

О.Є. Коваленко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Вплив гідролізату молочного протеїну на стрес і порушення сну

Огляд літератури з використання альфа-казозепіну та його комбінації з магнієм і вітаміном В₆ у клінічній практиці



О.Є. Коваленко

Група білків, до якої входить альфа-казозепін, отримала назву «анксиолітичні пептиди». Анксиолітичні ефекти альфа-казозепіну протягом останніх 20 років підтверджені в багатьох дослідженнях. Доведено безпосередню модуляцію альфа-казозепіном рецепторів ГАМК, у тому числі в нейронах гіпоталамуса. Встановлено, що властивості альфа-казозепіну близькі до властивостей сімейства бензодіазепінів, за винятком таких супутніх побічних ефектів, як седатія, залежність і розвиток резистентності до лікування, погіршення когнітивних функцій упродовж дня. Виявлено, що альфа-казозепін впливає на сон, модулюючи його архітектуру, але практично не має седативного ефекту. За результатами клінічних випробувань, альфа-казозепін позитивно впливає як на фізичну, так і на психологічну симптоматику тривожності. Показано, що застосування альфа-казозепіну сприяє швидшому відновленню після стресової реакції, що проявляється меншими показниками артеріального тиску і частоти серцевих скорочень у періоді релаксації (після стресу) порівняно з періодом відпочинку (до індукції стресу). Альфа-казозепін знижує рівень кортизолу у сироватці, покращує якість і ефективність сну, а також зменшує тривогу, загальну втому та пов'язані зі стресом симптоми порушень травлення та інтелектуальні, емоційні та соціальні проблеми. Таким чином, альфа-казозепін, з анксиолітичною дією, є перспективним в застосуванні при широкому колі функціональних розладів нервової системи, порушеннях сну та тривожних станах. У зв'язку із цим останнім часом альфа-казозепін все частіше застосовують як дієтичну добавку для нормалізації психоемоційного стану при гострому або хронічному стресі, зменшення тривожності та емоційного напруження і для покращення процесу засинання, поліпшення глибини та якості сну. Заслугує на увагу застосування альфа-казозепіну та його комбінації з магнієм і вітаміном В₆, оскільки така комбінація сприяє позитивному впливу на діяльність нервової системи.

Стрес та тривога присутні в нашому житті. Приблизно кожна третя людина протягом життя страждає від тривожних розладів. Епізоди тривоги можуть бути короткими через стресову подію, але тривожні розлади можуть тривати щонайменше 6 місяців (Hafeez Z., Benoit S., Sakir-Kiefer C. et al., 2021). Стрес та тривога провокують порушення сну. Від різних розладів сну страждає понад 30% населення світу (Chattu V. et al., 2018); ця кількість лише продовжує зростати. Провідними причинами порушень сну є тривога та стрес; своєю чергою, неповноцінний сон сприяє розвитку тривожних розладів і хронічного стресу, формуючи хибне коло (Basta M. et al., 2007). Недостатня тривалість сну (<7 год/ніч)

і незадовільна його якість (суб'єктивна незадоволеність своїм сном, утруднене засинання, потреба в снодійних засобах, сонливість протягом дня) асоціюються із підвищенням ризику ожиріння, серцево-судинних захворювань, хвороби Альцгеймера та паркінсонізму, депресії, тривожності (Yuan M. et al., 2024; St-Onge M.P. et al., 2023).

Традиційно поширеним фармакотерапевтичним методом лікування стресу, тривоги та пов'язаних із ними розладів сну було застосування бензодіазепінових препаратів, які впливають на рецептори γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), реалізуючи снодійну, заспокійливу та анксиолітичну дію. Однак у разі тривалого прийому ці препарати зумовлюють

низку несприятливих побічних ефектів, провокують залежність і розвиток резистентності до лікування, погіршують когнітивні функції упродовж дня (Lu B. et al., 2024). Саме тому проводять активні пошуки безпечних лікарських засобів і дієтичних добавок, здатних подолати неспокій і тривогу, поліпшити сон без супутнього розвитку побічних явищ (Lee H. et al., 2024).

Останнім часом досліджується потенціал біоактивних білкових гідролізатів і пептидів для зміцнення здоров'я разом зі звичайною фармацевтичною терапією. Встановлено, що біоактивні пептиди білків молока чинять сприятливий вплив на основні системи органів людини, включаючи серцево-судинну, травну, ендокринну, імунну та нервову (Purohit K. et al., 2024; Statsna M., 2024), а також здатні усувати когнітивний дефіцит і покращувати сон (Qian J. et al., 2021). До цих пептидів, зокрема, належать альфа-казозепін, ундекапептид і триптичний гідролізат α S 1-казеїну (Lee H. et al., 2024). Загалом біоактивні пептиди – невеликі фрагменти білкової молекули, утворені з 3-20 амінокислот. Ці пептиди є неактивними в складі великої молекули-попередника, проте після вивільнення (під впливом протеолітичних ферментів) вони взаємодіють з відповідними рецепторами, а також реалізують регуляторний вплив на фізіологічні функції організму.

Науковців найбільше зацікавив один із протеїнів, що отримують при гідролізі коров'ячого α S1-казеїну, – альфа-казозепін (α -казозепін). Тому після 12 років досліджень безтурботного сну немовлят в лабораторіях Ingredia у співпраці з Університетом Лотарингії у Франції отримали біоактивний пептид α -казозепін. У травній системі немовлят є ферменти, які відповідають за вивільнення цього біоактивного пептиду. Але травна система дорослих більше не здатна вивільняти цей біоактивний молочний пептид. Дослідники Ingredia розробили інноваційний процес для відтворення механізму травлення немовляти для виділення гідролізату молочного протеїну, що містить біоактивний пептид, – альфа-казозепін. З 1999 р. були отримані патенти у Європейському Союзі, США та Японії на «Гідролізат молочного протеїну», на сьогодні відомого як Lactium®.

Група білків, до якої входить альфа-казозепін, отримала назву «анксиолітичні пептиди» (Hafeez Z. et al., 2021). Анксиолітичні ефекти альфа-казозепіну протягом останніх 20 років підтверджені в багатьох дослідженнях (Benoit S., Chaumontet C., Schwarz J. et al., 2020). Доведено безпосередню модуляцію альфа-казозепіном рецепторів ГАМК (Dela Pena I.J., Kim H.J., de la Pena J.B. et al., 2016), у тому числі в нейронах гіпоталамуса (Yayeh T., Leem Y. – H., Kim K. – M. et al., 2018). Встановлено, що властивості альфа-казозепіну близькі до сімейства бензодіазепінів, але без таких супутніх побічних ефектів, як седация,

залежність, розвиток резистентності до лікування, погіршення когнітивних функцій упродовж дня (Dela Pena I.J. et al., 2016), у зв'язку із чим останнім часом альфа-казозепін все частіше застосовують як дієтичну добавку для нормалізації психоемоційного стану при гострому або хронічному стресі, зменшення тривожності та емоційного напруження і для покращення процесу засинання, поліпшення глибини та якості сну.

У моделях *in vitro* показано стійкість пептидних зв'язків альфа-казозепіну до гідролізу ферментами шлунка та підшлункової залози (Cakir-Kiefer C., Le Roux Y., Balandras F. et al., 2011). Після всмоктування в кишечнику альфа-казозепін здатний перетинати енцефалічний бар'єр і потенційно досягати мозку (Christensen B., Toth A.E., Nielsen S.S. et al., 2020).

Альфа-казозепін знижує рівень кортизолу у сироватці (Phing C.H., 2016), покращує якість і ефективність сну, а також зменшує тривогу, загальну втому та пов'язані зі стресом симптоми порушень травлення, інтелектуальні, емоційні та соціальні проблеми.

Доклінічні та клінічні дослідження свідчать, що гідролізат молочного протеїну усуває пов'язані зі стресом розлади сну за рахунок активації рецепторів ГАМК у центральній нервовій системі, що реалізує заспокійливу та анксиолітичну дію (Lim S. et al., 2024).

Під час вивчення ефектів альфа-казозепіну на мишах з індукованими хронічним стресом та безсонням з'ясували, що він збільшує загальний час сну і суттєво скорочує період неспанья (Qian J. et al., 2024). Під час проведення іншого експерименту виявлено, що альфа-казозепін чинить антистресовий ефект, покращує електроенцефалографічний профіль сну, зменшує кількість циклів «сон – неспанья», підвищує експресію рецепторів ГАМК у гіпоталамусі (Yayeh T. et al., 2018). Окрім того, альфа-казозепін здатен модулювати центральну адренергічну відповідь, протидіючи стрес-індукованим розладам сну (Guesdon B. et al., 2006).

Виявлені в експерименті особливості альфа-казозепіну підтверджено і в клінічних дослідженнях. У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні продемонстровано, що 30-денний курс альфа-казозепіну в дозі 150 мг/добу зменшує вираженість пов'язаних зі стресом симптомів із боку травної та серцево-судинної систем, а також когнітивних й емоційних розладів. Автори зауважили, що ефект був найпотужнішим у пацієнтів із найвиразнішими початковими симптомами (Kim J. et al., 2006).

В іншому подвійному сліпому рандомізованому перехресному плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю жінок застосування гідролізату альфа-казозепіну в дозі 150 мг/добу

протягом 30 днів значно зменшувало симптоми, пов'язані зі стресом (Kim J.H. et al., 2007).

Багатоцентрове дослідження, до якого було залучено учасників із Франції, США та Китаю, виявило, що застосування альфа-казозепіну в дозі 300 мг упродовж 1 місяця достовірно зменшувало вираженість стресу за шкалою сприйнятого стресу PSS-10 та покращувало сон за Піттсбурзьким індексом якості сну і опитувальником Шпігеля. Загальна задоволеність пацієнтів результатами застосування альфа-казозепіну становила 70-90%. Рівень сприйнятого стресу знижувався в 73-85% учасників, а сон покращувався у 69-86% (Moro J. et al., 2022).

Рандомізоване контрольоване багатоцентрове відкрите клінічне випробування підтвердило, що гідролізат α -казеїну (Lactium®) (150 мг протягом 84 днів), призначений до стандартної терапії, знижує вираженість тривожності за шкалою Гамільтона (HAM-A) у пацієнтів з акне, водночас зменшуючи кількість висипок і покращуючи якість життя (Kerure A. S. et al., 2022).

Н.І. Kim і співавт. (2019) встановили, що гідролізат α -казеїну (Lactium®) при застосуванні в дозі 150 мг упродовж 4 тижнів покращує як суб'єктивний, так і об'єктивний профіль сну, що проявлялося збільшенням загальної тривалості й ефективності сну, а також зменшенням часу засинання. Автори зазначають, що альфа-казозепіну притаманний накопичувальний ефект із покращенням результатів застосування за умови тривалого прийому.

У проведеному в Австралії клінічному подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні показано, що застосування альфа-казозепіну впродовж 1 місяця здатне зменшувати суб'єктивну оцінку відчуття стресу, а також покращувати якість сну. 80% учасників дослідження повідомили, що задоволені результатом (Scholey A. et al., 2017).

Експериментальний стрес-тест за участю здорових добровольців показав, що альфа-казозепін достовірно зменшував систолічний та діастолічний артеріальний тиск, а також рівень кортизолу. Автори дослідження пояснюють анксиолітичний ефект альфа-казозепіну його здатністю бути модулятором рецепторів ГАМК (Messaoudi M. et al., 2004).

У клінічному випробуванні Z. de Saint-Hilaire та співавт. (2009) брали участь особи, у яких було безсоння, що тривало понад 6 місяців, пов'язане з кількома психосоціальними розладами таких, як психологічний і робочий стрес. Двотижневе застосування гідролізату α 1-казеїну зумовлювало тільки покращення якості сну, а 4-тижневе – покращення різних аспектів сну, зокрема якості сну та швидкості засинання, зменшення затримки сну та денної дисфункції порівняно із плацебо. Гідролізат α 1-казеїну покращував суб'єктивну

оцінку сну за Піттсбурзьким індексом якості сну, зменшував тривалість засинання, протидіяв обумовленій незадовільним сном дисфункції у денний період, подовжував сумарну тривалість сну на 45 хв порівняно із плацебо ($p < 0,05$), а також зменшував вміст кортизолу (провідного маркера стресу) в слині. Покращення аспектів сну пов'язують зі зменшенням стресу завдяки антистресовим властивостям гідролізату α 1-казеїну при тривалому прийомі. Автори зазначають про відсутність негативних побічних ефектів і рекомендують застосовувати препарат для поліпшення хронічного безсоння.

Важливо, що альфа-казозепін є не лише ефективним, а й високобезпечним, про що свідчить відсутність значущих побічних ефектів (Thiagarajah K. et al., 2022).

Гідролізат молочного протеїну (α -казозепін) є основним активним складником Лагісону (ЗАТ «Аконітум», Литва), доповненим магнієм та вітаміном B₆. Кожний компонент потенціує дію один одного, що робить можливим багатогранний вплив на стрес та пов'язані з ним розлади сну.

Магній є важливим антистресовим мікронутрієнтом, що відіграє ключову роль у регуляції нервової системи. Він бере участь у синтезі нейромедіаторів, зокрема ГАМК, яка має заспокійливий вплив на нервову систему, зменшуючи збудливість нейронів та сприяючи релаксації. Магній також модулює активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі, знижуючи рівень кортизолу (Vink R., Nechifor M., 2011). Недостатність магнію пов'язана з підвищеним ризиком тривожних розладів, дратівливості та порушень сну, що робить його ключовим елементом у комплексному підході до зниження стресу і поліпшення психоемоційного стану пацієнтів.

Вітамін B₆ виступає кофактором у синтезі ГАМК, норадреналіну, дофаміну; необхідний для біосинтезу мелатоніну; бере участь у регуляції сну і в синтезі серотоніну з триптофану (Luboshitzky R., Ophir U., Nave R. et al., 2002). Застосування вітаміну B₆ як допоміжної терапії асоціюється із покращенням емоційно-настроєвої сфери та якості сну (Zandifar A. et al., 2023).

Отже, Лагісон є сучасним інноваційним засобом, який застосовується для зменшення проявів повсякденного стресу та тривожності, відновлення повноцінного сну, покращення процесу засинання, поліпшення глибини і якості сну, що робить його особливо актуальним на тлі руйнівних психологічних і неврологічних наслідків у ці трагічні для нашої країни часи.

Лагісон слід вживати по 1 капсулі 1-2 р/добу незалежно від прийому їжі (вдень – для зменшення проявів стресу та тривоги, ввечері – з метою полегшення засинання та поліпшення сну, відповідно до рекомендацій лікаря).