

O COLOSTRU

Colostrum (mlezivo) je přírodní produkt vznikající v mléčných žlázách savců v posledním období těhotenství a několik desítek hodin po porodu, kdy se postupně promění ve zralé mléko. Nejdůležitějším rozdílem mezi colostrem a mlékem je vysoký obsah biologicky účinných látek, zejména proteinů, vitaminů a minerálních soli. Celkově mlezivo obsahuje asi 250 různých složek. Jejich podobnost mezi jednotlivými druhy savců je významná a homologie proteinů nalezených u hovězího kolostra k těm, které obsahuje lidské colostrum je, alespoň pokud jde o faktory nejvíce biologicky aktivní, velmi vysoká. Hlavní účinky colostru jsou: posílení a regulace imunitního systému, stejně jako zrání a regenerace tkání. Těchto účinků je dosaženo působením: hormonů, cytokinů, růstových faktorů, enzymů, imunoglobulinů a dalších aktivních polypeptidů, derivátů nukleových kyselin a aminokyselin, které jsou v něm obsaženy.

SLOŽENÍ COLOSTRA

• PROTEINY

Proteiny a peptidy tvoří až 60 % sušiny colostru v prvních hodinách po porodu. Postupem času se tento podíl snižuje ve prospěch lipidů a cukrů, které tvoří základní mléčné ingredience. Proto je tak důležité, z hlediska biologické aktivity colostru, používat colostrum získané v prvních 48 hodinách po porodu. Proteiny mleziva patří do dvou hlavních skupin. Jsou to proteiny syrovátkové - 80% a kasein - 20%.

• ESENCIÁLNÍ AMINOKYSELINY

Velmi charakteristické pro proteiny colostru je, že obsahují všechny esenciálních aminokyseliny (téměř 50% hmotnosti). Esenciální aminokyseliny jsou ty, které si tělo nedokáže samo vytvořit (obsahují řetězce, které tělo nedokáže zpracovat). Jsou to: valin, leucin, izoleucin, fenylalanin, tryptofan, lyzin, methionin a threonin., což zajišťuje plně hodnotný stavební materiál, zejména v případě stimulace imunitního systému. Již samotná produkce imunitních buněk, např. zrání a proliferace lymfocytů, vyžaduje efektivní schopnost vytvářet proteiny. Jednou z nejdůležitějších příčin imunodeficiency jsou stavy podvýživy, což souvisí nejen s nedostatkem energie v těle, ale také s nedostatkem aminokyselin, zejména esenciálních, které musí být poskytnuty odpovídajícím způsobem, nejlépe pomocí vyvážené stravy.

• KASEIN

Proteiny čtyř kaseinových frakcí (alfa, beta, gama a kappa) tvoří micelární komplex. Jejich trávení v zažívacím traktu, nejprve pomocí kyseliny chlorovodíkové, pak enzymů, včetně chymotrypsinu a trypsinu, vede k uvolnění aktivních proteinů, polypeptidů a volných aminokyselin. Kasein patří k proteinům obsahujícím zbytky kyseliny fosforečné (fosfoprotein). Kasein podporuje a reguluje mnoho biologických procesů:

- Glykomakropeptid obsažený v kaseinu, prostřednictvím chymosinu, inhibuje tvorbu sekrečních žaludečních šťáv (kyselina chlorovodíková a gastrin), čímž umožňuje průchod bílkovin kolostra v nedenaurované formě do dalších částí gastrointestinálního traktu.
- Kasein může mít vliv na snížení krevního tlaku na brzdicí dráze angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), což vede ke snížené tvorbě hypertenzního angiotensinu II a ke snížení hypotenzní degradace bradykininu.
- Podle některých výzkumů může kaseinový hydrolyzát chránit před rozvinutím diabetu.

- Kaseinové fosfopeptidy regulují metabolismus vápníku a fosfátů v těle, což umožňuje mimo jiné zlepšit mineralizaci kostí u experimentálních zvířat a v postmenopauzálních stavech.
- Kaseinové proteiny ovlivňují inhibici kazu zvýšením obsahu fosforečnanu vápenatého v zubní sklovině a neutralizací kyselých reakce spojené s katabolismem bakterií.
- Kasein prokázal významné účinky v ochraně proti rozvoji rakoviny, což bylo prokázáno studií na zvířecích modelech.
- Kasein má ochranný účinek proti mnoha typům bakteriálních infekcí, mj. stimulací produkce G-CSF (faktor stimulace proliferace granulocytů v kostní dřeni).

• LACTOFERRIN

Laktoferrin je glykoprotein patřící do skupiny proteinů nezbytných pro metabolismus železa. Jeho afinita k iontům železa Fe³⁺ je částečně odpovědná za jeho bakteriostatický účinek (laktoferrin zbavuje bakterie železa, které je nezbytné pro jejich proliferaci), likviduje aktivní formy kyslíku, má protinádorový účinek a mnoho dalších vlastností, které jsou nesmírně důležité z pohledu imunity. Výzkum laktoferrinu, který již probíhá mnoho let, jasně prokázal, že je jedním z nejdůležitějších faktorů, které podporují a regulují imunitu (nespecifickou i specifickou). Proto je jeho rozšířená přítomnost nejen v colostru a mléce, ale také v jiných tělních tekutinách (sliny, slzy, pot, sperma a slizniční sekrece) a také v imunitních buňkách, zejména v nejčastěji se vyskytujících neutrofilech. Obsah laktoferrinu v colostru je však nejvyšší a překračuje obsah nalezený v mléce až desetinásobně. Laktoferrin aktivně pracuje v obou formách (s obsahem i bez obsahu železa), jakož i enzymaticky natrávený, protože bylo zjištěno, že baktericidní aktivitu má peptidová smyčka, obsahující bázičké aminokyseliny, která byla pojmenována jako laktoferricin.

Nejdůležitější funkce laktoferrinu jsou imunoprotektivní a imunomodulační.

- Laktoferrin reaguje přímo s prvky buněčné stěny bakterie, a tak chrání před infekcí mimo jiné: *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* a dalšími bakteriemi.
- Antibakteriální účinek laktoferrinu ve střevech je omezen na patogenní bakterie, zatímco šetří a dokonce podporuje fyziologický vývoj baktérií *Lactobacillus*.
- Důležitou funkcí laktoferrinu je synergický multiplikační efekt na antibakteriální aktivitu lysozymu (např. proti *Vibrio cholerae* a *Escherichia coli*) a některá antibiotika (např. proti *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* a *Klebsiella pneumoniae*).
- Antimykotická aktivita apolaktoferrinu (bez železa) se hlavně projevuje u kmenů *Candida* (včetně *albicans* a *krusei*) a *Trichophyton mentagrophytes*.
- Synergismus účinku laktoferrinu a peptidových derivátů s celou řadou léčiv umožňuje snížit dávkování antimykotik a zvyšuje citlivost léků pro léčbu infekcí způsobenou rezistentními kmeny bakterií.
- Byly prokázány přímé antiparazitární účinky laktoferrinu na *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum* a *Trypanosoma cruzi*. Proti *Pneumocystis carinii* působil synergicky s klarithromycinem.
- Antivirová aktivita laktoferrinu je buď přímá (blokování adheze a penetrace virů do buněk) anebo prostřednictvím synergie (redukce dávky antivirových léků), jakož i aktivací imunitního systému člověka proti celé řadě virů mimořádně důležitých v patologii (včetně HSV, CMV, HBV, HCV, RSV a mnoho dalších).

- Na zvířecích modelech byl zkoumán a potvrzen protinádorový účinek laktoferrinu, který je založen na aktivaci imunitního systému, přímé cytotoxické aktivitě na rakovinné buňky, inhibici schopnosti vytvářet metastázy, redukci neovaskularizace nádoru a sekvestraci železa. Je nesmírně důležité, že působení laktoferrinu je namířeno pouze proti rakovinovým tkáním, nikoli proti zdravým buňkám těla.
- Imunomodulační účinek a vliv na regulaci zánětlivých reakcí patří k nejdůležitějším funkcím laktoferrinu. Jsou to hlavně:
 - Stimulace zrání T lymfocytů CD3 v brzlíku se sklonem ke tvorbě pomocných lymfocytů Th CD4.
 - Účinek na zrání B lymfocytů (zvýšení exprese receptoru imunoglobulin IgD) u novorozenců a imunodeficientních jedinců.
 - Zlepšení fungování B lymfocytů, jako profesionálních buněk, prezentující antigeny v kontextu MHC třídy II u zdravých jak i u imunologicky postižených jedinců.
 - Obecně laktoferrin působí na stimulační fázi imunitní reakce a spíše inhibičně na jeho efektorovou fázi (experimenty svědčí o inhibici DTH nebo antigen specifické aktivity Th lymfocyty).
 - Ve studiích na zvířatech byly zjištěny inhibiční účinky laktoferrinu na lymfocyty a další prvky odpovědné za průběh autoimunitního onemocnění.
 - Aplikace laktoferrinu zvířatům, vystaveným vysokým dávkám chemoterapie nebo imunosuprese, způsobilo rychlý a účinný návrat funkce imunitního systému, a také umožnilo se vyhnout významnému poklesu imunitních buněk. Hodně se to odrazilo v mírnějším průběhu infekcí u imunodeficientních jedinců. Podobný účinek byl potvrzen u lidí v klinických studiích.
 - Laktoferrin jako nosič železa může odstranit jeho ionty z oblasti poškozené tkáně, čímž brání vzniku kyslíkových radikálů, které jsou ve značné míře zodpovědné za škodlivé účinky zánětu.
 - V zánětlivé reakci laktoferrin stimuluje produkci cytokinů, které zmírňují zánět (IL-4 a IL-10) a zároveň inhibuje produkci cytokinů (TNF-a a IL-1), které zvyšují zánětlivou reakci. Může mít šetrný vliv na tkáň, nebo dokonce zachrání život při systémových reakcích, jako je endotoxémie nebo septický šok.

- **POLYPEPTID S VYSOKÝM OBSAHEM PROLINU-PRP (proline rich peptide)**

PRP je stejně jako mnoho jiných proteinů v colostru rezistentní vůči trávicím enzymům. V podstatě se nejedná o jeden peptid, ale o skupinu podobných molekul s velkým regulačním spektrem aktivit podporujících vývoj imunitního systému.

Mezi jeho nejdůležitější vlastnosti patří:

- Vliv PRP na zrání thymocytů a proliferaci lymfocytů v lymfatických uzlinách.
- Imunosupresivní aktivita PRP zvyšuje přísun supresorových T lymfocytů do místa imunitní odpovědi.
- Inhibice autoimunitní reakce byla prokázána pro PRP podobným experimentálním způsobem jak u laktoferrinu.
- Stimulační účinek PRP na produkci některých cytokinů a zánětlivých faktorů (INF, TNF-a, IL-6 a IL-10).

Kromě toho byl PRP používán v klinických studiích u Alzheimerovy choroby, kde vedl ke zlepšení kognitivních funkcí a ke zlepšení každodenního života pacientů.

• LYSOZYM

Tento protein se nachází ve většině tělních tekutin i v mnoha buňkách, ale jeho obsah v kolostru je výjimečně vysoký a mnohokrát překračuje koncentraci zjištěnou v mléce. Lysozym je také odolný vůči trávení v gastrointestinálním traktu, což zvyšuje jeho účinnost při likvidaci bakterií, např. ve střevech. Mezi experimentálně a klinicky potvrzené vlastnosti lysozymu patří:

- Antimikrobiální aktivita v průběhu infekce s bakteriostatickým účinkem při použití samotného lysozymu a baktericidní účinek po použití v kombinaci s laktoferrinem.
- Terapeutický a ochranný účinek na zubní kaz.
- Analgetický účinek v podpůrné léčbě rakoviny.
- Při obohacení kojenecké výživy o lysozym byl pozorován rychlejší přírůstek na váze a rychlejší ústup infekce.

• LAKTALBUMIN

Laktalbumin (α nebo β) a lysozym vykazují významnou podobnost aminokyselinové sekvence, což dokazuje, že mohou pocházet od společného prekursora. Působení laktalbuminu se však mírně liší od lysozymu. V některých aspektech laktalbumin se podobá kaseinu (antivirový a hypotenzivní účinek). Nejdůležitější účinky laktalbuminu byly zjištěny jak v in vitro, tak v in vivo studiích, včetně klinických studií na lidech:

- Bylo prokázáno, že laktalbumin má silnou aktivitu proti HIV-1 inhibováním jeho enzymů: proteázy a integrázy, ale nikoli reverzní transkriptázy.
- Laktalbumin má ochranný účinek na žaludeční sliznici u experimentálně indukované peptické vředové choroby u zvířat. Tento účinek je s největší pravděpodobností vyvolán stimulací sekrece prostaglandinů (PGE₂).
- Laktoalbumin má ochranný účinek na střeva a zabraňuje průjmům, zejména v průběhu infekce *Escherichia coli*.
- Regulací hladiny tryptofanu a nepřímo serotoninu, laktalbumin snižoval projevy deprese a úzkosti související se stresem.
- Podáváním zvířatům náchylným ke spontánní hypertenzi derivátu laktalbuminu (lactorfin), působících na opioidní receptory a na snížení hladiny oxidu dusnatého (NO), došlo ke snížení krevního tlaku bez změny srdečního rytmu.
- Jiné peptidy odvozené od laktalbuminu (laktokinin a β -laktosin B) měly hypotenzní účinek, protože brzdily konvertující enzym angiotensin I (ACE) a snižovaly hladinu endotelinu 1.
- Laktalbumin má také prokázané protinádorové vlastnosti, což vedlo ke vzniku přípravku HAMLET (směs laktalbuminu- α a kyseliny olejové), která se ukázala jako účinná při léčbě vybraných pacientů s nádory kůže, které odolávaly konvenční léčbě.

• GLYKOMAKROPEPTID

Je přítomen v kappa frakci kaseinu a je bohatý na zbytky kyseliny sialové, jejichž obsah má přímý účinek na jeho antimikrobiální aktivitu. V poslední době probíhá intenzivní základní výzkum in vitro a zkoušky na laboratorních zvířatech k zjištění účinku glykomakropeptidu na organismus. Výsledky jsou velmi slibné.

- Antimikrobiální aktivita glykomakropeptidu spočívá ve stimulaci fagocytózy nebo přímo v inhibici adheze bakteriálních buněk v napadených tkáních.
- Bylo prokázáno, že glykomakropeptid je účinný ve stavech experimentálně indukované sepse a endotoxemie u laboratorních zvířat. Účinek byl dokonce silnější než při použití laktoferrinu.
- Dalším výsledkem podávání glykomakropeptidu experimentálním zvířatům bylo jeho antikoagulační působení, které se projevilo snížením agregace krevních destiček.

• LAKTOPEROXIDÁZA A DALŠÍ AKTIVNÍ PROTEINOVÉ FAKTORY

Laktoperoxidáza obsažená v kravském mlezivu a mléce (ale ne v lidském) je důležitá v obraně proti bakteriálním infekcím. Její účinek je zesílen stejně jako v případě lysozymu, přítomností laktoferrinu. Podobné účinky mají ostatní proteinové faktory obsažené v kolostru. Properdin aktivně podporuje nespecifickou imunitní odpověď. Konglutinin je známý svou aglutinační schopností imunitních komplexů, včetně komplementu aktivujícího červené krvinky na jeho povrchu. Ubiquitin, malý protein s extrémně stabilní strukturou odolný vůči vysoké teplotě i kyselé reakci, označuje proteiny, které mají podstoupit nelyzozomální proteolýzu, což má s největší pravděpodobností vliv na nespecifickou imunitu. Kolostrum také obsahuje mnoho částí komplementu, jehož aktivace je jedním z klíčových parametrů pro funkci imunity.

• LAKTÓZA

Role laktózy v kolostru je menší než v mléce, kde je její obsah významně větší. Laktóza poskytuje energii potřebnou pro mnoho důležitých orgánů a tkání. Kyselina mléčná, která se ve střevech vytváří v důsledku degradace laktózy bakteriemi, snižuje lokální pH, čímž reguluje složení a aktivitu bakteriální flóry a také usnadňuje absorpci vápníku. Kvůli nízkému obsahu laktózy v mlezivu v prvních několika hodinách po porodu, nehraje její obsah významnou roli v provokaci poruch trávení typických pro lidi trpící nesnášenlivostí tohoto disacharidu.

• IMUNOGLOBULINY

Imunoglobuliny jsou přítomny ve všech tkáních a tělních tekutinách, proto není překvapením jejich přítomnost také v kolostru. Jejich vysoká koncentrace v kolostru dokládá jejich důležitost, jako protilátek, v první potravě mláďat. Nejvyšší koncentrace imunoglobulinů je v hovězím kolostru IgG (33-75 mg / ml), dále IgA (4,5 mg / ml) a IgM (3,2 - 4,9 mg / ml), zatímco hladiny IgE a IgD jsou mnohem nižší. Ve srovnání s kravským kolostrum obsahuje lidské kolostrum malé množství IgG (0,3 mg / ml), ale velmi vysoké množství IgA (120 mg / ml). Úloha protilátek obsažených v kolostru je stále předmětem výzkumu, ale zdá se, že mají dva hlavní úkoly:

- Lokálně se ve střevě protilátky používají ke správnému výběru bakteriálních kmenů. K tomu dochází odstraněním patogenních bakterií, což chrání proti možné střevní infekci a zároveň ponechává životní prostor pro fyziologické kmeny, potřebné pro regulaci střevního prostředí. Typicky se pro tento účel používají sekreční protilátky IgA.

- Jiné třídy protilátek, zejména IgG, mohou hrát ochrannou roli při absorpci ve střevě pomocí speciálních polymerních receptorů, které je přenášejí z kartačové buňky do cévního řečiště. Takto získaná pasivní humorální může hrát důležitou roli v podpoře aktivní imunity (vlastní, poskytovaná pacientovými buňkami) pro ochranu proti infekcím v oblastech vzdálených od střeva, např. v dýchacích cestách.

• **RŮSTOVÉ FAKTORY, CYTOKINY A HORMONY**

Kolostrum obsahuje obrovské množství různých typů biologicky aktivních látek typických pro regulační funkce buněk, tkání a orgánů. Mnoho z nich se vyskytuje v kolostru v koncentracích vyjádřených v $\mu\text{g} / \text{ml}$, což naznačuje jejich možné efektivní regulační dopady nejen lokální, např. ve střevě, ale také na úrovni systémové po absorpci do krve. Tyto faktory obsažené v kolostru lze rozdělit podle funkce, kterou v těle plní:

- Jednou z takových skupin jsou bezpochyby faktory zapojené do regulace imunitního systému, včetně cytokinů a růstových faktorů, jako například: M-CSF (makrofágový růstový faktor), TGF- β 1 (transformující růstový faktor - β 1), interleukiny IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α (faktor nádorové nekrózy- α).
- Další důležitou skupinou látek, které mohou přímo ovlivnit regeneraci a hojení tkání, včetně jednoho z nejdůležitějších faktorů-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) a EGF (epidermální růstový faktor).
- Mimořádně důležité pro rozvoj a posílení těla se také jeví hormonální faktory s anabolickými účinky, jako jsou: inzulín, IGF-1 a IGF-2 (růstové faktory podobné inzulínu), růstový hormon a mnoho dalších. Působení těchto faktorů je komplexní a každý z nich může mít vliv na více než jednu tělesnou funkci.

• **VITAMÍNY**

Kolostrum je také bohatým zdrojem vitamínů, které mají mimo jiné významný dopad na regulaci a podporu procesů zprostředkovaných ostatními biologicky aktivními látkami obsaženými v kolostru. Nejvyšší je koncentrace vitamínů: B1, B2, B6, C, E a A.

• **MINERÁLY**

Minerály jsou také důležitou součástí kolostra. Plní strukturální i regulační funkce. V nejvyšší koncentraci se vyskytují v mlezivu: fosfor, vápník, draslík, hořčík a sodík.