

Нутриенты 2011, 3, 442-474; doi: 10.3390 / nu3040442

nutrients

ISSN 2072-6643

www.mdpi.com/journal/nutrients

Обзор

Перспективы в отношении иммуноглобулинов в молозиве и молоке

Уолтер Л. Херли 1, * и Питер К. Тель 2

1 Отдел изучения животных, Иллинойский университет в Урбане-Шампейне, Урбана, Иллинойс 61801, США

2 Отдел биологических наук и здоровья животных , Орхусский университет, DK-8830 Tjele, Дания; E-Mail: E-Mail: Peter.Theil@agrsci.dk

Автор, принимающий корреспонденцию; E-Mail: wlhurley@illinois.edu Тел .: + 1-217-333-1327; Факс: + 1-217-333-8286.

Поступило в редакцию: 2 марта 2011 г .; в пересмотренной форме: 21 марта 2011 г. / Принято: 12 апреля 2011 г. / Опубликовано: 14 апреля 2011 г.

Резюме: Иммуноглобулины формируют важную составную часть иммунологической активности, обнаруженную в молоке и молозиве. Они занимают центральное место в иммунологической связи, которая возникает, когда мать передает пассивный иммунитет потомству. Механизм переноса варьируется среди видов млекопитающих. Крупный рогатый скот обеспечивает легкодоступные, иммунно обогащенные молозиво и молоко в большом количестве, делая эти выделения важными потенциальными источниками иммунных продуктов, что может принести пользу людям. Иммунное молоко - это термин, используемый для описания ряда продуктов молочной железы крупного рогатого скота, которые прошли проверку против ряда заболеваний человека. Использование молозива или молока как источника иммуноглобулинов, предназначенных для новорожденных видов, видам, производящих секрецию, или для иных видов, может быть рассматриваемым в контексте типов иммуноглобулинов в секреции, механизмы ,по которым иммуноглобулины секретируются, и механизмы, с помощью которых новорожденный или взрослый, потребляющий молоко,

получает затем иммунологическую пользу. Стабильность иммуноглобулинов при их переработке в молоке, или когда они подвергаются пищеварению в кишечнике, является дополнительным фактором оценки значимости иммуноглобулинов молока. В этом обзоре обобщены фундаментальные знания о иммуноглобулинах, обнаруженных в молозиве, молоке и иммунном молоке.

Ключевые слова: иммуноглобулины; молоко; молозиво; крупный рогатый скот; человек; иммунитет; пассивная передача

1. Введение.

Тема иммуноглобулинов в молоке приводит к мысли о взаимосвязи с материнским молоком, передачей пассивного иммунитета от матери к новорожденному и о незрелой иммунной системе новорожденного. Исследования в этой области датированы еще концом девятнадцатого века, однако скотоводы на протяжении многих столетий с выгодой использовали связь между материнским иммунным статусом, иммунологической защитой и развитием новорожденных[1,2]. Иммуноглобулины в выделениях молочных желез происходят из нескольких источников и представляют собой историю проявления антигена у матери и реакции ее иммунной системы. Иммуноглобулины переносятся через эпителиальные клетки молочной железы с помощью рецептор-опосредованных механизмов и ,путем выброса молока во время вскармливания, передаются из молочной железы. Затем иммуноглобулины попадают в желудочно-кишечный тракт новорожденного. Хотя эта среда в первую очередь и ориентирована на пищеварение, чтобы получить питательную выгоду, иммуноглобулины остаются достаточно стабильными, чтобы обеспечить защитные преимущества , путем поглощения, в сосудистую систему новорожденных у некоторых видов, либо, с помощью иммунологической функции, в их желудочно-кишечный тракт. Иммуноглобулины, обнаруженные в молоке, а так же перенос пассивного иммунитета от матери к новорожденному, были рассмотрены многими авторами, частично приведенные здесь в списке .[1-18].

В дополнение о важности гомологичного переноса пассивного иммунитета от матери к новорожденному, существует значительный интерес к потенциалу гетерологичного переноса пассивного иммунитета, такого, как иммуноглобулины, полученные от одного вида и используемые в виде пассивного иммунитета у другого вида. Способность управлять иммунологическим статусом животных путем вакцинации против болезней, которые влияют на людей, и возможность собирать эти иммуноглобулины в

форме молозива или молока, признана уже давно [19,20] и продолжает оставаться предметом одинакового интереса как науки о животных, так и медицины человека [13,16,17,21-23].

Этот обзор начинается с резюме некоторых исследований о том, что было названо «иммунным молоком», а затем обсуждаются различные аспекты иммуноглобулинов в секрете молочной железы (структура, функция, концентрация, источники, передача, различия в видах и роли иммуноглобулинов). Наконец, рассмотрены признаки, связанные со стабильностью и методами обработки для сбора молочных иммуноглобулинов.

2. Иммунное молоко

2.1. Обзор

Одно интригующее применение наших знаний о колострале крупного рогатого скота и молочных иммуноглобулинах, дает возможность обеспечить пассивный иммунитет против болезней у других видов, особенно у людей. Способность направлять иммунную систему коровы на производство антигенспецифических антител, которые секретируются в молозиве и молоке, может использоваться для обеспечения защиты от конкретного заболевания, продолжая оставаться областью, представляющей интерес. Например, широко распространенное потребление иммунного молока от коров, инокулированных такими заболеваниями, как птичий грипп, ОРВИ и другие респираторные заболевания человека, было предложено в качестве потенциального средства замедления вспышек заболевания до того, как они достигнут уровня эпидемии. [24] В ряде обзоров обобщены и оценены ранние попытки разработать и протестировать использование иммунных молочных продуктов для обеспечения пассивной иммунной защиты [21-23,25-31]. Некоторые продукты на основе иммунного молока коммерчески доступны [13,17,22,23,32]. Безопасность, связанная с вопросом с использованием иммунных молочных продуктов человеком, обсуждались другими [23,33-35]. В приведенном ниже обсуждении приводятся некоторые примеры иммунных молочных продуктов и их использование против некоторых болезней животных и человека (разделы 2.2-2.7).

2.2. Гомологическая передача пассивного иммунитета

Секреция антител в грудном молоке, у естественно иммунизированных

матерей, может обеспечить защиту от кишечных и других заболеваний у детей [11]. Например, повышенные концентрации антител в молоке матери, специфичных для кишечных патогенов, таких как *Vibrio cholerae*, не препятствуют колонизации бактерии у грудного ребенка, но, похоже, защищает зараженного ребенка от развития диареи [36]. Кормление грудью связано с уменьшением случаев диареи *Campylobacter* у детей раннего возраста по сравнению с детьми, которых не кормят грудью [37]. У детей на грудном вскармливании, у которых развивается диарея, потребляемое материнское молоко не может содержать IgA-антитела, специфичные для общего антигена *Campylobacter* [37], что указывает на степень антигенной специфичности, содержащуюся в грудном молоке.

Уже хорошо известна идея иммунизации беременного животного, с целью контроля неонатальной заболеваемости и смертности. [38] Вакцинация или естественная иммунизация тельной коровы, овцы или свиноматки против энтеротоксигенной *Escherichia coli* [38-40] или кишечных вирусов [41, 42] может обеспечить степень защиты новорожденного. Как пример, телята, будучи единожды с временной и ограниченной защитой от вирусного заражения, которые кормились один раз вскоре после рождения объединенным молозивом от коров, иммунизированных против ротавируса крупного рогатого скота, наблюдалась более короткая продолжительность диареи [43]. В другом примере, телята, которых кормили молочными добавками, с низким уровнем сходного иммунного молозива в каждом кормлении в течение двух недель, имели уменьшенное заражение вирусом и снижение частоты диареи [44].

У приматов иммунизация беременных бабуинов с помощью реэу-ротавирусной вакцины увеличивала иммуноглобулин молока и вирус нейтрализующий титр [45]. Пренатальная иммунизация беременных женщин одной дозой менингококковой вакцины не только увеличивала антигенспецифическое IgG-антитело в сыворотке ребенка в течение первых 2-3 месяцев после рождения, но антигенспецифический IgA в молоке продолжал повышаться, по крайней мере, до 6 месяцев [46]. Как обсуждалось в разделе 4, передача IgG потомству у людей происходит во время поздней беременности и обеспечивает исходный системный источник этого иммуноглобулина. Младенцы, поглощающие грудное молоко, будут в основном поглощать секреторный IgA (раздел 4), который обладает значительной защитной активностью в кишечнике, как описано в разделе 5.2.

2.3. Гетерологический перенос пассивного иммунитета

Вышеприведенные примеры гомологического переноса пассивного иммунитета стали основой для рассмотрения возможностей гетерологического пассивного переноса. Иммунные молочные продукты обычно представляют собой форму белкового продукта, полученного из молозива и / или молока крупного рогатого скота. Обычно коровы гипериммунизированы против одного или нескольких антигенов, представляющих собой патогены бактериального или вирусного происхождения. Сырые препараты иммуноглобулина из молозива или молока могут варьироваться от практически неизменной концентрации иммуноглобулина в продукте, до частичной изоляции иммуноглобулина или плотности концентрата сывороточного белка.

Первичным иммуноглобулином в молозиве коровы и молоком является IgG, тогда как первичным иммуноглобулином в человеческом молоке является IgA [1]. Тем не менее, бычий IgG из молозива или молока может быть эффективным в качестве средства обеспечения пассивного иммунитета для защиты животных и людей от заболеваний. Использование бычьих колостральных иммуноглобулиновых препаратов от иммунизированных коров для защиты новорожденных других видов, было продемонстрировано на примере свиней [47] и экспериментальных моделей животных, таких как мыши [48,49]. Существует также ряд примеров использования бычьих иммунных молочных продуктов для лечения или профилактики заболеваний у человека, особенно в тех случаях, когда возбудитель действует в желудочно-кишечном тракте. При рассмотрении этих исследований всегда нужно иметь в виду, что молозиво или молочные препараты потенциально содержат другие иммуномодулирующие вещества, кроме иммуноглобулинов, как это кратко обсуждается ниже (раздел 6.3).

Концепция использования иммунного молока, полученного от гипериммунизированных коров для лечения заболеваний человека, может быть прослежена до 1950-х годов и ранее [19,20]. Некоторые из ранних достижений в этой области включали в себя использование иммунных молочных продуктов для лечения ревматоидного артрита и сенной лихорадки [19]. Препараты на основе иммунного молока, полученные из молока от коров, иммунизированных термически умерщвленной, лиофилизированной смесью бактерий, обнаруженных в желудочно-кишечном тракте человека, изучались с целью профилактики и лечения ревматоидного артрита, высокого уровня холестерина в крови, высокого кровяного давления и внутриротового подслизистого фиброза [50-53]. С другой стороны, большинство исследований по использованию иммунного молока проверили потенциал иммунного молока в профилактике и лечении инфекционных заболеваний, особенно

болезней желудочно-кишечного тракта.

Даже молоко не от гипер иммунизированных коров, может быть рассмотрено, в некотором смысле, как иммунное молоко. В сыром и пастеризованном молоке от коров, которые не были специально вакцинированы, были обнаружены антитела белка IgG1 против ротавируса человека. [54]. Так же было обнаружено, что молоко от не иммунизированных коров содержит измеримую антигенсвязывающую активность против нескольких патогенных бактерий человека [55].

2.4. Иммунное молоко и заболевания, вызывающие диарею

Несколько авторов опробовали эффективность препаратов иммуноглобулина с активностью антител против ротавируса человека как средство обеспечения пассивного иммунитета у детей. Например, у детей, употреблявших обезжиренный молозиво от коров, иммунизированных против штамма ротавируса человека, не было улучшения симптомов, когда инфекция была установлена (пациенты были госпитализированы с ротавирусной инфекцией), однако препарат был эффективен для ограничения диареи у детей, которые употребляли его до заражения [56,57]. В другом исследовании прекращение выделения ротавируса в стуле младенцев с острым ротавирусным гастроэнтеритом коррелировало с наличием нейтрализующей активности в стуле после приема концентрата белка бычьей сыворотки из ротавирусно-гипериммунизированных коров [58], хотя значительного снижения продолжительности диареи в этом исследовании не было. Другие исследования показали, что лечение детей с гипериммунным молозивом крупного рогатого скота от коров, иммунизированных серотипами ротавируса человека, уменьшает продолжительность и тяжесть диареи из-за ротавирусной инфекции [59] и может обеспечить значительную защиту от ротавирусной инфекции [60]. Энтеропатогенные бактерии также послужили мишенью при разработке иммунного молока. Свыше 80% анализов фекальных проб у детей обнаружили отрицательными для штамма *E. coli*, использованного в гипериммунизации коров для обеспечения пациентов иммуноглобулиновым концентратом в молозиве\молоке, которые дети принимали в течение 10 дней [61]. Интересно, что только у одного из девяти детей, которых лечили иммуноглобулиновым концентратом, и имели диарею, ассоциированную штаммом *E.coli*, который не был использован при вакцинации коров, оказался негативный стул, тем самым подчеркивая важность бактериальной штамм-специфичности иммунного продукта. Было показано, что потребление гипериммунного иммуноглобулинового концентрата с высоким титром

антител против липополисахарида, выделенного из *Shigella flexneri* 2a, обеспечивает защиту от заражения одним и тем же штаммом [62]. Однако не было обнаружено различий в диареях или других симптомах у детей со стулом, положительным для *S. dysenteriae*, независимо от того, были ли они пролечены бычьим молозивом от коров, иммунизированных против *S. dysenteriae*, или с молозивом от коров, не гипериммунизированных [63].

Энтеротоксигенная кишечная палочка также обычно ассоциируется с диареей путешественника. Профилактика этой инфекции может быть достигнута путем выработки пассивного иммунитета при помощи иммунного молока. Концентрат бычьего сывороточного белка из коров, иммунизированных энтеротоксигенными серотипами *E. coli* и потребляемый 3 раза в день в течение семи дней, защищал всех взрослых добровольцев от развития диареи после того, как их заражали энтеротоксигенным штаммом *E. coli* [64]. Напротив, 90% добровольцев, которые получали контрольный концентрат иммуноглобулина до заражения, развили диарею после заражения кишечной палочкой. Последующие изучения с использованием IgG, выделенных из молозива от коров, гипериммунизированных против специфических антигенов фактора колонизации *E. coli*, также показали защитные эффекты у добровольцев с коэффициентом колонизации антигенсодержащей энтеротоксигенной *E. coli* [65], однако другие исследования в той же группе не продемонстрировали значительных эффектов от подобных иммуноглобулиновых молочных продуктов [66]

Препараты из молозива крупного рогатого скота, полученные от коров, которые не были подвергнуты гипериммунизации против конкретных антигенов, также могут принести пользу, благодаря пассивной иммунизации, которую они обеспечивают при некоторых заболеваниях. К примеру, для лечения ряда заболеваний, включая диарею, вызванную *E. coli* [22,23] был использован коммерческий продукт, изготовленный из крупного стандартизованного отбора молозива, собранного от более чем 100 коров. [67]. Подобные препараты от неиммунизированных коров могут обеспечить защиту от бактериальных токсинов, которые являются причиной диареи у больных СПИДом [68]. Эти исследования, наряду с вышеупомянутым исследованием, сравнивающим препараты молозива с коровами, вакцинированными против *S. dysenteriae* с не иммунизированными [63], показывают, что коровье молозиво обладает значительными антимикробными свойствами в результате естественного воздействия антигенов на патогены, могущие причинить вред человеку.

2.5. Иммунное молоко и зубной кариес

Еще один пример потенциального использования препаратов бычьего иммуноглобулина для борьбы с бактериальными популяциями появился вследствие изучения проявления кариеса [69]. Была продемонстрирована концепция пренатальной иммунизации от кариеса у крыс, от беременной матери к новорожденному.[70]. В приложениях к человеку, в нескольких исследованиях использовали препараты молочной сыворотки крупного рогатого скота от коров, вакцинированных бактериальными штаммами (*Streptococcus mutans* и *Streptococcus sobrinus*) и содержащие более 60% иммуноглобулина, из которых 80% были IgG1, оказывающие влияние на кариес-продуцирующие бактерии. Колостральный сывороточный препарат уменьшал приверженность *Streptococcus mutans*, вызывал агрегацию суспендированных бактерий *in vitro* [71], а также ингибировал поглощение глюкозы испытуемым организмом [72,73]. Препарат сыворотки от гипер иммунизированных коров *in vitro* опсонизировал бактерии и усиливал фагоцитоз бактерий лейкоцитами человека [74]. Антитела в препарате для сыворотки оставались функциональными при добавлении в молоко, которое было обработано с помощью высокотемпературной пастеризации, или в молоко, которое было ферментировано для продления срока хранения [75]. Иммунное молоко от коров, подвергнутых гипер иммунизации против семи штаммов *Streptococcus mutans*, уменьшило восстановление бактерии в образцах бляшек у испытуемых, в течение семи дней после начала промывания полости рта продуктом препарата сыворотки [76]. Промывание полости рта молоком, собранным у коров, иммунизированных слитым белком, представлявшим два основных фактора, вовлеченных в оральную колонизацию *Streptococcus mutans*, ингибировало реколонизацию слюны и бляшек этого организма [77, 78].

2.6. Иммунное молоко и кишечные паразиты

Расстройства иммунодефицита часто связаны с криптоспориديозом, что может привести к хронической мальабсорбции и потере веса. В случае изучения ребенка с врожденной гипогаммаглобулинемией, сильной рвотой и диареей из-за криптоспоридиоза, желудочная инфузия с гипериммунным молозивом крупного рогатого скота от коров, иммунизированных ооцитами криптоспоридия, разрешила симптомы в течение нескольких дней, а ооциты больше не были обнаружены в образцах фекальных проб после примерно восьми дней [79]. Похожий случай у ребенка со СПИДом, у которого была сильная диарея, вызванная криптоспоридиозом, введение коммерческого препарата гипер иммунного коровьего молозива с анти криптоспоридиальной активностью, улучшало диарею и устраняло паразита [80].

2.7. Вакцинация для увеличения антител в молозиве и молоке

В случаях, когда иммунное молоко собирается от коров, иммунизированных против одного или нескольких патогенов, режим иммунизации происходит во время периода дозревания коровы. Чтобы представить это в перспективе относительно цикла лактации коровы, краткое напоминание об этом цикле может быть полезно. В зависимости от системы управления, используемой фермой, у большинства молочного скота первый теленок появляется в начале третьего года, обозначающего началом их первой лактации. Корову повторно запускают на два-три месяца для лактации. Беременность составляет около 280 дней. Примерно за 2 месяца до ожидаемой даты отела, или приблизительно 10 месяцев в период лактации, отбор молока прекращается, и корова переводится на так называемый сухостойный период. С сухостойный период молочное вымя подвергается процессу инволюции, когда большинство остаточных компонентов молока разрушаются и рассасываются [81]. За несколько недель до отела, молочная железа начинает фазу перестройки. Формируется молозиво в дни, совпадающие с ранней фазой лактогенеза (начало лактации), предшествующей отелу. Лактогенез у коров начинается незадолго до отела и продолжается в первые несколько дней после родов. Молозиво, собранное при первом доении коровы после отела, представляет собой накопление колостральных продуктов в дни, предшествующие родам, в том числе иммуноглобулинов, которые имеют самую высокую концентрацию при первом доении. Затем концентрации иммуноглобулинов в последующих нескольких доениях быстро снижаются [82].

Одно заявление о вакцинации тельных или кормящих животных происходит из области контроля над маститом у крупного рогатого скота. Мастит является основным заболеванием молочного скота и чаще всего вызвано интра-маммарной инфекцией [83,84]. Вакцинация крупного рогатого скота против возбудителей, вызывающих мастит, была предметом исследования в течение многих лет [85,86]. Оптимизация расписаний иммунизации продолжает изучаться [87]. Эффективные вакцины против возбудителей, вызывающих мастит, могут увеличить антигенспецифические иммуноглобулины в сыворотке, что, в свою очередь, может увеличить секрецию молочных желез. В случае вакцины J5 E. colibacterin иммунизация также может приводить к гиперчувствительности молочной железы к бактериальному заражению [88], напоминая нам, что усиление антигенспецифических антител в молоке не является единственным механизмом которые могут иметь эффект от вакцины. Поскольку периоды периартума и ранней лактации являются периодом высокой

восприимчивости молочной железы к маститу, многие графики иммунизации включают вакцинацию до зачатка в сухой период, когда молоко не удаляется, а молочная железа претерпевает инволюцию. Также важно помнить, что крупный рогатый скот обычно вакцинирован в перипартийный период [88,89], потенциально подвергая риску воздействие иммунизации, введенное непосредственно перед или сразу после отела.

Колиформный мастит является одним из основных видов мастита у крупного рогатого скота [90]. Более успешные протоколы вакцинации для контроля мастита были при помощи бактериальной вакцины J5 E. coli, которую вводят предварительно непосредственно перед, либо во время, сухостойного периода [87,91-96]. За ними обычно следуют дополнительные дозы вакцины примерно в середине сухостойного периода. Некоторые протоколы включают дополнительную иммунизацию в течение нескольких дней после отела [87,91,92,94], тогда как другие также продолжают иммунизацию в первые три месяца лактации [87,94]. Попытки вакцинации против других возбудителей, вызывающих мастит, были встречены с более ограниченным успехом. Такие протоколы вакцинации варьируются от прививок в течение сухостойного периода [97], до пиковой лактации [98] и даже поздней лактации [99]. Хотя большинство протоколов вакцинации, используемых при контроле мастита, вводят вакцину либо внутримышечно, либо подкожно, интра-маммарная иммунизация также может приводить к увеличению антиген специфического иммуноглобулина в молоке, также как и в сыворотке [100-103].

Обзор протоколов иммунизации, используемые в исследованиях для производства многих иммунных молочных продуктов, показывает значительные вариации, особенно в отношении количества и сроков иммунизации. В частности, в тех, где молозиво собирается вскоре после отела, многократные иммунизации вводят на последних этапах беременности, когда корова будет находиться на сухостойном периоде [56-58, 60, 61, 64, 71, 72, 77, 79, 104, 106]. Затем выделения из молочных желез собирают либо только при первом доении [79], объединяя, с первыми 4-6 доениями [56,57,72,104], объединяя надои с первых 6 до 10 дней после отела [58,61,64,105] либо собираются в более длительный период лактации [77]. Другие исследования инициировали иммунизацию в течение позднего сухого периода, а затем продолжали вакцинацию во время лактации [50,51,76] или только вакцинацию во время лактации [107]. Многие из этих исследований использовали внутримышечную или подкожную вакцинацию, хотя некоторые также включали внутримышечные [58,79,105] или внутривенные инфузии [61].

Более новые технологии для разработки и доставки вакцин могут еще более усилить производство иммунных молочных продуктов. Протоколы вакцинации, которые подвергают животных конкретным антигенам, могут усилить гуморальные иммунные ответы в молочной железе, включая вакцины на основе пептидов [108] и вакцины на основе ДНК [109, 110]. Доставка антигена животному также может быть достигнута с помощью антигена, инкапсулированного в биоразлагаемые микросферы [111], и с антиген-высвобождающими устройствами [112]. Также использовались трансгенные животные с целью получения антигенов, которые затем могут быть использованы против вирусного заболевания в вакцинации животных [113].

Более новые технологии для разработки и доставки вакцин могут еще более укрепить производство иммунных молочных продуктов. Протоколы иммунизации, которым подвергаются животные конкретным антигенам, могут усилить гуморальные иммунные ответы в молочной железе, включая вакцины на основе пептидов [108] и вакцины на основе ДНК [109, 110]. Доставка антигена животному также может быть достигнута с помощью антигена, инкапсулированного в биоразлагаемые микросферы [111], и с антиген-высвобождающими устройствами [112]. Трансгенные животные также использовались для получения антигенов, которые затем могут использоваться для вакцинации животных против вирусного заболевания [113].

3. Структура и функция иммуноглобулина

Имуноглобулины или антитела, обнаруженные в молозиве или молоке, являются теми же, что и в крови или мукозальных выделениях. Они представляют собой семейство белков с рядом защитных биоактивных веществ. Иммуноглобулины делятся на несколько классов, включая IgM, IgA, IgG, IgE и IgD [114], а IgG, IgA и IgM являются основными классами иммуноглобулина в секретах молочных желез. IgM - это класс, который в начальной стадии появляется, когда организм впервые подвергается воздействию антигена (первичной инфекции). IgM обладает низкой специфичностью и, следовательно, более низкой эффективностью в борьбе с инфекцией. IgA является основным классом иммуноглобулина, обнаруженным в секретах слизистой оболочки, и предотвращает слизистые инфекции агглютинирующими микробами, тогда как IgG является основным классом иммуноглобулина, найденным в молозиве крупного рогатого скота и молоке. Существует несколько подклассов IgG, причем IgG1 и IgG2 являются основными иммуноглобулинами в сыворотке. Все мономерные

иммуноглобулины имеют одинаковую основную молекулярную структуру, состоящую из двух одинаковых тяжелых цепей и двух идентичных легких цепей с общей молекулярной массой около 160 килодальтонов (подробности о структуре иммуноглобулина см. В [5, 14, 16]). И тяжелая, и легкая цепи имеют постоянные и переменные области. Тяжелые и легкие цепи связаны между собой дисульфидными связями, что приводит к классической Y-форме молекулы иммуноглобулина [114]. Количество и расположение дисульфидных связей зависит от класса иммуноглобулина. Каждая молекула иммуноглобулина имеет два антигенсвязывающих центра, которые содержат антигенсвязывающий фрагмент (Fab). Fab включает переменный аминокислотный домен. На другом конце молекулы находится постоянный фрагмент (Fc), который имеет константную аминокислотную последовательность среди молекул того же подкласса и который придает идентичности иммуноглобулину как конкретному подклассу. Fc-область молекулы представляет собой область, которая связывается с Fc-рецепторами на разных типах клеток.

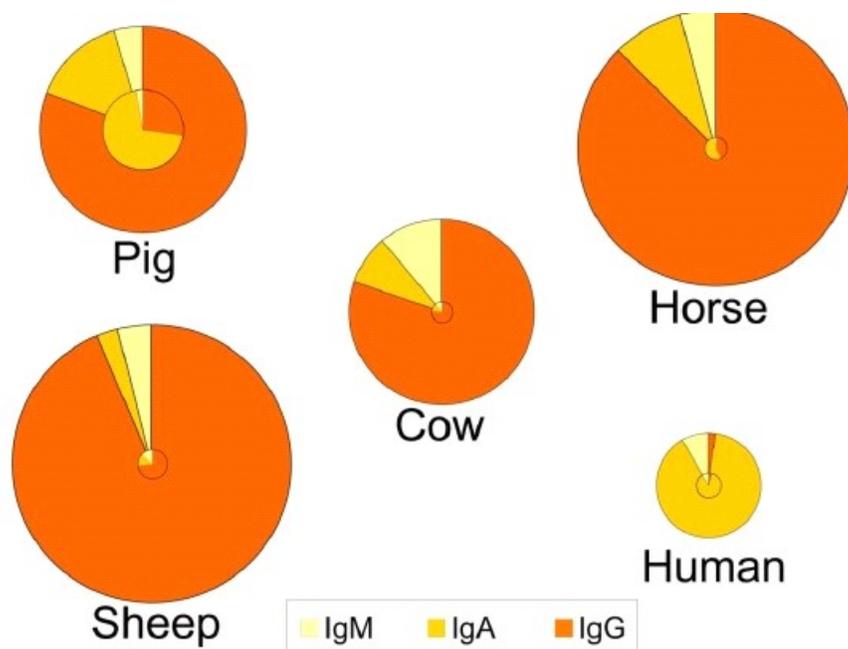
В случае полимерных иммуноглобулинов, в том числе полимерных форм IgA и IgM, которые находятся в молоке, мономерные формы иммуноглобулинов связаны между собой ковалентным взаимодействием с соединительной цепью (J) [114, 115]. В результате получается димерная форма IgA и пентамерная форма IgM. Связывание этих иммуноглобулинов с J-цепью также приводит к тому, что они обладают несколькими особыми свойствами, включая: высокую валентность антигенсвязывающих участков, позволяющую им агглютинацию бактерий; ограниченную активирующую активность комплемента, которая позволяет им действовать невоспалительно; и высокое сродство к полимерному иммуноглобулиновому рецептору (pIgR), который отвечает за трансепителиальный перенос IgA и IgM в секрецию слизистой оболочки, такой как молоко [116]. pIgR и его связь с секреторным компонентом (SC), связанным с секреторным IgA и секреторным IgM, обсуждаются ниже (раздел 5.2).

4. Концентрации в молозиве и молоке - физиологические особенности

Содержание иммуноглобулинов в молозиве и молоке сильно зависит от видов животных [1,14]. То же самое справедливо и для относительной доли классов иммуноглобулина. Эти разновидности видов являются адаптацией к репродуктивным стратегиям животных и степени созревания потомства при рождении. Виды животных можно разделить на три класса [1]: (1) виды, где иммуноглобулины передаются главным образом плоду через плаценту (люди и кролики); (2) виды, у которых потомство рождается, и

агаммаглобулинемическая передача иммуноглобулина происходит через секрецию молочной железы (копытные, такие как лошади, свиньи, коровы и козы); и (3) виды, где иммуноглобулины переносятся как через плаценту, так и секрецию молочной железы (крысы, мыши и собаки). Эти адаптации имеют несколько последствий как для состава иммуноглобулинов в молозиве, так и для молока, а также для роли, которую играет молозиво. Действительно, для животных, таких как крысы, мыши, собаки и парнокопытные, поглощение адекватного качества и достаточного количества молозива важно для потомства для повышения системной иммунной функции в краткосрочной перспективе, тогда как потребление молозива у младенца человека обеспечивает большую защиту его желудочно-кишечного тракта (см. раздел 6.3). Это отражается на более низком общем содержании иммуноглобулина в молозиве человека по сравнению с молозивом от других видов (рис. 1) [1,3,117]. Человеческое молозиво имеет низкое содержание IgG (2%), а IgG, необходимый для обеспечения системного иммунитета, переносится через плаценту до рождения. Напротив, содержание колострального IgG у многих других видов обычно превышает 75% от общего содержания иммуноглобулина (рисунок 1). Дополнительным следствием различных путей передачи иммуноглобулина является изменение относительного содержания иммуноглобулинов, которое происходит при переходе от молозива к молоку у определенных видов (рис. 1). Например, профиль иммуноглобулинов в молозиве человека аналогичен профилю, обнаруженному в молоке, где уровень IgA высок как в молозиве, так и в молоке (88-90% от общего иммуноглобулина). Это контрастирует с секретами молочной железы крупного рогатого скота, где высокая концентрация IgG в молозиве быстро уменьшается с последующими надоями. Для животных, таких как крысы, мыши, собаки и парнокопытные, задача молозива и молочных иммуноглобулинов заключается в обеспечении иммунной защиты, как системно, так и в желудочно-кишечном тракте, что отражается на больших изменениях профиля иммуноглобулинов при переходе от молозива к зрелому молоку (Рисунок 1). Таким образом, для многих видов доля IgA увеличивается на этапе между молозивом и молоком.

Рисунок 1. Относительное распределение IgG, IgA и IgM в молозиве (наружный круг) и в молоке (внутренний круг) пяти видов. Относительный размер окружностей представляет общую концентрацию общего количества иммуноглобулинов, встречающихся среди видов, и концентраций в молозиве и молоке. Данные, скомпилированные и рассчитанные из: корова и овечка [1]; человек и свинья [3]; и лошадь [117].



5. Источники и транспорт иммуноглобулинов

5.1. IgG иммуноглобулины, обнаруженные в секретах молочных желез, возникают из системных и местных источников. В случае IgG в молоке основная часть поступает из сыворотки [14]. В то время как IgG, продуцирующие плазматические клетки, могут встречаться в ткани молочной железы, их вклад в IgG в молозиве незначительный по сравнению с IgG, полученным из сыворотки. Хотя ограниченный парацеллюлярный проток иммуноглобулинов может возникать во время воспаления (мастит), поглощение и перенос иммуноглобулина через эпителиальный барьер молочной железы, как полагают, происходит в основном через Fc-рецептор-опосредованный процесс [1,7,118-120]. Предполагается, что иммуноглобулины связываются с рецепторами на базолатеральных поверхностях эпителиальной клетки молочной железы. Эти рецепторы специфичны для Fc-части молекулы иммуноглобулина. Связанный с рецептором иммуноглобулин интернализуется через эндоцитарный механизм [121], переносится на апикальный конец клетки и высвобождается в альвеолярный просвет. Недавние исследования пролили дополнительный свет на детали этого процесса [122].

В случае с IgG, рецептор, ответственный за транцитоз IgG в молозиво, обращается к FcRn или неонатальный рецептор Fc, поскольку он первоначально идентифицировался в кишечнике неонатального грызуна в

качестве рецептора, ответственного за специфическое усвоение материнского IgG [123,124]. FcRn также участвует в трансплацентарном переносе IgG у людей и других видов [125-127], что может включать эндоцитарный и трансцитотический процесс [128]. С момента своего первоначального открытия FcRn был описан во многих тканях [122]. Рецептор представляет собой гетеродимер, состоящий из связанной с мембраной α -цепи, подобной молекулам MHC класса 1, и меньшего белка MHC класса 1, β 2-микроглобулина [129]. Связывание IgG с FcRn зависит от pH, с высоким аффинным связыванием, происходящим при кислом pH, но только слабым связыванием при нейтральном или основном pH [122]. Это наблюдение позволяет предположить, что IgG, взятый эпителиальными клетками, может связываться с FcRn в кислой среде в эндосомах. Точный механизм транспорта через эпителиальную клетку и выброс в молозиво или молоко еще предстоит продемонстрировать.

Период полураспада IgG в сыворотке обычно более длительный (1-3 недели), чем для IgA или IgM (1-2 дня), а период полураспада IgG2 немного длиннее, чем для IgG1 [122]. Данные показывают, что IgG2 имеет более высокое сродство к FcRn, чем IgG1 [122]. В бычьем молозиве IgG1 во много раз превышает концентрацию, чем IgG2 [82], хотя они имеют примерно равные концентрации в сыворотке. Возможно потому, что большая часть IgG2, взятая эпителиальной клеткой молочной железы при образовании молозива, не пропускается к альвеолярному просвету, а скорее возвращается к внеклеточной жидкости. Считается, что FcRn играет важную роль в рециркуляции IgG в различных тканях организма [130-132]. То есть IgG, который потенциально может быть потерян через различные ткани, рециркулируется соответствующими клетками путем связывания с FcRn и рециркулируется обратно в кровь или лимфу. Это подтверждается исследованиями сверхэкспрессии FcRn у трансгенных мышей, где наблюдается удлинение периода полураспада IgG сыворотки [133,134], а также повышение общего гуморального иммунного ответа мышей [135].

Локализация FcRn в ткани молочной железы быка, овцы и водного буйвола указывает на то, что рецептор распределяется гомогенно по эпителиальным клеткам до родов, но преимущественно локализуется на апикальной поверхности эпителиальных клеток молочной железы после родов [136-139]. Хотя этот тип наблюдения подтверждает вывод о том, что FcRn играет важную роль в транспорте IgG при образовании молозива, по крайней мере у видов жвачных животных, точный смысл этого перераспределения окрашивания FcRn в молочных клетках еще предстоит определить. Интересно также отметить, что исходный отчет этой структуры

распределения в эпителие овечьей молочной железы включал в себя наблюдение, что картина окрашивания стала диффузной внутри клеток во время инволюции молочной железы [136,137]. Транспорт IgG также может временно возрастать в выделениях молочной железы во время инволюции у крупного рогатого скота [140]. Гормональные и локальные факторы участвуют в контроле транспорта иммуноглобулина при образовании молозива [32].

Гаплотипы гена FCGRT, кодирующие α -цепь MHC класса I FcRn, связаны с концентрацией IgG в сыворотке крови неонатальных телят [141] и связаны с концентрациями IgG в молозиве молочных коров [142]. Гаплотипы гена β 2-микроглобулина (β 2M) также связаны с концентрациями IgG в сыворотке у новорожденных телят [143]. При оценке массопереноса IgG1 в молозиво крупного рогатого скота у 10% коров был массоперенос, превышающий одно стандартное отклонение выше среднего, что, возможно, указывало на генетическую или гормональную регуляцию дисперсии транспорта [144]. Очевидно, что существует возможность генетической манипуляции транспортом IgG в молочной железе для усиления концентрации иммуноглобулинов в молозиве и молоке. Однако следует помнить, что концентрации IgG в сыворотке коровы в перипартуриентный период уже уменьшились в результате обширного переноса IgG в молозиво [145], и, как указано выше, корова находится в состоянии иммуносупрессии. [88 , 89].

5.2. Секреторный IgA и IgM

Другими основными классами иммуноглобулинов, переносимых в молозиво и молоко, являются IgA и IgM. Иммуноглобулин A является основным иммуноглобулином в молозиве и молоке человека (рис. 1), однако он также присутствует в молоке большинства других видов. Молозиво и молочные IgA и IgM находятся в форме секреторного IgA, или sIgA, и sIgM. Большая их часть производится плазматическими клетками в ткани молочной железы. Плазменные клетки являются частью связанной с кишечником лимфоидной ткани (GALT), крупнейшего иммунного органа организма, который включает в себя пятна Пейера, лимфоидные и миелоидные клетки в ламинарной проприи и внутриэпителиальных лимфоцитах [146, 147]. Лимфоциты из системы GALT мигрируют в молочную железу и обеспечивают прямую связь между ответом на воздействие антигена в иммунной системе слизистой оболочки матери, особенно через иммунную систему кишечной мукозальной железы, и секреторным иммуноглобулиновым репертуаром молочной железы [18]. Это означает, что материнский молозиво и молоко будут содержать антитела, специфичные к

патогенам, которые могут встречаться в кишечнике новорожденных и других тканях слизистой оболочки [10,18,148], что дает обоснование для обобщенных выше наблюдений, что бычий молозиво от неиммунизированных коров также может обеспечивать пассивный иммунный защита от патогенов человека [54, 55]. Иммунная связь между GALT и молочной железой представляет особый интерес для человеческого молока, где основным иммуноглобулином является sIgA, что является одним из ключевых факторов, определяющих важность грудного вскармливания [10]. Иммунная активация GALT у младенца человека задерживается, и sIgA молока и sIgM обеспечивают неонатальный кишечник уровнем защиты посредством их иммунных побочных действий и их противовоспалительных эффектов [10,18].

Трансэпителиальный перенос IgA и IgM через эпителиальные клетки молочной железы происходит через полимерный иммуноглобулиновый рецептор (pIgR), который ответственен за связывание димерного IgA и пентамерного IgM в тканях слизистой оболочки [149, 150]. Полимерная природа IgA и IgM возникает из-за их связывания с пептидом J-цепи [116]. Только IgA или IgM, которые содержат J-цепь, имеют высокое сродство к pIgR [116, 151, 152]. Фактически, J-цепь была эволюционно сохранена внутри четвероногих до такой степени, что полимерный IgA человека может связываться с pIgR от амфибии *Xenopus laevis* [152]. Полимерный IgA или IgM, связанный с pIgR, интернализуют и переносят на апикальный конец эпителиальной клетки молочной железы эндоцитарным процессом. Молекулу pIgR расщепляют, чтобы высвободить фрагмент рецептора, называемый секреторным компонентом (SC), который остается связанным с молекулой иммуноглобулина [119, 149]. В случае сайтов рецептора pIgR, которые не заняты иммуноглобулином, секреторный компонент все еще расщепляется из связанной с мембраной части pIgR, что приводит к высвобождению свободного секреторного компонента. Секреторный компонент обладает защитными эффектами собственной, потенциально блокирующей эпителиальной адгезией энтеротоксигенной кишечной палочки и нейтрализующей эффекты других патогенов [148].

Экспрессия pIgR в молочной железе контролируется гормонами, ответственными за начало лактации [153]. Повышенный перенос IgA также может возникать во время инволюции молочной железы у крупного рогатого скота и дольше оставаться в процессе инволюции [140].

6. Роль иммуноглобулинов в кишечнике

6.1. Поглощение иммуноглобулинов.

Часть передачи истории пассивного иммунитета у млекопитающих включает время и место передачи иммуноглобулинов от матери к потомству, а другая часть включает в себя судьбу и функцию иммуноглобулинов единожды у новорожденных [1,7,127]. У людей передача кишечного материнского IgG из молозива редко встречается у новорожденных, и их иммунная компетентность обеспечивается путем переноса через плаценту. У крыс и мышей существует FcRn-опосредованное поглощение IgG из молозива и молока в кишечнике новорожденных. У видов копытных, таких как у КРС, овец, коз и свиней, молодняк рождается в основном агаммаглобулинемическим и полностью полагается на поглощение колостральных иммуноглобулинов, особенно IgG, для системной иммунной защиты. Потребление молозива неонатальным теленком оказывает значительное влияние на желудочно-кишечный тракт [154]. Поглощение кишечника в ближайший период после рождения является кратковременным и неселективным у таких видов, как крупный рогатый скот, овцы, козы, свиньи и другие. Кишечные клетки неспособны поглощать макромолекулы в течение 24-36 ч после рождения, вероятно, в результате процессов развития, происходящих в энтероцитах [155]. Процесс, при котором клетки кишечника постепенно прекращают поглощать макромолекулы, называется «закрытием». Перед закрытием энтероциты будут неселективно поглощать большие молекулярные белки и другие молекулы [155]. Макромолекулы, переносимые таким образом, высвобождаются в *lamina propria*, а затем всасываются в лимфатическую или портальную циркуляцию. Неудача пассивного переноса иммунитета у этих видов определяется как происходящая, когда пороговая концентрация IgG не достигнута до закрытия, которое у теленка соответствует уровням IgG в сыворотке меньше, чем 10 мг / мл [156]. Материнский IgG в крови теленка постепенно снижается в течение первого месяца после рождения и имеет период полураспада приблизительно 16 дней [157].

6.2. Взаимосвязь иммуноглобулин- кишечник .

Молочный sIgA не принимается слизистой кишечника ребенка [148, 158]. Фактически, закрытие кишечника у людей происходит до рождения, и незначительное количество иммуноглобулина поглощается интактным в кишечнике после рождения [148, 158]. Однако наличие sIgA в просвете кишечника является частью защитной функции эпителиального барьера в

кишечнике [159]. Молочный sIgA в кишечнике будет связывать бактерии, токсины и другие макромолекулы, ограничивая их способность связываться с клетками кишечника и тем самым транспортироваться через слизистую оболочку к *lamina propria*, чтобы вызвать системный иммунный ответ [160]. У взрослых мышей с pIgR штаммом , которые не переносят sIgA в просвет кишечника, наблюдается увеличение IgA и IgG сыворотки, реагирующей с комменсальными организмами и пищевыми антигенами [161]. Это может происходить, потому что sIgA не секретируется в просвете кишечника, чтобы участвовать в роли иммунной изоляции (см. Раздел 6.3), что приводит к увеличению поглощения пищевых антигенов и микробных антигенов из кишечного просвета, которые переходят на *lamina propria* и стимулируют специфические ответы на антигены [161]. Развитие системы GALT зависит от микробной стимуляции [148,158]. Микробиологическая связывающая функция sIgA затем модулирует раннюю микробную колонизацию желудочно-кишечного тракта, а так же взаимодействие этих микробов с развивающейся неонатальной иммунной системой [148, 158, 160].

6.3. Действие молозивного и молочного иммуноглобулинов в кишечнике

Из выше приведенного обсуждения продуктов иммунного молока прояснилось, что данные продукты оказывают защитное действие на здоровье новорожденных, а также на здоровье младенцев и взрослых людей. Точные механизмы, с помощью которых иммунные молочные продукты имеют свой полезный эффект , менее ясны и заслуживают дальнейшего изучения. Ниже приведены несколько аспектов, которые следует учитывать при оценке воздействия иммунных молочных продуктов и роли иммуноглобулинов в достижении этих эффектов.

Следует помнить, что молозиво и молоко содержат не только иммуноглобулины, но также и ряд противомикробных факторов, а так же факторов, которые могут влиять на иммунную систему [10, 154, 160, 162-168]. К ним относятся железо-связывающий антимикробный белок лактоферрин, антибактериальный фермент лактопероксидаза, антибактериальный и лизирующий фермент лизоцим, олигосахариды, которые функционируют как аналоги микробных лигандов на поверхностях слизистой оболочки, антимикробные термостабильные пептиды (дефенсины) и растворимые CD14. Кроме того, молозиво и молоко содержат лейкоциты, включая активированные нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты. Молозиво также содержит цитокины и факторы роста, которые могут повлиять на развитие неонатального кишечника , так же , как и на иммунный ответ кишечника на болезнь взрослых [166,169]. Относительная концентрация этих факторов

значительно различается среди видов. Кроме того, молозиво является источником энергии, который может воздействовать на абсорбцию IgG у новорожденного [170] и обеспечивает дополнительную энергию для эффективного иммунного ответа.

Еще один момент, который следует учитывать, заключается в том, что, хотя большинство макромолекул деградируют пищеварительными ферментами, часть макромолекул переносится через кишечник целыми, включая белки [171, 172]. Ожидается, что большая часть иммуноглобулина, потребляемого в иммунном молоке, будет частично или полностью перевариваться (обсуждается в разделе 7.3), однако часть иммуноглобулина останется интактной или, по меньшей мере, частично интактной, и способной связываться с антигеном.

Все молозиво и молоко будет содержать некоторые sIgA, даже те, которые собраны от крупного рогатого скота. SIgA, присутствующий в этих выделениях, может способствовать защитным действиям иммунных молочных продуктов. Секреторный IgA считается основным иммуноглобулином, ответственным за иммунную защиту слизистых поверхностей, таких как кишечник [158]. Секреторные IgA и sIgM, как полимерные формы соответствующих иммуноглобулинов, стабилизируются путем их связывания с SC. Они обладают противомикробными свойствами, такими как агглютинация микробов и нейтрализация вирусов, а также невоспалительное внеклеточное и внутриклеточное иммунное выделение путем ингибирования прилипания и инвазии эпителия слизистой оболочки [158]. Внеклеточное иммунное выделение происходит, когда sIgA транцитируется энтероцитами и вступает в контакт с вирусными частицами в эндосомной системе [15]. Секреторный IgA также нейтрализует патогены в просвете кишечника [173]. Бактериальные энтеротоксины могут быть нейтрализованы связыванием sIgA и интернализацией в кишечные эпителиальные клетки [174].

Кроме того, IgA играет важную роль в иммуносупрессивных механизмах в кишечнике, которые ингибируют провоспалительные реакции на пероральные антигены, которые являются частью механизмов толерантности к полости рта в кишечнике [158]. Это подавление провоспалительных механизмов уравновешивается системными иммунными факторами, в том числе системным IgG, что может привести к воспалению и повреждению тканей, когда антиген пересекает барьер эпителия к пластинчатой проприи [158]. После закрытия любой IgG, локализованный в пластинчатой проприи, будь то из системных источников или из поглощения из просвета

кишечника, может способствовать провоспалительным реакциям в кишечнике [158].

Действительно, поглощение IgG после закрытия может происходить через рецептор FcRn. FcRn идентифицирован в человеческом взрослом кишечнике [175,176], что согласуется с гипотезой о том, что FcRn участвует в рецидиве IgG (см. Раздел 5.1). Однако перенос IgG через энтероцит представляется двунаправленным, поддерживая концепцию, согласно которой IgG в кишечнике участвует в иммунном наблюдении и защите слизистой оболочки [176-178]. Кишечный FcRn может доставлять иммунные комплексы IgG-антигена к ламинарной проприции для иммунной обработки [158,177], тем самым усиливая местный иммунный ответ слизистой оболочки.

С другой стороны, функционально интактный IgG, который остается в просвете кишечника, и можно ожидать, что он свяжет антигены и будет участвовать в защите ткани посредством иммунного исключения. Слой слизистой оболочки кишечника является важным защитным барьером во взаимодействиях кишечной ткани с микробами [179]. Интересно, что участок связывания IgG Fc был идентифицирован в связи с кишечной слизью [180-182]. Этот связывающий белок IgG Fc отличается от рецептора FcRn. Fc-связывающий белок может блокировать прохождение комплексов IgG-антигенов к поверхности энтероцитов, тем самым блокируя их поглощение и транспортировку к прослойке ламины и, возможно, позволяя разлагать комплексы в просвете кишечника и выводить из организма [169,182]. Потребляемое молоко также может влиять на иммунологическое развитие новорожденного [1]. Затем материнские антитела могут ингибировать реакцию младенца на введение вакцины и оказывать влияние на иммунитет ребенка.[183]

7. Выделение и стабильность иммуноглобулина

7.1. Обзор

В случае молочных животных, вырабатывающих молоко или молочные иммуноглобулины для потребления их человеком, иммуноглобулины собирают при доении и подвергают различным видам обработки, независимо от того, нужно продлить срок хранения молока, сконцентрировать или изолировать иммуноглобулины от секреции молочной железы или переварить молоко в кишечнике. Благодаря такой обработке иммуноглобулины подвергаются воздействию ряда условий, которые могут изменять структуру и функцию белка. Некоторые из способов, используемых для концентрирования или выделения иммуноглобулинов, включают стадии,

которые вовлекают воздействие на белок путем нагревания, кислоты или давления, и которые могут влиять на конформацию белка, а в конечном итоге, на иммунологическую активность антитела.

7.2. Выделение иммуноглобулинов из секреции молочных желез.

Для выделения иммуноглобулинов из молозива или молока использовали ряд методов. К ним относятся традиционные методы осаждения сульфата аммония и колоночная хроматография [3,5, 145, 184]. Методы аффинной хроматографии, используемые для выделения IgG, включают лектины [185]; белок А или G [186,187], а в последнее время методом выделения белковых А / G электропневматических полиэфирсульфоновых мембран [188]; металлическая хелатная хроматография [189, 190]; и адсорбция полиангидридными микрочастицами [191]. Диапазон методов обнаружения IgG и его количественной оценки наиболее часто анализируемые с помощью радиальной иммунодиффузии [192] или связанный с ферментом иммуносорбентные методы [193], теперь расширились, чтобы включить метод, которые обнаруживает множественные белки, такие как анализы с термическим контролем иммуносорбентов [194] , и быстрые методы, которые могут быть интегрированы в системы доения, такие как иммунодатчики на основе поверхностного плазмонного резонанса [195].

7.3. Полезный эффект пищеварительных ферментов

Пепсин является основным протеолитическим ферментом, продуцируемым желудком. Переваривание пепсином IgG дает фрагмент F (ab ') 2, который включает два антигенсвязывающих (Fab) участка молекулы IgG [5, 114, 1967]. Интактный иммуноглобулин, F (ab ') 2 и другие форматы антител используются при разработке антител-терапии [198].

В тонком кишечнике иммуноглобулины дополнительно перевариваются ферментами поджелудочной железы. Один из них, трипсин, предпочтительно переваривает бычий IgG1 над IgM, тогда как другой фермент, химотрипсин, преимущественно гидролизует IgM над IgG [199]. Бычий IgG1 более восприимчив к гидролизу пепсином, чем IgG2, тогда как IgG2 более восприимчив к трипсину [200].

Имуноглобулины относительно более устойчивы к пищеварению желудочно-кишечного тракта, чем другие молочные или колостральные белки. При проглатывании и попадании в желудок казеины образуют творог под действием кислотной среды и протеолитической активности. Как

следствие, казеин сохраняется в желудке новорожденного дольше, чем сывороточные протеины, включая IgG [201]. Судьба других основных сывороточных белков в кишечнике - быстрое переваривание в альфа-лактальбумин, тогда как β -лактоглобулин является более медленно перевариваемым. Кишечное переваривание IgG в числе самых медленных из всех сывороточных белков, а IgG обеспечивает наименьшую долю аминокислот у новорожденных по сравнению с другими основными белками молочной сыворотки [201]. Инкубации *in vitro* IgA и IgG с небольшим содержанием кишечника у молодых ягнят показали, что IgA более устойчив к пищеварению, чем IgG [17].

У взрослых людей, потребляющих концентрат белка молочной сыворотки крупного рогатого скота, приблизительно 59% IgG и IgM были обнаружены радиальной иммунодиффузией из стоков в тощей кишки, в то время как 19% были обнаружены в подвздошной кишке [202]. Эти оценки пищеварения иммуноглобулина сравниваются с оценками переваривания молочных белков у взрослых людей, которые составляют примерно 42% в конце тощей кишки и 93% полностью к концу подвздошной кишки [203], снова подчеркивая относительное сопротивление иммуноглобулинов к пищеварению в желудочно-кишечном тракте. Обнаруживаемый иммуноглобулин в фекальных образцах младенцев, получавших один и тот же иммунный продукт, составлял 10% поглощенного иммуноглобулина [58]. У взрослых, получавших концентрат бычьего иммуноглобулина, фекальный IgG обычно составлял менее 4% от принимаемой дозы [204]. Обнаруживаемый IgG в фекальных пробах [204] или в образцах стока из подвздошной кишки у взрослых [205] не значительно увеличился путем предварительной обработки ингибитором протонной помпы с целью снижения продуцирования кислоты в желудке. Однако инкапсулирование продукта иммуноглобулина может значительно увеличить IgG, обнаруживаемое в фекальных пробах [204], хотя в подвздошной полости взрослых, принимавших инкапсулированный иммуноглобулин, обнаруживаются только низкие уровни IgG [205]. Эти исследования показывают, что деградация иммуноглобулинов происходит по всему кишечному тракту [202].

Первичная структура иммуноглобулина, обнаруженная в кишечных стоках, скорее всего, представляет собой фрагменты Fab или F (ab')₂ иммуноглобулина, обнаруженные в их стуле [58, 202], который тем не менее сохраняет свою антигенсвязывающую активность, о чем свидетельствует корреляция между появлением иммуноглобулина и нейтрализующей вирус активности, обнаруженной в образцах стула [58]. Для взрослых людей, применяющих бычий иммуноглобулин анти- *Clostridium difficile*, токсин-

нейтрализующая активность соответствующа содержанию бычьего IgG в стоке подвздошной кишки [205] , и в фекальных образцах.[204]. Пептидная резистентная форма бычьего IgG, представляющая приблизительно 10% колострального иммуноглобулина, была выделена лектином, который связывают O-связанные олигосахариды [185], что указывает на то, что некоторая доля IgG в желудочно-кишечном тракте может оставаться интактной.

7.4. Воздействие pH

При отеле уровень pH секреции молочной железы крупного рогатого скота временно падает (примерно до 6,4), затем увеличивается в течение нескольких дней до pH 6,6-6,9 [206], что соответствует pH зрелого молока. Поэтому коровье молозиво немного более кислое, чем зрелое молоко. Исследования изолированной стабильности иммуноглобулина в диапазоне pH указывают на то, что бычий IgG, выделенный из молока, стабилен в течение нескольких часов при 37 ° C при pH 6-7, однако стабильность значительно снижается при pH ≤ 3 и ≥ 10 [207,208]. Отрицательное влияние pH на стабильность IgG, даже в диапазоне 4,5-6,5, усиливается в условиях повышенной температуры [209,210]. Использование множественной эмульсии для инкапсулирования молочного IgG может повысить устойчивость белка к экстремальным кислотным или щелочным условиям, а также к протеолитической деградации [211]. Однако эмульгирование путем гомогенизации может уменьшить остаточное содержание IgG в эмульсионном продукте [211], вероятно, в результате высокой силы трения [208]. Ультразвуковая обработка изолированного IgG также снижает остаточное содержание IgG [208]

7.5. Результаты термообработки

Иммуноглобулины термолабильны. Воздействие температуры 75 ° C может снизить обнаруживаемый выделенный бычий IgG на 40% за 5 мин и на 100% при 95 ° C в течение 15 с [208]. Тепловое воздействие вызывает конформационные изменения в молекуле IgG [212]. Антигенсвязывающая активность бычьего IgG также снижается после термообработки [209,213]. Это согласуется с исследованиями, которые показывают, что антигенсвязывающая область молекулы иммуноглобулина более термолабильна, чем другие области молекулы [209, 214]. Обнаруживаемый IgG в молозиве или колостральной сыворотке также уменьшают путем термообработки, однако с меньшей скоростью, чем для выделенного IgG. Термические защитные средства, такие как сахара или глицерин, могут

повысить стабильность изолированного IgG для термообработки [208, 215].

Многие протоколы обработки молока включают термическую обработку молозива, молока или сыворотки. Из основных классов иммуноглобулина в коровьем молоке IgG является наиболее термостабильным, а IgM является наименее термостабильным [214]. Образцы коммерческого молока, которые подверглись типичному процессу пастеризации, включая обезжиренное сухое молоко, могут удерживать 25-75% от концентрации IgG по сравнению с сырым молоком, в то время как молоко, подвергающееся пастеризации ультравысокой температуры (УНТ), содержит мало обнаруживаемый IgG [192,216]. Тем не менее антигенспецифический IgG в молоке относительно стабилен в типичных условиях пастеризации по сравнению с таковыми в молочных продуктах УНТ или коровье молоко, которые подвергаются высокотемпературной обработке [54, 217].

Обработка флэш-отоплением человеческого грудного молока, рекомендованная ВОЗ для снижения вертикального механизма передачи ВИЧ в регионах с ограниченными ресурсами, оказывает минимальное воздействие на молочный IgA и антимикробную активность молока [218,219]. Этот метод заключается в том, что банку с молоком помещают на водяную баню, которую нагревают до кипения, а затем банку с молоком убирают и оставляют охлаждаться. Молоко доводят до температуры максимум 72-73 ° C и близко 56 ° C около 6 минут [218,219].

Альтернативные способы достижения микробной инактивации могут предложить средства для предотвращения воздействия термообработки на растворы IgG. Например, высоковольтные импульсные электрические поля использовались в качестве нетеплового метода обработки для пастеризации различных пищевых продуктов [220-222]. Импульсная обработка электрическим полем также генерирует тепло, однако температурное воздействие жидкости составляет менее 50 ° C, а общее время воздействия на обработку составляет миллисекунды [223]. Это сравнимо с более типичным процессом пастеризации при температуре около 72 ° C в течение 2 мин. Микробная инактивация в бычьих IgG-растворах, в результате импульсных электрических полей, не влияла на вторичную структуру или термическую стабильность вторичной структуры IgG [224], и антигенсвязывающая активность оставалась неизменной [223]. Еще одна новая технология, которая может обеспечить нетермическую микробную инактивацию обработки молока воздействием импульсного ультрафиолетового излучения. [225].

Обработка высоким давлением является еще одним не термическим методом с потенциалом инактивации микробов и определенных ферментов в пищевых продуктах, тем самым продлевая срок годности продукта. [226].

В то время как воздействие высокого давления также генерирует тепло во время обработки образца, снижение начальной температуры образца позволяет контролировать максимальную температуру, которая должна поддерживаться в желаемом диапазоне [227]. Чтобы эффективно инактивировать споры бактерий, обработка под высоким давлением должна сочетаться с умеренной термической обработкой [228]. В зависимости от условий, используемых для обработки молозива или других содержащих IgG жидкостей высоким давлением, может наблюдаться умеренная и значительная потеря иммуноактивности IgG [227,229]. Обработка высоким давлением также применялась с использованием грудного молока человека, где воздействие на IgA молока было минимальным [230].

7.6. Прогревание молозива

Вопрос о воздействии тепла на иммуноглобулин и молозиво также имеет важное значение для борьбы с различными заболеваниями, которые возникают у крупного рогатого скота. Сбор и хранение молозива от молочных коров после отела уже давно является обычной процедурой. Сохраненное после молозиво подается новорожденным телятам, тем самым обеспечивая адекватное усвоение IgG для их защиты. Через молозиво и молоко от коровы к теленку могут передаваться и некоторые патогены [231]. Молозиво может содержать эти патогены в результате передачи из молочной железы, заражения молозива после сбора урожая или неправильного хранения до вскармливания телятам [231]. Один из подходов к предоставлению новорожденным преимуществ молозива от инфицированных коров - собирать и периодически пастеризовать сборную партию молозива до кормления телят [232]. Количество сбора пастеризованного молозива влияет на измеряемые в нем концентрации IgG, а также на концентрацию сывороточного IgG, достигнутые у телят после употребления молозива [232]. Термическая обработка молозива при 60 ° C в течение одного-двух часов не изменяет измеряемые концентрации IgG или вязкость молозива, и такая обработка не влияет на активность антител [231,233]. Кроме того, бактерии, инокулированные в молозиво до тепловой обработки 60 ° C в течение одного часа, после термообработки в нем не обнаруживаются [234]. Внутривольевая термическая обработка молозива (60 ° C в течение одного часа) приводит к более высоким концентрациям сывороточного IgG и большему количеству поглощенного IgG у новорожденных телят, потребляющих обработанное молозиво, по сравнению с поглощенным

сырым.[235-237].

8. Выводы

Молозиво и молоко являются богатыми источниками иммуноглобулинов. Эти выделения развивались путем эволюции, чтобы обеспечить гомологичную передачу пассивного иммунитета от матери к потомству. Иммуноглобулины, переданные от матери к ее потомству, будь то путем трансплацентарного переноса или путем приема внутрь молозива и молока, могут стать важной связью между иммунологическим опытом матери и иммунной способностью новорожденного. Эта иммунологическая связь также включает в себя множество иммунных факторов, которые могут присутствовать в секретах молочных желез, отличных от иммуноглобулинов. Иммуноглобулины в молозиве и молоке также предоставляют возможности для использования их иммунологической функции в интересах других животных, а так же людей. Исследования показали, что молозиво и молоко крупного рогатого скота, независимо от иммунизации против конкретных патогенов, обеспечивают среду для гетерологичной передачи пассивного иммунитета и могут обеспечить защиту от болезней у ряда видов. Новые технологии для повышения эффективности вакцинации, повышения стабильности и продления срока годности препарата иммуноглобулина при минимизации воздействия обработки и повышения эффективности иммуноглобулина в кишечнике могут способствовать дальнейшему использованию молозива и молока на основе их мощной иммунологической активности. При том, что механизмы, с помощью которых иммуноглобулины переносятся от матери к новорожденному, а так же их значение для новорожденного, четко задокументированы, дополнительные исследования необходимы, для того, чтобы выяснить механизмы действия иммуноглобулинов, производных из молока или молозива, используемых у животных, которые являются более зрелыми в области развития.

Список литературы

1. Butler, J.E. ; Kehrli, M.E., Jr. Иммуноглобулины и иммуноциты в молочной железе и ее выделениях. Мукозальная иммунология, 3-е изд. ; Mestecky, J., Lamm, M., Strober, W., Bienenstock, J., McGhee, J.R., Mayer, L., Eds. ; Elsevier Academic Press: Берлингтон, Массачусетс, США, 2005; Том 2, стр. 1764-1793.
2. Wheeler, T.T. ; Ходжкинсон, А.Дж. ; Prosser, C.G. ; Davis, S.R. Иммунные компоненты молозива и молока - историческая перспектива. J. Молочная железа. Biol. Neoplasia 2007, 12, 237-247.
3. Butler, J.E. Иммуноглобулины выделений молочной железы. Период лактации:

всеобъемлющий трактат; Larson, B.L., Smith, V.R., Eds.; Academic Press: Нью-Йорк, Нью-Йорк, США, 1974; Том 3, стр. 217-255.

4. McClelland, D.B.L. Антитела в молоке. *J. Reprod. Fertil.* 1982, 65, 537-543.

5. Батлер, J.E. Бычьи иммуноглобулины: расширенный обзор. *Immunopathol.* 1983, 4, 43-152.

6. Чернышов В.П. Слуквин И.И. Невосприимчивость слизистой оболочки молочной железы и иммунология взаимосвязи между матерью и новорожденным. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 1990, 38, 145-164.

7. Larson B.L. Иммуноглобулины секретиции молочных желез. Передовая и молочная химия: белки, 2-е изд.; Фокс, П.Ф., ред.; Elsevier Applied Science: Лондон, Великобритания, 1992; Том 2, стр. 231-254.

8. Telemo, E.; Hanson, L.A. Антитела в молоке. *J. Молочная железа Biol. Neoplasia* 1996, 1, 243-249.

9. Korhonen, H.; Marnila, P.; Гилл, X.C. Молочные иммуноглобулины и факторы комплемента. *Br. J. Nutr.* 2000, 84 (Suppl. 1), S75-S80

10. Hanson, L.Å.; Silfverdal, S.-A.; Stromback, L.; Эрлинг, V.; Zaman, S.; Olcen, P.; Telemo, E. Иммунологическая роль грудного вскармливания. *Pediatr. Аллергия Иммунол.* 2001, 12 (Suppl. 14), S15-S19.

11. Lilius, E.-M.; Марнила, П. Роль колостральных антител в профилактике микробных инфекций. *Infect.* 2001, 14, 295-300.

12. Tizard, I. Защитные свойства молока и молозива у не человеческих видов. В *Advances in Nutritional Research: Иммунологические свойства молока*; Woodward, B., Draper, H.H., Eds.; Kluwer Academic / Plenum Publishers: Нью-Йорк, Нью-Йорк, США, 2001; Том 10, стр. 139-166.

13. Uruakpa, F.O.; Ismond, M.A.H.; Akobundu, E.N.T. Молозиво и его преимущества: обзор. *Nutr. Rev.* 2002, 22, 755-767.

14. Hurley, W.L. Иммуноглобулины секретиции молочных желез. В *Advanced Dairy Chemistry: белки*, 3-е изд.; Фокс, P.F., McSweeney, P.L.H., Eds.; Издатели Kluwer Academic / Plenum: Нью-Йорк, Нью-Йорк, США, 2003; Том 1, часть А, стр. 421-447.

15. Van de Perre, P. Передача антител через материнское молоко. *Вакцина* 2003, 21, 3374-3376.

16. Gapper, L.W.; Copstake, D.E.J.; Otter, D.E.; Indyk, H.E. Анализ бычьего иммуноглобулина G в молоке, молозиве и пищевых добавках: Обзор. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007, 389, 93-109.

17. Stelwagen, K. ; Carpenter, E. ; Haugh, B. ; Ходжкинсон, А. Wheeler, Т.Т. Иммуные компоненты бычьей молозивы и молока. *J. Anim. Sci.* 2009, 87, 3-9.
18. Brandtzaeg, P. Иммуная система слизистой оболочки и ее интеграция с молочными железами. *J. Pediatr.* 2010, 156, S8-S15.
19. Campbell, B. ; Petersen, W.E. Иммуное молоко - исторический обзор. *Dairy Sci. Тез.* 1963, 25, 345-358.
20. Lascelles, A.K. Обзор литературы по некоторым аспектам иммуного молока. *Dairy Sci. Тез.* 1963, 25, 359-364.
21. Korhonen, H. ; Marnila, P. ; Гилл, Х.С. Антитела коровьего молозива для здоровья. *Br. J. Nutr.* 2000, 84 (Suppl. 1), S135-S146.
22. Struff, W.G. ; Sprotte, G. Коровье молозиво как биологическое в клинической медицине; обзор. Часть I: Биотехнологические стандарты, фармакодинамические и фармакокинетические характеристики и принципы лечения. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2007, 45, 193-202.
23. Struff, W.G. ; Sprotte, G. Коровье молозиво как биологическое в клинической медицине; обзор. Часть II: Клинические исследования. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2008, 46, 211-225.
24. Alisky, J. Пассивная иммунизация КРС и человека могут помочь замедлить будущую пандемию птичьего гриппа. *Med. Гипотезы* 2009, 72, 74-75.
25. Levine, M.M. Вакцины и концентраты молочного иммуноглобулина для профилактики инфекционной диареи. *J. Pediatr.* 1991, 118, S129-S136.
26. Fason, M. ; Skura, B.J. ; Nakai, S. Потенциал иммунологического дополнения к пищевым продуктам. 1993, 5, 85-91.
27. Davidson G.P. Пассивная защита от диареи. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1996, 23, 207-212.
28. Mestecky, J. ; Russell, M.W. Пассивная и активная защита от расстройств кишечника. 1998, 20, S83-S87.
29. Weiner, C. ; Пан, Q. ; Hurtig, M. ; Borén, T. ; Bostwick, E. ; Hammarstrom, L. Пассивный иммунитет против человеческих патогенов с использованием бычьих антител. *Clin. Exp. Immunol.* 1999, 116, 193-205.
30. Zeitlin, L. ; Cone, R.A. ; Moench, T.R. ; Whaley, K.J. Предотвращение инфекционных заболеваний с помощью пассивной иммунизации. 2000, 1, 701-708.
31. Zinkernagel, R. Материнские антитела, детские инфекции и аутоиммунные заболевания. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 1331-1335

32. McFadden, T.B. ; Besser, T.E. ; Barrington, G.M. Регулирование передачи иммуноглобулина в секрецию молочных желез у жвачных. В молочном составе, производстве и биотехнологии; Welch, R.A.S., Burns, D.J.W., Davis, S.R., Popay, A.I., Prosser, C.G., Eds. ; CAB International: Нью-Йорк, Нью-Йорк, США, 1997; pp. 133-152.
33. Bernhisel-Broadbent, J. ; Yolken, R.H. ; Sampson, H.A. Аллергенность перорально вводимых препаратов у детей с аллергией на питание. Педиатрия 1991, 87, 208-214.
34. Colker, C.M. ; Swain, M. ; Lynch, L. ; Gingerich, D.A. Влияние биоактивного микронутриентного напитка на основе молока на симптомы боли и активность взрослых с остеоартритом: двойная слепота, плацебо-контролируемая клиническая оценка. Nutrition 2002, 18, 388-392.
35. Gingerich, D.A. ; McPhillips, C.A. Аналитический подход к определению безопасности молочных компонентов от гипер иммунизированных коров. Регул. Toxicol. Pharmacol. 2005, 41, 102-112.
36. Glass, R.I. ; Svennerholm, A.-M. ; Stoll, B.J. ; Khan, M.R. ; Хоссейн, К.М.Б. ; Нуq, M.I. ; Holmgren, J. Защита грудных детей от холеры антителами в грудном молоке. N. Engl. J. Med. 1983, 398, 1389-1392.
37. Ruiz-Palacios, G.M. ; Calva, J.J. ; Pickering, L.K. ; Lopez-Vidal, Y. ; Volkow, P. ; Pezzarossi, H. ; West, M.S. Защита грудных младенцев от диареи *Campylobacter* антителами в материнском молоке. J. Pediatr. 1990, 116, 707-713.
38. Moon, H.W.; Bunn, T.O. Вакцины для профилактики энтеротоксигенных инфекций *Escherichia coli* у сельскохозяйственных животных. Вакцина 1993, 11, 213-220.
39. Wilson, M.R. ; Brown, P. ; Svendsen, J. Иммунитет к *Escherichia coli* у свиней: Секреция антител молочной железой после интрамаммарной или внутримышечной вакцинации *E. coli*. Можно. J. Comp. Med. 1972, 36, 44-48.
40. Kortbeek-Jacobs, J.M.C. ; van Kooten, P.J.S. ; ван дер Донк, J.A. ; ван Дейк, J.E. ; Руттен, В.П. Влияние пероральной иммунизации на популяцию лимфоцитов, мигрирующих в молочную железу свиноматки. Ветеринарный Microbiol. 1984, 9, 287-299.
41. Saif, L.J. ; Smith, K.L. ; Landmeier, B.J. ; Bohl, E.H. ; Theil, K.W. ; Todhunter, D.A. Иммуный ответ тельных коров на иммунизацию ротавируса крупного рогатого скота. Am. J. Vet. 1984, 45, 49-58.
42. Lanza, I. ; Shoup, D.I. ; Saif, L.J. Лактогенный иммунитет и изотипы молочных антител к трансмиссивному вирусу гастроэнтерита у свиноматок, подвергнутых свиному коронавирусу во время беременности. Am. J. Vet. Местожителство 1995, 56, 739-748.
43. Parreño, V. ; Béjar, C. ; Vagnozzi, A.; Barrandeguy, M.; Costantini, V. ; Craig, M.I. ; Юань, L. ; Hodgins, D. ; Saif, L. ; Fernández, F. Модуляция приобретенными молозивом

антителами материнских систем к реакциям системного и слизистого антител к ротавирусу у телят, экспериментально зараженных ротавирусом крупного рогатого скота. . Immunopathol. 2004, 100, 7-24.

44. Parreño, V .; Marcopido, G .; Vega, C .; Garaicoechea, L .; Rodriguez, D .; Saif, L .; Fernández, F. Молоко, дополненное иммунным молозивом: Защита от ротавирусной диареи и модулирующее действие на реакции системного и слизистого антител у телят, экспериментально зараженных ротавирусом крупного рогатого скота. . Immunopathol. 2010, 136, 12-27.

45. Snodgrass, D.R .; Campbell, I .; Mwenda, J.M .; Chege, G .; Suleman, M.A .; Morein, B .; Hart, C.A. Стимуляция ротавирусного IgA, IgG и нейтрализующих антител в молоке бабуина парентеральной вакцинацией. Вакцина 1995, 13, 408-413.

46. Shahid, N.S.;Steinhoff, M.C .; Roy, E .; Begum, T .; Thompson, C.M .; Siber, G.R. Плацентарная и грудная передача антител после иммунизации у матери с помощью полисахаридной менингококковой вакцины: рандомизированная контролируемая оценка. Вакцина 2002, 20, 2404-2409.

47. Schaller, J.P .; Saif, L.J .; Cordle, C.T .; Candler, E., Jr .; Winship, T.R .; Smith, K.L. Предотвращение ротавирусов, вызванных ротавирусами, у пороков гнотобиотиков с использованием бычьего антитела. J. Infect. Дис. 1992, 165, 623-630.

48. Jenkins, M.C .; O'Brien, C .; Forel, J .; Guidry, A .; Fayer, R. Специфика действия гипериммунизированного коровьего молозива, в отношении рекомбинантного антигена *Cryptosporidium parvum*, обеспечивает частичную защиту от криптоспоридиоза у иммуносупрессированных взрослых мышей. Вакцина 1999, 17, 2453-2460.

49. Huang, X.H .; Chen, L .; Gao, W .; Zhang, W .; Chen, S.J .; Xu, L.B .; Чжан, S.Q. Специфическая IgG-активность бычьего иммунного молока против диарейных бактерий и его защитное действие на пораженные патогенами кишечные повреждения. Вакцина 2008, 26, 5973-5980.

50. Stolle R.J .; Beck, L.R. Профилактика и лечение ревматоидного артрита. Патент США 4732757 от 22 марта 1988 г.

51. Golay, A .; Феррара, J.-M .; Felber, J.-P .; Schneider, H. Холестерин-понижающий эффект обезжиренного молока у иммунизированных коров у пациентов с гиперхолестеринемией. Am. J. Clin. Nutr. 1990, 52, 1014-1019.

52. Sharpe, S.J .; Gamble, G.D .; Sharp, D.N. Результаты снижения холестерина и артериального давления на фоне приема иммунного молока. Am. J. Clin. Nutr. 1994, 59, 929-934.

53. Tai, Y.S .; Liu, B.Y .; Wang, J.T .; Sun, A .; Kwan, H.W .; Chiang, C.P. Пероральное введение молока из коров, иммунизированных кишечными бактериями человека, приводит к значительному улучшению симптомов у пациентов с пероральным

подслизистым фиброзом. *J. Oral Pathol. Med.* 2001, 30, 618-625.

54. Yolken, R.H. ; Losonsky, G.A. ; Vonderfecht, S. ; Leister, F. ; Wee, S.-B. Антитело к ротавирусу человека в коровьем молоке. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 605-610.55. Li-Chan, E. ; Kummer, A.; Losso, J.N. ; Накаи, С. Обзор содержания иммуноглобулина G и специфичности антител в коровьем молоке из Британской Колумбии. 1994, 6, 443-451.

56. Ebina, T. ; Sato, A. ; Umezu, K. ; Ishida, N. ; Ohyama, S. ; Oizumi, A.; Aikawa, K. ; Katagiri, S. ; Katsushima, N. ; Imai, A.; Китаока, S. ; Suzuki, H. ; Конно, Т. Предотвращение ротавирусной инфекции коровьего молозива, содержащего антитело против ротавируса человека. *Lancet* 1983, 322, 1029-1030.

57. Ebina, T. ; Sato, A. ; Umezu, K. ; Ishida, N. ; Ohyama, S. ; Oizumi, A.; Aikawa, K. ; Katagiri, S. ; Katsushima, N. ; Imai, A.; Китаока, S. ; Suzuki, H. ; Konno, T. Предотвращение ротавирусной инфекции путем перорального введения молозива коровы, содержащего анти ротавирусное антитело против ротавируса человека. *Med. Microbiol. Immunol.* 1985, 174, 177-185.

58. Hilpert, H. ; Brussow, H. ; Mietens, C. ; Sidoti, J. ; Lerner, L. ; Werchau, H. Использование концентрата коровьего молока, содержащего антитела к ротавирусу для лечения ротавирусного гастроэнтерита у младенцев. *J. Infect. Дис.* 1987, 156, 158-166.

59. Mitra, A.K. ; Mahalanabis, D. ; Ashraf, H. ; Unicomb, L. ; Eeckels, R. ; Tzipori, S. Гипериммунное коровье молозиво уменьшает диарею из-за ротавируса: двойное слепое контролируемое клиническое испытание. *Acta Paediatr.* 1995, 84, 996-1001.

60. Davidson, G.P. ; Whyte, P.B.D. ; Daniels, E. ; Franklin, K. ; Nunan, H. ; McCloud, P.I. ; Moore, A.G. ; Мур, D.J. Пассивная иммунизация детей бычьим молозивом, содержащим антитела к ротавирусу человека. *Lancet* 1989, 334, 709-712.

61. Mietens, C. ; Keinhorst, H. ; Hilpert, H. ; Gerber, H. ; Amster, H. ; Pahud, J.J. . Лечение гастроэнтерита E-coli с специфическим бычьим анти-E.coli молочным иммуноглобулином *J. Pediatr.* 1979, 132, 239-252.

62. Tacket, C.O. ; Binion, S.B. ; Bostwick, E. ; Losonsky, G. ; Roy, M.J. ; Edelman, R.. Эффективность концентрата иммуноглобулина крупного рогатого молока в профилактике заболеваний при заражении *Shigella flexneri*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992, 47, 276-283

63. Ashraf, H. ; Mahalanabis, D. ; Mitra, A.K. ; Ципори, S. ; Фукс, Дж. Дж. Гипериммунное молозиво крупного рогатого скота при лечении шигеллеза у детей: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование. 2001, 90, 1373-1378.

64. Tacket, C.O. ; Losonsky, G. ; Link, H. ; Hoang, Y. ; Guesry, P. ; Hilpert, H. ; Levine, M.M. Защита молочным концентратом иммуноглобулина против орального заражения

энтеротоксигенной *Escherichia coli*. N. Engl. J. Med. 1988, 318, 1240-1243.

65. Freedman, D.J. ; Tacket, C.O. ; Delehanty, A.; Maneval, D.R. ; Nataro, J. ; Crabb, J.H. Молочный иммуноглобулин с удельной активностью против антиоксидантов очищенного фактора колонизации может защитить от орального заражения энтеротоксигенной *Escherichia coli*. J. Infect. Дис. 1998, 177, 662-667.

66. Tacket, C.O. ; Losonsky, G. ; Livio, S. ; Edelman, R. ; Crabb, J. ; Freedman, D. Отсутствие профилактической эффективности энтеросолюбильного препарата гипериммунного молочного продукта с энтеротоксигенной кишечной палочкой, вводимого в стандартное питание. J. Infect. Дис. 1999, 180, 2056-2059.

67. Huppertz, H.-I. ; Rutkowski, S. ; Busch, D. ; Eisebit, R. ; Lissner, R. ; Коровье молозиво улучшает состояние при диарее вследствие инфицирования диарегеном *Escherichia coli*, продуцирующей шига токсин E. coli и E. coli, экспрессирующей интимин и гемолизин. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999, 29, 452-456.

68. Stephan, W. ; Dichtelmuller, H. ; Lissner, R. Антитела молозива в оральной иммунотерапии. J. Clin. Химреагент Clin. Biochem. 1990, 28, 19-23.

69. Koga, T. ; Oho, T. ; Shimazaki, Y. ; Иммунизация против кариеса. Вакцина 2002, 20, 2027-2044.

70. Michalek, S.M. ; McGhee, J.R. Эффективный иммунитет к кариесу зубов: Пассивная передача антител *Streptococcus mutans* устанавливает у крыс защиту. Infect. Иmun. 1977, 17, 644-650.

71. Loimaranta, V. ; Carlén, A.; Olsson, J. ; Tenovuо, J. ; Syvaоja, E.-L. ; Korhonen, H. Концентрированные бычьи колостральные сывороточные белки иммунизированных коров против *Streptococcus mutans* / *Strep. Sorbinus* ингибируют прилипание *Strep. mutans* и способствуют агрегации мутирующих стрептококков J. Dairy Res. 1998, 65, 599-607.

72. Loimaranta, V. ; Tenovuо, J. ; Virtanen, S. ; Marnila, P. ; Syvaоja, E.-L. ; Tupasela, T. ; Корхонен, Н. Генерация бычьего иммунного молозива против *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sobrinus* и его влияние на поглощение глюкозы и образование внеклеточного полисахарида *Streptococcus mutans*. Вакцина 1997, 15, 1261-1268.

73. Loimaranta, V. ; Tenovuо, J. ; Korhonen, H. Комбинированный ингибирующий эффект бычьей иммунной сыворотки и гипотиоцианата, генерируемого пероксидазой, против поглощения глюкозы *Streptococcus mutans*. 1998, 13, 378-381

74. Loimaranta, V. ; Laine, M.; Soderling, E. ; Vasara, E. ; Rokka, S. ; Marnila, P. ; Tossavainen, O. ; Tenovuо, J. Влияние бычьих иммунных и неиммунных препаратов сыворотки на состав и pH зубного налета у человека. J. Oral Sci. 1999, 107, 244-250.

75. Вей, ч. ; Loimaranta, V. ; Tenovuо, J. ; Rokka, S. ; Syvaоja, E.-L. ; Korhonen, H. ;

Joutsjoki, V. ; Marnila, P. Стабильность и активность специфических антител против *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sobrinus* в бычьем молоке, ферментированном штаммом *Lactobacillus rhamnosus* GG или обработанном при ультравысокой температуре 2002, 17, 9-15.

76. Filler, S.J. ; Gregory, R.L. ; Michalek, S.M. ; Katz, J. ; McGhee, J.R. Влияние иммунного бычьего молока на *Streptococcus mutans* в зубной налете человека. *Archs. Oral Biol.* 1991, 36, 41-47.

77. Oho, T. ; Shimazaki, Y. ; Mitoma, M. ; Йошимура, М. ; Yamashita, Y. ; Okano, K. ; Nakano, Y. ; Kawagoe, H. ; Фукуяма, М. ; Fujihara, N. ; Koga, Т. Антитела из бычьих молочных продуктов против клеточного поверхностного белкового антигена РАС-глюкозилтрансфераза слитого белка ,подавляют клеточную адгезию и синтезируют глюкан глюкозой *Streptococcus mutans*.. *Nutr.* 1999, 129, 1836-1841.

78. Shimazaki, Y. ; Mitoma, M. ; Oho, T. ; Nakano, Y. ; Yamashita, Y. ; Okano, K. ; Nakano, Y. ; Фукуяма, М. ; Fujihara, N. ; Nada, Y. ; Koga, Т. Пассивная иммунизация молоком, полученным из иммунизированной коровы, предотвращает реконсолидацию полости *Streptococcus mutans*. *Clin. Diagn. Лаборатория Immunol.* 2001, 8, 1136-1139

79. Tsipori, S. ; Robertson, D. ; Charpen, C. Ремиссия диареи из-за криптоспоридиоза у детей с иммунодефицитом, получавших гипер иммунное молозиво крупного рогатого скота. *Br. Med. J.* 1986, 293, 1276-1277.

80. Shield, J. ; Melville, C. ; Novelli, V. ; Anderson, G. ; Scheimberg, I. ; Gibb, D. ; Милла, Р. Иммуноглобулиновый концентрат из коровьего молозива против криптоспоридиоза на фоне СПИДа. 1993, 69, 451-453.

81. Hurley, W.L. Функция молочной железы во время инволюции. *J. Dairy Sci.* 1989, 72, 1637-1646

82. Guidry, A.J.; Butler, J.E.; Pearson, R.E.; Weiland, B. IgA, IgG1, IgG2, IgM и BSA секреция коровьей молочной железы в период лактации. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **1980**, 1, 329-341.

83. Barkema, H.W.; Green, M.J.; Bradley, A.J.; Zadoks, R.N. Роль контагиозных болезней в здоровье вымени *J. Dairy Sci.* **2009**, 92, 4717-4729.

84. Rinaldi, M.; Li, R.W.; Сарусо, А. V. Мастит ассоциирует с транскриптомным нарушением у крупного рогатого скота. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2010**, 138, 267-279.

85. Colditz, I.G.; Watson, D.L. Иммунофизиологическая основа вакцинации против мастита у жвачных животных . *Aust. Vet. J.* **1985**, 62, 145-153.

86. Denis, M.; Wedlock, D.N.; Lacy-Hulbert, S.J.; Hillerton, J.E.; Buddle, B.M. Вакцины против коровьего мастита в новозеландском контексте: каков наилучший способ продвижения вперед? *N. Z. Vet. J.* **2009**, 57, 132-140.

87. Erskine, R.J.; Brockett, A.R.; Beeching, N.D.; Hull, R.W.; Bartlett, P.C. Влияние изменений количества доз и анатомического расположения для введения бактерий *Escherichia coli* на концентрации IgG1 и IgG2 в сыворотке молочных коров. *Am. J. Vet. Res.* **2010**, 71, 120-124.

88. Dosogne, H.; Vangroenweghe, F.; Burvenich, C. Потенциальный механизм действия вакцины J5 в защиту крупного рогатого скота против мастита. *Vet. Res.* **2002**, *33*, 1–12.
89. Mallard, B.A.; Wagter, L.C.; Ireland, M.J.; Dekkers, J.C.M. Влияние гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-I и кортизола на профили ответов проницаемости антител молочной железы у крупного рогатого скота. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **1997**, *60*, 61–76.
90. Hogan, J.; Smith, K.L. Колиформный мастит. *Vet. Res.* **2003**, *34*, 507–519.
91. Hogan, J.S.; Weiss, W.P.; Smith, K.L.; Todhunter, D.A.; Schoenberger, P.S.; Sordillo, L.M. Воздействие вакцины J5 *Escherichia coli* на клинический колиформный мастит. *J. Dairy Sci.* **1995**, *78*, 285–290.
92. Hogan, J.S.; Bogacz, V.L.; Aslam, M.; Smith, K.L. Эффективность бактерий J5 *Escherichia coli*, назначаемых тельным телкам. *J. Dairy Sci.* **1999**, *82*, 939–943.
93. Hogan, J.S.; Cannon, V.B.; Smith, K.L.; Rinehart, C.; Miller, S. Влияние адъювантов на безопасность и эффективность бактерий *Escherichia coli* J5. *J. Dairy Sci.* **2005**, *88*, 534–542.
94. Erskine, R.J.; vanDyk, E.J.; Bartlett, P.C.; Burton, J.L.; Boyle, M.C. Влияние гипериммунизации на бактерию *Escherichia coli* J5 у взрослых лактирующих молочных коров. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2007**, *231*, 1092–1097.
95. Wilson, D.J.; Mallard, B.A.; Burton, J.L.; Schukken, Y.H.; Grohn, Y.T. Реакции на антитела к молочному продукту и сыворотке J5, изменение производства молока и клинические эффекты после интрамаммарной инфекции *Escherichia coli* для вакцинации J5 контрольных коров. *Clin. Vaccine Immunol.* **2007**, *14*, 693–699.
96. Wilson, D.J.; Mallard, B.A.; Burton, J.L.; Schukken, Y.H.; Grohn, Y.T. Ассоциация ответов *Escherichia coli* J5-специфических сывороточных антител с клиническим результатом мастита для вакцинации J5 и контрольного молочного скота. *Clin. Vaccine Immunol.* **2009**, *16*, 209–217.
97. Prenafeta, A.; March, R.; Foix, A.; Casals, I.; Costa, L. Изучение гуморального иммунологического ответа после вакцинации встроенным бактериальным вирусом *Staphylococcus aureus* в молочных коровах: возможная роль производства экзополисахаридных специфических антител в защите от мастита, вызванного *Staphylococcus aureus*. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2010**, *134*, 208–217. *Nutrients* **2011**, *3*, 466
98. Middleton, J.R.; Luby, C.D.; Adams, D.S. Изучение гуморального иммунологического ответа после вакцинации встроенным бактериальным вирусом *Staphylococcus aureus* в молочных коровах: возможная роль производства экзополисахаридных специфических антител в защите от мастита, вызванного *Staphylococcus aureus*. *Vet. Microbiol.* **2009**, *134*, 192–198.
99. Boothby, J.T.; Schore, C.E.; Jasper, D.E.; Osburn, B.I.; Thomas, C.V. Иммунные реакции на вакцину *Mycoplasma bovis* и экспериментальную инфекцию в молочной железе крупного рогатого скота. *Can. J. Vet. Res.* **1988**, *52*, 355–359.
100. Chang, C.C.; Winter, A.J.; Norcross, N.L. Иммуный ответ в молочной железе крупного рогатого скота после кишечной, местной и системной иммунизации. *Infect. Immun.* **1981**, *31*, 650–659.
101. Sheldrake, R.F.; Husband, A.J.; Watson, D.L.; Cripps, A.W. Влияние внутрибрюшинной и интра-маммарной иммунизации овец на количество антителосодержащих клеток в молочной железе и титры антител в сыворотке крови и секретах молочной железы. *Immunology* **1985**, *55*, 1–10.

56, 605–614.

102. Finch, J.M.; Hill, A.W.; Field, T.R.; Leigh, J.A. Местная вакцинация убитым *Streptococcus uberis* защищает коровью молочную железу от экспериментального внутримышечного заражения с помощью гомологичного штамма. *Infect. Immun.* **1994**, *62*, 3599–3603.

103. Takemura, K.; Hogan, J.S.; Smith, K.L. Эффективность иммунизации с рецептором цитрата трехвалентного железа FecA из *Escherichia coli* при индуцированном колиформном мастите. *J. Dairy Sci.* **2002**, *85*, 774–781.

104. Kelly, C.P.; Pothoulakis, C.; Vavva, F.; Castagliuolo, I.; Bostwick, E.F.; O'Keane, J.C.; Keates, S.;

LaMont, J.T. Анти-*Clostridium difficile* бычий иммуноглобулиновый концентрат ингибирует цитотоксичность и энтеротоксичность *C. difficile* токсинов. *J. Dairy Sci.* **1996**, *40*, 373–379.

105. Brüssow, H.; Hilpert, H.; Walther, I.; Sidoti, J.; Mietens, C.; Bachman, P. Иммуноглобулины бычьего молока для пассивного иммунитета к инфантильному ротавирусному гастроэнтериту. *J. Clin. Microbiol.* **1987**, *25*, 982–986.

106. Hodgkinson, A.J.; Cannon, R.D.; Holmes, A.R.; Fischer, F.J.; Willix-Payne, D.J. Производство полупромышленного количества молочно-белкового концентрата (ПДК) от молочных коров, содержащего эффективные антитела против *IgA*-анти-*Candida albicans*. *J. Dairy Res.* **2007**, *74*, 269–275.

107. Beck, L.R. Способ лечения воспаления с использованием коровьего молока. *U.S. Patent 4,284,623*, 18 August 1981.

108. Dorosko, S.M.; Ayres, S.L.; Connor, R.L. Индукция специфических *IgG* и *IgG* антител к ВИЧ-1 MPR649-684 в козьем молозиве с использованием вакцины на основе пептидов. *Vaccine* **2008**, *26*, 5416–5422.

109. Shkreta, L.; Talbot, B.G.; Diarra, M.S.; Lacasse, P. Иммунные ответы на стратегию вакцинации ДНК / белка против индуцированного *Staphylococcus aureus* мастита у молочных коров. *Vaccine* **2004**, *23*, 114–126.

110. Castagliuolo, I.; Piccinini, R.; Beggiao, E.; Palu, G.; Mengoli, C.; Ditadi, F.; Vicenzoni, G.; Zecconi, A. Генетическая иммунизация против слизистой оболочки против четырех спаяк защищает от индуцированного *Staphylococcus* мастита у мышей. *Vaccine* **2006**, *24*, 4393–4402.

111. O'Brien, C.N.; Guidry, A.J.; Douglass, L.W.; Westhoff, D.C. Иммунизация с помощью лизата *Staphylococcus aureus*, встроенного в микросферы. *J. Dairy Sci.* **2001**, *84*, 1791–1799.

112. Liu, G.L.; Wang, J.Q.; Bu, D.P.; Cheng, J.B.; Zhang, C.G.; Wei, H.Y.; Zhou, L.Y.; Liu, K.L.; Dong, X.L. Удельное производство иммунного молока у коров, имплантированных антиген-релизными устройствами. *J. Dairy Sci.* **2009**, *92*, 100–108. *Nutrients* **2011**, *3*, 467

113. Toledo, J.R.; Sanchez, O.; Montesino, R.; Farnos, O.; Rodriguez, M.P.; Alfonso, P.; Oramas, N.;

Rodriguez, E.; Santana, E.; Vega, E.; Ganges, L.; Frias, M.T.; Cremata, J.; Barrera, M. Высокозащищенный вакцина- кандидат E2-CSFV, продуцируемый в молочной железе аденовирусных трансдуцированных коз. *J. Biotechnol.* **2008**, *133*, 370–376.

114. Mix, E.; Goertsches, R.; Zettl, U. Иммуноглобулины - основные решения. *J. Neurol.* **2006**, *253*, V/9–V/17.

115. Woof, J.M. Структура *IgA*. В мукозальной иммунной защите: иммуноглобулин A; Kaetzel, C.S.,

- Ed.; Springer: New York, NY, USA, 2007; Chapter 1, pp. 1–24.
116. Johansen, F.E.; Braathen, R.; Brandtzaeg, P. Роль J-цепи в секреторном образовании иммуноглобулина. *Scand. J. Immunol.* **2000**, *52*, 240–248.
117. Rouse, B.T.; Ingram, D.G. Общий профиль белка и иммуноглобулина в кобыльем молозиве и молоке. *Immunology* **1970**, *19*, 901–907.
118. Lascelles, A.K. Иммунная система молочной железы у жвачных животных и ее роль в контроле над маститом. *J. Dairy Sci.* **1979**, *62*, 154–160.
119. Hunziker, W.; Kraehenbuhl, J.-P. Эпителиальный транцитоз иммуноглобулинов. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* **1998**, *3*, 287–302.
120. Cianga, P.; Medesan, C.; Richardson, J.A.; Ghetie, V.; Ward, E.S. Идентификация и функция неонатального рецептора Fc в молочной железе лактирующих мышей. *Eur. J. Immunol.* **1999**, *29*, 2515–2523.
121. He, W.; Ladinsky, M.S.; Huey-Tubman, K.E.; Jensen, G.J.; McIntosh, R.; Bjorkman, P.J. FcRn-опосредованный транспорт антител через эпителиальные клетки, выявленные с помощью электронной томографии. *Nature* **2008**, *455*, 542–546.
122. Cervenak, J.; Kacs Kovics, I. Неонатальный рецептор Fc играет решающую роль метаболизма IgG в животноводстве. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2009**, *128*, 171–177.
123. Rodewald, R.; Kraehenbuhl, J.P. Рецептор-опосредованный транспорт IgG. *J. Cell Biol.* **1984**, *99*, 159s–164s.
124. Simister, N.E.; Rees, A.R. Выделение и характеристика Fc-рецептора из тонкой кишки неонатальных крыс. *Eur. J. Immunol.* **1985**, *15*, 733–738.
125. Simister, N.E.; Story, C.M. Плацентарные рецепторы Fc человека и передача антител от матери к плоду. *J. Reprod. Immunol.* **1997**, *37*, 1–23.
126. Simister, N.E. Плацентарный перенос иммуноглобулина G. *Vaccine* **2003**, *21*, 3365–3369.
127. Pentsuk, N.; van der Laan, J.W. Межвидовое сравнение переноса плацентарных антител: новое понимание теста токсичности на развитие моноклональных антител. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* **2009**, *86*, 328–344.
128. Fuchs, R.; Ellinger, I. Эндоцитарные и транцитотические процессы во ворсинчатом синцитиотрофобласте: роль в переносе питательных веществ к плоду человека. *Traffic* **2004**, *5*, 725–738.
129. Simister, N.E.; Mostov, K.E. Структурно связанный рецептор Fc с антигенами МНС класса I. *Nature (Lond.)* **1989**, *337*, 184–187.
130. Junghans, R.P.; Anderson, C.L. Защитным рецептором катаболизма IgG является β 2-микроглобулин-содержащий неонатальный транспортный рецептор интестинального происхождения. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 5512–5516.
131. Junghans, R.P. Наконец-то! Рецептор Brambell (FcRB). *Immunol. Res.* **1997**, *16*, 29–57. *Nutrients* **2011**
132. Telleman, P.; Junghans, R.P. Роль рецептора Brambell (FcRB) в печени: защита эндоцитозного иммуноглобулина G (IgG) от катаболизма в гепатоцитах, а не перенос IgG в желчь. *Immunology* **2000**, *100*, 45–251.
133. Bender, B.; Bodrogi, L.; Mayer, B.; Schneider, Z.; Zhao, Y.; Hammarstrom, L.; Eggen, I.; Bosze, Z. Независимое мнение и CNV-связанная экспрессия неонатального Fc рецептора альфа-цепи у трансгенных мышей, несущих 102 Кб геномного. *Transgenic Res.* **2007**, *16*, 613–627.
134. Lu, W.; Zhao, Z.; Zhao, Y.; Yu, S.; Zhao, Y.; Fan, B.; Kasckovics, I.; Hammarstrom, L.; Li, N. Повышенная экспрессия бычьего FcRn в молочной железе приводит к увеличению уровней IgG как в молоке, так и в сыворотке трансгенных мышей. *Immunology* **2007**,

122, 401–408.

135. Cervenak, J.; Bender, B.; Schneider, Z.; Magna, M.; Carstea, B.V.; Liliom, K.; Erdei, A.; Bosze, Z.; Kasckovics, I. Неонатальная сверхэкспрессия FcR повышает гуморальные иммунные ответы у трансгенных мышей. *J. Immunol.* **2010**, *186*, 959–968.

136. Mayer, B.; Zolnai, A.; Frenyo, L.V.; Jancsik, V.; Szentirmay, Z.; Hammarstrom, L.; Kasckovics, I.

Перераспределение овечьего неонатального Fc-рецептора в молочной железе во время родов у овец и его локализации в тонком кишечнике новорожденных ягнят.

Immunology

2002, *107*, 288–296.

137. Mayer, B.; Zolnai, A.; Frenyo, L.V.; Jancsik, V.; Szentirmay, Z.; Hammarstrom, L.; Kasckovics, I. Локализация овечьего FcRn в молочной железе. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2002**, *87*, 327–330.

138. Mayer, B.; Doleschall, M.; Bender, B.; Bartyik, J.; Bosze, Z.; Frenyo, L.V.; Kasckovics, I. Экспрессия неонатального Fc-рецептора (FcRn) в молочной железе крупного рогатого скота. *J. Dairy Sci.* **2005**, *72*, 107–112.

139. Sayed-Ahmed, A.; Kassab, M.; Abd-Elmaksoud, A.; Elnasharty, M.; El-Kirdasy, A. Экспрессия и иммуногистохимическая локализация неонатального рецептора Fc (FcRn) в молочной железе египетского водного буйвола. *Acta Histochem.* **2010**, *112*, 383–391.

140. Zou, S.; Hurley, W.L.; Hegarty, H.M.; Larson, B.L.; Nelson, D.R. Иммуногистохимическая локализация IgG1, IgA и секреторного компонента в молочной железе крупного рогатого скота в течение инволюции. *Cell Tissue Res.* **1988**, *251*, 81–86.

141. Laegreid, W.W.; Heaton, M.P.; Keen, J.E.; Grosse, W.M.; Chitko-McKnown, C.G.; Smith, T.P.L.; Keele, J.W.; Bennett, G.J.; Besser, T.E. Ассоциация бычьего неонатального Fc рецептора альфа-цепи гена (FCGRT) гаплотипов с концентрации сывороточных IgG у новорожденных телят.

Mamm. Genome **2002**, *13*, 704–710.

142. Zhang, R.; Zhao, Z.; Zhao, Y.; Kasckovics, I.; van der Eijk, M.; de Groot, N. Ассоциация FcRn (FCGRT) гена кодирования тяжелой цепи полиморфизмов с содержанием IgG в молозиве крупного рогатого скота. *Anim. Biotechnol.* **2009**, *20*, 242–246.

143. Clawson, M.L.; Heaton, M.P.; Chitko-McKnown, C.G.; Fox, J.M.; Smith, T.P.L.; Snelling, W.M.;

Keele, J.W.; Laegreid, W.W. Бета-2-микроглобулиновые гаплотипы у крупного рогатого скота США и ассоциация с падением пассивного переноса у новорожденных телят.

Mamm. Genome **2004**, *15*, 228–236.

144. Baumrucker, C.R.; Burkett, A.M.; Magliaro-Macrina, A.L.; Dechow, C.D. Колострогенез: массоперенос иммуноглобулина G1 в молозиво. *J. Dairy Sci.* **2010**, *93*, 3031–3038. *Nutrients* **2011**,

145. Sasaki, M.; Davis, C.L.; Larson, B.L. Производство и оборот иммуноглобулинов IgG1 и IgG2 у крупного рогатого скота за время родов. *J. Dairy Sci.* **1976**, *59*, 2046–2055.

146. Ishikawa, H.; Kanamori, Y.; Hamada, H.; Kiyono, H. Развитие и функционирование организованных кишечно-связанных лимфоидных тканей. In *Mucosal Immunology*, 3rd ed.; Mestecky, J., Lamm, M., Strober, W., Bienenstock, J., McGhee, J.R., Mayer, L., Eds.; Elsevier Academic Press: Burlington, MA, USA, 2005; Volume 1, pp. 385–405.

147. Spenser, J.; Boursier, L.; Edgeworth, J.D. Развитие плазматических клеток IgA. В *Mucosal Immune*

Defense: Immunoglobulin A; Kaetzel, C.S., Ed.; Springer: New York, NY, USA, 2007; pp. 25–42.

148. Brandtzaeg, P. Мукозальный иммунитет: интеграция между матерью и грудным ребенком *Vaccine*

2003, 21, 3382–3388.

149. Mostov, K.; Kaetzel, C.S. Транспорт иммуноглобулина и полимерный иммуноглобулиновый рецептор. In *Mucosal Immunology*, 2nd ed.; Ogra, P.L., Mestecky, J., Lamm, M.E., Strober, W., Bienenstock, J., McGhee, J.R., Eds.; Academic Press: New York, NY, USA, 1999; pp. 181–211.

150. Kaetzel, C.S.; Bruno, M.E. Эпителиальный перенос IgA с помощью полимерного иммуноглобулинового рецептора. In *Mucosal Immune Defense: Immunoglobulin A*; Kaetzel, C.S., Ed.; Springer: New York, NY, USA, 2007; pp. 43–89.

151. Johansen, F.E.; Braathen, R.; Brandtzaeg, P. J-цепь имеет важное значение для полимерного опосредованного рецептором эпителиального транспорта IgA. *J. Immunol.* **2001**, 167, 5185–5192.

152. Braathen, R.; Hohman, V.S.; Brandtzaeg, P.; Johansen, F.E. Секреторное образование антител: сохраняющиеся связывающие взаимодействия между J-цепью и полимерным Ig-рецептором от людей и земноводных. *J. Immunol.* **2007**, 178, 1589–1597.

153. Rincheval-Arnold, A.; Belair, J.; Djiane, J. Выращивание экспрессии гена pIgR у овечьей молочной железы и гормональной регуляции. *J. Dairy Res.* **2002**, 69, 13–26.

154. Blum, J.W. Пищевая физиология новорожденных телят. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* **2006**, 90, 1–11.

155. Staley, T.E.; Bush, L.J. Рецепторные механизмы неонатального кишечника и их связь с абсорбцией и болезнью иммуноглобулина. *J. Dairy Sci.* **1985**, 68, 184–205.

156. Godden, S. Менеджмент молозива для молочных телят. *Vet. Clin. Food Anim.* **2008**, 24, 19–39.

157. Husband, A.J.; Brandon, M.R.; Lascelles, A.K. Абсорбция и эндогенное продуцирование иммуноглобулинов у телят. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **1972**, 50, 491–498.

158. Brandtzaeg, P.; Johansen, F.E. IgA and intestinal homeostasis. In *Mucosal Immune Defense: Immunoglobulin A*; Kaetzel, C.S., Ed.; Springer: New York, NY, USA, 2007; pp. 221–268.

159. Russell, M.W. Биологические функции IgA. В *Мукозальная иммунная защита: Иммуноглобулин A*; Kaetzel, C.S., Ed.; Springer: New York, NY, USA, 2007; pp. 144–172.

160. Hanson, L.A.; Korotkova, M.; Temo, E. Человеческое молоко: его компоненты и их иммунобиологические функции *Mucosal Immunology*, 3rd ed.; Mestecky, J., Bienenstock, J., Lamm, M.E., Mayer, L., McGhee, J.R., Strober, W., Eds.; Elsevier Academic Press: Amsterdam, The Netherlands, 2005; pp. 1795–1827.

161. Sait, L.C.; Galic, M.; Price, J.D.; Simpfendorfer, K.R.; Diavatopoulos, D.A.; Uren, T.K.; Wijburg, O.L.C.; Strugnell, R.A. Секреторные антитела уменьшают реакции системных антител против желудочно-кишечной комменсальной флоры. *Int. Immunol.* **2007**, 19, 257–265. *Nutrients* **2011**, 3

162. Barrington, G.M.; Parish, S.M. Бычья неонатальная иммунология. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* **2001**, 17, 463–475.

163. Gill, H. Молочные продукты и иммунная функция у пожилых людей. In *Functional Dairy Products*; Mattila-Sandholm, T.; Saarela, M., Eds.; CRC Press: New York, NY, USA, 2003; pp. 133–168.

164. Lonnerdal, B. Пищевая и физиологическая значимость человеческого молока. *Am. J. Clin. Nutr.* **2003**, 77, 1537S–1543S.

165. Pakkanen, R.; Aalto, J. Факторы роста и антимикробные факторы коровьего молозива. *Int. Dairy J.* **1997**, 7, 285–297.

166. Playford, R.J.; Macdonald, C.E.; Johnson, W.S. Молозивные и молочные пептидные

факторы роста для лечения желудочно-кишечных расстройств. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, 72, 5–14.

167. Newburg, D.S.; Walker, W.A. Защита новорожденных врожденной иммунной системой развивающегося кишечника и грудного молока. *Pediatr. Res.* **2007**, 61, 2–8.
168. Mehta, R.; Petrova, A. Биологически активные белки грудного молока в сочетании с преждевременными родами и стадией лактации. *J. Perinatol.* **2010**, 31, 58–62.
169. Siccardi, D.; Turner, J.R.; Mrsny, R.J. Регулирование функции эпителия кишечника: связь между возможностями для доставки высокомолекулярных лекарств и воспалительным заболеванием кишечника. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, 57, 219–235.
170. Bikker, P.; Kranendonk, G.; Gerritsen, R.; Russell, L.; Campbell, J.; Crenshaw, J.; Rodriguez, C.; Rodenas, J.; Polo, J. Абсорбция перорального иммуноглобулина у новорожденных поросят. *Livest. Sci.* **2010**, 134, 139–142.
171. Weiner, M.L. Кишечный транспорт некоторых макромолекул пищи. *Food Chem. Toxicol.* **1988**, 26, 867–880.
172. Hardin, J.A.; Kimm, M.H.; Wirasinghe, M.; Gall, D.G. Макромолекулярный транспорт через проксимальную и дистальную дистальную кишку кролика *Gut* **1999**, 44, 218–225.
173. Davids, B.J.; Palm, J.E.D.; Housley, M.P.; Smith, J.R.; Anderson, Y.S.; Martin, M.G.; Hendrickson, B.A.; Johansen, F.-E.; Svard, S.G.; Gillin, F.D.; Eckmann, L. Полимерный иммуноглобулиновый рецептор в иммунной защите кишечника против простейшего паразита *Giardia*. *J. Immunol.* **2006**, 177, 6281–6290.
174. Fernandez, M.I.; Pedron, T.; Tournebize, R.; Olivo-Marin, J.-C.; Sansonetti, P.J.; Phalipon, A. Противовоспалительная роль внутриклеточного димерного иммуноглобулина А путем нейтрализации липополисахарида в эпителиальных клетках. *Immunity* **2003**, 18, 739–749.
175. Israel, E.J.; Taylor, S.; Wu, Z.; Mizoguchi, E.; Blumberg, R.S.; Bhan, A.; Simister, E. Экспрессия неонатального Fc-рецептора FcRn на эпителиальных клетках кишечника человека. *Immunology* **1997**, 92, 69–74.
176. Dickinson, B.L.; Badizadegan, K.; Wu, Z.; Ahouse, J.C.; Zhu, X.; Simister, N.E.; Blumberg, R.S.; Lencer, W.I. Двухнаправленный FcRn-зависимый транспорт IgG в поляризованную линию эпителиальных клеток человека. *J. Clin. Invest.* **1999**, 104, 903–911.
177. Rojas, R.; Apodaca, G. Иммуноглобулиновый перенос через поляризованные клетки эпителия. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, 3, 1–12.
178. Yoshida, M.; Claypool, S.M.; Wagner, J.S.; Mizoguchi, E.; Mizoguchi, A.; Roopenian, D.C.; Lencer, W.I.; Blumberg, R.S. Человеческий неонатальный рецептор Fc служит связующим звеном транспорта IgG в люминальные выделения для доставки антигенов в слизистые дендритные клетки. *Immunity* **2004**, 20, 769–783. *Nutrients* **2011**, 3
179. Guarner, F.; Malagelada, J.-R. Флора кишечника в области здоровья и болезней. *Lancet* **2003**, 361, 512–519.
180. Kobayashi, K.; Blaser, M.J.; Brown, W.R. Идентификация уникального IgG Fc связывающего участка в эпителии кишечника человека. *J. Immunol.* **1989**, 143, 2567–2574.
181. Harada, N.; Iijima, S.; Kobayashi, K.; Yoshida, T.; Brown, W.R.; Hibi, T.; Oshima, A.; Morikawa, M. Человеческий IgGFc связывающийся с белком (FcyBP) в кишечных эпителиальных клетках проявляет муцин-подобные структуры. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 15232–15241.

182. Kobayashi, K.; Ogata, H.; Morikawa, M.; Iijima, S.; Harada, N.; Yoshida, T.; Brown, W.R.; Inoue, N.; Hamada, Y.; Ishii, H.; Watanabe, M.; Hibi, T. Распределение и частичная характеристика IgG Fc-связывающего белка в различных клетках-продуцентах муцина и биологических жидкостях. *Gut* **2002**, *51*, 169–176.
183. Siegrist, C.-A. Механизмы, с помощью которых материнские антитела влияют на реакции новорожденных на вакцины : обзор гипотез и определение основных детерминант. *Vaccine* **2003**, *21*, 3406–3412.
184. Milstein, C.P.; Feinstein, A. Сравнительные исследования двух типов тяжелых цепей бычьего иммуноглобулина G. *Biochem. J.* **1968**, *107*, 559–564.
185. Porto, A.C.R.C.; Oliveira, L.L.; Ferraz, L.C.; Ferraz, L.E.S.; Thomaz, S.M.O.; Rosa, J.C.; Roque-Barreira, M.C. Выделение бычьих иммуноглобулинов, устойчивых к пептическому расщеплению: новые перспективы в предотвращении неудачи в пассивной иммунизации неонатальных телят. *J. Dairy Sci.* **2007**, *90*, 955–962.
186. Zettlitz, K.A. Хроматография белка A / G. In *Antibody Engineering*; Kontermann, R., Dübel, S., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 2010; Volume 1, pp. 531–535.
187. Darcy, E.; Leonard, P.; Fitzgerald, J.; Danaher, M.; O’Kennedy, R. Очистка антител с использованием аффинной хроматографии. *Methods Mol. Biol.* **2011**, *681*, 369–382.
188. Ma, Z.; Lan, Z.; Matsuura, T.; Ramakrishna, S. Электроспунная полиэфирсульфон аффинная мембрана : стабилизаторы мембран и оценка эффективности. *J. Chromatogr. B* **2009**, *877*, 3686–3694.
189. Kaneko, T.; Wu, B.T.; Nakai, S. Селективная концентрация бычьих иммуноглобулинов и α -лактальбумина из кислой сыворотки с использованием FeCl₃. *J. Food Sci.* **1985**, *50*, 1531–1536.
190. Al-Mashikhi, S.A.; Nakai, S. Отделение иммуноглобулина и перенос из сыворотки крови и плазмы с помощью хроматографии взаимодействия хелатов металла. *J. Dairy Sci.* **1988**, *71*, 1756–1763.
191. Carrillo-Conde, B.; Garza, A.; Anderegg, J.; Narasimhan, B. Адсорбция белка на биодegradуемых полиангидридных микрочастицах. *J. Biomed. Mater. Res.* **2010**, *95A*, 40–48.
192. Mancini, G.; Carbonara, A.O.; Heremans, J.F. Иммунохимическое количественное определение антигенов с помощью однократной радиальной иммунодиффузии. *Immunochemistry* **1965**, *2*, 235–254.
193. Kummer, A.; Kitts, D.D.; Li-Chan, E.; Losso, J.N.; Skura, B.J.; Nakai, S. Количественная оценка бычьего IgG в молоке с использованием иммуноферментного анализа с ферментным связыванием. *Food Agric. Immunol.* **1992**, *4*, 93–102.
194. Ma, L.; Wang, C.; Hong, Y.; Zhang, M.; Su, M. Термически обработанный иммуносорбентный анализ для обнаружения мультиплексированных белков с использованием изменения фазы наночастиц . *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 1186–1190.
195. Crosson, C.; Thomas, D.; Rossi, C. Количественная оценка иммуноглобулина G в бычьем и козьем молоке, с использованием иммуносенсора на основе поверхностного плазмонного резонанса. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 3259–3264.
196. Nisonoff, A.; Wissler, F.C.; Lipman, L.N.; Woernley, D.L. Отделение одновалентных фрагментов из молекулы двухвалентного антитела кроликов путем восстановления дисульфидных связей. *Arch. Biochem. Biophys.* **1960**, *89*, 230–244.
197. Fang, W.D.; Mukkur, T.K.S. Физико-химические характеристики фрагментов протеолитического расщепления бычьего колострального иммуноглобулина G1

- (IgG1). *Biochem. J.* **1976**, *155*, 25–30.
198. Carter, P.J. Potent antibody therapeutics by design. *Nat. Rev. Immunol.* **2006**, *6*, 343–357.
199. Brock, J.H.; Arzabe, F.A.; Pineiro, A.; Olivito, A.-M. Влияние трипсина и химотрипсина на активность бактерицидного антитела коровьего молозива. *Immunology* **1977**, *32*, 207–213.
200. De Rham, O.; Isliker, H. Протеолиз бычьих иммуноглобулинов. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **1977**, *55*, 61–69.
201. Yvon, M.; Levieux, D.; Valluv, M.-C.; Pelissier, J.-P.; Mirand, P.P. Переваривание белка молозива у новорожденных ягнят. *J. Nutr.* **1993**, *123*, 586–596.
202. Roos, N.; Mahe, S.; Benamouzig R.; Sick, H.; Rautureau, J.; Tome, D. 15N-помеченные иммуноглобулины из коровьего молозива частично устойчивы к перевариванию в кишечнике человека. *J. Nutr.* **1995**, *125*, 1238–1244.
203. Mahe, S.; Huneau, J.-F.; Marteau, P.; Thuille, F.; Tome, D. Гастроилеальный азот и движение азота у человека после приема коровьего молока. *Am. J. Clin. Nutr.* **1992**, *56*, 410–416.
204. Kelly, C.P.; Chetham, S.; Keates, S.; Bostwick, E.F.; Roush, A.M.; Castagliuolo, I.; LaMont, J.T.; Pothoulakis, C. Выживание концентрата иммуноглобулина крупного рогатого скота в желудочно-кишечном тракте человека. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 236–241.
205. Warny, M.; Fatimi, A.; Bostwick, E.F.; Laine, D.C.; Lebei, F.; LaMont, J.T.; Pothoulakis, C.; Kelly, C.P. Концентрат иммуноглобулина крупного рогатого скота - *Colostridium difficile* сохраняет *C. difficile* токсинную активность, нейтрализующую после прохождения через желудок и тонкую кишку человека. *Gut* **1999**, *44*, 212–217.
206. Hurley, W.L. Mammary function during the nonlactating period: Концентрация фермента, лактозы, белка и pH секрета молочных желез. *J. Dairy Sci.* **1987**, *70*, 20–28.
207. Shimizu, M.; Nagashima, H.; Nasimoto, K. Сравнительные исследования молекулярной стабильности иммуноглобулина G у разных видов. *Comp. Biochem. Physiol. B* **1993**, *106*, 255–261.
208. Chen, C.-C.; Chang, H.-M. Влияние термозащитных средств на стабильность иммуноглобулина G в коровьем молоке. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 3570–3576.
209. Dominguez, E.; Perez, M.D.; Puyol, P.; Sanchez, L.; Calvo, M. Effect of pH on antigen-binding activity of IgG from bovine colostrum upon heating. *J. Dairy Res.* **2001**, *68*, 511–518.
210. Gao, W.; Chen, L.; Xu, L.B.; Huang, X.H. Специфическая активность против диарейных бактерий в бычьем иммунитете и влияние pH на антигенсвязывающую активность при нагревании. *J. Dairy Res.* **2010**, *77*, 220–224.
211. Chen, C.-C.; Tu, Y.-Y.; Chang, H.-M. Эффективность и защитный эффект инкапсуляции молочного иммуноглобулина G в несколько эмульсий. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 407–410.
212. Calmettes, P.; Cser, L.; Rajnavolgy, E. Температурная и pH-зависимость конформации иммуноглобулина G. *Arch. Biochem. Biophys.* **1991**, *291*, 277–283.
213. Dominguez, E.; Perez, M.D.; Calvo, M. Влияние термообработки на антигенсвязывающую активность антипероксидазных иммуноглобулинов в коровьем молозиве. *J. Dairy Sci.* **1997**, *80*, 3182–3187.
214. Mainer, G.; Sanchez, L.; Ena, J.M.; Calvo, M. Кинетические и термодинамические параметры для денатурации коровьего молока IgG, IgA и IgM. *J. Food Sci.* **1997**, *62*, 1034–1038.
215. Chen, C.-C.; Tu, Y.-Y.; Chang, H.-M. Термическая стабильность иммуноглобулина G

- бычьего молока (IgG) и влияние добавленных теплозащитных средств на стабильность. *J. Food Sci.* **2000**, 65, 188–193.
216. Li-Chan, E.; Kummer, A.; Loso, J.N.; Kitts, D.D.; Nakai, S. Устойчивость бычьих иммуноглобулинов к нагреву и обработке. *Food Res. Int.* **1995**, 28, 9–16.
217. Mainer, G.; Dominguez, E.; Randrup, M.; Sanchez, L.; Calvo, M. Влияние термообработки на антиротавирусную активность бычьего молозива. *J. Dairy Res.* **1999**, 66, 131–137.
218. Chantry, C.J.; Israel-Ballard, K.; Moldoveanu, Z.; Peerson, J.M.; Coutsoydis, A.; Sibeko, L.; Abrams, B. Влияние флеш-нагрева на иммуноглобины в грудном молоке. *J. Acquir. ImmuneDefic. Syndr.* **2009**, 51, 264–267.
219. Chantry, C.J.; Wiedeman, J.; Buehring, G.; Peerson, J.M.; Hayton, K.; K'Aluoch, O.; Lonnerdal, B.; Israel-Ballard, K.; Coutsoydis, A.; Abrams, B. Влияние флеш-нагрева на антимикробную активность грудного молока. *Breastfeed. Med.* **2010**, doi:10.1089/bfm.2010.0078.
220. Evrendilek, G.A.; Li, S.; Dantzer, W.R.; Zhang, Q.-H. Импульсная электрическая обработка пива: микробиологические, сенсорные и качественные анализы. *J. Food Sci.* **2004**, 69, M228–M232.
221. Li, S.-Q.; Zhang, Q.-H. Инактивация *E. coli* 8739 в обогащенном соевом молоке с использованием импульсных электрических полей. *J. Food Sci.* **2004**, 69, M169–M174.
222. Yang, R.-J.; Li, S.-Q.; Zhang, Q.-H. Влияние импульсных электрических полей на активность ферментов в водном растворе. *J. Food Sci.* **2004**, 69, FCT241–FCT248.
223. Li, S.-Q.; Zhang, Q.-H.; Lee, Y.-Z.; Pham, T.-V. Влияние импульсных электрических полей и термической обработки на стабильность бычьего иммуноглобулина G (IgG) в обогащенном соевом молоке. *J. Food Sci.* **2003**, 68, 1201–1207.
224. Li, S.-Q.; Bomser, J.A.; Zhang, Q.-H. Влияние импульсных электрических полей и термообработки на стабильность и вторичную структуру бычьего иммуноглобулина G. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 663–670.
225. Krishnamurthy, K.; Demirci, A.; Irudayaraj, J.M. Инактивация золотистого стафилококка в молоке с использованием проточной системы ультрафиолетового облучения. *J. Food Sci.* **2007**, 72, M233–M239.
226. Balasubramaniam, V.M.; Ting, E.Y.; Stewart, C.M.; Robbins, J.A. Рекомендуемые лабораторные практики для проведения экспериментов по инактивации микроорганизмов высоким давлением. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* **2004**, 5, 299–306.
227. Li, S.-Q.; Zhang, Q.-H.; Balasubramaniam, V.M.; Lee, Y.-Z.; Bomser, J.A.; Schwartz, S.J.; Dunne, C.P. Сравнение эффектов обработки и термообработки под высоким давлением иммуноактивности иммуноглобулина G из коровьего молока, в обогащенном соевом молоке при эквивалентных уровнях инактивации микроорганизмов. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 739–746.
228. Balasubramaniam, S.; Balasubramaniam, V.M. Влияние нагрева сжатым воздухом на инактивацию бактерий в жидкостях при их обработке под высоким давлением. *Food Res. Int.* **2003**, 36, 661–668.
229. Trujillo, A.J.; Castro, N.; Quevedo, J.M.; Arguello, A.; Capote, J.; Guamis, B. Влияние обработки высокого давления и тепла на микробиологическое качество и стабильность иммуноглобулина G в козьей сыворотке. *J. Dairy Sci.* **2007**, 90, 833–839. *Nutrients* **2011**, 3474
230. Permanyer, M.; Castellote, C.; Ramirez-Santana, C.; Audi, C.; Pérez-Cano, F.J.; Castell, M.;

- Lopez-Sabater, M.C.; Franch, A. Поддержание иммуноглобулина А в грудном молоке после обработки под высоким давлением. *J. Dairy Sci.* **2009**, *93*, 877–883.
231. McMartin, S.; Godden, S.; Metzger, L.; Feirtag, J.; Bey, R.; Stabel, J.; Goyal, S.; Fetrow, J.; Wells, S.; Chester-Jones, H. Термическая обработка молозива крупного рогатого скота. I: Влияние температуры на вязкость и уровень иммуноглобулина G. *J. Dairy Sci.* **2006**, *89*, 2110–2118.
232. Godden, S.M.; Smith, S.; Feirtag, J.M.; Green, L.R.; Wells, S.J.; Fetrow, J.P. Влияние внутрихозяйственной массовой пастеризации на молозиво и концентрацию иммуноглобулина в сыворотке у молочных телят. *J. Dairy Sci.* **2003**, *86*, 1503–1512.
233. Elizondo-Salazar, J.A.; Jayarao, V.M.; Heinrichs, A.J. Влияние термической обработки коровьего молозива на бактериальное число, вязкость и концентрацию иммуноглобулина G. *J. Dairy Sci.* **2010**, *93*, 961–967.
234. Godden, S.; McMartin, S.; Feirtag, J.; Stabel, J.; Bey, R.; Goyal, S.; Metzger, L.; Fetrow, J.; Wells, S.; Chester-Jones, H. Термическая обработка молозива крупного рогатого скота. II: Влияние продолжительности нагрева на жизнеспособность патогена и иммуноглобулин G. *J. Dairy Sci.* **2006**, *89*, 3476–3483.
235. Johnson, J.L.; Godden, S.M.; Molitor, T.; Ames, T.; Hagman, D. Результаты вскармливания новорожденных молочных телят термически обработанным молозивом при пассивном переносе иммунных и нутриентных параметров. *J. Dairy Sci.* **2007**, *90*, 5189–5198.
236. Elizondo-Salazar, J.A.; Heinrichs, A.J. Вскармливание неонатальных телят прогретым или не прогретым молозивом с двумя различными бактериальными концентрациями. *J. Dairy Sci.* **2009**, *92*, 4565–4571.
237. Elizondo-Salazar, J.A.; Heinrichs, A.J. Вскармливание неонатальных телят термически обработанным молозивом. Влияние на характеристики роста и параметры крови. *J. Dairy Sci.* **2009**, *92*, 3265–3273.

© 2011 авторами; лицензиат MDPI, Базель, Швейцария. Эта статья является открытой для свободного доступа, и распространяется в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

