
ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Кузьмин С.В.¹, Скрипачева А.И.¹, Русаков В.Н.¹, Сеницына О.О.¹, Майзель С.Г.², Алешкин В.А.³.

Молозиво крупного рогатого скота в профилактике инфекционных заболеваний человека (обзор литературы)

¹ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Московская область, Россия;

²ООО «Победа-1», 620133, Екатеринбург, Россия;

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 125212, Москва, Россия

Молозиво (или иммунное молоко) — первое молоко, которое вырабатывают млекопитающие после родов, и его состав заметно отличается от молока, получаемого позже в период лактации. Молозиво является богатым источником иммуноглобулинов и других биологически активных компонентов.

Цель данного обзора литературы — систематизация исследований о способах лечения и профилактики инфекционных заболеваний человека с использованием иммуномодулирующих и иммунопротекторных свойств молозива. Изучены открытые источники, размещённые в базах данных PubMed, ResearchGate и eLibrary.

История применения молозива гипериммунизированных коров в качестве средства лечения заболеваний человека прослеживается до 1950-х гг. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности применения молозива коров и его компонентов как для профилактики, так и для лечения инфекционных заболеваний. Молозиво способно производить гетерологический перенос пассивного иммунитета. Протоколы иммунизации, применяемые при производстве иммунного молока, могут быть сильно вариабельны. В особенности это касается сроков иммунизации. Работа по протоколам иммунизации, при которых животные подвергаются воздействиям конкретных антигенов, в результате может усилить гуморальные иммунные ответы в молочной железе.

Наиболее актуален поиск путей применения иммунного молока в качестве средства для сдерживания пандемии SARS-CoV-2. В обзоре литературы приведена характеристика противомикробных, иммуномодулирующих и стимулирующих рост факторов в молозиве крупного рогатого скота. Приведены примеры и описание гомологической и гетерологической передачи пассивного иммунитета.

Ключевые слова: коровье молозиво; иммуноглобулины; функциональные продукты; лечение инфекционных и неинфекционных заболеваний; обзор

Для цитирования: Кузьмин С.В., Скрипачева А.И., Русаков В.Н., Сеницына О.О., Майзель С.Г., Алешкин В.А. Молозиво крупного рогатого скота в профилактике инфекционных заболеваний человека (обзор литературы). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2022; 66(2): 160–167. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-2-160-167>

Для корреспонденции: Русаков Владимир Николаевич, канд. мед. наук, и.о. руководителя здорового и безопасного питания ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи. E-mail: rusakovvn@fferisman.ru

Участие авторов: Кузьмин С.В., Майзель С.Г., Алешкин В.А. — концепция и дизайн исследования; Скрипачева А.И. — написание текста, составление списка литературы; Русаков В.Н. — концепция исследования, написание текста; Сеницына О.О. — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 10.01.2022

Принята в печать 11.03.2022

Опубликована 04.05.2022

REVIEWS

© AUTHORS, 2022

Sergey V. Kuzmin¹, Anna I. Skripacheva¹, Vladimir N. Rusakov¹, Oxcana O. Sinitsyna¹, Sergey G. Myzel², Vladimir A. Alyoshkin³

Colostrum of cattle in the prevention of human infectious disease (literature review)

¹F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Mytishchi, 141014, Moscow Region, Russian Federation;

²Pobeda-1 LLC, Yekaterinburg, 620133, Russian Federation;

³Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, 125212, Russian Federation

Colostrum (or immune milk) is the first milk that mammals produce after childbirth, and its composition differs markedly from milk obtained later in lactation. Colostrum is a rich source of immunoglobulins and other biologically active components.

The **purpose** of this literature review is to systematize research on methods of treatment and prevention of human infectious diseases using immunomodulatory and immunoprotective properties of colostrum. The open sources hosted in PubMed, Researchgate and eLibrary databases were studied.

The history of the use of colostrum from hyperimmunized cows as a treatment for human diseases can be traced back to the 1950s. Many studies on the use of colostrum have explored its potential in both the prevention and treatment of various infectious diseases.

The data obtained indicate the high efficiency of the use of cow colostrum and its components both for the prevention and treatment of infectious diseases. Colostrum is capable of producing a heterologous transfer of passive immunity. The immunization protocols used in the production of immune milk can be highly variable. This is especially true for the timing of immunization. Working on immunization protocols that expose animals to specific antigens can result in enhanced humoral immune responses in the mammary gland.

The most relevant is the search for ways to use immune milk as a means to contain the SARS-CoV-2 pandemic. The literature review provides a description of antimicrobial, immunomodulatory and growth-stimulating factors in bovine colostrum. Examples and descriptions of homologous and heterologous transmission of passive immunity are given.

Keywords: cow colostrum; immunoglobulins; functional products; treatment of infectious diseases; review

For citation: Kuzmin S.V., Skripacheva A.I., Rusakov V.N., Sinitsyna O.O., Myzel S.G., Alyoshkin V.A. Colostrum of cattle in the prevention of human infectious diseases (literature review). *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2022; 66(2): 160–167. (in Russian). <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-2-160-167>

For correspondence: Vladimir N. Rusakov, MD, Ph.D., leading researcher of the Department of health and safe food of the F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Mytishchi, 141014, Moscow Region, Russian Federation. E-mail: rusakovvn@fferisman.ru

Information about the authors:

Kuzmin S.V., <https://orcid.org/0000-0002-0209-9732>

Skripacheva A.I., <https://orcid.org/0000-0002-7868-6079>

Rusakov V.N., <https://orcid.org/0000-0001-9514-9921>

Sinitsyna O.O., <https://orcid.org/0000-0002-0241-0690>

Mayzel S.G., <https://orcid.org/0000-0002-2275-9347>

Alyoshkin V.A., <https://orcid.org/0000-0001-6163-6342>

Contribution of the authors: Kuzmin S.V., Mayzel S.G., Alyoshkin V.A. — research concept and design. Skripacheva A.I. — writing the text, compilation of the list of literature. Rusakov V.N. — research concept, writing the text. Sinitsyna O.O. — research concept and design, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Received: January 10, 2022

Accepted: March 11, 2022

Published: May 04, 2022

Введение

Колостральный иммунитет — уникальная, эволюционно сформированная система механизмов защиты и адаптации новорождённых теплокровных особей в ранний неонатальный период.

Формирование колострального иммунитета у человека и животных происходит под контролем и с помощью иммунной системы матери. «Передача» клеток иммунной системы и иммунологических факторов от матери к новорождённому осуществляется через молозиво [1–4].

Молозиво (или иммунное молоко) — первое молоко, которое вырабатывают млекопитающие после родов, и его состав заметно отличается от молока, получаемого позже в период лактации. Эта жидкость, как полагают, вносит значительный вклад в начальную иммунологическую защиту в неонатальном периоде, а также в рост, развитие, созревание и целостность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) новорождённых. В многочисленных исследованиях было доказано, что молозиво является мощным природным иммуномодулятором и иммунопротектором [5–7]. Некоторые эффекты молозива могут быть видоспецифичными, тогда как другие эффекты могут быть общими для разных видов [8, 9]. Таким образом, уникальные пищевые и биологические свойства коровьего молозива, полезные для новорождённых телят, также могут быть полезны для человека.

Историческая справка

История применения молозива гипериммунизированных коров в качестве инструмента лечения заболеваний человека прослеживается вплоть до 1950-х гг. и даже ранее [9, 10]. В некоторых ранних работах в этой области были описаны исследования применения иммунного молока для лечения сенной лихорадки и ревматоидного артрита [9]. Кроме того, во многих исследованиях по использованию молозива изучался его потенциал как в профилактике, так и в лечении различных инфекционных заболеваний, а также заболеваний ЖКТ.

Представляет интерес возможность настройки иммунной системы коров на выработку антигенспецифических антител, секретирующихся в молозиве и молоке, что может быть использовано для защиты человека от конкретных заболеваний. К примеру, в качестве потенциального средства сдерживания скорости распространения таких респираторных заболеваний человека, как птичий грипп, ОРВИ и др., было предложено применение молозива коров, привитых вакцинами от этих заболеваний [11]. Сегодня актуален поиск путей применения иммунного молока в качестве средства для сдерживания пандемии SARS-CoV-2.

Кроме того, молоко от неиммунизированных коров также может рассматриваться как иммунное молоко. Обнаружено, что даже у невакцинированных коров в сыром пастеризованном молоке есть антитела IgG1 против ротавируса человека [12]. Такое молоко также имеет антигенсвязывающую активность против некоторых типов патогенных бактерий человека [13].

Противомикробные, иммуномодулирующие и стимулирующие рост факторы в молозиве крупного рогатого скота

Молозиво крупного рогатого скота (КРС) может оказывать прямое противомикробное и нейтрализующее действие на эндотоксины в пищеварительном тракте, а также

проявлять другие биоактивные свойства, подавляющие воспаление кишечника и способствующие сохранению целостности его слизистой оболочки и восстановлению тканей в различных условиях, связанных с повреждением тканей. Компоненты коровьего молозива могут не только оказывать местные эффекты, но и способствовать иммунологическим нарушениям, приводя к системным эффектам после контакта со слизистой оболочкой кишечника. Молозиво КРС содержит множество факторов, связанных с приобретённым и врождённым иммунитетом, включая пептиды и белки с прямым антимикробным действием [14].

В отличие от материнского иммуноглобулина у людей, который передаётся через плаценту к плоду, материнский иммуноглобулин КРС не проникает через плаценту. Таким образом, новорождённый телёнок зависит от кишечной абсорбции иммуноглобулина, который в больших количествах присутствует в молозиве КРС и обеспечивает пассивный иммунитет после рождения [15]. Концентрация иммуноглобулинов в молозиве почти в 100 раз выше, чем в зрелом молоке, и они имеют решающее значение для иммунологической защиты телёнка в первые дни жизни [16].

Компоненты коровьего молозива, связанные с врождённой иммунной системой, включают антимикробные пептиды, такие как лактоферрин и лактопероксидазы, которые обладают дополнительными антибактериальными свойствами [16]. Лактоферрин представляет собой гликопротеин с антибактериальным, а также противовирусным, липополисахаридсвязывающим и регулирующим рост действием. Лактопероксидаза — это антибактериальный фермент, который ингибирует метаболизм бактерий и, как было показано, токсичен для ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий; он также обладает противовирусной активностью. Лизоцим — это литический фермент, который играет роль во врождённой иммунной системе, атакуя составляющие клетки пептидогликана, обнаруженные в основном в грамположительных бактериях, что приводит к лизису бактерий [16].

Коровье молозиво содержит ряд иммунорегулирующих и воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 β , -2, -6, -17, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ и другие неантимикробные соединения, которые способствуют контролю инфекции и воспаления за счёт перекрёстного взаимодействия с цитокинами, распознавания патогенов и привлечения иммунных клеток. Кроме того, специфическая микроРНК с иммунорегулирующим потенциалом присутствует в микровезикулах, стабильна в условиях деградации ЖКТ и может передавать данный иммунорегулирующий потенциал иммунным клеткам лимфоидных тканей, ассоциированных с кишечником [17–19]. Биоактивные олигосахариды могут играть важную роль в защите от патогенов и стимулировании роста полезной микрофлоры в толстой кишке [20].

Коровье молозиво оказывает стимулирующее действие на ткани кишечника человека, что, вероятно, связано с комбинацией нескольких факторов роста [21]. Роль люминальных факторов роста в кишечнике здорового взрослого человека не установлена, т.к. рецепторы для многих трофических факторов не присутствуют в световом потоке. Однако эти люминальные лиганды могут достигать рецепторов-мишеней на базолатеральных мембранах слизистых клеток повреждённого кишечника, и неблагоприятные условия в кишечнике могут приводить к модификации распределения рецепторов, включая апикальные мембраны [22].

Молозиво содержит большое количество инсулиноподобных факторов роста 1-го и 2-го типов. Эти гормоны устойчивы к нагреванию и кислотам и способны противостоять переработке молока и разрушающим условиям ЖКТ. Они способствуют клеточному росту, дифференцировке и развитию и могут иметь локальные эффекты или всасываться в кровоток, опосредуя системные эффекты. Молозиво КРС содержит факторы роста эндотелия сосудов и основные фибробласты [23]. Фактор роста тромбоцитов, также присутствующий в коровьем молозиве, считается важным митогеном для фибробластов и способствует заживлению ран. Трансформирующий фактор роста- β , который присутствует в высоких концентрациях в молозиве, обладает противовоспалительным действием и регулирует пролиферацию, дифференцировку и восстановление в различных тканях, необходим для индукции регуляторных Т-клеток. С другой стороны, трансформирующий фактор роста- α представляет собой пептид, участвующий в поддержании функции и целостности эпителия [16, 22].

Хотя многие из этих соединений считаются лабильными и могут зависеть от различных процессов молочного животноводства, они присутствуют в стандартизованных производных молозива [23, 24], и документально подтверждены доказательства восстановления и сохранения биологической активности коровьего иммуноглобулина после прохождения через ЖКТ [25, 26]. Однако эффекты более лабильных компонентов, таких как цитокины, могут быть сомнительными, а под общий термин «молозиво» могут подпадать продукты различного происхождения, времени доения и состава.

Гомологическая передача пассивного иммунитета

Известно, что у матерей с естественным иммунитетом в грудном молоке происходит секреция антител, что позволяет обеспечить защиту потомства от различных заболеваний, в том числе кишечных [27]. К примеру, установлено, что наличие повышенной концентрации антител, специфичных для кишечных патогенов, таких как *Vibrio cholerae*, в молоке матери, хотя и не препятствует колонизации этими бактериями в кишечнике потомства, но, по-видимому, защищает уже заражённого ребёнка от развития диареи [28]. Также обнаружено, что у детей на грудном вскармливании диарея, вызванная *Campylobacter*, встречается реже, чем у детей, которых не кормили грудью [29]. В случаях, когда материнское молоко не содержит антитела IgA, специфичные для общего антигена *Campylobacter*, у детей всё же может развиться диарея [29], что указывает на степень антигенной специфичности содержимого грудного молока.

В настоящее время широко распространённым способом борьбы с неонатальной заболеваемостью и смертностью скота является иммунизация беременного животного [30]. Известно, что естественная иммунизация или вакцинация беременных сельскохозяйственных животных против кишечных вирусов [31, 32] или энтеротоксигенной *Escherichia coli* [30, 33, 34] обеспечивает защиту новорождённого животного от этих патогенов. Например, у новорождённых телят, которых всего один раз кормили молозивом иммунизированных против ротавируса КРС коров, продолжительность диареи была сильно сокращена [35].

У приматов иммунизация беременных бабуинов реэуэротавирусной вакциной увеличивала молочный иммуноглобулин и титр вируснейтрализующих антител [36].

В случае иммунизации беременных женщин установлено, что при пренатальной вакцинации однократной дозой вакцины против менингококковой инфекции у новорождённого в течение первых 2–3 мес титр антигенспецифических IgG антител в сыворотке крови был увеличен. Кроме того, концентрация антигенспецифических антител к IgA в грудном молоке продолжала увеличиваться в течение, как минимум, 6 мес [37]. У людей передача антител к IgG от матери к ребёнку происходит на поздних стадиях беременности, что и является для плода основным источником данного иммуноглобулина. После рождения младенцы, вскармливаемые грудным молоком, поглощают уже в основном секреторный IgA, обеспечивающий высокую степень защиты кишечника.

Гетерологический перенос пассивного иммунитета

Приведённые ранее примеры гомологического переноса пассивного иммунитета подтолкнули исследователей к рассмотрению возможности гетерологического переноса пассивного иммунитета. Обычно иммунные молочные продукты являются продуктами с высоким содержанием белка, получаемыми из молозива или молока КРС. В большинстве случаев коров иммунизируют против одного или нескольких патогенов вирусного или бактериального происхождения.

Установлено, что первичным иммуноглобулином в грудном молоке человека является IgA, тогда как для коровьего молозива это IgG [38]. Тем не менее IgG, содержащийся в молозиве коров, способен эффективно обеспечивать работу пассивного иммунитета, защищающего от заболеваний как людей, так и животных. Действительно, исследования на примере свиней [39] и мышей [40, 41] показали видимые улучшения иммунитета новорождённых этих видов при применении препаратов молозива, полученных от иммунизированных коров.

Инфекционные заболевания и иммунные реакции

В некоторых исследованиях авторы изучали эффективность применения иммуноглобулинов, полученных от иммунизированных коров, с высоким титром антител против ротавируса человека в качестве средства защиты, обеспечивающего пассивный иммунитет у детей. Так, у детей, которые в рамках исследования употребляли обезжиренное молозиво коров, иммунизированных против штамма ротавируса человека, улучшения симптомов не наблюдалось только в тех случаях, когда инфекция уже была установлена. Однако если дети употребляли препарат из такого молозива до заражения, наблюдалось видимое облегчение течения диареи [42, 43]. Другое исследование описывало случаи острого ротавирусного гастроэнтерита у младенцев, в результате которых была выявлена корреляция между прекращением выделения ротавируса в стуле этих детей и приёмом ими концентрата молозива коров, иммунизированных против ротавируса [44]. Однако в ходе данного исследования значительного снижения продолжительности диареи не наблюдалось. Авторы других исследований показали, что лечение детей, страдающих от ротавирусной инфекции, с помощью молозива коров, иммунизированных против ротавируса человека, снижает длительность диареи и уменьшает степень её тяжести [45], а также в целом способно обеспечить значительную защиту от данной инфекции [46].

В исследовании [47] продемонстрировано, что ветеринарная вакцина против ротавируса КРС проявляет активность, достаточную для проявления защитной эффективности иммунного молока против ротавируса человека. Описанный метод представлен как консервативный, выполнимый подход к производству иммунного молока, которое можно использовать в качестве функционального продукта питания для профилактики и лечения ротавирусных инфекций человека.

В исследовании [48] коровье молоко, которое содержит приблизительно 500 г IgG на одно доение на животное, было исследовано как источник поликлональных антител для доставки в дыхательные пути. Таким образом, можно предположить, что антитела, полученные из гипериммунного коровьего молока, могут стать ценным заменителем противовирусных препаратов для борьбы с гриппом и ОРВИ.

Препараты молока коров, которые не были иммунизированы против конкретных патогенов, могут быть полезны при некоторых заболеваниях ввиду их способности обеспечивать пассивный иммунитет. Так, известен пример использования продукта, произведённого из молока более сотни коров [49], в качестве средства лечения ряда заболеваний, в том числе диареи, вызванной *E. coli* [50, 51]. Препараты, подобные вышеописанным, полученные от неиммунизированных коров, способны защитить больных СПИДом от бактериальных токсинов, вызывающих диарею у таких пациентов [52]. Приведённые данные, наряду с исследованием, в котором проводится сравнение эффективности препаратов молока неиммунизированных коров и коров, иммунизированных против патогена *S. dysenteriae* [53], демонстрируют высокий уровень активности молока против опасных для человека патогенов.

Подобные выводы подтверждаются рядом других исследований. Например, в двойном слепом плацебо-контролируемом эксперименте [54] ретроспективно объединили данные нескольких предыдущих исследований, в которых изучались симптомы инфекции верхних дыхательных путей у 174 здоровых взрослых мужчин, получавших коровье молоко (интактное) или контрольную добавку на основе сывороточного белка. Значительно меньшее число испытуемых, получавших коровье молоко, сообщали о симптомах инфекции верхних дыхательных путей в течение 7 нед после прекращения вмешательства по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Однако молоко КРС не влияло на симптомы после того, как они появились [54].

В исследовании [55] сообщается о тенденции к снижению заболеваемости респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей в исследовании с участием 29 мужчин-велосипедистов. Аналогичные тенденции наблюдались и в исследованиях других авторов [56, 57].

Исследовано применение пастилок для перорального применения (Igazym; «ASSOS Ltd», Дания), содержащих 14 мг молока и 2,2 мг лизоцима, или пастилок плацебо 3 раза в день в течение 1 нед у 31 ребёнка в возрасте 5–16 лет с дефицитом IgA и клиническими признаками инфекции верхних дыхательных путей [58]. Наличие вирусной инфекции определялось клинически, этиология не подтверждена лабораторными исследованиями. Между группами не наблюдали разницы в уровнях IgA в слюне, но приём молока в течение 1 нед снижал степень тяжести инфекции по сравнению с плацебо. Точно так же 43,8% пациентов в группе молока и 13,3% в группе плацебо сообщили об исчезновении симптомов, но эта разница не была зна-

чимой [58]. В исследовании [59] продемонстрировано значительное снижение частоты стула у 30 детей с диареей, вызванной *E. coli*, экспрессирующей токсины Stx1 и Stx2, интимин или гемолизин энтерогеморрагической *E. coli*. Полученные данные свидетельствуют о том, что коровье молоко оказывает профилактическое действие против инфекций верхних дыхательных путей.

В 2 исследованиях изучали влияние коровьего молока на иммунный ответ на иммунизацию у здоровых людей [60, 61]. В рандомизированном исследовании 18 здоровых добровольцев получали 100 мл стерильного фильтрованного коровьего молока в день в течение 7 дней или воду, окрашенную пищевым красителем рибофлавином [60]. В дни 1, 3 и 5 добровольцы получали пероральные вакцины против *Salmonella typhi* Ty21a. Между группами не наблюдалось значительных различий в экспрессии рецепторов IgA, IgG, IgM, Fcγ или комплемента на нейтрофилах и моноцитах. Авторы отметили тенденцию к большему увеличению специфического IgA у субъектов, получавших молоко коров.

В одном из исследований при добавлении к рациону 20 здоровых добровольцев 480 мг молока 2 раза в день значительно снижался уровень секреторного IgA [62]. В перекрёстном исследовании [63] протестировали на 12 здоровых добровольцах действие низкомолекулярной фракции коровьего молока, обеднённой иммуноглобулином, против плацебо из рисовой муки. В результате обнаружены повышенная фагоцитарная активность моноцитов и полиморфноядерных клеток, увеличение количества лейкоцитов и временное снижение циркуляции естественных клеток-киллеров. Тогда как в исследовании [64] выявлено, что у спортсменов-подростков после 6 нед приёма молока модулируется активность интерферона-γ *in vitro*. Таким образом, полученные результаты указывают на то, что коровье молоко после контакта со слизистой оболочкой кишечника может вызывать иммунологические реакции, после протекания которых имеют место системные эффекты.

Вакцинация для увеличения антител в молозиве и молоке

В тех случаях, когда необходимо получить иммунизированное против патогенов коровье молоко, иммунизация должна быть осуществлена в период созревания коровы.

Протоколы иммунизации, применяемые при производстве иммунного молока, могут сильно различаться. В особенности это касается сроков иммунизации, например, в тех случаях, когда молоко должно быть собрано сразу после отёла [42–44, 46, 65–72].

Современные технологии разработки и доставки вакцин позволяют повысить эффективность производства иммунных молочных продуктов. Работа по протоколам иммунизации, при которых животные подвергаются воздействиям конкретных антигенов, может усилить гуморальные иммунные ответы в молочной железе. К таким протоколам относятся те, которые описывают производство вакцин на основе ДНК [73, 74] и на основе пептидов [75]. Кроме того, для иммунизации животного возможно использование антигена, инкапсулированного в биоразлагаемые микросферы [76], а также антиген-высвобождающих устройств [77]. Для получения антигенов, которые затем могут быть задействованы при вакцинации животных против вирусных заболеваний, используются также трансгенные животные [78].

Безопасность и побочные эффекты

В исследованиях нет никаких сообщений о серьёзных побочных эффектах или токсичности. Установленные побочные эффекты были лёгкими и включали жалобы на неприятный вкус, тошноту, метеоризм, диарею, кожную сыпь и неуточнённый дискомфорт в животе [56, 79–82]. В нескольких исследованиях конкретно сообщалось об отсутствии побочных эффектов [58, 59, 83–88]. В целом коровье молозиво считается безопасным и хорошо переносимым [50, 89].

Перспективы

Многие вопросы об эффектах и механизмах действия молозива коров пока остаются без ответа. Доступные данные показывают, что большинство преимуществ молозива коров обусловлены его иммуномодулирующими способностями, которые используются для поддержания или улучшения защитных сил организма при различных неблагоприятных условиях или воздействиях иммунной системы. Необходимо также принять во внимание способность молозива поддерживать целостность слизистой оболочки ЖКТ посредством подавления воспалительных процессов в кишечнике [54, 58, 79, 83, 85, 90].

Выводы

Молозиво и молоко являются богатыми источниками иммуноглобулинов. Эти субстанции развивались в процессе эволюции, чтобы обеспечить гомологичную передачу пассивного иммунитета от матери к потомству. Иммуноглобулины, переданные потомству от матери, являются важным связующим звеном между иммунологическим опытом матери и иммунной способностью новорождённого. При этом неважно, как именно эти иммуноглобулины были переданы: при приёме молозива и молока внутрь или же путём трансплацентарного переноса. Данная иммунологическая связь, помимо иммуноглобулинов, может включать множество иммунных факторов, секретируемых молочными железами. Кроме того, иммуноглобулины, содержащиеся в молоке и молозиве КРС, также могут быть использованы для улучшения иммунологической функции других видов животных и человека. Исследования показали, что использование молозива и молока КРС, независимо от наличия иммунизации против конкретных патогенов, способно производить гетерологический перенос пассивного иммунитета, а также обеспечить защиту ряда видов от заболеваний. Использование современных технологий для увеличения эффективности вакцинации, повышения стабильности, увеличения срока годности препарата иммуноглобулина способно помочь максимально действенно использовать мощную иммунологическую активность молозива и молока.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 8–90 см. References)

1. Кокряков В.Н. *Очерки о врожденном иммунитете*. СПб.: Наука; 2006.
2. Федоров Ю.Н., Ключкина В.И., Богомолова О.А., Романенко М.Н. Колостральный иммунитет и иммунопрофилактика болезней новорожденных телят. *Ветеринария*. 2016; (5): 3–7.
3. Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И. *Вирусы и вирусные вакцины*. М.: Библионика; 2007.
4. Хайтов Р.М., Игнатъев Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология. Норма и патология*. М.: Медицина; 2010.
5. Корякина Л.П. Особенности клеточного состава молозива коров в первые сутки лактации. *Достижение науки и техники АПК*. 2011; (2): 54–5.
6. Малашко В.В., Кузнецов Н.А. *Иммуноглобулины молозива*. Гродно; 2010.
7. Скопичев В.Г., Яковлев В.Г. *Частная физиология. Часть 2. Физиология продуктивных животных*. М.: Колос; 2008.

REFERENCES

1. Kokryakov V.N. *Essays on Innate Immunity [Oчерki o vrozhdennom immunitete]*. St. Petersburg: Nauka; 2006. (in Russian)
2. Fedorov Yu.N., Klyukvina V.I., Bogomolova O.A., Romanenko M.N. Colostral immunity and immunoprophylaxis of newborn calves diseases. *Veterinariya*. 2016; (5): 3–7. (in Russian)
3. Sergeev V.A., Nepoklonov E.A., Aliper T.I. *Viruses and Viral Vaccines [Virusy i virusnye vaksiny]*. Moscow: Biblionika; 2007. (in Russian)
4. Khaitov R.M., Ignat'ev G.A., Sidorovich I.G. *Immunology. Norm and Pathology [Immunologiya. Norma i patologiya]*. Moscow: Meditsina; 2010. (in Russian)
5. Koryakina L.P. Features of cellular structure of the colostrums of cows in the first days of the lactation. *Dostizhenie nauki i tekhniki APK*. 2011; (2): 54–5. (in Russian)
6. Malashko V.V., Kuznetsov N.A. *Colostrum Immunoglobulins [Immunoglobuliny moloziva]*. Grodno; 2010. (in Russian)
7. Skopichev V.G., Yakovlev V.G. *Private Physiology. Part 2. Physiology of Productive Animals [Chastnaya fiziologiya. Chast' 2. Fiziologiya produktivnykh zhivotnykh]*. Moscow: Kolos; 2008. (in Russian)
8. Bjornvad C.R., Thymann T., Deutz N.E., et al. Enteral feeding induces diet-dependent mucosal dysfunction, bacterial proliferation, and necrotizing enterocolitis in preterm pigs on parenteral nutrition. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2008; 295(5): G1092–103. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00414.2007>
9. Campbell B., Petersen W.E. Immune milk-A historical survey. *Dairy Sci. Abstr.* 1963; 25, 345–58.
10. Lascelles A.K. A review of the literature on some aspects of immune milk. *Dairy Sci. Abstr.* 1963; 25: 359–64.
11. Alisky J. Bovine and human-derived passive immunization could help slow a future avian influenza pandemic. *Med. Hypotheses*. 2009; 72(1): 74–5. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.08.016>
12. Yolken R.H., Losonsky G.A., Vonderfecht S., Leister F., Wee S.B. Antibody to human rotavirus in cow's milk. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312(10): 605–10. <https://doi.org/10.1056/nejm198503073121002>
13. Li-Chan E., Kummer A., Losso J.N., Nakai S. Survey of immunoglobulin G content and antibody specificity in cow's milk from British Columbia. *Food Agric. Immunol.* 1994; 6(4): 443–51.
14. Stelwagen K., Carpenter E., Haigh B., Hodgkinson A., Wheeler T.T. Immune components of bovine colostrum and milk. *J. Anim. Sci.* 2009; 87(13 Suppl.): 3–9. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1377>
15. Hurley W.L., Theil P.K. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*. 2011; 3(4): 442–74. <https://doi.org/10.3390/nu3040442>
16. Pakkanen R., Aalto J. Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrum. *Int. Dairy J.* 1997; 7(5): 285–97.
17. Izumi H., Kosaka N., Shimizu T., Sekine K., Ochiya T., Takase M. Bovine milk contains microRNA and messenger RNA that are stable under degradative conditions. *J. Dairy Sci.* 2012; 95(9): 4831–41. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5489>
18. Hata T., Murakami K., Nakatani H., Yamamoto Y., Matsuda T., Aoki N. Isolation of bovine milk-derived microvesicles carrying mRNAs and microRNAs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 396(2): 528–33. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.04.135>
19. Sun Q., Chen X., Yu J., Zen K., Zhang C.Y., Li L. Immune modulatory function of abundant immune-related microRNAs in microvesicles from bovine colostrum. *Protein Cell.* 2013; 4(3): 197–210. <https://doi.org/10.1007/s13238-013-2119-9>
20. Gopal P.K., Gill H.S. Oligosaccharides and glycoconjugates in bovine milk and colostrum. *Br. J. Nutr.* 2000; 84(Suppl. 1): S69–S74. <https://doi.org/10.1017/s0007114500002270>
21. Purup S., Vestergaard M., Pedersen O., Sejrsen K. Biological activity of bovine milk on proliferation of human intestinal cells. *J. Dairy Res.* 2007; 74(1): 58–65. <https://doi.org/10.1017/s0022029906002093>
22. Playford R.J., MacDonald C.E., Johnson W.S. Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72(1): 5–14. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.5>
23. Sacerdote P., Mussano F., Franchi S., Panerai A.E., Bussolati G., Carossa S., et al. Biological components in a standardized derivative of bovine colostrum. *J. Dairy Sci.* 2013; 96(3): 1745–54. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5928>
24. Elfstrand L., Lindmark-Månsson H., Paulsson M., Nyberg L., Åkesson B. Immunoglobulins, growth factors and growth hormone in bovine colostrum and the effects of processing. *Int. Dairy J.* 2002; 12(11): 879–87.
25. Roos N., Mahe S., Benamouzig R., Sick H., Rautureau J., Tomé D. 15N-labeled immunoglobulins from bovine colostrum are partially resistant to digestion in human intestine. *J. Nutr.* 1995; 125(5): 1238–44. <https://doi.org/10.1093/jn/125.5.1238>

26. Kelly C.P., Chetham S., Keates S., Bostwick E.F., Roush A.M., Castagliuolo I., et al. Survival of anti-*Clostridium difficile* bovine immunoglobulin concentrate in the human gastrointestinal tract. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41(2): 236–41. <https://doi.org/10.1128/aac.41.2.236>
27. Lilius E.M., Marnila P. The role of colostrum antibodies in prevention of microbial infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2001; 14(3): 295–300. <https://doi.org/10.1097/00001432-200106000-00008>
28. Glass R.I., Svennerholm A.M., Stoll B.J., Khan M.R., Hossain K.M.B., Huq M.I., et al. Protection against cholera in breast-fed children by antibodies in breast milk. *N. Engl. J. Med.* 1983; 398(23): 1389–92. <https://doi.org/10.1056/nejm198306093082304>
29. Ruiz-Palacios G.M., Calva J.J., Pickering L.K., Lopez-Vidal Y., Volkow P., Pezzarossi H., et al. Protection of breast-fed infants against *Campylobacter* diarrhea by antibodies in human milk. *J. Pediatr.* 1990; 116(5): 707–13. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82652-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82652-6)
30. Moon H.W., Bunn T.O. Vaccines for preventing enterotoxigenic *Escherichia coli* infections in farm animals. *Vaccine.* 1993; 11(2): 213–20. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(93\)90020-x](https://doi.org/10.1016/0264-410x(93)90020-x)
31. Saif L.J., Smith K.L., Landmeier B.J., Bohl E.H., Theil K.W., Todhunter D.A. Immune response of pregnant cows to bovine rotavirus immunization. *Am. J. Vet. Res.* 1984; 45(1): 49–58.
32. Lanza I., Shoup D.I., Saif L.J. Lactogenic immunity and milk antibody isotypes to transmissible gastroenteritis virus in sows exposed to porcine respiratory coronavirus during pregnancy. *Am. J. Vet. Res.* 1995; 56(6): 739–48.
33. Wilson M.R., Brown P., Svendsen J. Immunity to *Escherichia coli* in pigs: Antibody secretion by the mammary gland after intramammary or intramuscular vaccination with *E. coli* vaccine. *Can. J. Comp. Med.* 1972; 36(1): 44–8.
34. Kortbeek-Jacobs J.M.C., van Kooten P.J.S., van der Donk J.A., van Dijk J.E., Rutten V.P. The effect of oral immunization on the population of lymphocytes migrating to the mammary gland of the sow. *Vet. Microbiol.* 1984; 9(3): 287–99. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(84\)90046-4](https://doi.org/10.1016/0378-1135(84)90046-4)
35. Parreño V., Béjar C., Vagnozzi A., Barrandeguy M., Costantini V., Craig M.I., et al. Modulation by colostrum-acquired maternal antibodies of systemic and mucosal antibody responses to rotavirus in calves experimentally challenged with bovine rotavirus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2004; 100(1–2): 7–24. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2004.02.007>
36. Snodgrass D.R., Campbell I., Mwenda J.M., Chege G., Suleman M.A., Morein B., et al. Stimulation of rotavirus IgA, IgG and neutralizing antibodies in baboon milk by parenteral vaccination. *Vaccine.* 1995; 13(4): 408–13. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(95\)98265-c](https://doi.org/10.1016/0264-410x(95)98265-c)
37. Shahid N.S., Steinhoff M.C., Roy E., Begum T., Thompson C.M., Siber G.R. Placental and breast transfer of antibodies after maternal immunization with polysaccharide meningococcal vaccine: a randomized, controlled evaluation. *Vaccine.* 2002; 20(17–18): 2404–9. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00061-0](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00061-0)
38. Butler J.E., Kehrl M.E. Jr. Immunoglobulins and immunocytes in the mammary gland and its secretions. In: Mestecky J., Lamm M., Strober W., Bienenstock J., McGhee J.R., Mayer L., eds. *Mucosal Immunology*. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2005.
39. Schaller J.P., Saif L.J., Cordle C.T., Candler E. Jr., Winship T.R., Smith K.L. Prevention of human rotavirus-induced diarrhea in gnotobiotic piglets using bovine antibody. *J. Infect. Dis.* 1992; 165(4): 623–30. <https://doi.org/10.1093/infdis/165.4.623>
40. Jenkins M.C., O'Brien C., Trout J., Guidry A., Fayer R. Hyperimmune bovine colostrum specific for recombinant *Cryptosporidium parvum* antigen confers partial protection against cryptosporidiosis in immunosuppressed adult mice. *Vaccine.* 1999; 17(19): 2453–60. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(98\)00369-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(98)00369-7)
41. Huang X.H., Chen L., Gao W., Zhang W., Chen S.J., Xu L.B., et al. Specific IgG activity of bovine immune milk against diarrhea bacteria and its protective effects on pathogen-infected intestinal damages. *Vaccine.* 2008; 26(47): 5973–80. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.08.040>
42. Ebina T., Sato A., Umezu K., Ishida N., Ohyama S., Oizumi A., et al. Prevention of rotavirus infection by cow colostrum containing antibody against human rotavirus. *Lancet.* 1983; 322(8357): 1029–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)91016-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91016-4)
43. Ebina T., Sato A., Umezu K., Ishida N., Ohyama S., Oizumi A., et al. Prevention of rotavirus infection by oral administration of cow colostrum containing antihumanrotavirus antibody. *Med. Microbiol. Immunol.* 1985; 174(4): 177–85. <https://doi.org/10.1007/bf02123694>
44. Hilpert H., Brussow H., Mietens C., Sidoti J., Lerner L., Werchau H. Use of bovine milk concentrate containing antibody to rotavirus to treat rotavirus gastroenteritis in infants. *J. Infect. Dis.* 1987; 156(1): 158–66. <https://doi.org/10.1093/infdis/156.1.158>
45. Mitra A.K., Mahalanabis D., Ashraf H., Unicomb L., Eeckels R., Tzipori S. Hyperimmune cow colostrum reduces diarrhoea due to rotavirus: A double-blind, controlled clinical trial. *Acta Paediatr.* 1995; 84(9): 996–1001. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13814.x>
46. Davidson G.P., Whyte P.B.D., Daniels E., Franklin K., Nunan H., McCloud P.I., et al. Passive immunization of children with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *Lancet.* 1989; 2(8665): 709–12. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90771-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90771-x)
47. Civra A., Altomare A., Francese R., Donalio M., Aldini G., Lembo D. Colostrum from cows immunized with a veterinary vaccine against bovine rotavirus displays enhanced in vitro anti-human rotavirus activity. *J. Dairy Sci.* 2019; 102(6): 4857–69. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-16016>
48. Ng W.C., Wong V., Muller B., Rawlin G., Brown L.E. Prevention and treatment of influenza with hyperimmune bovine colostrum antibody. *PLoS One.* 2010; 5(10): e13622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013622>
49. Huppertz H.I., Rutkowski S., Busch D., Eisebit R., Lissner R., Karch H. Bovine colostrum ameliorates diarrhea in infection with diarrheagenic *Escherichia coli*, Shiga toxin-producing *E. coli*, and *E. coli* expressing intimin and hemolysin. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29(4): 452–6. <https://doi.org/10.1097/00005176-199910000-00015>
50. Struff W.G., Sprotte G. Bovine colostrum as a biologic in clinical medicine; a review. Part I: Biotechnological standards, pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics and principles of treatment. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 45(4): 193–202. <https://doi.org/10.5414/cpp45193>
51. Struff W.G., Sprotte G. Bovine colostrum as a biologic in clinical medicine; a review-Part II: Clinical studies. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 46(5): 211–25. <https://doi.org/10.5414/cpp46211>
52. Stephan W., Dichtelmüller H., Lissner R. Antibodies from colostrum in oral immunotherapy. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1990; 28(1): 19–23.
53. Ashraf H., Mahalanabis D., Mitra A.K., Tzipori S., Fuchs G.J. Hyperimmune bovine colostrum in the treatment of shigellosis in children: A double-blind, randomized, controlled trial. *Acta Paediatr.* 2001; 90(12): 1373–8. <https://doi.org/10.1080/08035250152708743>
54. Brinkworth G., Buckley J. 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(4): 228–32. <https://doi.org/10.1007/s00394-003-0410-x>
55. Shing C.M., Peake J., Suzuki K., Okutsu M., Pereira R., Stevenson L., et al. Effects of bovine colostrum supplementation on immune variables in highly trained cyclists. *J. Appl. Physiol. (1985).* 2007; 102(3): 1113–22. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00553.2006>
56. Crooks C.V., Wall C.R., Cross M.L., Rutherford-Markwick K.J. The effect of bovine colostrum supplementation on salivary IgA in distance runners. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2006; 16(1): 47–64. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.16.1.47>
57. Crooks C.V., Wall C.R., Cross M.L., Rutherford-Markwick K.J. Effect of bovine colostrum supplementation on respiratory tract mucosal defenses in swimmers. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* 2010; 20(3): 224–35. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.20.3.224>
58. Patiroglu T., Kondolot M. The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immunoglobulin A deficiency. *Clin. Respir. J.* 2013; 7(1): 21–6. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2011.00268.x>
59. Huppertz H.I., Rutkowski S., Busch D.H., Eisebit R., Lissner R., Karch H. Bovine colostrum ameliorates diarrhea in infection with diarrheagenic *Escherichia coli*, shiga toxin-producing *E. coli*, and *E. coli* expressing intimin and hemolysin. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29(4): 452–6. <https://doi.org/10.1097/00005176-199910000-00015>
60. He F., Tuomola E., Arvilommi H., Salminen S. Modulation of human humoral immune response through orally administered bovine colostrum. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 31(2): 93–6. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2001.tb00504.x>
61. Wolvers D.A., van Herpen-Broekmans W.M., Logman M.H., van der Wielen R.P., Albers R. Effect of a mixture of micronutrients, but not of bovine colostrum concentrate, on immune function parameters in healthy volunteers: a randomized placebo-controlled study. *Nutr. J.* 2006; 5: 28. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-5-28>
62. Mikic I.M., Davidovic B.L., Matijevic J., Prpic Mehićić G., Jukić Krmek S. A pilot study of effects of colostrum on salivary IgA. *Acta Stomatol. Croat.* 2012; 46(2): 111–6.
63. Jensen G.S., Patel D., Benson K.F. A novel extract from bovine colostrum whey supports innate immune functions. II. Rapid changes in cellular immune function in humans. *Prev. Med.* 2012; 54(Suppl.): S124–9. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.01.004>
64. Appukutty M., Radhakrishnan A.K., Ramasamy K., Bakar A., Majeed A., Noor M.I., et al. Modulation of interferon gamma response through orally administered bovine colostrum in active adolescent boys. *Biomed. Res.* 2011; 22(1): 18–22.
65. Mietens C., Keinhorst H., Hilpert H., Gerber H., Amster H., Pahud J.J. Treatment of infantile *E. coli* gastroenteritis with specific

Обзоры

- bovine anti-E. coli milk immunoglobulins. *Eur. J. Pediatr.* 1979; 132(4): 239–52. <https://doi.org/10.1007/bf00496847>
66. Tacket C.O., Losonsky G., Link H., Hoang Y., Guesry P., Hilpert H., et al. Protection by milk immunoglobulin concentrate against oral challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli*. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318(19): 1240–3. <https://doi.org/10.1056/nejm198805123181904>
67. Loimaranta V., Carlén A., Olsson J., Tenovuo J., Syvaöja E.L., Korhonen H. Concentrated bovine colostrum whey proteins from *Streptococcus mutans*/Strep. sorbinus immunized cows inhibit the adherence of Strep. mutans and promote the aggregation of mutans streptococci. *J. Dairy Res.* 1998; 65(4): 599–607. <https://doi.org/10.1017/s0022029998003069>
68. Loimaranta V., Tenovuo J., Virtanen S., Marnila P., Syvaöja E.L., Tupasela T., et al. Generation of bovine immune colostrum against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* and its effect on glucose uptake and extracellular polysaccharide formation by mutans streptococci. *Vaccine.* 1997; 15(11): 1261–8. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(97\)00027-3](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(97)00027-3)
69. Oho T., Shimazaki Y., Mitoma M., Yoshimura M., Yamashita Y., Okano K., et al. Bovine milk antibodies against cell surface protein antigen PAc-glucosyltransferase fusion protein suppress cell adhesion and alter glucan synthesis of *Streptococcus mutans*. *J. Nutr.* 1999; 129(10): 1836–41. <https://doi.org/10.1093/jn/129.10.1836>
70. Tzipori S., Robertson D., Chapman C. Remission of diarrhoea due to cryptosporidiosis in an immunodeficient child treated with hyperimmune bovine colostrum. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1986; 293(6557): 1276–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.293.6557.1276>
71. Kelly C.P., Pothoulakis C., Vavva F., Castagliuolo I., Bostwick E.F., O’Keane J.C., et al. Anti-*Clostridium difficile* bovine immunoglobulin concentrate inhibits cytotoxicity and enterotoxicity of *C. difficile* toxins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40(2): 373–9. <https://doi.org/10.1128/aac.40.2.373>
72. Hodgkinson A.J., Cannon R.D., Holmes A.R., Fischer F.J., Willix-Payne D.J. Production from dairy cows of semi-industrial quantities of milk-protein concentrate (MPC) containing efficacious anti-*Candida albicans* IgA antibodies. *J. Dairy Res.* 2007; 74(3): 269–75. <https://doi.org/10.1017/s0022029907002567>
73. Shkreta L., Talbot B.G., Diarra M.S., Lacasse P. Immune responses to a DNA/protein vaccination strategy against *Staphylococcus aureus* induced mastitis in dairy cows. *Vaccine.* 2004; 23(1): 114–26. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.05.002>
74. Castagliuolo I., Piccinini R., Beggiao E., Palu G., Mengoli C., Ditadi F., et al. Mucosal genetic immunization against four adhesions protects against *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice. *Vaccine.* 2006; 24(20): 4393–402. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.02.055>
75. Dorosko S.M., Ayres S.L., Connor R.L. Induction of HIV-1 MPR(649-684)-specific IgA and IgG antibodies in caprine colostrum using a peptide-based vaccine. *Vaccine.* 2008; 26(42): 5416–22. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.079>
76. O’Brien C.N., Guidry A.J., Douglass L.W., Westhoff D.C. Immunization with *Staphylococcus aureus* lysate incorporated into microspheres. *J. Dairy Sci.* 2001; 84(8): 1791–9. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(01\)74617-6](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(01)74617-6)
77. Liu G.L., Wang J.Q., Bu D.P., Cheng J.B., Zhang C.G., Wei H.Y., et al. Specific immune milk production of cows implanted with antigen-release devices. *J. Dairy Sci.* 2009; 92(1): 100–8. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1114>
78. Toledo J.R., Sanchez O., Montesino R., Farnos O., Rodriguez M.P., Alfonso P., et al. Highly protective E2-CSFV vaccine candidate produced in the mammary gland of adenoviral transduced goats. *J. Biotechnol.* 2008; 133(3): 370–6. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2007.09.014>
79. Rump J.A., Arndt R., Arnold A., Bendick C., Dichtelmüller H., Franke M., et al. Treatment of diarrhoea in human immunodeficiency virus-infected patients with immunoglobulins from bovine colostrum. *Clin. Investig.* 1992; 70(7): 588–94. <https://doi.org/10.1007/bf00184800>
80. Plettenberg A., Stoehr A., Stellbrink H.J., Albrecht H., Meigel W. A preparation from bovine colostrum in the treatment of HIV-positive patients with chronic diarrhoea. *Clin. Investig.* 1993; 71(1): 42–5. <https://doi.org/10.1007/bf00210962>
81. Lund P., Sangild P.T., Aunsholt L., Hartmann B., Holst J.J., Mortensen J., et al. Randomised controlled trial of colostrum to improve intestinal function in patients with short bowel syndrome. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66(9): 1059–65. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.93>
82. Kerkick C.M., Rasmussen C., Lancaster S., Starks M., Smith P., Melton C., et al. Impact of differing protein sources and a creatine containing nutritional formula after 12 weeks of resistance training. *Nutrition.* 2007; 23(9): 647–56. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.06.015>
83. Playford R.J., MacDonald C.E., Calnan D.P., Floyd D.N., Podas T., Johnson W., et al. Co-administration of the health food supplement, bovine colostrum, reduces the acute non-steroidal anti-inflammatory drug-induced increase in intestinal permeability. *Clin. Sci. (Lond.)* 2001; 100(6): 627–33.
84. Florén C.H., Chinenye S., Elfstrand L., Hagman C., Ihse I. ColoPlus, a new product based on bovine colostrum, alleviates HIV-associated diarrhoea. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41(6): 682–6. <https://doi.org/10.1080/00365520500380817>
85. Bolke E., Jehle P.M., Hausmann F., Däubler A., Wiedeck H., Steinbach G., et al. Preoperative oral application of immunoglobulin-enriched colostrum milk and mediator response during abdominal surgery. *Shock.* 2002; 17(1): 9–12. <https://doi.org/10.1097/00024382-200201000-00002>
86. Panahi Y., Falahi G., Falahpour M., Moharamzad Y., Khorasgani M.R., Beiraghdar F., et al. Bovine colostrum in the management of nonorganic failure to thrive: a randomized clinical trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50(5): 551–4. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181b91307>
87. Buckley J.D., Butler R.N., Southcott E., Brinkworth G.D. Bovine colostrum supplementation during running training increases intestinal permeability. *Nutrients.* 2009; 1(2): 224–34. <https://doi.org/10.3390/nu1020224>
88. Hofman Z., Smeets R., Verlaan G., Lugt Rv., Verstappen P.A. The effect of bovine colostrum supplementation on exercise performance in elite field hockey players. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2002; 12(4): 461–9. <https://doi.org/10.1123/ijnsnem.12.4.461>
89. Davis P.F., Greenhill N.S., Rowan A.M., Schollum L.M. The safety of New Zealand bovine colostrum: nutritional and physiological evaluation in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2007; 45(2): 229–36. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.07.034>
90. Kaducu F.O., Okia S.A., Upenytho G., Elfstrand L., Florén C.H. Effect of bovine colostrum-based food supplement in the treatment of HIV-associated diarrhea in Northern Uganda: a randomized controlled trial. *Indian J. Gastroenterol.* 2011; 30(6): 270–6. <https://doi.org/10.1007/s12664-011-0146-0>