

## ZNACZENIE SUBSTANCJI BIOAKTYWNYCH SIARY OWCZEJ W ROZWOJU ORGANIZMU

Edyta Molik, Sebastian Gogola

Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Katedra Żywnienia, Biotechnologii Zwierząt i Rybactwa,  
al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków  
E-mail: rzmolik@cyf-kr.edu.pl

*Colostrum, czyli siara, jest pierwszą wydzieliną gruczołu mlekowego ssaków. Stanowi unikalny pokarm dla noworodka, zapewniając mu wszystkie niezbędne składniki odżywcze. W rozwoju młodego organizmu zawarte w siarze białka i peptydy pełnią istotną rolę w budowaniu odporności oraz rozwoju układu immunologicznego. Jednym z głównych białek jest laktoferyna o właściwościach antybakteryjnych, przeciwgrzybiczych, przeciw-wirusowych i antynowotworowych. Polipeptyd bogaty w prolinę odpowiada również za dojrzewanie komórek T i hamowanie rozwoju chorób autoimmunologicznych. Białka te są łatwo przyswajalne, efektywnie wspierają rozwój i ochronę organizmu przed patogenami. Substancje bioaktywne siary znajdują już zastosowanie w profilaktyce i terapii wielu chorób zwłaszcza o podłożu neurologicznym. Ze względu na bogaty skład substancji bioaktywnych oraz ich właściwości prozdrowotne colostrum owcze może być zastosowane w zapobieganiu oraz leczeniu chorób autoimmunologicznych i neoplastycznych, i wielu chorób cywilizacyjnych.*

*Słowa kluczowe: owce, colostrum, bioaktywne substancje*

### **Skład chemiczny siary owczej**

Colostrum, czyli siara, jest gęstą wydzieliną o żółtym zabarwieniu, zawierającą szereg istotnych dla organizmu substancji bioaktywnych. Powstaje w gruczołach mlekowych ssaków, jeszcze w trakcie trwania ciąży. Stanowi unikalny pokarm dla noworodka, zapewniając mu wszystkie niezbędne do rozwoju składniki odżywcze, znaczną ilość immunoglobulin, witamin, soli mineralnych oraz substancji będących czynnikami wzrostu (Barrington i Parish, 2001; Pierzynowski i in., 2014). Siara pod względem składu chemicznego oraz właściwości biologicznych znacznie odbiega parametrami od mleka właściwego, którego jest prekursorem. Określana często jako eliksir życia, największe wartości odżywcze posiada w pierwszym dniu laktacji.

Skład chemiczny siary uwarunkowany jest czynnikami genetycznymi oraz czynnikami środowiskowymi. W przypadku bydła zawartość białka w siarze wynosi około

13%, a zawartość tłuszczu około 7–8% i ulega zmianie wraz z upływem laktacji (Kuczaj i in., 2006). Skład chemiczny siary zmienia się z każdą godziną od wystąpienia laktacji, aż do przekształcenia colostrum w mleko właściwe (Field, 2005). Największe wahania stężeń składników siary owczej odbywają się w ciągu pierwszych 72 godzin po porodzie (França i in., 2010). Przez pierwsze 6 godzin znacznie ulega obniżeniu zawartość białka z 21,7 do 13,95% (Ciuryk i in., 2004). W przypadku aminokwasów endogennych najintensywniejszy spadek obserwuje się w okresie do 12 godzin po porodzie. Zawartość kwasu asparaginowego uległa obniżeniu o ponad 40% z początkowego poziomu 1454 mg/100 ml do 654 mg/100 ml. Podobnie zależności wykazano w przypadku pozostałych aminokwasów: seryny, kwasu glutaminowego, proliny, glicyny, alaniny i tyrozyny, gdzie spadek stężenia wynosił nawet 64%. Zawartość argininy i waliny w okresie pierwszych 12 godzin po porodzie uległa obniżeniu o 25%, histydyny o 30%, metioniny, lizyny i izoleucyny o 35%, leucyny i treoniny o 40%, a cysteiny i fenyloalaniny o 50% (Kračmar i in., 2005). Dynamika zmian zawartości aminokwasów siary w pierwszych godzinach po porodzie wiąże się przede wszystkim z szybkim spadkiem ilości białek surowicy, zwłaszcza immunoglobulin, a także ze spadkiem poziomu wolnych peptydów i aminokwasów. W kolejnych godzinach na ilość aminokwasów oraz ich proporcje w siarze wpływa istotnie wzrost udziału frakcji kazeiny związany z przejściem colostrum do stadium mleka właściwego (Kračmar i in., 2005).

U owiec w pierwszych 72 godzinach po wykocie następują również istotne zmiany w zawartości tłuszczu. W pierwszych 6 godzinach zawartość tłuszczu wzrasta do 14,1%, w 12. godzinie po wykocie wynosi 10,05%, natomiast po 72 godzinach zawartość tłuszczu wynosi tylko 6,55% (Ciuryk i in., 2004). Zmiany zawartości tłuszczu modulują profil kwasów tłuszczowych, które są istotnym elementem oddziaływującym na właściwości odżywcze siary. W ciągu pierwszych 12 godzin po porodzie poziom nasyconych kwasów (kapronowy, kaprylowy, kaprynowy) w siarze nie wykazuje istotnych zmian. Zawartość wszystkich kwasów nasyconych wzrasta wraz z postępującą laktacją o około 3%. Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w siarze jest niższa niż w mleku właściwym. W przypadku kwasu margaroleinowego spadek stężenia następuje wraz z upływem czasu od wykotu, natomiast poziom kwasu oleinowego wzrasta. Zawartość kwasów nienasyconych (UFA) nieznacznie zmniejsza się wraz z postępem laktacji z poziomu 38,5 do 37,15% po upływie 72 godzin (Ciuryk i in., 2004).

W siarze ssaków nie tylko białko, tłuszcz, sucha masa czy kwasy tłuszczowe ulegają dynamicznym zmianom. Również znacznym zmianom ulega zawartość mikro- i makroelementów, co wpływa na rozwój młodego organizmu. Zawartość wapnia (Ca) gwałtownie spada w okresie pomiędzy drugą a dwunastą godziną po porodzie. Potem zawartość Ca ulega wzrostowi z poziomu 10,1 do 19,5%. Podobne zmiany obserwuje się w stężeniu fosforu (P), gdzie następuje istotny wzrost z 4,8 do 13,5%. Natomiast zawartość magnezu (Mg) wykazuje tendencję spadkową w ciągu 12 godzin, z poziomu 13,08 do 8,67 mmol/1000 ml. W okresie pierwszych 36 godzin po porodzie stężenie sodu (Na) ulega obniżeniu z 28,48 do 17,68 mmol/1000 ml i nieznacznie wzrasta do poziomu 18,70 mmol/1000 ml. Odwrotną tendencję obserwuje się w odniesieniu do potasu (K), którego stężenie

wzrasta w pierwszych 36 godzinach (z 40,37 do 45,85 mmol/1000 ml), a następnie zmniejsza się do wartości 38,87 mmol/1000 ml. Stężenie mikroelementów śladowych raz z wpływem laktacji również ulega redukcji. Poziom cynku (Zn) spada w pierwszych 36 godzinach z 3,40 do 0,94 mol / 1000 ml, podobny trend obserwowany jest pod względem zawartości żelaza (Fe). Stężenie miedzi (Cu) ulega obniżeniu w pierwszych 48 godzinach po porodzie z poziomu 0,22 do 0,16 mol /1000 ml, a następnie do poziomu 0,10 mol/1000 ml (Krączyński i in., 2005).

### **Znaczenie siary w rozwoju młodego organizmu**

Siara stanowi unikalny pokarm dla noworodka, zapewniając mu wszystkie niezbędne do rozwoju składniki odżywcze. W przypadku owiec zapotrzebowanie jagnięcia wynosi około 180–290 ml siary na kg masy ciała w ciągu 18 godzin po urodzeniu. Wartość energetyczna siary to około 2 kcal na ml. Jagnięta w pierwszych godzinach po urodzeniu muszą zwiększyć 15-krotnie swoje wydatki energetyczne na produkcję ciepła, w porównaniu do okresu prenatalnego, aby utrzymać odpowiednią temperaturę organizmu. Aby utrzymać temperaturę ciała noworodka przed pierwszym podaniem siary, metabolizują nagromadzone zapasy tłuszczu brązowego i zwiększają aktywność mięśni, wywołując ich drżenie. Brązowy tłuszcz stanowi główne źródło energii, ale jego zawartość wynosi jedynie 2–4,5% masy ciała jagnięcia. Zapasy tłuszczu są nieproporcjonalnie niskie w stosunku do wydatków energetycznych w początkowym okresie życia, dlatego tak istotne jest zapewnienie jagnięciu siary o odpowiedniej jakości (Hadjipanayiotou, 1995). Siara jest pierwszym pokarmem dla noworodka, bogatym w białka i peptydy odgrywające istotną rolę w budowaniu odporności młodego organizmu oraz rozwoju układu immunologicznego. Około 25% immunoglobulin spożytych z siarą trafia do krwioobiegu jagnięcia. Proces pasywnej absorpcji w jelitach kończy się po upływie 24 godzin po porodzie, dlatego każde opóźnienie w podaniu siary lub jej niska jakość powodują obniżenie szans na uzyskanie odpowiedniej odporności przez jagnię (Nowakowski i in., 1992). Gromadzenie immunoglobulin odbywa się dzięki receptorom obecnym w gruczolowych komórkach nabłonkowych i ustępuje na kilka dni po rozpoczęciu laktacji w odpowiedzi na wzrost stężenia prolaktyny w mleku (Misztal i in., 2018). Oprócz immunoglobulin z siarą matki transportowane są komórki aktywne immunologiczne oraz substancje będące rozpuszczalnymi mediatorami, takie jak laktoferyna. Osobniki, którym nie została podana laktoferyna we wczesnym okresie po porodzie, charakteryzują się obniżoną odpornością i zaburzoną funkcjonalnością neutrofilii stanowiących główną barierę dla drobnoustrojów chorobotwórczych. Enterocyty jelita cienkiego noworodka charakteryzują się wyjątkową zdolnością wchłaniania makrocząstek białkowych, w tym immunoglobulin na drodze pinocytozy. Białka chronione są przed strawieniem w przewodzie pokarmowym poprzez niską aktywność proteaz tuż po urodzeniu oraz zawartość inhibitora tripsyny w siarze. Następnie przeciwciała transportowane są do układu limfatycznego drogą egzocytozy. Ograniczenie zdolności wchłaniania związane jest z wyczerpaniem zdolności do pinocytozy komórek jelit oraz zastępowaniem enterocytów dojrzałymi komórkami nabłonkowymi jelit (Lonnerdal i Iyer, 1995).

Szczególne znaczenie mają białka, które zapewniają potomstwu dostęp do wszystkich niezbędnych aminokwasów, a także chronią przed patogenami oraz stymulują

rozwój odporności. Najistotniejszym białkiem mającym wpływ na rozwój młodego organizmu jest laktoferyna (LF), wykazująca szereg właściwości przeciwmikrobiologicznych oraz immunotropowych. Wykazuje ona aktywność wobec wielu bakterii, wirusów, grzybów oraz wielu typów pasożytów. W siarze laktoferyna stanowi około 30% wszystkich białek, a jej stężenie wynosi około 5–15 mg/ml, co pozwala dostarczyć duże ilości tej proteiny do organizmu noworodka w trakcie karmienia (Lonnerdal i Iyer, 1995). LF wykazuje wyjątkowo małą podatność na działanie enzymów trawiennych zawartych w jelicie cienkim, takich jak tripsyna i chymotrypsyna. Istotne jest, aby białko przetrwało proces trawienia, tak żeby aktywna forma białka znajdowała się w jelitach przez odpowiedni okres czasu, jednak nawet częściowo zdegradowana podczas trawienia, zachowuje wiele ze swych funkcji. Podobną aktywność do laktoferyny wykazują hydrolizaty białka, w szczególności te, które zawierają fragment laktoferrycynowy bogaty w aminokwasy zasadowe, jak również inne peptydy będące pochodną laktoferyny (Brines i Brock, 1983). Młode organizmy wykazują się słabo rozwiniętą barierą jelitową oraz niską aktywnością enzymatyczną, co warunkuje możliwość absorpcji dużych ilości białka z układu pokarmowego do krwi i późniejszą jego obecność w surowicy, moczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym. Laktoferyna stymuluje zarówno odporność związaną z jelitami, jak i wpływa na ogólnoustrojową odpowiedź immunologiczną, stymulując wytwarzanie cytokin, indukcje mielopoezy oraz proliferację i wzrost aktywności komórek immunologicznych (Debbabi i in., 1998). LF ułatwia również przyswajanie ważnych składników odżywczych, głównie pierwiastków, takich jak żelazo, mangan oraz ułatwia absorpcję węglowodanów w jelitach (Ogata i in., 1998). Laktoferyna stymuluje wzrost długości oraz masy jelita cienkiego oraz działa ochronnie na nabłonek jelita. Jest to bardzo istotne ze względu na udział jelita w aktywnym wchłanianiu pokarmu oraz jego funkcjach związanych z ochroną organizmu przed szkodliwymi patogenami i antygenami zawartymi w pożywieniu. Wpływ laktoferyny na dojrzewanie śluzówki jelita ogranicza infekcje związane z przemieszczaniem się bakterii z jelita do krwi (Schottstedt i in., 2005). Ponadto LF ogranicza rozwój mikroflory patogennej, utrudniając adhezję szkodliwych bakterii do komórek nabłonka jelitowego, a także stymuluje rozwój naturalnej flory fizjologicznej składającej się głównie z bakterii kwasu mlekowego (*Lactobacillus*) i *Bifidobacterium*, która dodatkowo chroni przed zakażeniami mikroorganizmami oraz ich nadmiernym wzrostem. Symbiotyczne bakterie mikroflory jelitowej pochodzące z colostrum odpowiadają za szereg korzystnych dla organizmu procesów, takich jak wytwarzanie kwasów organicznych obniżających pH w jelitach, stymulacja wzrostu nabłonka okrężnicy, redukcja stężenia cholesterolu w surowicy, eliminacja czynników karcynogennych, oraz wytwarzanie witamin z grupy K i B. Bakterie te zwalczają mikroflorę patogenną poprzez współzawodnictwo o składniki pokarmowe, wysycają receptory na powierzchni komórek nabłonka, stymulują wytwarzanie naturalnych przeciwciał oraz zwiększają aktywność komórek „natural killer”, limfocytów T i makrofagów (Weinberg, 2001). Podawanie białka nawet w dużych dawkach 2–7 mg dziennie jest dobrze tolerowane i nie wykazuje niepożądanych działań. Ze względu na szereg właściwości wpływających na rozwój młodego organizmu suplementacja colostrum, a także produktami z wyizolowaną laktoferyną wydaje się uzasadniona (Artym i Zimecki, 2005).

### Zastosowanie substancji bioaktywnych siary w medycynie i farmacji

Ze względu na bogaty skład substancji bioaktywnych oraz ich właściwości prozdrowotne przeprowadzono szereg badań, które wykazały przydatność colostrum w zapobieganiu oraz leczeniu chorób autoimmunologicznych i neoplastycznych, stymulacji odbudowy układu immunologicznego po chemioterapii oraz przeciwdziałaniu zakażeniom, sepsie czy bakteriemii. Szczególne właściwości wykazują białka i peptydy zawarte w siarze, takie jak laktoferyna, polipeptydy bogate w prolinę (PRP), kazeina, glikomakropeptyd (GMP), laktoalbumina (LA), laktoglobulina, lizozym (LY) oraz laktoperoksydaza (LCP) (Artym i Zimecki, 2005).

Laktoferyna (LF) należy do rodziny białek zaangażowanych w metabolizm żelaza, jej zawartość w siarze jest dziesięciokrotnie większa niż w mleku. Jest podstawowym elementem systemu odporności wrodzonej, wykazuje wiele różnorodnych właściwości ochronnych i immunotropowych. LF działa antibakteryjnie i bakteriostatycznie, stymulując odporność oraz bezpośrednio, uszkodzając ściany komórkowej i zmieniając metabolizm bakterii. Wiąże się do białek porynowych ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych, co prowadzi do powstania zaburzeń w przepuszczalności składników odżywczych i narusza jej strukturę. Wykazuje się również zdolnością uwalniania ze ściany bakteryjnej lipopolisacharydu (LPS) osłaniającego poryny przed interakcją z LF w wyniku czego dochodzi do śmierci bakterii (Sallman i in., 1999). Bezpośrednie działanie przeciwbakteryjne wykazano też dla enzymatycznych hydrolizatów laktoferyny, takich jak laktoferrycyna, która wiąże się z bakteriami *Escherichia coli* i *Bacillus subtilis*, hamując przyswajanie proliny, co prowadzi do ich degradacji. Kolejnym peptydem wykazującym aktywność wobec bakterii *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa* jest laktoferrampina. Wykazuje ona również działanie przeciwrzybicze wobec grzybów pasożytniczych, takich jak *Candida* (Bellamy i in., 1993). Laktoferyna współdziała z białkiem lizozymem w procesie niszczenia ścian bakteryjnych, stymuluje dodatkowo układ odpornościowy przez swoją obecność w wydzielinach nabłonka jelita i ziarnistych neutrofilach. Laktoferyna zapobiega syntezie proteazy IgA ściany bakteryjnej *Escherichia coli* oraz niszczy adhezynę Hap, zapobiegając w ten sposób adhezji bakterii do enterocytów i komórek z linii HeLa dodatkowo przyspieszając usuwanie bakterii z krwi (De Araujo i Giugliano, 2001). Kolejną istotną właściwością laktoferyny w działaniu przeciwbakteryjnym jest zdolność do wiązania żelaza, co ogranicza jego dostęp dla bakterii, a także chroni organizm przed powstawaniem toksycznych form tlenu i wolnych rodników, ograniczając tym samym powstawanie procesów zapalnych (Weinberg, 1986). Podanie laktoferyny zwiększa produkcję neutrofilów i ogranicza wytwarzanie czynnika nekrozy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), łagodzi przebieg infekcji u organizmów posiadających obniżoną liczbę granulocytów spowodowaną chemioterapią. W walce z zakażeniami bakteryjnymi laktoferyna wykazuje zdolność do obniżania oporności bakterii na działanie antybiotyków, takich jak wankomycyna, penicylina i cefpodoksym (Diarra i in., 2002). W procesach zapalnych białko stymuluje wytwarzanie przeciwzapalnych cytokin oraz uszczelnia nabłonek, wpływając na sprawność bariery pomiędzy jelitami a krwią, co uniemożliwia przejście patogenów z układu pokarmowego do krwi. Laktoferyna zapobiega rozwojowi endotoksemii, zapobiegając wiązaniu endotoksyny do powierzchni komórek oraz reaguje z receptorami odpowiedzialnymi za wiązanie pa-

togenu, chroniąc organizm przed nadmierną reakcją układu immunologicznego przez endotoksynę i rozwojem wstrząsu (Appelmeik i in., 1994). W zakażeniach grzybiczych wykazuje działanie toksyczne dla patogenów oraz poprzez chelatowanie żelaza ogranicza dostęp do pierwiastka, z dużą skutecznością hamując rozwój grzybicy. Przyspiesza także regenerację organizmu po zakażeniu. Preparaty zawierające laktoferynę egzogenną ludzką zwiększają skuteczność konwencjonalnych metod leczenia zakażeń grzybiczych, obniżając zapotrzebowanie na dawki leków, wykazują także skuteczność w terapii wobec grzybów opornych na działanie leków, zwiększając ich wrażliwość na działanie preparatów poprzez wpływ białka na procesy oddychania mitochondrialnego. Laktoferyna znalazła swoje zastosowanie również w terapii przeciw pasożytniczej, poprzez hamowanie rozwoju i namnażania pierwotniaków. Jest to skutek wiązania żelaza przez białko, co prowadzi do tworzenia kompleksów generujących wolne rodniki uszkadzające błony komórkowe zainfekowanych komórek oraz pasożytów. Dodatkowo stymuluje fagocytozę i zabijanie pasożytów przez monocyty krwi (Lupetti i in., 2003). Białko to wykazuje również korzystny wpływ w zapobieganiu i leczeniu infekcji wirusowych. Skutecznie wspiera walkę z wirusami takimi jak: wirus opryszczki, HIV, zapalenia wątroby typu B i C, hantawirusy, rotawirusy, poliovirusy, adenowirusy i enterowirusy, głównie poprzez zapobieganie adsorpcji i przenikaniu patogenów do wnętrza komórek poprzez interakcje z wirusami oraz stymulację układu odpornościowego ustroju (Van der Strate i in., 2001). W leczeniu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C wiąże swoiście białko E2 osłonki wirusa, uniemożliwiając przedostanie się wirusa do komórki. W przypadku zwalczania wirusa HIV blokuje koreceptory chemokinowe CXCR4 oraz CCR5, przyłącza się do białek powierzchniowych wirusa (gp120), a także wiąże się z receptorami typu lektynowego, uniemożliwiając połączenie się wirusa z komórką. Laktoferyna ogranicza również namnażanie się wirusa, hamując działanie odwrotnej transkryptazy, proteazy i integrazy oraz enzymów wirusa HIV-1, istotnych w procesie replikacji. W zakażeniach wirusami, takimi jak Papilloma, Herpes simplex, adenowirusami i cytomegalowirusem (CMV), laktoferyna wykazuje swoje działanie poprzez rywalizację z patogenami o przyłączenie do receptora o charakterze glikozaminoglikanowym, uniemożliwiając połączenie się z komórką (Drobni i in., 2004). Podobnie jak w przypadku zakażeń bakteryjnych, grzybiczych oraz pasożytniczych wspiera działanie leków przeciwwirusowych, zwiększając ich skuteczność co pozwala na obniżenie dawek stosowanych preparatów (Van der Strate i in., 2001). Laktoferyna i jej pochodne znajdują również szereg zastosowań w leczeniu nowotworów. Wykazują działanie cytotoksyczne, uszkadzając błony komórek nowotworowych prowadząc do nekrozy i ograniczenia wielkości guzów, hamują angiogenezę w obrębie guzów oraz wpływają na sekwestrację żelaza, zapobiegając tworzeniu naczyń odpowiedzialnych za dostarczanie tlenu i składników odżywczych do komórek nowotworowych, co przeciwdziała rozwojowi guzów i powstawania przerzutów (Eliassen i in., 2002). Białko to wykazuje działanie przeciwbólowe oraz zwiększa skuteczność działania morfiny, aktywując endogenne system opioidowy organizmu. Laktoferyna wywiera ogromny wpływ na rozwój układu odpornościowego, stymulując jego działania, a także regenerację. LF wchodzi w interakcję z komórkami grasicy będącymi prekursorami komórek pomocniczych Th, co zwiększa humoralną odpowiedź układu immunologicznego, promuje dojrze-

wanie limfocytów B w śledzionie, co związane jest ze wzrostem liczby powierzchniowych IgD, zwiększa również zdolności tych limfocytów do prezentowania antygenów komórkom Th. LF podnosi aktywność leukocytów i limfocytów oraz chroni przed spadkiem ich ilości. Korzystnie wpływa na redukcję zmian histologicznych w wątrobie oraz stymulację wytwarzania cytokin (Eliassen i in., 2002).

Oprócz laktoferyny istotne zastosowanie w medycynie znalazły peptydy z grupy PRP bogate w prolinę zidentyfikowane w siarze owiec. Peptydy te stymulują humoralną odpowiedź immunologiczną, zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych, stymulują reakcję nadwrażliwości typu późnego i wspomagają dojrzewanie tymocytów. PRP wpływają korzystnie na stymulację prekursorów komórek T, indukcję cytokin oraz obniżają poziom wytwarzanych autoprzeciwciał. Dodatkowo wykazują właściwości poprawiające funkcje poznawcze i codzienną aktywność u osób chorych na Alzheimera, między innymi poprzez redukcję wytwarzania tlenu azotu w organizmie (Staroscik i in., 1983).

Szereg właściwości prozdrowotnych wykazuje zawarta w siarze kazeina, a także peptydy wchodzące w jej skład. Jedną z właściwości tego białka jest ochrona szkliwa zębów przed degradacją, poprzez wbudowywanie kazeiny w płytkę nazębną, co ogranicza również rozwój próchnicy. Fosfopeptydy kazeiny wpływają na metabolizm wapnia i fosforu, regulując gęstość mineralną kości chroniąc przed powstawaniem w nich ubytków. Białko to wykazuje również działanie ochronne w zakażeniach bakteryjnych i sepsie, stymuluje ogólnoustrojową odpowiedź na zakażenia oraz produkcję IgA odgrywających istotną rolę w ochronie tkanki jelita przed przenikaniem patogenów. Hydrolizaty kazeiny owczej wykazują również zastosowanie w profilaktyce i zwalczaniu cukrzycy poprzez neogenezę wysepka Langerhansa w trzustce odpowiedzialnych za regulację procesów metabolicznych związanych z gospodarką cukru w organizmie. Białko to znajduje również zastosowanie w leczeniu chorób nowotworowych, zmniejszając ilość powstających guzów oraz redukując ich masę. Ponadto stymuluje powstawanie glutationu, czyli peptydu o właściwościach przeciwnowotworowych i antyoksydacyjnych w wątrobie. Hydrolizaty kazeiny skutecznie obniżają ciśnienie krwi, hamując aktywność enzymu przekształcającego angiotensynę I do aktywnej formy angiotensyny II, która znacznie wpływa na kurczenie się naczyń krwionośnych. Peptydy wyizolowane z kazeiny wykazują właściwości przeciwbólowe oraz uspokajające porównywalne do opioidów (Otani i in., 2003).

Hydrolizatem kazeiny charakteryzującym się wysoką zawartością kwasu sjalowego jest glikomakropeptyd (GMP), który stymulując fagocytozę wpływa na rozwój makrofagów. Dodatkowo GMP zapobiega adhezji bakterii zasiedlających jamę ustną do erytrocytów, wykazuje właściwości antyagregacyjne, przeciwwzakrzepowe oraz zwiększa zdolność przyswajania pokarmu. Peptyd znajduje również zastosowanie w leczeniu zakażenia krwi oraz sepsy (Brody, 2000).

Laktoalbumina i laktoglobulina wykazują właściwości w walce z wirusem HIV poprzez hamowanie działania enzymów wirusowych podobnie jak kazeina. Dodatkowo laktoalbumina znajduje zastosowanie w leczeniu choroby wrzodowej żołądka, stymulując wydzielanie śluzu, zmniejszając ilość wytwarzanego kwasu solnego, zwiększając zawartość mucyn, oraz zwiększając pH soku żołądkowego (Matsumoto i in., 2001). Peptyd ten pełni również istotną rolę w zwalczaniu stresu poprzez dużą

zawartość tryptofanu będącego prekursorem serotoniny oraz obniżanie poziomu kortyzolu we krwi. Reguluje ciśnienie w naczyniach krwionośnych, nie wpływając na pracę serca, oddziałując na receptory opioidowe, podobnie jak kazeina blokuje aktywność enzymu konwertującego angiotensynę. Laktoalbumina charakteryzuje się zdolnością do indukowania apoptozy komórek nowotworowych, przeciwdziałając rozwojowi choroby (Markus i in., 2000).

### Podsumowanie

Przedstawione dane sugerują, że siara, a także wyizolowane z niej białka i peptydy mogą znaleźć szereg zastosowań w profilaktyce oraz leczeniu wielu chorób u ludzi. Ze względu na wyższą zawartość substancji bioaktywnych w odniesieniu do innych zwierząt gospodarskich siara owcza może być wykorzystana w produkcji naturalnych suplementów, które wzmacniają odporność organizmu oraz wspomagają funkcjonowanie układu krwionośnego. W kardiologii obecnie duże zainteresowanie wzbudza możliwość zastosowania laktoferyn. Możliwość zastosowania siary i mleka pochodzących od owiec jako naturalnego źródła substancji bioaktywnych może przyczynić się do rozwoju hodowli tych zwierząt w Polsce.

### Piśmiennictwo

- Appelmeik B.J., An Y.Q., Geerts M., Thijs B.G., de Boer H.A., MacLaren D.M., de Graaff J., Nuijens J.H. (1994). Lactoferrin is a lipid A-binding protein. *Infect. Immun.*, 62: 2628–2632.
- Artym J., Zimecki M. (2005). Rola laktoferyny w prawidłowym rozwoju noworodka. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 59: 421–432.
- Barrington G.M., Parish S.M. (2001). Bovine neonatal immunology. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 17: 463–476.
- Bellamy W.R., Wakabayashi H., Takase M., Kawase K., Shimamura S., Tomita M. (1993). Role of cell-binding in the antibacterial mechanism of lactoferricin B. *J. Appl. Bacteriol.*, 75: 478–484.
- Brines R.D., Brock J.H. (1983). The effect of trypsin and chymotrypsin on the in vitro antimicrobial and iron-binding properties of lactoferrin in human milk and bovine colostrum. Unusual resistance of human apolactoferrin to proteolytic digestion. *Bioch. Biophys. Act.*, 759: 229–235.
- Brody E.P. (2000). Biological activities of bovine glycomacropeptide. *Br. J. Nutr.*, 84: 39–46.
- Ciuryk S., Molik E., Kaczor U., Bonczar G. (2004). Chemical composition of colostrum and milk of Polish Merino sheep lambing at different times. *Arch. Tierzucht*, 47: 129–134.
- De Araujo A.N., Giugliano L.G. (2001). Lactoferrin and free secretory component of human milk inhibit the adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HeLa cells. *BMC Microbiol.*, 1: 25.
- Debbabi H., Dubarry M., Rautureau M., Tome D. (1998). Bovine lactoferrin induces both mucosal and systemic immune response in mice. *J. Dairy Res.*, 65: 283–293.
- Diarra M.S., Petitclerc D., Lacasse P. (2002). Effect of lactoferrin in combination with penicillin on the morphology and the physiology of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. *J. Dairy Sci.*, 85: 1141–1149.
- Drobni P., Naslund J., Evander M. (2004). Lactoferrin inhibits human papillomavirus binding and uptake in vitro. *Antiviral Res.*, 64: 63–68.
- Eliassen L.T., Berge G., Sveinbjornsson B., Svendsen J.S., Vorland L.H., Rekdal O. (2002). Evidence for a direct antitumor mechanism of action of bovine lactoferricin. *Anticancer Res.*, 22: 2703–2710.



- Field C.J. (2005). The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J. Nutr.*, 135: 1–4.
- França E.L., Nicomedes T.R., Calderon I.M., Honorio-França A.C. (2010). Time-dependent alterations of soluble and cellular components in human milk. *Biol. Rhythm Res.*, 5: 333–347.
- Hadjipanayiotou M. (1995). Composition of ewe, goat and cow milk and of colostrum of ewes and goats. *Small Rumin. Res.*, 18 (3): 255–262.
- Kráčmar I.S., Kuchtík J., Baran M., Váradyová Z., Kráčmarová E., Gajdůšek S., Jelínek P. (2005). Dynamics of changes in contents of organic and inorganic substances in sheep colostrum within the first 72 h after parturition. *Small Rumin. Res.*, 56, 1–3: 183–188.
- Kuczaj M., Janik-Dubowiecka A., Szulc T., Zachwieja A. (2006). Influence of cow breed, genotype and somatic cell count on chosen traits of colostrums. *Med. Weter.*, 62 (12): 1403–1406.
- Lonnerdal B., Iyer S. (1995). Lactoferrin: molecular structure and biological function. *Annu. Rev. Nutr.*, 15: 93–110.
- Lupetti A., Paulusma-Annema A., Welling M.M., Dogterom-Ballering H., Brouwer C.P., Senesi S., Van Dissel J.T., Nibbering P.H. (2003). Synergistic activity of the N-terminal peptide of human lactoferrin and fluconazole against *Candida* species. *Antim. Agen. Chem.*, 47: 262–267.
- Markus C.R., Olivier B., Panhuysen G.E., Van Der Gugten J., Alles M.S., Tuiten A., Westenberg H.G., Fekkes D., Koppeschaar H.F., de Haan E.E. (2000). The bovine protein alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71: 1536–1544.
- Matsumoto H., Shimokawa Y., Ushida Y., Toida T., Hayasawa H. (2001). New biological function of bovine alpha-lactalbumin: protective effect against ethanol- and stress-induced gastric mucosal injury in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65: 1104–1111.
- Misztal T., Molik E., Nowakowski M., Marciniak E. (2018). Milk yield, lactation parameters and prolactin secretion characteristics in sheep treated with melatonin implants during pregnancy and lactation in long-day conditions. *Livest. Sci.*, 218: 58–64.
- Nowakowski P., Szulc T., Osman K., Kozyra R. (1992). Variability in sheep colostrum composition. *Zesz. Nauk. AR. Wrocław.*, 35: 185–194.
- Ogata T., Teraguchi S., Shin K., Kingaku M., Fukuwatari Y., Kawase K., Hayasawa H., Tomita M. (1998). The mechanism of *in vivo* bacteriostasis of bovine lactoferrin. W: Spik G., Legrand D., Mazurier J., Pierce A., Perraudin J.P. (red.), *Advances in Lactoferrin Research*. Plenum Press, New York.
- Otani H., Nakano K., Kawahara T. (2003). Stimulatory effect of a dietary casein phosphopeptide preparation on the mucosal IgA response of mice to orally ingested lipopolysaccharide from *Salmonella typhimurium*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67: 729–735.
- Pierzynowski S., Ushakova G., Kovalenko T., Osadchenko I., Goncharova K., Gustavsson P., Prykhodko O., Wolinski J., Słupecka M., Ochniewicz P., Weström B., Skibo G. (2014). Impact of colostrum and plasma immunoglobulin intake on hippocampus structure during early postnatal development in pigs. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 35: 64–71.
- Sallmann F.R., Baye-Descamps S., Pattus F., Salmon V., Branza N., Spik G., Legrand D. (1999). Porins OmpC and PhoE of *Escherichia coli* as specific cell-surface targets of human lactoferrin. Binding characteristics and biological effects. *J. Biol. Chem.*, 274: 16107–16114.
- Schottstedt T., Muri C., Morel C., Philipona C., Hammon H.M., Blum J.W. (2005). Effects of feeding vitamin A and lactoferrin on epithelium of lymphoid tissues of intestine of neonatal calves. *J. Dairy Sci.*, 88: 1050–1061.
- Starosciak K., Janusz M., Zimecki M., Wieczorek Z., Lisowski J. (1983). Immunologically active nonapeptide fragment of a proline-rich polypeptide from ovine colostrum: amino acid sequence and immunoregulatory properties. *Mol. Immunol.*, 20: 1277–1282.
- Van der Strate B.W., Beljaars L., Molema G., Harmsen M.C., Meijer D.K. (2001). Antiviral activities of lactoferrin. *Antiv. Res.*, 52: 225–239.
- Weinberg E.D. (1986). Iron, infection, and neoplasia. *Clin. Physiol. Biochem.*, 4: 50–60.

Weinberg E.D. (2001). Human lactoferrin: a novel therapeutic with broad spectrum potential. *J. Pharm. Pharmacol.*, 53: 1303–1310.

Zatwierdzono do druku: 10 VII 2020

EDYTA MOLIK, SEBASTIAN GOGOLA

**The role of sheep colostrum bioactive substances in the organism's development**

SUMMARY

Colostrum is the first secretion of mammals in the mammary gland. It is a unique food which provides offspring with all the necessary nutrients. Proteins and peptides play an important role in building immunity and developing the immune system. One of the main proteins is lactoferrin with anti-bacterial, anti-fungal, anti-viral and anti-cancer properties. The proline-rich polypeptide is also responsible for T cell maturation and inhibition of the development of autoimmune diseases. These proteins are easily absorbed, effectively support the development and protection of the body against pathogens. Colostrum bioactive substances are already used in the prevention and therapy of many diseases, especially those with a neurological basis. Due to the rich composition of bioactive substances and their health-promoting properties, sheep colostrum can be used in the prevention and treatment of autoimmune and neoplastic diseases, as well as many diseases of modern civilization.

Key words: sheep, colostrum, bioactive substances