

dr n. med. Anna Deda

Zakład Badań Strukturalnych Skóry, Katedra Kosmetologii, SUM w Katowicach
Kierownik Katedry: dr hab. n. biol. Krzysztof Jasik

Zastosowanie colostrum w zaburzeniach funkcji skóry

Siara (młodziwo, pierwsze mleko, łac. *colostrum*) jest specyficznym rodzajem mleka wydzielanym przez gruczoły mlekowe samic ssaków jedynie przez kilka pierwszych dni po porodzie. Jej skład jest odmienny od składu mleka dojrzałego, charakteryzuje się, poza zawartością substancji odżywczych, znacznie zwiększoną ilością substancji pobudzających niedojrzały układ pokarmowy noworodka. Siara i mleko są bogate w białka i peptydy odgrywające główną rolę w odporności wrodzonej noworodka, przyspieszają rozwój jego układu immunologicznego, zapewniają odpowiedni stan odporności na patogeny.

W skład *colostrum* wchodzi komórki układu odpornościowego, tj. leukocyty, makrofagi, limfocyty T i limfocyty B oraz przeciwciała (zwłaszcza IgA), odpowiedzialne za odporność bierną noworodka. W siarze ponadto znajdują się składniki immunomodulujące, do których należy laktoferyna (LF), laktoalbumina, lizozym, laktoperoksydaza, polipeptydy bogate w prolinę i kazeinę.

Siara wołowa jest produktem bogatym w składniki aktywne immunologicznie, szczególnie często podkreśla się jej właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwzapalne oraz gojące, dlatego znajduje szerokie zastosowanie jako suplement diety w zapobieganiu i leczeniu problemów zdrowotnych zarówno niemowląt, jak i osób dorosłych. Jest również wykorzystywana w preparatach stosowanych miejscowo, m.in. do pielęgnacji skóry diabetyków.

Laktoferyna

Szczególnie dobrze opisanym składnikiem *colostrum* jest laktoferyna (LF). Laktoferyna jest glikoproteiną, występującą nie tylko w siarze czy mleku, ale również w ślinie, pocie, wydzielinie oskrzeli, wydzielinie dróg rodnych, do których jest uwalniana przez komórki nabłonkowe oraz w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych.

LF jest istotnym składnikiem systemu odporności gospodarza. Zwalcza drobnoustroje na powierzchni śluzówek przez ograniczanie namnażania oraz bezpośrednie zabijanie.

Ze względu na wielkość i budowę cząsteczki, należy do rodziny transferyn, których cechą charakterystyczną jest zdolność wiązania żelaza. Zdolność laktoferyny do chelatowania jonów żelaza (Fe^{3+}), a tym samym usuwania tego pierwiastka ze środowiska

wzrostu drobnoustrojów, odpowiada w dużym stopniu za właściwości bakteriobójcze białka. Wychwyty jonów żelaza niezbędnych do rozwoju patogenów ogranicza ich wzrost i ekspresję czynników chorobotwórczych.

Drugi mechanizm działania bakteriobójczego laktoferyny polega na destabilizacji osłon komórkowych bakterii oraz wywołaniu zaburzeń metabolizmu komórek bakteryjnych. Zaobserwowano również, że laktoferyna hamuje tworzenie biofilmu przez niektóre bakterie oraz pobudza układ odpornościowy do walki z patogenami. LF jest aktywna wobec dużej grupy drobnoustrojów: większości bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich, grzybów, pierwotniaków chorobotwórczych i wirusów.

Problemem medycyny XXI wieku jest oporność dużej grupy drobnoustrojów chorobotwórczych na antybiotyki. W badaniach naukowych wykazano, że laktoferyna zwiększa wrażliwość bakterii na niektóre antybiotyki, m.in. wankomycynę czy penicylinę, powoduje również obniżanie ich efektywnych dawek. Kombinacja penicyliny z laktoferyną podniosła 2-krotnie aktywność hamującą antybiotyku wobec *Staphylococcus aureus*.

Laktoferyna wykazuje także działanie przeciwwirusowe, badania potwierdziły możliwość wykorzystywania białka m.in. w terapii nawracającej opryszczki. Szczególnie dobre rezultaty uzyskano w terapii łączonej z acyklowirem.

Trądzik pospolity

Trądzik pospolity jest najczęściej występującą dermatozą. Charakteryzuje się zmianami różnego typu – niezapalnymi zaskórnikami zamkniętymi i otwartymi, zmianami zapalnymi w postaci krostek i cyst oraz zmianami pozapalnymi w postaci blizn, przebarwień i odbarwień. Wielopostaciowość wykwitów oraz szereg czynników na-

silających schorzenie niejednokrotnie powoduje trudności w terapii.

Badania Muellera i wsp. potwierdziły możliwość zastosowania doustnej suplementacji laktoferyny w terapii trądziku o lekkim i umiarkowanym nasileniu. Preparat był podawany 43 ochotnikom przez 8 tygodni. Badacze uzyskali poprawę stanu klinicznego u 76,9% ochotników, zaobserwowano zarówno redukcję zmian zapalnych, jak i niezapalnych.

W badaniach przeprowadzonych przez zespół J. Kim pacjentom z łagodnym i średnio nasilonym trądzikiem młodzieńczym przez okres 12 tygodni podawano fermentowane mleko wzbogacone o 200 mg laktoferyny. Uzyskano zdecydowaną poprawę stanu skóry w stosunku do grupy kontrolnej, w której stosowano mleko fermentowane wzbogacone jedynie w probiotyki.

Kandydoza

Laktoferyna jest również wykorzystywana w terapii grzybicy oraz drożdżycy. Szczególnie problematyczne są zakażenia *Candida albicans*. *Candida albicans* jest drożdżakiem występującym fizjologicznie w jelicie grubym, w stanach fizjologicznych bierze udział w rozkładzie cukrów w jelitach. W stanach patologicznych niejednokrotnie dochodzi do nadkażeń błon śluzowych układu moczowo-płciowego oraz śluzówki jamy ustnej. *Candida* często wykazuje znaczną oporność na terapię zarówno miejscową, jak i ogólną.

Wykazano na przykładzie różnych szczepów *Candida*, że laktoferyna jest zdolna uwrażliwiać komórki patogennych grzybów na działanie leków, co pozwala na obniżenie ich dawki terapeutycznej nawet o 25%.

Wyniki innych badań wskazują na poprawę stanu klinicznego 70% procent pacjentów dotkniętych nasiloną kolonizacją *Candida* po terapii preparatem zawierającym laktoferynę.

Łuszczyca

Łuszczyca jest przewlekłym schorzeniem dermatologicznym, często opornym na konwencjonalne metody terapii. Badania Saraceno i wsp. wskazują na możliwość uzyskania dobrych efektów terapeutycznych łuszczycy w postaci zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego i rumienia oraz redukcji ilości zmian grudkowych u pacjentów stosujących terapię łączoną – doustną i miejscową laktoferyną. Nie zaobserwowano istotnej różnicy u pacjentów stosujących krem z 10% i 20% laktoferyną, w obu grupach uzyskano podobną poprawę.

Badania naukowe wskazują również, że inne składniki siary bydlęcej mogą wpływać korzystnie na stan skóry pacjentów z umiarkowaną lub średnio nasiloną łuszczycą. Doświadczenia Poulin i wsp. wskazują na korzyści terapeutyczne stosowania białkowego czynnika wzrostu XP-828L pozyskiwanego z siary bydlęcej. U pacjentów stosujących suplementację XP-828L w ilości 5 g dziennie przez 8 tygodni uzyskano poprawę stanu klinicznego.

Pedersen i wsp. zaobserwowali redukcję stanu zapalnego skóry oraz poprawę komfortu u pacjentów z łuszczycą i AZS poddanych terapii miejscowej kremem z kwasem hialuronowym oraz *colostrum*.

Gojenie ran

Ze względu na swoje właściwości bakteriostatyczne, grzybostatyczne oraz immunomodulujące siara bydlęca może być wykorzystana w terapii gojenia ran. Wykazano, że siara wzmacnia syntezę kolagenu typu I oraz syntezę kwasu hialuronowego w hodowlach fibroblastów.

Badania przeprowadzone przez Takayamę i wsp. również sugerują, że laktoferyna przyspiesza gojenie ran. W badaniu zaobserwowano obkurczenie żelu kolagenowego,

świadczące o reorganizacji macierzy kolagenowej podczas gojenia ran w skórze.

Inne badania wskazują, że laktoferyna oddziałuje nie tylko na fibroblasty, pobudza ona również proliferację keratynocytów i przebudowę naskórka.

Owrodzenia, zespół stopy cukrzycowej

U pacjentów chorujących na cukrzycę istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia owrodzeń, czynnikiem predysponującym jest również otyłość oraz zaawansowany wiek pacjenta. Ze względu na podwyższony poziom glukozy, towarzyszące zaburzenia naczyniowe oraz polineuropatię obwodową nawet drobne otarcie u pacjenta chorego na cukrzycę może skończyć się amputacją. Owrodzenia w zespole stopy cukrzycowej są często oporne na leczenie ogólne i miejscowe. Zaobserwowano zwiększoną częstotliwość występowania biofilmu bakteryjnego, zaburzającego prawidłowe gojenie ran.

W badaniach prowadzonych przez Ammons i wsp. wykazano, że zastosowanie opatrunków hydrożelowych zawierających laktoferynę w połączeniu z ksylitolem statystycznie znacząco redukuje żywotność biofilmu bakteryjnego i tym samym sprzyja procesowi prawidłowego gojenia owrodzeń.

Siara bydlęca zawiera największe spotykane w naturze stężenie naczyniowego czynnika wzrostu śródblonka. Czynniki ten odpowiedzialny jest za wrastanie nowych naczyń krwionośnych do tkanek, przez co pomaga odtworzyć utracone naczynia w stopie cukrzycowej. Również inny czynnik, naskórkowy czynnik wzrostu, obecny w dużym stężeniu w *colostrum* pomaga w pokrywaniu uszkodzonej skóry naskórkiem. Ponadto *colostrum* dostarcza wielu składników budulcowych i regulacyjnych (aminokwasy niezbędne, witaminy itp.) potrzebnych do regenera-

cji uszkodzonych tkanek. Z tego powodu jego zastosowanie w stopie cukrzycowej przynosi dobre efekty.

Rayner i wsp. wykazali, że czynniki wzrostu zawarte w młodziwie przyspieszają gojenie ran, zwiększają ilość aktywnych fibroblastów. Powodują również zwiększenie wytrzymałości białek.

Podsumowanie

Siara bydlęca oraz jej składniki, szczególnie laktoferyna i czynniki wzrostu, mogą być z powodzeniem wykorzystywane w terapii zmian skórnych. Szczególnie istotne jest działanie bakteriostatyczne i grzybobójcze związków zawartych w *colostrum*. Na uwagę zasługuje możliwość wykorzystania czynników wzrostu zawartych w preparacie do regeneracji naskórka, skóry właściwej oraz naczyń krwionośnych narażonych na uszkodzenie w przebiegu cukrzycy. Dodatkowo zdolność hamowania namnażania biofilmu bakteryjnego wpływa korzystnie na proces gojenia owrzodzeń u chorych z zespołem stopy cukrzycowej.

Piśmiennictwo:

- Doillon CJ, Lehance F, Bordeleau L-J, Laplante-Campbell M-P, Drouin R. Modulatory effect of a complex fraction derived from colostrum on fibroblast contractibility and consequences on repair tissue. *Int Wound J* 2011;8:280-290.
- Rak K, Bronkowska M. Immunologiczne znaczenie siary. *Hygeia Public Health* 2014, 49(2): 249-254.
- Braunrucker CR, Hadsell DJ, Blum JW. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in mammary secretions: origins and implications in neonatal physiology. In: Picciano MF, Lönnnerdal B, editors. *Mechanisms regulating lactation and infant nutrients utilization*. New York: Wiley-Liss; 1992. p. 285-308.
- Embleton ND, Berrington JE, McGuire W, et al. Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential. *Semin Fetal Neonat M* 2013, 18: 143-149.
- Zimecki M, Artym J. Właściwości terapeutyczne białek i peptydów z siary i mleka. *Postepy Hig Med Dosw.* (online), 2005; 59: 309-323.
- Król J, Brodziak A. Białka mleka o właściwościach antibakteryjnych. *Probl Hig Epidemiol.* 2015; 96(2): 399-405.
- Artym J. Udział laktoferyny w gospodarce żelazem w organizmie. Część II Działanie przeciwmikrobiologiczne i przeciwzapalne poprzez sekwestrację żelaza. *Postęp Hig Med Dośw* 2010, 64, 604-616.
- Bellamy W., Takase M., Yamauchi K., Wakabayashi H., Kawase K., Tomita M.: Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Biochim. Biophys. Acta.* 1992; 1121: 130-136.
- Korhonen H, Marnila P, Gills HS. Bovine milk antibodies for health. *Br J Nutr.* 2000;84 (Suppl 1): S135-46.
- Brinkworth GD, Buckley JD. Concentrated bovine colostrum protein supplementation reduces the incidence of self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in adult males. *Eur J Nutr.* 2003;42:228-32.
- Andersen J.H., Jensen H., Gutteberg T.J.: Lactoferrin and lactoferrin inhibit Herpes simplex 1 and 2 infection and exhibit synergy when combined with acyclovir. *Antiviral Res.*, 2003; 58: 209-215.
- Ammons MC, Ward LS, James GA. Anti-biofilm efficacy of a lactoferrin/xylitol wound hydrogel used in combination with silver wound dressings. *Int Wound J.* 2011;8(3):268-73.
- Torre C, Jeusette I, Serra M, Brazis P, Puigdemont A. Bovine Colostrum Increases Proliferation of Canine Skin Fibroblasts. *J. Nutr.* 2006; 136(7): 2058-2060.
- Baveye S., Ellass E., Mazurier J., Spik G., Legrand D.: Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1999; 37: 281-286.
- Diarra M.S., 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.
- 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.
- Tollema J, Gross N, Dolgiras N, Jarstrand C, Ringdén O, Hammarström L. Fungal prophylaxis by reduction of fungal colonization by oral administration of bovine anti-*Candida* antibodies in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Feb;23(3):283-90.
- Séverin S, Wenshui X. Milk biologically active components as nutraceuticals: Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005, 45: 645-656.
- Kim J, et al. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition* 2010; 26:902-909.
- Mueller EA, Trapp S, Frentzel A, Kirch W, Brantl V. Efficacy and tolerability of oral lactoferrin supplementation in mild to moderate acne vulgaris: an exploratory study. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(4):793-7.
- Takayama Y, Takezawa T. Lactoferrin promotes collagen gel contractile activity of fibroblasts mediated by lipoprotein receptors. *Biochem. Cell Biol.* 84:268-274.
- Tang L, et al. Human lactoferrin stimulates skin keratinocyte function and wound re-epithelialisation. *British Journal of Dermatology* 2010;163:38-47.
- Kovacs D, Cardinali G, Aspite N, Picardo M. Bovine colostrum promotes growth and migration of the human keratinocyte HaCaT cell line. *Growth Factors* 2009;27(6):448-455.
- Takayama Y, Kitsunai K, Mizumachi K. Factors in bovine colostrum that enhance the migration of human fibroblasts in type I collagen gels. *Biosci. Biotechnol. Biochem* 2001;65(12):2776-2779.
- Saraceno R, Gramiccia T, Chimenti S, Valenti P, Pietropaoli M, Bianchi L. Topical lactoferrin can improve stable psoriatic plaque. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149(3):335-40.
- Poulin Y, Pouliot Y, Lamiot E, Aattouri N, Gauthier SF. Safety and efficacy of a milk-derived extract in the treatment of plaque psoriasis: an open-label study. *J Cutan Med Surg.* 2005;9(6):271-5.
- Pedersen NR, Hidayat, BJ. Immune Modulation by cross-linked Bovine Colostrum in vitro and in vivo. *Pteridnes* 2010; 21(4): 94-102.
- Toba Y, Takada Y, Matsuoka Y, Morita Y, Motouri M, Hirai T, et al. Milk basic protein promotes bone formation and suppresses bone resorption in healthy adult men. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2001; 65: 1353-1357.
- Rayner TE, Cowin AJ, Robertson JG, Cooter RD, Harries RC, Register GO, et al. Mitogenic whey extract stimulates wound repair activity in vitro and promotes healing of rat incisional wounds. 2000. *American Journal of Physiology—Regulatory Integrative Comparative Physiology*, 278:1651-1660.