місячного інтервалу часу. Дев'ятнадцять окремих пунктів генерують сім компонентів: якість сну, затримка сну, тривалість сну, звичайна ефективність сну, порушення сну, використання снодійних препаратів і денна дисфункція. Сума балів для цих семи компонентів (діапазон балів 0-3) дозволяє визначити загальну оцінку суб'єктивної якості сну.

Статистика

Для цього аналізу використовувалися лише дані суб'єктів, які повністю пройшли PSQI-J під час чотирьох сеансів. Усі необроблені дані були надані на папері та введені за допомогою подвійного введення даних.

Для статистичного аналізу використовували пакет статистичних програм Statview V5.0 (SAS institute Inc., США). Порівняння між параметрами двох груп проводили за допомогою U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Повторні вимірювання досліджували за допомогою тесту Фрідмана. Якщо тест Фрідмана показав ефект лікування ($P < 0,05$), порівняння між D0 і D14, D28 і D35 проводили за допомогою рангового критерію Вілкоксона. Оскільки ймовірність помилки типу I збільшується з кількома порівняннями, ми використали формулу нерівності Бонферроні для коригування рівня альфа. Ми розділили початковий коефіцієнт помилок типу I 0,05 на 6 (кількість незалежних порівнянь на групу) і встановили наш рівень статистичної значущості на $P = 0,008$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Загальний бал PSQI

Як показано в табл. 2, U-тест Манна-Уїтні не показав суттєвих відмінностей між групами СТН і плацебо в загальних показниках PSQI-J на D0 ($U = 85$; NS), D14 ($U = 86,5$; NS),

D28 (U=98,5; NS) і D35 (U=99,5; NS). У групі СТН тест Фрідмана показав значну різницю між трьома тестовими сесіями ($\chi^2(3df)=30,25$; $P<0,0001$) і значні покращення загальних показників PSQI-J спостерігалися за допомогою рангового тесту Вілкоксона на D14 ($z=2,63$; $P=0,008$), D28 ($z=3,39$; $P=0,0007$) і D35 ($z=3,22$; $P=0,001$) порівняно з D0. У групі плацебо тест Фрідмана показав суттєву різницю між трьома тестовими сесіями ($\chi^2(3df)=16,43$; $P<0,0001$), однак суттєвої різниці не спостерігалось на D14 ($z=2,11$; NS) і на D28 і D35 загальні бали PSQI-J лише мали тенденцію бути нижчими, ніж у D0.

Таблиця 2. Вплив СТН на загальну оцінку PSQI (медіана зі значеннями IQR)

| Test Session Treatment | D0 | D14 | D28 | D35 |
|------------------------|-----------------|----------------|---------------------------|------------------------------|
| СТН (n=20) | 9 (6.5-11.5) | 7* (5-9) | 5.5*** (3.5-7.5) | 5.5** (4-7.5) |
| Placebo (n=12) | 7.5 (6-8) | 5.5 (4-7.5) | 5 ^T (2.5-7) | 5 ^T (3.5-6.75) |

Ранговий критерій Вілкоксона: ^T $P<0,10$; * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,005$ (порівняно з D0). Рівень альфа був скоригований за допомогою формули нерівності Бонферроні. IQR: інтерквартильний діапазон.

Якість сну

Як показано в табл. 3, U-тест Манна-Уїтні не показав суттєвих відмінностей між показниками якості сну в групах СТН і плацебо на D0 (U=110,5; NS), D14 (U=108,5; NS), D28 (U=110; NS) і D35 (U=108,5; NS). У групі СТН тест Фрідмана показав суттєву різницю між трьома тестовими сесіями ($\chi^2(3df)=25,31$; $P<0,0001$) і значні покращення показників якості сну спостерігалися за допомогою рангового тесту Вілкоксона на D14 ($z=3,61$; $P=0,0003$), D28 ($z=3,50$; $P=0,0005$) і D35 ($z=3,15$; $P=0,002$) порівняно з D0. У групі плацебо тест Фрідмана показав суттєву різницю між трьома сесіями тестування ($\chi^2(3df)=11,48$; $P<0,009$), однак не спостерігалось істотної різниці в показниках якості сну на D14 ($z=2,12$; NS), D28 ($z=2,33$; NS) і D35 ($z=2,12$; NS) у порівнянні з D0.

Таблиця 3. Вплив СТН на якість сну (медіана зі значеннями IQR)

| Test Session Treatment | D0 | D14 | D28 | D35 |
|------------------------|------------|---------------|-----------------|--------------|
| СТН (n=20) | 2 (2-2) | 1*** (1-2) | 1*** (1-1.5) | 1** (1-2) |
| Placebo (n=12) | 2 (2-2) | 1.5 (1-2) | 1 (1-2) | 1.5 (1-2) |

Ранговий критерій Вілкоксона: ** $P<0,01$; *** $P<0,005$ (порівняно з D0); Рівень альфа був скоригований за допомогою формули нерівності Бонферроні. IQR: інтерквартильний діапазон.

Затримка сну

Як показано в таблиці 4, U-тест Манна-Уїтні не показав суттєвих відмінностей між балами латентності сну в групах СТН і плацебо на D0 (U=103; NS), D14 (U=82,5; NS), D28 (U=88,5; NS) і D35 (U=86,5; NS). У групі СТН тест Фрідмана показав суттєву різницю між трьома тестовими сесіями ($\chi^2(3df)=18,91$; $P<0,0003$) і значні покращення показників затримки сну спостерігалися за допомогою рангового тесту Вілкоксона на D28 ($z=3,09$; $P=0,002$) і D35 ($z=2,68$; $P=0,008$) порівняно з D0. Жодної різниці не спостерігалось на D14 ($z=1,30$; NS). У групі плацебо тест Фрідмана показав суттєву різницю між трьома сесіями тестування ($\chi^2(3df)=12,75$; $P<0,005$), однак не спостерігалось істотної різниці в показниках затримки сну на D14 ($z=1,93$; NS) і D35 ($z=2,16$; NS) у порівнянні з D0. Показник затримки сну, отриманий на D28, мав тенденцію бути нижчим, ніж на D0 ($z=2,39$; $P=0,017$).

Таблиця 4. Вплив СТН на затримку сну (медіана зі значеннями IQR)

| Test Session Treatment | D0 | D14 | D28 | D35 |
|------------------------|--------------|------------|-------------------------|----------------|
| СТН (n=20) | 3 (1-3) | 2 (1-3) | 1* (1-2) | 2* (1-2) |
| Placebo (n=12) | 2 (1.5-3) | 1 (1-2) | 1 ^T (0-2) | 1.5 (1-1.5) |

Ранговий критерій Вілкоксона: ^TP<0,10; *P<0,05 (порівняно з D0); Рівень альфа був скоригований за допомогою формули нерівності Бонферроні. IQR: інтерквартильний діапазон.

Тривалість сну

U-тест Манна-Уїтні не показав суттєвих відмінностей між показниками тривалості сну в групах СТН і плацебо на D0 (U=76,5; NS), D14 (U=79,5; NS), D28 (U=94,5; NS) та D35 (U=100,5; NS). У групі СТН тест Фрідмана показав, що показники тривалості сну в трьох тестових сесіях, як правило, відрізнялися ($\chi^2(3df)=7,44$; P<0,06); однак навіть показник тривалості сну знизився на D28 (z=2,18; P=0,03) і D35 (z=2,14; P=0,03) порівняно з D0, відмінності не були суттєвими. У групі плацебо тест Фрідмана не показав суттєвих відмінностей між оцінками тривалості сну в трьох тестових сесіях ($\chi^2(3df)=0,60$; P=0,90).

Ефективність звичного сну

U-критерій Манна-Уїтні не показав суттєвих відмінностей між показниками тривалості сну в групах СТН і плацебо на D0 (U=93; NS), D14 (U=102; NS), D28 (U=108; NS) та D35 (U=99; NS). У групі СТН тест Фрідмана показав суттєві відмінності в звичних оцінках ефективності сну за трьома тестовими сесіями ($\chi^2(3df)=11$; P<0,01); однак навіть показник тривалості сну знизився на D28 (z=2,27; P=0,02) і D35 (z=2,27; P=0,02) порівняно з D0, відмінності не були значущими. У групі плацебо тест Фрідмана не показав істотної різниці між оцінками ефективності сну за трьома тестовими сесіями ($\chi^2(3df)=3$; P=0,39).

Порушення сну

U-тест Манна-Уїтні не показав суттєвих відмінностей між показниками тривалості сну в групах СТН і плацебо на D0 (U=108; NS), D14 (U=115,5; NS), D28 (U=102; NS) та D35 (U=104; NS). У групі СТН тест Фрідмана показав значні відмінності в оцінках порушень сну за трьома тестовими сесіями ($\chi^2(3df)=17,40$; P<0,0006), а значне покращення показників порушень сну спостерігалось за допомогою рангового тесту Вілкоксона на D35 (z =3,16; P=0,002). На 14 та D28 тест Вілкоксона показав, що показники порушень сну мали тенденцію до покращення порівняно з D0 (z=2,24; P=0,03 та z=2,45; P=0,01 відповідно). У групі плацебо тест Фрідмана не показав суттєвих відмінностей між показниками порушень сну за трьома тестовими сесіями ($\chi^2(3df)=5$; P=0,17).

Денна дисфункція

U-тест Манна-Уїтні не показав суттєвих відмінностей між показниками тривалості сну в групах СТН і плацебо на D0 (U=111,5; NS), D14 (U=104,5; NS), D28 (U=105; NS) та D35 (U=110; NS). У групі СТН тест Фрідмана показав значні відмінності в показниках денної дисфункції у трьох тестових сесіях ($\chi^2(3df)=11,26$; P<0,01), а значне покращення показників денної дисфункції спостерігалось за допомогою рангового тесту Вілкоксона на D28 (z =2,89; P=0,004). На 14 і D35 показники денної дисфункції знизилися порівняно з D0 (z=2,12; P=0,03 і z=1,89; P=0,06 відповідно). Однак відмінності не були істотними. У групі плацебо тест Фрідмана показав суттєві відмінності між показниками денної дисфункції в трьох тестових сесіях ($\chi^2(3df)=7,80$; P=0,05), однак на D14, D28 і D35 не спостерігалось значного покращення в порівнянні з D0 (z=0,82; P=0,41; z=1,67; P=0,10 і z=2,12; P=0,03 відповідно).

ДИСКУСІЯ

Сон — це фізичний і психічний стан спокою людини. Це життєва важлива біологічна функція, необхідна для фізичного та емоційного благополуччя. Проблеми зі сном, особливо безсоння, швидко викликають порушення в багатьох сферах фізичного, інтелектуального та емоційного життя [8]. Стосовно причин безсоння, акцентовано увагу було на гіперзбудженні [32], яке є центральним у сучасних моделях первинного безсоння [56]. Передбачається, що гіперзбудження в різних сферах (тобто когнітивній, емоційній, нейроендокринній або серцево-судинній системі,...) може бути викликане у вразливих осіб гострими психологічними/психосоціальними стресовими факторами [57, 58]. Безсоння може бути пов'язане з надмірним і постійним збудженням центральної нервової системи. Дослідження показує, що людина, яка страждає безсонням, постійно реагує на стрес [59].

З огляду на те, що підвищене збудження може бути викликане стресом, мета цього дослідження полягала в тому, щоб дослідити, чи пероральний прийом гідролізату α S1-казеїну покращить різні аспекти сну у японських чоловіків і жінок, які страждають на безсоння.

Результати дослідження надали докази того, що постійне застосування СТН протягом 4-тижневого періоду мало значний вплив на різні аспекти сну, які оцінено японською версією Піттсбурзького індексу якості сну (PSQI-J) [52]. На відміну від суб'єктів, які отримували плацебо, які ніколи не повідомляли про значне покращення своїх симптомів, суб'єкти, які отримували СТН, продемонстрували значне зниження загального балу PSQI-J після 14 днів лікування. Це покращення було більшим після 28 днів лікування та все ще було відчутним через тиждень після припинення лікування. Ці ефекти підкріплюють результати, отримані щодо деяких параметрів сну у щурів [44].

Щодо детальних значень PSQI-J для оцінки якості сну, найкраще покращення спостерігалось завдяки СТН. Дійсно, після двох тижнів лікування серйозність цього симптому значно зменшилася, і це покращення зберігалось протягом трьох наступних тижнів. Затримка сну також була значно зменшена після чотирьох тижнів лікування СТН, як і для денної дисфункції. Порушення сну вказували лише на статистичну тенденцію до покращення після 28-денного періоду лікування та значне покращення на D35.

Порівняння між двома групами за допомогою тесту Манна-Уїтні не показало істотних відмінностей, ймовірно, через ефект плацебо контрольного продукту. Незважаючи ні на що, парні порівняння з тестом Вілкоксона показують значущі ефекти СТН на розлади сну, які приймали лікування.

На даний момент точний механізм дії СТН на розлади сну невідомий. Було показано, що триптичний гідролізат виявляє бензодіазепіноподібну активність, ймовірно, завдяки своїй спорідненості з рецептором ГАМК-А, не проявляючи побічних ефектів [42]. Враховуючи антистресові властивості СТН, можна пов'язати виявлені покращення аспектів сну зі зменшенням стресу після постійного застосування лікування. Будуть необхідні подальші дослідження, щоб прояснити цей істотний аспект впливу СТН на сон. Очікуючи, щоб замінити терапевтичні агенти, які в даний час використовуються як засоби для сну японцями, іншими словами, фармакологічні снодійні ліки та алкоголь [69], було б більш вигідно використовувати СТН через його корисні ефекти та відсутність негативних побічних ефектів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- [1] Dodge R, Cline MG, Quan SF. The natural history of insomnia and its relationship to respiratory symptoms. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1797-800.
- [2] Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep* 1999; 22(Suppl 2): S347-S53.
- [3] Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A. Insomnia in central Pennsylvania. *J Psychosom Res* 2002; 53: 589-92.
- [4] Ohayon MM, Guilleminault C, Paiva T, *et al.* An international study on sleep disorders in the general population: methodological aspects of the use of the Sleep-EVAL system. *Sleep* 1997; 20:1086-92.

- [5] Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, Guilleminault C. DSM-IV and ICSD-90 insomnia symptoms and sleep dissatisfaction. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 382-8.
- [6] Ohayon MM, Caulet M, Guilleminault C. How a general population perceives its sleep and how this relates to the complaint of insomnia. *Sleep* 1997; 20: 715-23.
- [7] Roth T, Ancoli-Israel S. Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II. *Sleep* 1999; 22 (Suppl 2): S354-S8.
- [8] Thase ME. Correlates and consequences of chronic insomnia. *Gen Hospital Psychiatry* 2005; 27: 100-12.
- [9] Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR, Wyatt JK. Psychophysiological insomnia: the behavioral model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res* 1997; 6: 179-88.
- [10] Sukegawa T, Itoga M, Seno H, *et al.* Sleep disturbances and depression in the elderly in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57: 265-70.
- [11] Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, *et al.* Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Med* 2007; 8: 723-32.
- [12] Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 4: 435-9.
- [13] Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y, Okamura T, Tanaka T, Ueshima H. Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *BMC Public Health* 2007; 7: 129.
- [14] Stoller MK. Economic effects of insomnia. *Clin Ther* 1994; 16: 873-97.
- [15] Simon G, VonKorff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1417-23.
- [16] Liu XC, Uchiyama M, Kim K, *et al.* Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. *Psychiatry Res* 2000; 93: 1-11.
- [17] Nakata A, Haratani T, Takahashi M, *et al.* Job stress, social support, and prevalence of insomnia in a population of Japanese daytime workers. *Soc Sci Med* 2004; 59: 1719-30.
- [18] Murata C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Otsuka R, Wada K, Toyoshima H. Psychological factors and insomnia among male civil servants in Japan. *Sleep Med* 2007; 8: 209-14.
- [19] Tanaka H, Shirakawa S. Sleep health, lifestyle and mental health in the Japanese elderly; Ensuring sleep to promote a healthy brain and mind. *J Psychosom Res* 2004; 56: 465-77.
- [20] Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M. Subjective sleep quality and sleep problems in the general Japanese adult population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 213-5.
- [21] Suka M, Yoshida K, Sugimori H. Persistent Insomnia is a Predictor of Hypertension in Japanese Male Workers. *J Occup Health* 2003; 45: 344-50.
- [22] Ota A, Masue T, Yasuda N, Tsutsumi A, Mino Y, Ohara H. Association between psychosocial job characteristics and insomnia: an investigation using two relevant job stress models-the demandcontrol- support (DCS) model and the effort-reward imbalance (ERI) model. *Sleep Med* 2005; 6: 353-8.
- [23] Utsugi M, Saijo Y, Yoshioka E, *et al.* Relationships of occupational stress to insomnia and short sleep in Japanese workers. *Sleep* 2005; 28: 728-35.
- [24] Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, *et al.* Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. *J Epidemiol* 2005; 15:1-8.
- [25] Kawada T, Yosiaki S, Yasuo K, Suzuki S. Population study on the prevalence of insomnia and insomnia-related factors among Japanese women. *Sleep Med* 2003; 4: 563-7.
- [26] Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu XC, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 2000; 23: 41-7.
- [27] Kageyama T, Kabuto M, Nitta H, *et al.* A population study on risk factors for insomnia among adult Japanese women: A possible effect of road traffic volume. *Sleep* 1997; 20: 963-71.
- [28] Ishigooka J, Suzuki M, Isawa S, Muraoka H, Murasaki M, Okawa M. Epidemiological study on sleep habits and insomnia of new outpatients visiting general hospitals in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: 515-22.
- [29] Benca RM. Mood disorders. In: Kryger T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2000; pp. 1140-57.
- [30] De Saint Hilaire Z, Straub J, Pelissolo A. Temperament and character in primary insomnia. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 188-92.
- [31] Vollrath M, Wicki W, Angst J. The Zurich study. VIII. Insomnia: association with depression, anxiety, somatic syndromes, and course of insomnia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989; 239: 113-24.
- [32] Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia. *Sleep Med Rev* 1997; 1: 97-108.
- [33] Hall M, Buysse DJ, Nowell PD, *et al.* Symptoms of stress and depression as correlates of sleep in primary insomnia. *Psychosom Med* 2000; 62: 227-30.
- [34] Olajide D, Lader M. Depression following withdrawal from longterm benzodiazepine use: a report of four cases. *Psychol Med* 1984; 14: 937-40.
- [35] Power KG, Jerrom DW, Simpson RJ, Mitchell M. Controlled study of withdrawal symptoms and rebound anxiety after six week course of diazepam for generalised anxiety. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1246-8.

- [36] Rosenberg HC, Chiu TH. Time course for development of benzodiazepine tolerance and physical dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 123-31.
- [37] Staner L, Ertlé S, Boeijinga P, *et al.* Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 181: 790-8.
- [38] Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M. Sleep-medication for symptomatic insomnia in the general population of Japan. *Sleep Biological Rhythms* 2005; 3: 149-57.
- [39] Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 168-92.
- [40] Laird DA, Drexel H. Experimenting with food and sleep. I. Effects of varying types of foods in offsetting sleep disturbances caused by hunger pangs and gastric distress-children and adults. *J Am Diet Assoc* 1934; 10: 89-94.
- [41] Markus CR, Jonkman LM, Lammers JH, Deutz NE, Messer MH, Rigtering NE. Evening Intake of Lactalbumin May Improve Sleep and Morning Alertness. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1026-33.
- [42] Miclo L, Perrin E, Driou A, *et al.* Characterization of α -caseozepine, a tryptic peptide from bovine α 1-casein with benzodiazepine-like activity. *FASEB J* 2001; 15: 1780-2.
- [43] Violle N, Messaoudi M, Lefranc-Millot C, *et al.* Ethological comparison of the effects of a bovine α 1-casein tryptic hydrolysate and diazepam on the behaviour of rats in two models of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 84: 517-23.
- [44] Guesdon B, Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Fromentin G, Tome D, Even PC. A tryptic hydrolysate from bovine milk alpha(S1)- casein improves sleep in rats subjected to chronic mild stress. *Peptides* 2006; 27: 1476-82.
- [45] Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Desor D, Demagny B, Bourdon L. Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk α 1-casein on hemodynamic responses in healthy human volunteers facing successive mental and physical stress situations. *Eur J Nutr* 2005; 44: 128-32.
- [46] Kim JH, Desor D, Kim YT, *et al.* Efficacy of alphas1-casein hydrolysate on stress-related symptoms in women. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 536-41.
- [47] Barton J, Spelten E, Totterdell P, Smith L, Folkard S. Is there an optimum number of night shifts? Relationship between sleep, health and well-being. *Work Stress* 1995; 9: 109-23.
- [48] Lewin DS, Dahl RE. Importance of sleep in the management of pediatric pain. *Dev Beh Pediatr* 1999; 20: 244-52.
- [49] Bliwise NG. Factors related to sleep quality in healthy elderly women. *Psychol Aging* 1992; 7: 83-8.
- [50] Shaver JL, Paulsen VM. Sleep, psychological distress, and somatic symptoms in perimenopausal women. *Fam Pract Res J* 1993; 13: 373-384.
- [51] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
- [52] Doi Y, Minowa M, Uchiyama M. Development of the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Jpn J Psychiatry Treat (Seishinka Chiryogaku)* 1998; 13: 755-63.
- [53] Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, Okamura H, Uchitomi Y. Screening for psychological distress in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 333-8.
- [54] Hyodo I, Eguchi K, Takigawa N, *et al.* Psychological impact of informed consent in hospitalized cancer patients: A sequential study of anxiety and depression using the hospital anxiety and depression scale. *Support Care Cancer* 1999; 7: 396-9.
- [55] Moorey S, Greer S, Watson M, Gorman C, Rowden L, Tunmore R. The factor structure and factor stability of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with cancer. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 255-9.
- [56] Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Tu X, Kupfer DJ. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord* 1997; 42: 209-21.
- [57] Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997; 20: 865-70.
- [58] Tachibana H, Izumi T, Honda S, Takemoto TI. The prevalence and pattern of insomnia in Japanese industrial workers: Relationship between psychosocial stress and type of insomnia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 397-402.
- [59] Jansson M, Linton SJ. Psychological mechanisms in the maintenance of insomnia: Arousal, distress, and sleep-related beliefs. *Behav Res Ther* 2007; 45: 511-21.
- [60] Minet-Ringuet J, LeRuyet PM, Tome D, Even PC. A tryptophanrich protein diet efficiently restores sleep after food deprivation in the rat. *Behav Brain Res* 2004; 152: 335-40.
- [61] Hudson C, Hudson SP, Hecht T, MacKenzie J. Protein source tryptophan versus pharmaceutical grade tryptophan as an efficacious treatment for chronic insomnia. *Nutr Neurosci* 2005; 8: 121-7.
- [62] Lee YS, Noguchi T, Naito H. An enhanced intestinal absorption of calcium in the rat directly attributed to dietary casein. *Agric Biol Chem* 1979; 43: 2009-11.
- [63] Meisel H, FitzGerakd RJ. Opioid peptides encrypted in intact milk protein sequences. *Br J Nutr* 2000; 84: S27-S31.

- [64] Pitt J, Barlow D, Heird WC. Protection against experimental necrotizing enterocolitis by maternal milk. I. Role of milk leukocytes. *Pediatr Res* 1977; 11: 906-9.
- [65] Tomita M, Takase M, Bellamy W, Shimamura S. A review: the active peptides of lactoferrin. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36: 585-91.
- [66] Maruyama S, Mitachi H, Awaya J, Kurono M, Tomizuka N, Susuki H. Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of the Cterminal hexapeptide of α s1-casein. *Agric Biol Chem* 1987; 51: 2557-61.
- [67] Chabance B, Jollès P, Izquierdo C, *et al.* Characterization of an anti-thrombotic peptide from α S1-casein in newborn plasma after milk ingestion. *Br J Nutr* 1995; 73: 582-90.
- [68] Lecouvey M, Frochot C, Miclo L, *et al.* Two dimensional H-MNR and CD structural analysis in a micellar medium of a bovine α s1- casein fragment having benzodiazepine-like properties. *Eur J Biochem* 1997; 248: 872-8.
- [69] Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, *et al.* The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 196-203.