

Immunologiczne znaczenie siary

Immunological role of colostrum

KAROLINA A. RAK^{1/}, MONIKA BRONKOWSKA^{2/}

^{1/} Katedra Biologii Człowieka, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Wrocławski

^{2/} Katedra Żywności Człowieka, Wydział Nauk o Żywności, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Siara i mleko zawierają szeroką gamę związków aktywnych immunologicznie. Są one niezbędne do prawidłowego rozwoju noworodka oraz jego ochrony przed patogenami. Znalazły również zastosowanie w profilaktyce i leczeniu ludzi dorosłych, funkcjonując na rynku w postaci suplementów diety produkowanych na bazie siary wołowej. Wśród związków immunologicznie aktywnych można wyróżnić komórki odpornościowe i przeciwciała matki. Kluczowe znaczenie dla noworodków ma immunoglobulina A, która chroni niedojrzałe immunologicznie błony śluzowe organizmu przed infekcjami. W sianie i mleku znajdują się także inne związki immunologicznie aktywne. Pełnią one funkcje immunostymulujące i immunomodulujące. Laktoferyna charakteryzuje się najszerszym spektrum działania wykazując właściwości przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwpasożytnicze, przeciwgrzybicze, przeciwnowotworowe i przeciwzapalne. Ponadto ma zdolność promowania dojrzewania limfocytów T i B oraz hamowania odpowiedzi autoimmunologicznej. Lizozym i laktoperoksydaza, we współdziałaniu z laktoferyną, wykazują działanie antybakteryjne. Lizozym dodatkowo ma właściwości przeciwzapalne. Polipeptyd bogaty w prolinę przejawia działanie przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe, stymuluje dojrzewanie limfocytów T oraz hamuje odpowiedź autoimmunologiczną. Kazeina ma zdolność stymulowania ogólnoustrojowej odpowiedzi na zakażenie oraz hamowanie infekcji wirusowych. Alfa-laktoalbumina także działa przeciwwirusowo, wykazuje ponadto właściwości przeciwnowotworowe. Badania dowodzą, że ze względu na wysoką zawartość związków immunologicznie aktywnych, siara ma istotne znaczenie dla układu odpornościowego człowieka w każdym wieku.

Słowa kluczowe: siara, laktoferyna, lizozym, laktoperoksydaza, polipeptyd bogaty w prolinę, kazeina, laktoalbumina

Colostrum and breast milk contain a lot of immunologically active compounds. They are essential for the newborn's proper development and protection against pathogens. They have also found application in the prevention and treatment of adult people who can supplement their diet with products containing bovine colostrum. Among immunologically active compounds there are maternal immune cells and antibodies. Immunoglobulin A plays a crucial role in newborns. It protects immunologically immature mucous membranes against infections. Colostrum and milk also contain other immunologically active compounds. They perform the functions of immunostimulants and immunomodulators. Lactoferrin is characterized by the widest spectrum of activity. It shows antimicrobial properties against bacteria, viruses, parasites and fungi. Moreover, it has antitumor and anti-inflammatory properties. Lactoferrin is also able to promote the maturation of lymphocyte T and B and inhibit the autoimmunological response. Lysozyme and lactoperoxidase, in cooperation with lactoferrin, demonstrate antibacterial activity. Lysozyme also has anti-inflammatory properties. Proline-rich polypeptide shows antiviral and antitumor activity, promotes the maturation of lymphocyte T and inhibits the autoimmunological response. Casein is able to stimulate the systemic response to infection and inhibit viral infections. Alfa-lactoalbumin presents antiviral activity and antitumor properties. Studies have shown that colostrum, due to a high content of immunologically active compounds, is important for the immune system in people of all ages.

Key words: colostrum, lactoferrin, lysozyme, lactoperoxidase, proline-rich polypeptide, casein, alfa-lactoalbumin

© Hygeia Public Health 2014, 49(2): 249-254

www.h-ph.pl

Nadesłano: 25.05.2014

Zakwalifikowano do druku: 30.05.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr Karolina Rak

Uniwersytet Wrocławski, Katedra Biologii Człowieka

ul. Kuźnicza 35, 50-138 Wrocław

tel. i fax 71 375-26-97, e-mail: karolina.anna.rak@gmail.com

Wykaz skrótów

sIgA – wydzielnicza immunoglobulina A

LF – laktoferyna

PRP – polipeptyd bogaty w prolinę

LPS – lipo-polisacharyd

INF – interferon

TNF – czynnik nekrozy nowotworów

IL – interleukina

Wprowadzenie

Siara jest pierwszym pokarmem jaki otrzymuje noworodek. Ze względu na specyficzne potrzeby jego niedojrzałego organizmu, pierwsze mleko charakteryzuje się unikalnym składem. Zawiera ono nie tylko wszystkie niezbędne składniki odżywcze w formie wysoko przyswajalnej oraz czynniki wzrostowe, ale także związki immunologicznie aktywne. Są one niezbędne dla prawidłowej ochrony noworodka przed

patogenami, podczas gdy on sam nie posiada jeszcze funkcjonalnie dojrzałego układu odpornościowego. Siara (wołowa), jako suplement diety, znalazła także zastosowanie w profilaktyce i leczeniu zarówno niemowląt, jak i osób dorosłych. Żywność i produkty farmaceutyczne wyprodukowane na bazie siary wykorzystuje się w zapobieganiu i leczeniu różnego rodzaju infekcji (w tym biegunek u niemowląt), chorób nowotworowych oraz zaburzeń funkcjonowania układu odpornościowego.

Celem artykułu jest przegląd literatury dotyczącej immunologicznego znaczenia siary oraz charakterystyka właściwości i mechanizmów działania najważniejszych immunologicznie aktywnych składników mleka pierwszego.

Siara

Siara (młodziwo, pierwsze mleko, łac. *colostrum*) jest specjalnym rodzajem mleka wydzielanym przez gruczoły mlekowe ssaków jedynie przez kilka pierwszych dni po porodzie. Stanowi ona bogate źródło składników odżywczych oraz komponentów wspomagających układ odpornościowy [1, 2]. Zawiera 40-krotnie więcej związków aktywnych biologicznie niż mleko dojrzałe. Siara uważana jest za najmocniejszy naturalny immunostymulant znany nauce. Przesycona jest komórkami odpornościowymi, takimi jak leukocyty, makrofagi, limfocyty T i limfocyty B oraz przeciwciałami (zwłaszcza sIgA), odpowiedzialnymi za odporność bierną noworodka [2, 3]. W siarze ponadto znajdują się składniki immunomodulujące, wśród których należy wyróżnić laktoferynę (LF), α -laktoalbuminę, lizozym, laktoperoksydazę, polipeptyd bogaty w prolinę (PRP, Colostrinin) i kazeinę [3, 4]. Skład siary i mleka dojrzałego pod kątem obecności związków immunologicznie czynnych jest podobny, z tym, że w mleku pierwszym ich zawartość jest wielokrotnie wyższa. Porównując, stężenie sIgA w siarze jest nawet 100-krotnie wyższe niż w mleku dojrzałym, natomiast LF nawet 10-krotnie wyższe [2, 4, 5]. W związku z tym tak ważne jest, aby karmienie piersią rozpocząć jak najszybciej po porodzie, dostarczając noworodkowi związków immunomodulacyjnych w możliwie najwyższych dawkach.

W tabeli I przedstawiono właściwości i mechanizmy działania poszczególnych związków immunologicznie aktywnych siary.

Siara w żywieniu noworodków

Zgodnie z opinią *American Dietetic Association* (2009), siara zawiera lekkostrawne i łatwo przyswajalne składniki odżywcze potrzebne rozwijającemu się noworodkowi, zapewniając mu odpowiednią ilość tłuszczów, węglowodanów, białek, witamin i składników mineralnych [1]. Oprócz funkcji odżywczej

i energetycznej, pierwsze mleko, ze względu na wysoką zawartość komórek odpornościowych oraz związków immunologicznie czynnych, pełni rolę ochronną. Układ odpornościowy noworodka jest bowiem nie-dojrzały i nie jest w stanie aktywnie przeciwdziałać patogenom. Przez pierwsze 2-3 miesiące życia, dopóki układ immunologiczny nie zacznie wytwarzać własnych przeciwciał, jedyną formą odporności jaką dysponuje dziecko, jest odporność bierna pozyskiwana z mlekiem matki. Najbardziej narażone na infekcje są błony śluzowe organizmu, stanowiące jedyne (oprócz skóry) miejsce kontaktu środowiska zewnętrznego z wewnętrznym. Stąd wśród najczęstszych problemów zdrowotnych w tym okresie życia są infekcje układu pokarmowego (w tym biegunki), infekcje układu oddechowego (w tym zapalenie płuc) oraz infekcje ucha. Według WHO (2011) zapalenie płuc jest pierwszą, a biegunki drugą zasadniczą przyczyną zgonów dzieci poniżej 5 roku życia [6]. Najistotniejsze działanie ochronne w tym zakresie wydają się mieć sIgA oraz LF [2, 4, 7].

sIgA zaangażowana jest w ochronę błon śluzowych organizmu (układu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego). Blokują one adhezję patogenów do błon śluzowych utrudniając ich penetrację i kolonizację, jak również neutralizuje toksyny przez nie wytwarzane [2, 8]. Wykazano, że sIgA skutecznie chroni przed zakażeniem enterotoksycznymi szczepami *E. coli*, będącymi główną przyczyną biegunek. Ponadto badania dowodzą istotnej roli sIgA w przeciwdziałaniu infekcjom układu pokarmowego, oddechowego oraz ucha. Wskazują one na zmniejszony odsetek zakażeń oraz epizodów biegunek u noworodków i niemowląt karmionych mlekiem matki w porównaniu do tych karmionych sztucznie [2, 7]. Istotną właściwością sIgA jest jej odporność na trawienie przez enzymy żołądkowo-jelitowe. Dzięki temu część immunoglobulin A dostarczana wraz z siarą i mlekiem przylega do śluzówki przewodu pokarmowego dziecka tworząc płaszcz ochronny, a część przenika do limfy, następnie do krwi i docelowo przedostaje się na powierzchnię błon śluzowych innych układów [2]. Układ odpornościowy od urodzenia uczy się wytwarzania sIgA, ale dopiero ok. 12 roku życia jest zdolny do produkcji takiej ich ilości jak organizm dorosłego człowieka.

Ważną funkcję w zapobieganiu infekcjom układu pokarmowego i biegunkom u noworodków odgrywa również LF. Jest ona glikoproteiną wiążącą żelazo, należącą do rodziny transferyn. Stanowi ona ważny element pierwszej linii obrony organizmu. Wydzielana jest przez komórki nabłonkowe do zewnątrzwydzielniczych płynów organizmu, m.in. łez, śliny, siary i mleka. W kontakcie z patogenami także komórki odpornościowe posiadają zdolność uwalniania LF. [5, 9, 10]. Wykazano, że białko to zdolne jest

regulować skład mikroflory jelitowej noworodków. Co ważne, działanie LF jest wybiórcze. Hamuje ona wzrost wyłącznie patogennych szczepów *E. coli* oraz innych chorobotwórczych bakterii, głównie z rodziny *Enterobacteriaceae*, natomiast nie wykazuje efektu bakteriobójczego w stosunku do korzystnych szczepów bakterii mlekowych z rodzaju *Bifidobacterium* [11]. Ta wybiórczość działania przeciwbakteryjnego umożliwiła zastosowanie LF w odżywkach dla niemowląt. Ponadto, wszystkie przeprowadzone dotąd próby kliniczne z udziałem LF potwierdziły jej bezpieczeństwo i brak działań niepożądanych [4].

Siara wołowa jako suplement diety

Siara wołowa, bogatsza od ludzkiej w składniki aktywne immunologiczne, znalazła szerokie zastosowanie jako suplement diety w zapobieganiu i leczeniu

problemów zdrowotnych zarówno niemowląt, jak i osób dorosłych. Powszechny jest bowiem dostęp do żywności i produktów farmaceutycznych wytwarzanych na bazie siary wołowej lub przy użyciu poszczególnych jej związków biologicznie aktywnych. Na rynku dostępne są odżywki dla niemowląt, czy hiperimmunizowana żywność w postaci napojów i gum do żucia [2, 3, 9]. Jak pokazują badania, suplementację siarą z powodzeniem stosuje się w zapobieganiu i leczeniu różnego rodzaju infekcji (w tym biegunek u niemowląt), chorób nowotworowych, niedoborów odporności, alergii i chorób autoimmunologicznych [2, 4, 12-15].

Ze względu na unikalny skład, siara ma istotne znaczenie immunologiczne dla organizmu ludzkiego. Literatura donosi o jej właściwościach immunomodulacyjnych, a także przeciwbakteryjnych, przeciwwiru-

Tabela I. Właściwości i mechanizmy działania związków immunologicznie czynnych występujących w siarze
Table I. Characteristics and functions of immunologically active colostrum compounds

właściwości	związek immunoaktywny	mechanizm działania
p/bakteryjne	laktoferyna	– destrukcja ściany komórkowej i śmierć bakterii poprzez uwolnienie LPS ze ściany komórkowej lub wiązanie do białek porynowych – hamowanie adhezji bakterii do komórek gospodarza poprzez degradację adhezyn bakteryjnych – hamowanie tworzenia biofilmu poprzez wiązanie wolnego żelaza niezbędnego dla rozwoju bakterii – zwiększanie aktywności bójczej układu odpornościowego – zwiększenie wrażliwości bakterii na antybiotyki
	lizozym laktoperoksydaza	– działanie przeciwbakteryjne jedynie we współdziałaniu z LF
p/wirusowe	laktoferyna	– hamowanie wiązania i penetracji do komórek poprzez wiązanie do białek powierzchniowych wirusa lub blokowanie receptorów na komórkach gospodarza – hamowanie namnażania się wirusa poprzez hamowanie aktywności enzymów wirusowych niezbędnych w cyklu replikacyjnym – stymulacja limfocytów T zwiększających przeciwwirusową aktywność komórek NK
	PRP	– stymulowanie leukocytów do produkcji IFN
	laktoalbumina kazeina	– hamowanie aktywności enzymów wirusowych: proteazy i integrazy
p/pasożytnicze	laktoferyna	– uszkodzenie błony komórkowej i śmierć komórki poprzez generowanie wolnych rodników – stymulowanie aktywności fagocytów
p/grzybicze	laktoferyna	– bezpośrednie działanie cytotoksyczne – zwiększenie wrażliwości komórki na leki przeciwgrzybicze – stymulacja aktywności leukocytów
p/nowotworowe	laktoferyna	– działanie lityczne na komórki nowotworowe – hamowanie angiogenezy w obrębie guzów – wiązanie żelaza niezbędnego do wzrostu komórek – hamowanie proliferacji komórek – stymulacja aktywności limfocytów, leukocytów i NK – zwiększenie ekspresji receptorów powierzchniowych na komórkach nowotworowych, ułatwiających ich identyfikację przez układ immunologiczny gospodarza
	PRP	– stymulowanie leukocytów do produkcji IFN i TNF
	laktoalbumina	– indukowanie apoptozy komórek nowotworowych
przeciwzapalne	laktoferyna	– hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych i stymulacja przeciwzapalnych
	lizozym	– hamowanie aktywności hemolitycznej komplementu surowicy
immuno-modulujące	laktoferyna	– stymulacja dojrzewania limfocytów T i B – zmniejszanie wytwarzania autoprzeciwciał
	PRP	– stymulowanie dojrzewania i różnicowania tymocytów – zmniejszanie wytwarzania autoprzeciwciał – zdolność do zmiany markerów powierzchniowych i funkcji komórek
	kazeina	– stymulowanie ogólnoustrojowej odpowiedzi na zakażenie (zwiększona rekrutacja neutrofilów do tkanek, wyższa fagocytoza, nasilony wybuch tlenowy) – stymulowanie produkcji IgA i cytokin IL-5 i IL-6

sowych, przeciwpasożytniczych, przeciwgrzybiczych, przeciwnowotworowych i przeciwzapalnych [4]. W dobie coraz większej oporności patogenów na antybiotyki, rosnącej liczbie przypadków zaburzeń funkcjonowania układu odpornościowego oraz epidemii chorób nowotworowych, warto skorzystać z alternatywnej możliwości profilaktyki i leczenia, jaką są preparaty produkowane na bazie *colostrum*.

Zwalczanie infekcji bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i pasożytniczych

Ze wszystkich związków immunologicznie aktywnych siary, LF odgrywa najważniejszą rolę w przeciwdziałaniu różnego rodzaju infekcjom. Stanowi ona pierwszą linię brony przed szerokim spektrum patogennych mikroorganizmów: bakteriami Gram-dodatnimi i Gram-ujemnymi, pasożytami, grzybami oraz wirusami otoczkowymi i bezotoczkowymi [16, 17].

Wyniki badań wskazują na bakteriostatyczne i bakteriobójcze właściwości LF. Może ona zwalczać infekcje bakteryjne zarówno w sposób bezpośredni, aktywnie im przeciwdziałając [13, 18-20], jak i pośredni, mobilizując do walki układ immunologiczny [21]. W ramach bezpośredniego działania przeciwbakteryjnego LF bierze udział w zapobieganiu infekcji, hamowaniu jej rozwoju oraz zabijaniu bakterii. Białko degraduje adhezyny bakteryjne, uniemożliwiając przyłgnięcie bakterii do komórek gospodarza i tym samym zapobiega zakażeniu [13, 18]. LF ponadto wiąże wolne żelazo, niezbędne do rozwoju bakterii hamując tworzenie biofilmu i rozwój infekcji [19]. Przyczynia się także do śmierci komórek bakteryjnych powodując destrukcję ich ściany komórkowej poprzez wiązanie do białek porynowych ściany lub poprzez uwolnienie ze ściany lipo polisacharydu [20]. Badania pokazują, że LF potrafi zwiększać wrażliwość bakterii na niektóre antybiotyki i obniżać efektywną dawkę leku, zwiększając jego aktywność bakteriobójczą nawet 4-krotnie [22].

Badania *in vitro* wskazują, że LF wykazuje silne działanie przeciwgrzybicze [23]. Skuteczność LF w zwalczaniu infekcji grzybiczych potwierdzają także testy *in vivo* przeprowadzone zarówno u zwierząt jak i u ludzi. Ponadto LF może być stosowana jako element politerapii, podnosząc skuteczność leków przeciwgrzybiczych. Jak wykazano na przykładzie różnych szczepów *Candida*, jest ona zdolna uwrażliwiać komórki patogennych grzybów na działanie leków, co pozwala na obniżenie ich dawki terapeutycznej nawet o 25% [24].

LF ma również zdolność hamowania zakażeń pasożytniczych. Prawdopodobnym mechanizmem zwalczania tego rodzaju infekcji jest generowanie reaktywnych form tlenu (m.in. wolnych rodników) powodujących uszkodzenie błony komórkowej pasożyta,

a w konsekwencji jego śmierć [25]. Badania wykazały, że LF jest skuteczna w zwalczaniu zakażeń toksoplazmą *Toxoplasma gondii*, zarodźcem *Plasmodium falciparum* oraz świdrowcem *Trypanosoma cruzi* [4].

Na działanie LF wrażliwe są także wirusy. Podstawowym sposobem białka na zwalczanie infekcji wirusowych jest hamowanie początkowych etapów zakażenia, nie dopuszczając do wiązania i penetracji wirusa do komórek gospodarza [4]. LF może współzawodniczyć z wirusami o wspólny receptor na powierzchni komórek gospodarza. Taki mechanizm przeciwwirusowy występuje w przypadku wirusa brodawek skóry (*Papilloma*) [26], opryszczki (*Herpes*) [27], cytomegalowirusa (CMV) [28] i adenowirusów [29]. Natomiast infekcje wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz wirusem HIV blokowane są przez LF poprzez jej wiązanie do białek powierzchniowych wirusów lub blokowanie ich receptorów komórkowych [30, 31]. W przypadku wirusa HIV, LF zdolna jest także hamować rozwój zakażenia, ograniczając procesy jego namnażania poprzez blokowanie aktywności enzymów niezbędnych w cyklu replikacyjnym wirusa, m.in. odwrotnej transkryptazy, proteazy i integrazy [32]. Wykazano również, że wołowa LF hamuje infekcję wirusem Mayaro (MAYV), stanowiącym zagrożenie dla mieszkańców Ameryki Południowej. Białko to najprawdopodobniej ogranicza penetrację wirusa blokując receptory powierzchniowe komórek gospodarza o charakterze glikozaminoglikanów [12]. Stosowanie LF łącznie z niektórymi lekami przeciwwirusowymi pozwala zredukować efektywną dawkę leków nawet 7-krotnie [33].

W zwalczaniu infekcji bakteryjnych i wirusowych, obok LF, zastosowanie mają także niektóre inne związki immunologicznie aktywne siary. Przykładem jest lizozym i laktoperoksydaza, które działając w sposób synergistyczny z LF, wykazują działanie przeciwbakteryjne [34]. PRP, laktoalbumina i kazeina posiadają z kolei właściwości przeciwwirusowe. PRP działa pośrednio, stymulując funkcjonowanie układu immunologicznego. Zwiększa on bowiem produkcję interferonu gamma (INF- γ) przez leukocyty [35]. Natomiast laktoalbumina i kazeina hamują enzymy wirusowe niezbędne w cyklu replikacyjnym, zwalczając zakażenie wirusem HIV [32].

Działanie przeciwnowotworowe

Badania wskazują, że wiele związków immunologicznie aktywnych zawartych w siarze wykazuje właściwości przeciwnowotworowe. Zarówno w modelu *in vitro*, jak i *in vivo*, wołowa LF wywiera działanie cytotoksyczne na komórki włókniakomięsaka, czerniaka i raka okrężnicy, a także hamuje proliferację komórek raka płuc [14, 36]. Ma również zdolność hamowania angiogenezy wokół miejsc zmienionych

nowotworowo, dzięki czemu ogranicza wielkość guzów i możliwość tworzenia przerzutów [14]. Ponadto LF zwiększa ekspresję receptorów powierzchniowych na komórkach nowotworowych, ułatwiając ich identyfikację przez układ immunologiczny [37]. Co ważne, LF charakteryzuje się zdolnością selektywnego działania, wykazując większą toksycznością wobec komórek nowotworowych niż prawidłowych [36].

Stymulacja działania układu odpornościowego przez związki immunomodulacyjne także jest skutecznym sposobem walki z nowotworami. W taki sposób działa m.in. PRP. Stymuluje on leukocyty krwi obwodowej do produkcji cytokin takich jak interferon gamma (INF- γ) czy czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α). Ten pierwszy aktywuje komórki NK i makrofagi oraz usprawnia działanie limfocytów T, natomiast ten drugi stymuluje fagocytozę i wykazuje bezpośrednie działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych [35].

Innym związkiem przeciwnowotworowym znajdującym się w sianie jest kompleks α -laktoalbuminy i kwasu oleinowego zwany HAMLET[®]-em (*human alpha-lactoalbumin made lethal to tumor cells*). Testy laboratoryjne wykazały, że związek ten zwalcza komórki nowotworowe, indukując ich apoptozę. Ponadto, HAMLET[®] wykazuje selektywność działania – zabija on wyłącznie komórki rakowe, nie uszkadzając zdrowych [38].

Niedawnym odkryciem jest zdolność LF pozyskanej z siary wielbłądziej do hamowania proliferacji komórek nowotworowych i wzrostu nowotworu jelita grubego. Badania wykonano dotychczas jedynie *in vitro*, a przeciwnowotworowy mechanizm działania LF wielbłądziej nie został jeszcze jednoznacznie wyjaśniony [39].

Właściwości immunomodulacyjne

Siara jest zdolna do modyfikacji funkcjonowania układu odpornościowego. Głównymi immunomo-

dulantami są LF i PRP, choć właściwości te przejawia także kazeina. Związki te, zwane też immunoregulatorami, przyczyniają się do utrzymania homeostazy organizmu, aktywacji reakcji odpornościowej oraz zapobiegania autoimmunizacji. Wykazują one zróżnicowane mechanizmy działania.

Jednym z mechanizmów modyfikacji działania układu odpornościowego jest stymulacja ogólnoustrojowej odpowiedzi na zakażenie. Jest on charakterystyczny dla LF i kazeiny podczas zwalczania różnego rodzaju zakażeń oraz, w przypadku LF, także nowotworów. Związki te zwiększają aktywność poszczególnych komórek odpornościowych poprzez wzmożenie ich rekrutacji w miejsce infekcji i nasilenie ich potencjału bójczego [21, 40]. LF i PRP są z kolei zdolne do stymulowania dojrzewania i różnicowania tymocytów do dojrzałych limfocytów T [41, 42], a LF dodatkowo promuje dojrzewanie limfocytów B, czyniąc je zdolnymi do prezentacji antygenów [43]. Ponadto, związki te wpływają na działanie układu odpornościowego poprzez regulację wydzielania mediatorów zapalenia. Modyfikują one bowiem produkcję cytokin pro- i przeciwzapalnych, takich jak TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 [14,44]. Badania pokazują, że także kazeina może wpływać na wydzielanie cytokin [45]. Kolejnym aspektem właściwości immunomodulacyjnych LF i PRP jest zdolność do obniżania wytwarzania autoprzeciwciał, co sugeruje możliwość udziału tych związków w leczeniu chorób autoimmunologicznych [2, 4]. PRP ponadto wykazuje zdolność do zmiany markerów powierzchniowych i funkcji komórek, czego nie potrafi żaden inny związek zawarty w sianie [2].

Przedstawione doniesienia wskazują, że siara ma istotne znaczenie immunologiczne nie tylko dla noworodków, ale także dla osób dorosłych. Stanowi pełnowartościowy pokarm dla niemowląt oraz skuteczną ich ochronę przed patogenami, a u ludzi dorosłych z powodzeniem wspomaga profilaktykę i leczenie wielu schorzeń.

Piśmiennictwo / References

1. American Dietetic Association (ADA). Position of the American Dietetic Association: Promoting and supporting breastfeeding. *J Am Diet Assoc* 2009, 109: 1926-1942.
2. Uruakpa FO, Ismond MAH, Akobundu ENT. Colostrum and its benefits: a review. *Nutr Res* 2002, 22: 755-767.
3. Marnila P, Korhonen H. Milk and colostrum. *Encyclopedia of Dairy Sciences* 2011, 591-597. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374407-4.00322-8>
4. Zimecki M, Artym J. Właściwości terapeutyczne białek i peptydów z siary i mleka. *Post Hig Med Dosw* 2005, 59: 309-323.
5. Embleton ND, Berrington JE, McGuire W, et al. Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential. *Semin Fetal Neonat M* 2013, 18: 143-149.
6. Causes of deaths among children under 5 years. WHO 2011. http://www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en/
7. França EL, Bitencourt RV, Fujimori M, et al. Human colostrum phagocytes eliminate enterotoxigenic *Escherichia coli* opsonized by colostrum supernatant. *J Microbiol Immunol* 2011, 44: 1-7.
8. Bessler HC, de Oliveira IR, Giugliano LG. Human milk glycoproteins inhibit the adherence of *Salmonella typhimurium* to HeLa cells. *Microbiol Immunol* 2006, 50: 877-882.
9. Alderova L, Bartoskova A, Faldyna M. Lactoferrin: a review. *Vet Med Czech* 2008, 53: 457-468.
10. Legard D, Elass E, Pierce A, et al. Lactoferrin and host defense: an overview of its immune-modulating and anti-inflammatory properties. *Biometals* 2004, 17: 225-229.

11. Griffiths EA, Duffy LC, Schanbacher FL, et al. In vitro growth responses of bifidobacteria and enteropathogens to bovine and human lactoferrin. *Dig Dis Sci* 2003, 48: 1324-1332.
12. Carvalho CAM, Ivanildo PS Jr, Saliva JL, et al. Inhibition of Mayaro virus infection by bovine lactoferrin. *Virology* 2014, 452-3: 297-302.
13. Bertuccini L, Costanzo M, Iosi F, et al. Lactoferrin prevents invasion and inflammatory response following *E. coli* strain LF82 infection in experimental model of Crohn's disease. *Digest Liver Dis* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.02.009>
14. Tung YT, Chen HL, Yen CC, et al. Bovine lactoferrin inhibits lung cancer growth through suppression of both inflammation and expression of vascular endothelial growth factor. *J Dairy Sci* 2013, 96: 2095-2106.
15. Boldogh I, Aguilera-Aguirre L, Bacs A, et al. Colostrin decreases hypersensitivity and allergic responses to common allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2008, 146(4): 298-306.
16. Superti F, Berlutti F, Paesano R, et al. Structure and activity of lactoferrin- a multi-functional protective agent for human health. [in:] *Iron Metabolism and Disease*. Fuchs H (ed). Res Signpost Kerala, India 2008: 187-218.
17. Janssen H, Hancock RE. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochem* 2009, 91: 19-29.
18. Beeckman DS, Van Droogenbroeck CM, De Cock BJ, et al. Effect of ovotransferrin and lactoferrins on *Chlamydia psittaci* adhesion and invasion in HD11 chicken macrophages. *Vet Res* 2007, 38: 729-739.
19. Singh PK, Parsek MR, Greenberg EP, et al. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nat* 2002, 417: 552-555.
20. Dawes ME, Tyler JW, Marsh AE, et al. In vitro effects of lactoferrin on lipopolysaccharide-induced proliferation, gene expression, and prostanoid production by bovine peripheral blood mononuclear cells. *Am J Vet Res* 2008, 69: 1164-1170.
21. Zagulski T, Lipinski P, Zagulska A, et al. Antibacterial system generated by lactoferrin in mice in vivo is primarily a killing system. *Int J Exp Pathol* 1998, 79: 117-123.
22. Diarra MS, Petitclerc D, Lacasse P. Effect of lactoferrin in combination with penicillin on the morphology and the physiology of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. *J Dairy Sci* 2002, 85: 1141-1149.
23. Andersson Y, Lindquist S, Lagerqvist C, et al. Lactoferrin is responsible for the fungostatic effect of human milk. *Early Hum Dev* 2000, 59: 95-105.
24. Lupetti A, Paulusman-Annema A, Welling MM, et al. Synergistic activity of the N-terminal peptide of human lactoferrin and fluconazole against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47: 262-267.
25. Lima MF, Kierszenbaum F. Lactoferrin effects on phagocytic cell function. Increased uptake and killing of an intracellular parasite by murine macrophages and human monocytes. *J Immunol* 1985, 134: 4176-4183.
26. Drobni P, Naslund J, Evander M. Lactoferrin inhibits human papillomavirus binding and uptake in vitro. *Antivir Res* 2004, 64: 63-68.
27. Marchetti M, Trybala E, Superti F, et al. Inhibition of herpes simplex virus infection by lactoferrin is dependent on interference with the virus binding to glycosaminoglycans. *Virology* 2004, 318: 405-413.
28. Andersen JH, Osbakk SA, Vorland LH, et al. Lactoferrin and cyclic lactoferricin inhibit the entry of human cytomegalovirus into human fibroblasts. *Antiviral Res* 2001, 51: 141-149.
29. Di Biase AM, Pietrantonio A, Tinari A, et al. Heparin-interacting sites of bovine lactoferrin are involved in anti-adenovirus activity. *J Med Virol* 2003, 69: 495-502.
30. Nozaki A, Ikeda M, Naganuma A, et al. Identification of a lactoferrin-derived peptide possessing binding activity to hepatitis C virus E2 envelope protein. *J Biol Chem* 2003, 278: 10162-10173.
31. Swart PJ, Kuipers ME, Smit C, et al. Antiviral effects of milk proteins: acylation results in polyanionic compounds with potent activity against human immunodeficiency virus types 1 and 2 in vitro. *AIDS Res Hum Retrovir* 1996, 12: 769-775.
32. Ng TB, Lam TL, Au TK, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase, protease and integrase by bovine milk proteins. *Life Sci* 2001, 69: 2217-2223.
33. Andersen JH, Jenssen H, Gutteberg TJ. Lactoferrin and lactoferricin inhibit Herpes simplex 1 and 2 infection and exhibit synergy when combined with acyclovir. *Antivir Res* 2003, 58: 209-215.
34. Ellison RT III, Giehl TJ. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest* 1991, 88: 1080-1091.
35. Inglot AD, Janusz M, Lisowski J. Colostrin: A proline-rich polypeptide from ovine colostrums is a modest cytokine inducer in human leukocytes. *Arch Immunol Ther Exp* 1996, 44: 215-224.
36. Eliassen LT, Berge G, Sveinbjornsson B, et al. Evidence for a direct antitumor mechanism of action of bovine lactoferricin. *Anticancer Res* 2002, 22: 2703-2710.
37. Frydecka I, Zimecki M, Bocko D, et al. Lactoferrin-induced up-regulation of zeta chain expression in peripheral blood T lymphocytes from cervical cancer patients. *Anticancer Res* 2002, 22: 1897-1901.
38. Fischer W, Gustafsson L, Mossberg AK, et al. Human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) kills human glioblastoma cells in brain xenografts by an apoptosis-like mechanism and prolongs survival. *Cancer Res* 2004, 64: 2105-2112.
39. Habib HM, Ibrahim WH, Schneider-Stock R, et al. Camel milk lactoferrin reduces the proliferation of colorectal cancer cells and exerts antioxidant and DNA damage inhibitory activities. *Food Chem* 2013, 141: 148-152.
40. Noursadeghi M, Bickerstaff MC, Herbert J, et al. Production of granulocyte colony-stimulating factor in the nonspecific acute phase response enhances host resistance to bacterial infection. *J Immunol* 2002, 169: 913-919.
41. Janusz M, Lisowski J. Proline-rich polypeptide (PRPs) – An immunomodulatory peptide from ovine colostrum. *Arch Immunol Ther Exp* 1993, 41: 275-279.
42. Fischer R, Debbabi H, Dubarry M, et al. Regulation of physiological and pathological Th1 and Th2 responses by lactoferrin. *Biochem Cell Biol* 2006, 84: 303-311.
43. Zimecki M, Mazurier J, Spik G, et al. Human lactoferrin induces phenotypic and functional changes in murine splenic B cells. *Immunol* 1995, 86: 122-127.
44. Zabłocka A, Janusz M, Macała J, et al. A proline-rich polypeptide complex (PRP) isolated from ovine colostrum. Modulation of H₂O₂ and cytokine induction in human leukocytes. *Int Immunopharmacol* 2007, 7: 981-988.
45. Otani H, Nakano K, Kawahara T. Stimulatory effect of a dietary casein phosphopeptide preparation on the mucosal IgA response of mice to orally ingested lipopolysaccharide from *Salmonella typhimurium*. *Biosci Biotech Biochem* 2003, 67: 729-735.