

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

Застосування альфа-казозепіну (Lactium®) та вітаміну В₆ у клінічній практиці (огляд літератури)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 96-102. doi 10.15574/SP.2021.115.96

For citation: Marushko YuV, Hyshchak TV. (2021). Use of alpha-casozepine (Lactium®) and vitamin B₆ in clinical practice (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 96-102. doi 10.15574/SP.2021.115.96

Узагальнено дані літератури з використання альфа-казозепіну та його комбінації з вітаміном В₆ у клінічній практиці.

Установлено, що властивості альфа-казозепіну близькі до властивостей сімейства бензодіазепінів, за винятком таких супутніх побічних ефектів, як звикання або седация, тому останнім часом альфа-казозепін частіше застосовують як дієтичну добавку для поліпшення сну і для усунення стресових розладів. Анксиолітичні ефекти альфа-казозепіну протягом останніх 20 років підтверджені в багатьох дослідженнях. Встановлено, що альфа-казозепін впливає на сон, модулюючи його архітектуру, але практично не має седативного ефекту, що робить його схожим на мелатонін. Вплив альфа-казозепіну на сон пов'язаний із рецепторами ГАМК. Виявлено, що при транспорті пептиду через гемато-енцефалічний бар'єр виділяється С-кінцевий залишок триптофану, попередника серотоніну, що є важливим нейромедіатором у регуляції настрою та ситості. Доведено безпосередню модуляцію альфа-казозепіном рецепторів ГАМК, у тому числі в нейронах гіпоталамусу.

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 артеріально-го тиску і частоти серцевих скорочень у періоді релаксації (після стресу) порівняно з періодом відпочинку (до індукції стресу).

Отже, анксиолітичні пептиди, отримані з молока, є перспективними в застосуванні при широкому колі функціональних розладів нервової системи, порушеннях сну, тривожних станах, у комплексному лікуванні пацієнтів з артеріальними дистоніями, у тому числі в дитячому віці. Заслугує на увагу застосування комбінації альфа-казозепіну (Lactium®) та вітаміну В₆, у тому числі в дітей, оскільки така комбінація сприяє гарному засвоєнню препарату і позитивному впливу на діяльність нервової системи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: альфа-казозепін, лактіум, тривожні стани, сон.

Use of alpha-casozepine (Lactium®) and vitamin B₆ in clinical practice (literature review)

Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article summarizes the literature data on the use of alpha-casozepine and its combination with vitamin B₆ in clinical practice.

It has been found that the properties of alpha-casozepine are similar to those of the benzodiazepine family of drugs, with the exception of such concomitant side effects of these drugs as addiction or sedation. Therefore, today alpha-casozepine has been increasingly used as a dietary supplement to improve sleep and to relieve stress disorders. The anxiolytic effects of alpha-casozepine have been confirmed in many experimental models over the past 20 years. It has been found that alpha-casozepine affects sleep by modulating its architecture, but has almost no sedative effect, which makes it similar to melatonin since both facilitate, rather than induce, sleep. The effect of alpha-casozepine on sleep is associated with GABA receptors. It was found that with transport of the peptide across the blood-brain barrier, the C-terminal residue of tryptophan, a precursor of serotonin, is released, which is an important neurotransmitter in the regulation of mood and satiety. Direct modulation of GABA receptors by alpha-casozepine, including in the neurons of the hypothalamus, has been proven.

According to the results of clinical trials, alpha-casozepine has a positive effect on both physical and psychological symptoms of anxiety. It has been shown that the use of alpha-casozepine promotes faster recovery after a stress response, which is manifested by lower blood pressure and heart rate during the relaxation period (after stress) compared with the rest period (before stress induction).

Studies show that anxiolytic peptides derived from milk are promising for use in a wide range of functional disorders of the nervous system, sleep disorders, anxiety, in the treatment of patients with arterial dystonia, including in childhood. It is worth noting the use of a combination of alpha-casozepine (Lactium®) and vitamin B₆, including in children, because such a combination promotes good absorption of the drug and a positive effect on the nervous system.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: alpha-casozepine, lactium, anxiety, sleep.

Применение альфа-казозепина (Lactium®) и витамина В₆ в клинической практике (обзор литературы)

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Обобщены данные литературы по использованию альфа-казозепина и его комбинации с витамином В₆ в клинической практике.

Установлено, что свойства альфа-казозепина близки к свойствам семейства бензодиазепинов, за исключением таких сопутствующих побочных эффектов, как привыкание или седация, поэтому в последнее время альфа-казозепин чаще применяют как диетическую добавку для улучшения сна и для устранения стрессовых расстройств. Анксиолитические эффекты альфа-казозепина за последние 20 лет подтверждены многими исследованиями. Установлено, что альфа-казозепин влияет на сон, модулируя его архитектуру, при этом не обладая седативным эффектом, что делает его похожим на мелатонин. Влияние альфа-казозепина на сон связано с рецепторами ГАМК. Выведено, что при транспортировке пептида через гематоэнцефалический барьер выделяется С-конечный остаток триптофана, предшественника серотонина, являющегося важным нейромед-

диатором в регуляції настроєння і сýtоти. Доказана непосредственная модуляція альфа-казозепином рецепторів ГАМК, в том числі в нейронах гіпоталамуса.

По результатам клінічних испытáнь, альфа-казозепин положително впливає як на фізическую, так і на психологическую симптоматику тревожности. Показано, що применение альфа-казозепина способуєт более бьстрому восстановлению после стрессовой реакции, проявляється меншими показателями артериального давления и частоты сердечных сокращений в период релаксации (после стресса) по сравнению с периодом отдыха (до индукции стресса).

Таким образом, анксиолитические пептиды, полученные из молока, являются перспективными в применении при широком круге функциональных расстройств нервной системы, нарушениях сна, тревожных состояниях, в комплексном лечении пациентов с артериальной дистонией, в том числе в детском возрасте. Заслуживает внимания применение комбинации альфа-казозепина (Lactium®) и витамина B6, в том числе у детей, поскольку такая комбинация способствует хорошему усвоению препарата и положительному влиянию на деятельность нервной системы.

Автори заявляють об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: альфа-казозепин, лактиум, тревожные состояния, сон.

Вступ

Останнім часом спостерігається дедалі більший рух у напрямку вживання корисних для здоров'я продуктів харчування і харчових компонентів, водночас надаючи наукові докази, що підтверджують доцільність такого процесу. Зокрема, досліджується потенціал біоактивних білкових гідролізатів і пептидів для зміцнення здоров'я разом зі звичайною фармацевтичною терапією. Встановлено, що білки, отримані з молочних продуктів, містять біоактивні пептидні послідовності з різними

перевагами для здоров'я, з ефектами від травної системи до серцево-судинної циркуляції, імунної системи та центральної нервової системи. Серед них — опіодні антагоністи, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), імуностимулюючі пептиди, інгібітори агрегації тромбоцитів, фосфопептиди — носії мінералів (Ca²⁺, Fe²⁺), мітогенні пептиди, антибактеріальні пептиди та інгібітори протеази [9,37,38]. Нещодавно повідомлялося про здатність молочних білків модулювати метаболізм та апетит [16].

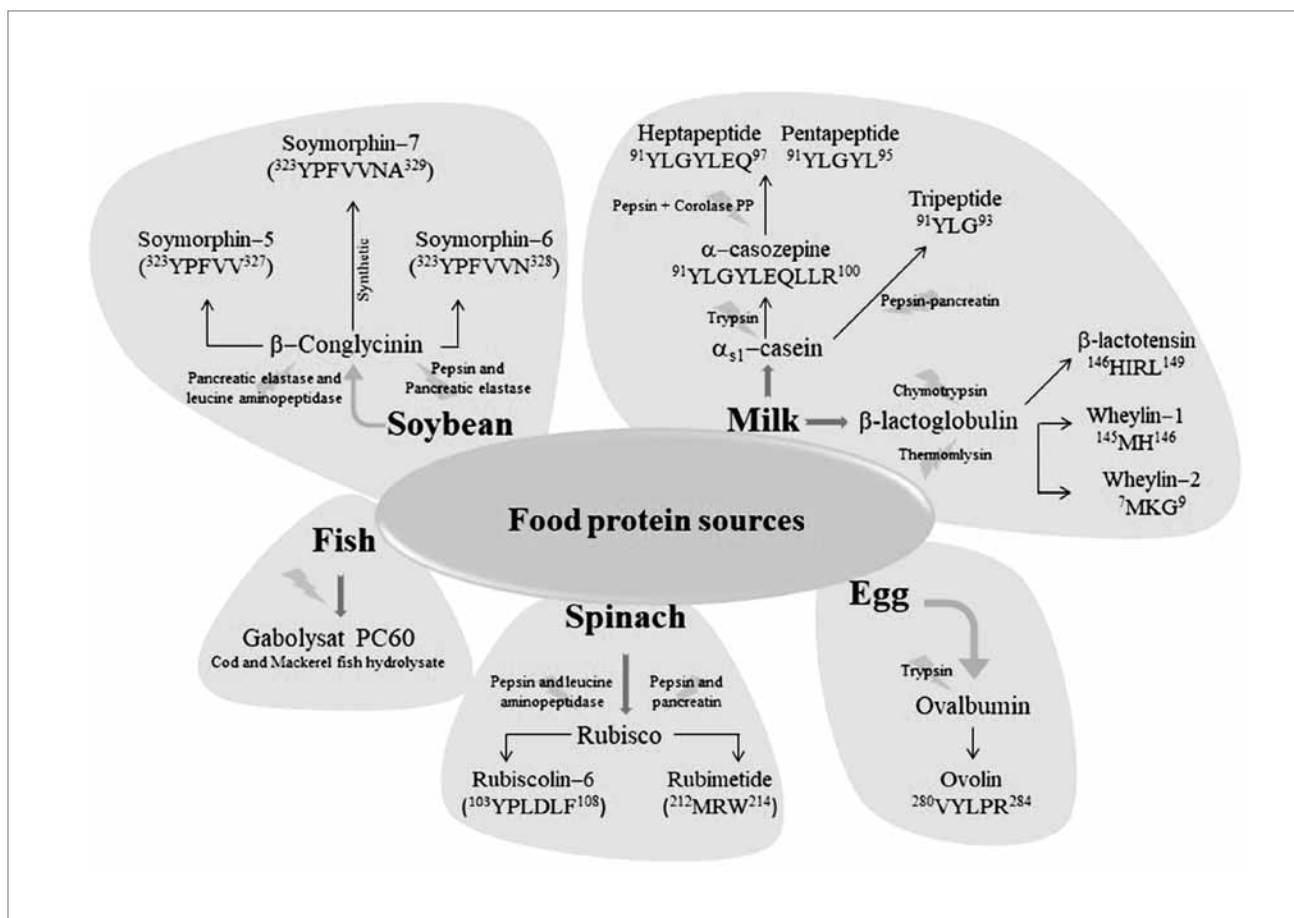


Рис. 1. Анксиолітичні пептиди різних продуктів харчування [15]

Найбільшу зацікавленість у наукових і практичних колах має один із протеїнів, що отримують при гідролізі коров'ячого $\alpha 1$ -казеїну — альфа-казозепін.

Мета роботи — узагальнити дані літератури щодо застосування альфа-казозепіну та його комбінації з вітаміном В₆ у клінічній практиці.

Останнім часом група білків, до якої входить альфа-казозепін, отримала назву «анксиолітичні пептиди» [15] (рис. 1).

Установлено, що властивості альфа-казозепіну близькі до властивостей сімейства бензодіазепінів, за винятком таких супутніх побічних ефектів цих препаратів, як звикання або седация [9,28], тому останнім часом альфа-казозепін частіше застосовують як дієтичну добавку для поліпшення сну і для усунення стресових розладів.

У моделях *in vitro* показано стійкість пептидних зв'язків альфа-казозепіну до гідролізу ферментами шлунка та підшлункової залози. Після всмоктування в кишечнику альфа-казозепін може перетинати основні біологічні бар'єри і потенційно досягати мозку, де він може доставляти фізіологічні сигнали [5,6].

Дослідження *in vivo* показали, що пептиди, похідні казеїну, можна виявити в тканинах мозку після годування [18] і запобігти зниженню когнітивних можливостей у моделі хвороби Альцгеймера [30].

Деякі пептиди молока визначені як потенційні антигіпертензивні, що можуть пригнічувати активність АПФ [10,14]. Враховуючи, що АПФ є в мозку і відіграє ключову роль у симпатозбудженні, викликаному високою кількістю солі, гіпертонії, нейропротекції, когніції та церебральній вазодилатації [11], можна передбачити, що пептиди, отримані з S1-казеїну, які здатні перетинати енцефалічний бар'єр, потенційно можуть брати участь у регуляції АПФ у мозку.

Анксиолітичні ефекти альфа-казозепіну протягом останніх 20 років підтверджені в багатьох експериментальних моделях [2,3,26,27,31]. В експерименті встановлено, що альфа-казозепін впливає на сон, модулюючи його архітектуру, але практично не має седативного ефекту [9], що робить його схожим на мелатонін — адже обидва полегшують, а не викликають сон [33].

Вплив альфа-казозепіну на сон пов'язаний із рецепторами гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) [9,12]. Виявлено, що за транспортування пептиду через гемато-енцефалічний бар'єр виділяється С-кінцевий залишок трип-

тофану, попередника серотоніну, що є важливим нейромедіатором у регуляції настрою та ситості. Доведено безпосередню модуляцію альфа-казозепіном рецепторів ГАМК [9], у тому числі в нейронах гіпоталамусу [39].

У ході вивчення ефектів альфа-казозепіну на електроенцефалографічні хвильові картини [39] встановлено дозозалежні ефекти альфа-казозепіну. Доведено, що середні дози подовжують тривалість сну в мишей та зменшують кількість циклів сну і неспання в щурів, тоді як високі дози збільшують загальний час сну в щурів і суттєво скорочують період неспання. Електроенцефалографічні показники характеризуються відносним збільшенням потужності тета-ритму порівняно з альфа-хвилями. Також під впливом альфа-казозепіну підвищується експресія білків підтипів $\beta 1$ рецептора ГАМК у гіпоталамусі щурів. За цими даними, альфаказозепін за допомогою модуляції рецептора ГАМК може бути корисним у лікуванні розладів сну.

Виявлені в експерименті особливості альфа-казозепіну підтверджено і в клінічних дослідженнях серед дорослих. Зокрема, в одному дослідженні описано вплив альфа-казозепіну на дорослих віком 25–40 років із проявами безсоння [8]. Показано, що альфа-казозепін значно поліпшує загальний бал якості нічного сну обстежуваних. Зокрема, покращує якість сну після двох тижнів лікування, зменшує затримку сну і денну дисфункцію після чотирьох тижнів лікування. Автори зазначають про відсутність негативних побічних ефектів, а ефект на сон пов'язують з антистресовими властивостями альфа-казозепіну і рекомендують застосовувати препарат для поліпшення хронічного безсоння.

Альфа-казозепін є ефективним щодо впливу на суб'єктивні та об'єктивні профілі сну в дорослих із низькою якістю сну [19,35]. Проведено подвійне сліпе рандомізоване перехресне дослідження за участю 48 осіб (49,0±1,7 року), в яких виявлено легкий та середній ступінь порушення сну [35]. Показано, що дія альфа-казозепіну проявляється збільшенням загального часу сну та ефективності сну, а також зменшенням затримки сну та пробудження після настання сну. Препарат добре переноситься і поліпшує якість сну, маючи кумулятивні корисні ефекти за тривалого застосування.

За результатами клінічних випробувань, альфа-казозепін позитивно впливає як на

фізичну, так і на психологічну симптоматику тривожності [3,20].

В одному з досліджень встановлено, що 30-добове застосування альфа-казозепіну зменшує симптоми, пов'язані зі стресом у жінок. А це свідчить, що альфа-казозепін можна використовувати як ефективний функціональний інгредієнт, який полегшує такі симптоми [20]. Загалом у цьому подвійному сліпому, рандомізованому, перехресному, плацебо контрольованому дослідженні взяли участь 63 добровольці. Суб'єктів випадковим чином розподілили для застосування або таблеток, що містять α s1-казеїновий гідролізат, або плацебо у дозі 150 мг/добу протягом 30 днів. Після 3-тижневого періоду вимивання їх перевели на новий 30-добовий період застосування таблеток. Оцінку результату проводили за допомогою опитувальника, що включав 44 елементи симптомів, які можуть бути пов'язані зі стресом, в яких ступінь виразності кожної ознаки оцінювали за 10-бальною шкалою. Опитування проводили на початку, через 15 і 30 днів кожного інтервенційного періоду. Анкета охоплювала три основні сфери, на які потенційно може вплинути стрес: фізичну та фізіологічну області (травний тракт, дихальна система, серцево-судинна система, опорно-рухова система, інші фізичні симптоми стресу); психологічну сферу (інтелектуальні функції, емоційна сфера); суспільне життя. Опитувальник складався з пунктів шкали тривожності Гамільтона (Hamilton, 1967) та діаграми рейтингу тривожності Феррері (FARD) (Ferreri et al., 1988). На 15-ту добу застосування порівняно з плацебо достовірно кращими були результати стосовно травлення ($p < 0,05$), серцево-судинних симптомів ($p < 0,001$) і фізичної зони ($p < 0,05$). На 30-ту добу застосування (рис. 2) розбіжності між основною групою і групою плацебо стосувалися симптомів із боку травної системи: поліпшення відмічали 65,6% пацієнтів основної групи, які застосовували альфа-казозепін, і 44,6% пацієнтів групи плацебо ($p < 0,01$). Також кращими були результати щодо інтелектуальної сфери: в основній групі поліпшення відмічали 62,5% респондентів, тоді як у групі плацебо – 46,2% опитуваних ($p < 0,05$).

В іншому дослідженні визначено ймовірні ефекти альфа-казозепіну на стресові розлади сну та оцінено їхній можливий зв'язок із типовими параметрами стресу крові, такими як концентрація кортикостерону в плазмі крові та глікемія [13]. Щури зазнавали хронічного стресу

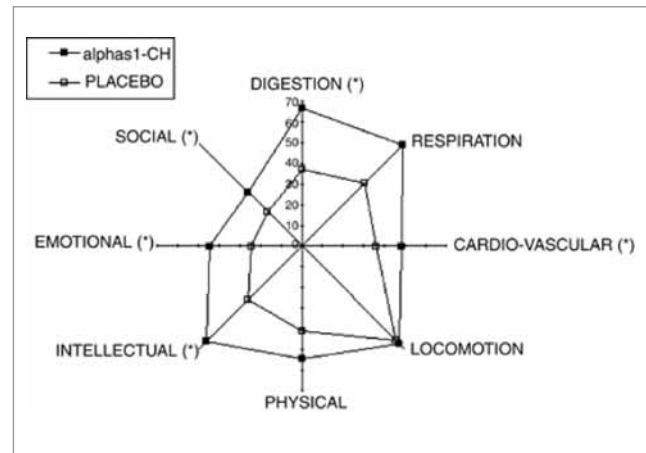


Рис. 2. Графічне зображення процентного поліпшення основних симптомів, оцінених у суб'єктів із найбільшою інтенсивністю симптомів на 30-ту добу лікування (за результатами дослідження J.H. Kim та співавт., 2007) [20]

на тлі альфа-казозепіну при пероральному введенні. Хронічний стрес значно зменшував тривалість сну в контрольних щурів протягом перших 2 днів стресового періоду, але спричиненого стресом порушення сну вдалося запобігти в щурів, які отримували альфа-казозепін. Автори стверджують, що введення альфа-казозепіну дало змогу підтримати тривалість повільного сну і навіть незначно поліпшити тривалість парадоксального сну в щурів, які отримували лікування. Результати щодо концентрації кортикостерону в плазмі крові та значень глікемії виявилися непереконливими.

Цими самими авторами досліджено вплив альфа-казозепіну на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і концентрацію кортизолу в плазмі крові здорових добровольців, що стикаються з послідовними стресовими ситуаціями [29]. На основі змін артеріального тиску та кортизолу автори зробили висновок про антистресовий профіль гідролізату альфа-S1-казеїну (альфа-казозепіну) у людей.

В іншому дослідженні показано, що застосування альфа-казозепіну сприяє швидшому відновленню після стресової реакції, що проявляється нижчими показниками артеріального тиску і частоти серцевих скорочень у періоді релаксації (після стресу) порівняно з періодом відпочинку (до індукції стресу) у здорових добровольців віком 18–40 років на тлі застосування альфа-казозепіну в дозі 150–300 мг/добу протягом 15–30 днів [21]. Виявлено позитивний вплив альфа-казозепіну на секрецію кортизолу. На тлі застосування препарату у здорових добровольців спосте-

рігалися нижчі рівні цього гормону після гострого стресу. У разі хронічного стресу альфаказозепін знижував рівень ранкового кортизолу.

Альфа-казозепін входить до складу низки комбінованих харчових продуктів і дієтичних добавок, які за рахунок альфа-казозепіну мають анксиолітичні [36], а деякі з них — навіть антидепресивні властивості [32]. Зокрема, у нещодавно опублікованому дослідженні [32] отримано докази антидепресивної дії функціонального напою, одним із компонентів якого були пептиди, отримані з казеїну коров'ячого молока.

Альфа-казозепін входить до дієтичної добавки Фломма, що містить у своєму складі, крім альфа-казозепіну (Lactium®), вітамін В₆. Вітамін В₆ — кофактор у синтезі ГАМК, норадреналіну, дофаміну; необхідний для біосинтезу мелатоніну; бере участь у регуляції сну і в синтезі серотоніну з триптофану [22], в обміні метіоніну, цистеїну та інших амінокислот.

Піридоксин як безпосередньо впливає на регуляцію судинного тону, так і має властивості потенціювати дію магнію й поліпшувати всмоктування іонів магнію в шлунково-кишковому тракці [23–25].

Активною формою вітаміну В₆ є піридоксаль-5-фосфат, який виконує роль коферменту в понад 100 ферментативних реакціях [7]. Він чинить вплив на білковий обмін і пов'язаний з процесами синтезу та руйнування катехоламінів, гістаміну, допаміну, адже є кофактором для амінокислотних декарбоксілаз і трансаміназ. Піридоксин бере участь у метаболізмі білків, виробленні енергії, стимулює синтез гемоглобіну в еритроцитах, бере участь у синтезі нейромедіаторів центральної та периферичної нервової системи [17]. Усі форми вітаміну В₆ легко всмоктуються з травного тракту, зв'язуються з транспортним білком і перетворюються в печінці на активну форму, надлишок вітаміну виділяється з організму із сечею. Відомо, що дорослій людині потрібно близько 2 мг/добу піридоксину [4]. У разі дефіциту піридоксину порушується синтез сфінгомієліну, в синтезі якого піридоксальфосфат бере участь як кофермент серинпальмітоїл-трансферази, і розвивається процес демієлінізації нервових волокон із поступовим розвитком периферичної полінейропатії [12]. За даними літератури, чітко простежується зв'язок недостатності в організмі вітамінів групи В із порушеннями

функції центральної та вегетативної нервової системи, вегетативною дисфункцією.

За даними літератури, застосування піридоксину перед сном має дозозалежний ефект на поліпшення яскравості сновидінь і здатність до запам'ятовування снів [22]. У нещодавньому рандомізованому подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні, проведеному в Австралії [1], що стосувалося впливу на сновидіння й сон застосування 240 мг вітаміну В₆ (піридоксину гідрохлориду) перед сном протягом 5 днів поспіль, виявлено, що вітамін В₆ суттєво збільшує кількість сновидінь, дещо впливає на яскравість і колір сну та суттєво не впливає на інші показники, пов'язані зі сном.

І хоча в деяких дослідженнях не виявлено значного впливу піридоксину на якість нічного сну [1,40], проте в комплексі з іншими біоактивними речовинами піридоксин здатен потенціювати дію останніх.

Таким чином, завдяки комплексному складу Фломма сприяє швидкому засинанню, регуляції циркадних ритмів сну, поліпшенню якості сну, зменшенню роздратованості, підвищенню контролю над емоціями, покращенню когнітивної функції, уваги і пам'яті, дає змогу впоратися зі стресом і психоемоційним напруженням. У Фломми немає ризику звикання і передозування.

Фломма випускається у вигляді суспензії для внутрішнього застосування по 120 мл. Рекомендована для поліпшення стану нервової системи та нормалізації процесу засинання та якості сну в дітей. Дітям віком 3–7 років призначають по 5 мл 1 раз/добу; 8–9 років — по 7,5 мл 1 раз/добу; 10–12 років — по 10 мл 1 раз/добу. Для поліпшення сну препарат застосовують за 1–2 год до сну. Для поліпшення когнітивних функцій або при стресі Фломму використовують за 5–10 хв до їди 1 раз на добу. Середня тривалість курсу — 24 доби. Необхідність тривалого застосування узгоджують із лікарем.

Хоча харчові добавки на основі альфа-казозепіну і не протипоказані в дитячому віці, проте в науковій літературі немає даних щодо застосування Фломми в дитячому віці, що потребує досліджень у цьому напрямку.

Таким чином, враховуючи наведені результати експериментальних і клінічних досліджень, анксиолітичні пептиди, отримані з молока, є перспективними в застосуванні при широкому колі функціональних розладів нервової системи, порушеннях сну, тривожних станах, у

комплексному лікуванні пацієнтів з артеріальними дистоніями, у тому числі в дитячому віці. Заслугове на увагу застосування комбінації альфа-казозепіну (Lactium®) та вітаміну В₆ у

клінічній практиці, у тому числі в дітей, завдяки властивостям вказаних компонентів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aspy DJ, Madden NA, Delfabbro P. (2018, Jun). Effects of Vitamin B₆ (Pyridoxine) and a B Complex Preparation on Dreaming and Sleep. *Percept Mot Skills*. 125 (3): 451–462.
- Benoit S, Chaumontet C, Schwarz J, Cakir—Kiefer C, Boulier A, Tome D, Miclo L. (2020, May 21). Anxiolytic Activity and Brain Modulation Pattern of the α -Casozepeine-Derived Pentapeptide YLGYL in Mice. *Nutrients*. 12 (5): 1497.
- Benoit S, Chaumontet C, Schwarz J, Cakir—Kiefer C, Tome D, Miclo L. (2017). Mapping in mice the brain regions involved in the anxiolytic-like properties of α -casozepeine, a tryptic peptide derived from bovine α s1-casein. *J Funct Foods*. 38: 464–473.
- Berezhnyi VV, Marushko TV, Romankevych IV. (2010). Vykorystannia dobovoho monitorynhu arterialnogo tysku u pediatrichnii praktysii (ohliad literatury). *Sovremennaia pedyatryia*. 3: 57–62. [Бережний ВВ, Марушко ТВ, Романкевич ІВ. (2010). Використання добового моніторингу артеріального тиску у педіатричній практиці (огляд літератури). *Современная педиатрия*. 3: 57-62].
- Cakir—Kiefer C, Le Roux Y, Balandras F, Tralalon M, Dary A, Laurent F et al. (2011). In vitro digestibility of α -casozepeine, a benzodiazepine-like peptide from bovine casein, and biological activity of its main proteolytic fragment. *J Agric Food Chem*. 59: 4464–4472.
- Christensen B, Toth AE, Nielsen SSE, Scavenius C, Petersen SV, Enghild JJ et al. (2020, Oct 16). Transport of a Peptide from Bovine α s1-Casein across Models of the Intestinal and Blood-Brain Barriers. *Nutrients*. 12 (10): 3157.
- Clayton PT. (2006). B (6)-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis*. 29 (2–3): 317–326.
- De Saint—Hilaire Z, Messaoudi M, Desor D, Kobayashi T. (2009). Effects of a Bovine Alpha S1-Casein Tryptic Hydrolysate (CTH) on Sleep Disorder in Japanese General Population. *The Open Sleep Journal*. 2: 26–32.
- Dela Pena IJ, Kim HJ, de la Pena JB, Kim M, Botanas CJ, You KY et al. (2016). A tryptic hydrolysate from bovine milk α s1-casein enhances pentobarbital-induced sleep in mice via the GABA_A receptor. *Behav. Brain Res*. 313: 184–190.
- Fan M, Guo T, Li W, Chen J, Li F, Wang C et al. (2019). Isolation and identification of novel casein-derived bioactive peptides and potential functions in fermented casein with *Lactobacillus helveticus*. *Food Sci. Hum. Wellness*. 8: 156–176.
- Farag E, Sessler DI, Ebrahim Z, Kurz A, Morgan J, Ahuja S et al. (2017). The renin angiotensin system and the brain: New developments. *J Clin Neurosci*. 46: 1–8.
- Ganjehei L, Massumi A, Razavi M, Wilson J. (2012). Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency. *Tex Heart Inst J*. 39 (5): 722–723.
- Guesdon B, Messaoudi M, Lefranc—Millot C, Fromentin G, Tome D, Even PC. (2006, Jun). A tryptic hydrolysate from bovine milk alphaS1-casein improves sleep in rats subjected to chronic mild stress Peptides. 27 (6): 1476–1482.
- Ha GE, Chang OK, Jo S-M, Han G-S, Park B-Y, Ham J-S et al. (2015). Identification of antihypertensive peptides derived from low molecular weight casein hydrolysates generated during fermentation by *bifidobacterium longum* KACC 91563. *Korean J Food Sci Anim. Resour*. 35: 738–747.
- Hafeez Z, Benoit S, Cakir—Kiefer C, Dary A, Miclo L. (2021). Food protein-derived anxiolytic peptides: their potential role in anxiety management. *Food & Function*. 12 (4): 1415–1431.
- Hajfathalian M, Ghelichi S, Garcia-Moreno PJ, Moltke Sorensen AD, Jacobsen C. (2018). Peptides: Production, bioactivity, functionality, and applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 58 (18): 3097–3129.
- Horbachev VV, Horbacheva VN. (2011). Vytamyny. Makro- u mikroelementy. M: 432. [Горбачев ВВ, Горбачева ВН. (2011). Витамины. Макро- и микроэлементы. М: 432].
- Jiang R, Prell C, Lonnerdal B. (2019). Milk osteopontin promotes brain development by up-regulating osteopontin in the brain in early life. *FASEB J*. 33: 1681–1694.
- Kim HJ, Kim J, Lee S, Kim B, Kwon E, Lee Je et al. (2019, Jun 27). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Crossover Clinical Study of the Effects of Alpha-s1 Casein Hydrolysate on Sleep Disturbance. *Nutrients*. 11 (7): 1466.
- Kim JH, Desor D, Kim YT, Yoon WJ, Kim KS, Jun JS et al. (2007). Efficacy of alphas1-casein hydrolysate on stress-related symptoms in women. *Eur J Clin Nutr*. 61: 536–541.
- Lanoir D, Canini F, Messaoudi M, Lefranc millot C, Demagny B et al. (2002). Long term effects of a bovine milk alpha-s1 casein hydrolysate on healthy low and high stress responders. *Stress*. 5: 124.
- Luboshitzky R, Ophir U, Nave R, Epstein R, Shen—Orr Z, Herer P. (2002, Jun). The effect of pyridoxine administration on melatonin secretion in normal men. *Neuro Endocrinol Lett*. 23 (3): 213–217.
- Marushko IuV, Hyschak TV. (2016). Justification use of magnesium in pediatric patients (review). *Sovremennaya pediatriya*. 6 (78): 27–32. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2016). Обоснование применения препаратов магния в педиатрической практике (обзор литературы). *Современная педиатрия*. 6 (78): 27–32]. doi: 10.15574/SP.2016.78.27.
- Marushko YuV, Hyschak TV. (2013). Efektyvnist zastosuvannia Mahne-V6 pry astenichnomu syndromi i porushenniakh nichnoho snu u ditei. *Sovremennaia pedyatryia*. 6 (53): 37–44. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2013). Ефективність застосування Магне-В6 при астенічному синдромі і порушеннях нічного сну у дітей. *Современная педиатрия*. 6 (53): 37–44].
- Marushko YuV, Khomych OV, Hyschak TV. (2015). Rol vitaminiv hrupy V u skladi likuvalnykh zakhodiv pry pervynnii arterialnii hipotenzii. *Liky Ukrainy*. 9–10: 15–19. [Марушко ЮВ, Хомич ОВ, Гишак ТВ. (2015). Роль вітамінів групи В у складі лікувальних заходів при первинній артеріальній гіпотензії. *Ліки України*. 9–10: 15–19].
- McDonnell SM, Miller J, Vaala W. (2013). Calming Benefit of Short-Term Alpha-Casozepeine Supplementation During Acclimation

- to Domestic Environment and Basic Ground Training of Adult Semi-Feral Ponies. *J Equine Vet Sci.* 33: 101–106.
27. McDonnell SM, Miller J, Vaala W. (2014). Modestly improved compliance and apparent comfort of horses with aversions to mildly-aversive routine healthcare procedures following short-term alpha-casozepine supplementation. *J Equine Vet Sci.* 34: 1016–1020.
 28. Messaoudi M, Lalonde R, Schroeder H, Desor D. (2009). Anxiolytic-like effects and safety profile of a tryptic hydrolysate from bovine alpha s1-casein in rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 23: 323–330.
 29. Messaoudi M, Lefranc—Millot C, Desor D, Demagny B, Bourdon L. (2005). Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk alphaS1-casein on hemodynamic responses in healthy human volunteers facing successive mental and physical stress situations. *Eur J Nutr.* 44: 128–132.
 30. Min L-J, Kobayashi Y, Mogi M, Tsukuda K, Yamada A, Yamauchi K et al. (2017). Administration of bovine casein-derived peptide prevents cognitive decline in Alzheimer disease model mice. *PLoS ONE.* 12: e0171515.
 31. Mizushige T, Sawashi Y, Yamada A, Kanamoto R, Ohinata K. (2013). Characterization of Tyr-Leu-Gly, a novel anxiolytic-like peptide released from bovine α S-casein. *FASEB J.* 27: 2911–2917.
 32. Qi Y, Zhang H, Liang S, Chen J, Yan X, Duan Z et al. (2020, Sep). Evaluation of the Antidepressant Effect of the Functional Beverage Containing Active Peptides, Menthol and Eleutheroside and Investigation of Its Mechanism of Action in Mice. *Food Technol Biotechnol.* 58 (3): 295–302.
 33. Rajaratnam SM, Middleton B, Stone BM, Arendt J, Dijk DJ. (2004, Nov 15). Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans. *J Physiol.* 561 (1): 339–351.
 34. Saint—Hilaire ZD, Messaoudi M, Desor D, Kobayashi T. (2009). Effects of a bovine alpha S1-Casein Tryptic Hydrolysate (CTH) on sleep disorder in Japanese general population. *Open Sleep J.* 2: 26–32.
 35. Scholey A, Benson S, Gibbs A, Perry N, Sarris J, Murray G. (2017, Feb 17). Exploring the Effect of Lactium™ and Zizyphus Complex on Sleep Quality: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 9 (2): 154.
 36. Scholey A, Benson S, Gibbs A, Perry N, Sarris J, Murray G. (2017, Feb 17). Exploring the Effect of Lactium™ and Zizyphus Complex on Sleep Quality: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 9 (2): 154.
 37. Sharifan P, Khoshakhlagh M, Khorasanchi Z, Darroudi S, Rezaie M, Safarian M et al. (2020, Jul 6). Efficacy of low-fat milk and yogurt fortified with encapsulated vitamin D3 on improvement in symptoms of insomnia and quality of life: Evidence from the SUVINA trial. *Food Sci Nutr.* 8 (8): 4484–4490.
 38. Sultan S, Huma N, Butt MS, Aleem M, Abbas M. (2018, Jan 2). Therapeutic potential of dairy bioactive peptides: A contemporary perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 58 (1): 105–115.
 39. Yayeh T, Leem Y-H, Kim K-M, Jung J-C, Schwarz J, Oh K-W et al. (2018). Administration of Alphas1-Casein Hydrolysate Increases Sleep and Modulates GABAA Receptor Subunit Expression. *Biomol. Ther.* 26: 268–273.
 40. Zhao M, Tuo H, Wang S, Zhao L. (2020, Jun 25). The Effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediators Inflamm.* 3142874.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф, зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13. 0000-0001-8066-9369.

Гицак Тетяна Віталіївна — д.мед.н, проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13. 0000-0002-7920-7914.

Стаття надійшла до редакції 14.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-adress.