

## РОЛЬ ЛАКТОФЕРРИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ ЧЕЛОВЕКА

Кузнецов И.А.<sup>1</sup>, Потиевская В.И.<sup>2</sup>, Качанов И.В.<sup>1</sup>, Куралева О.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Астраханский государственный технический университет, Астрахань, e-mail: kuzen71@rambler.ru;

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, e-mail: vera.pot@mail.ru

При написании данного обзора были подведены некоторые итоги полученных знаний о лактоферрине (ЛФ) за приближающийся 80-ти летний юбилейный период со дня его открытия. Ежегодно ЛФ посвящается множество работ в мировой и российской научной литературе, хотя в российской науке он стал сравнительно меньше привлекать внимания исследователей. Тем самым данной работой хотелось бы повысить интерес многих отечественных специалистов и ученых к продолжению более глубокого изучения этого белка в живых системах. В обзоре описаны современные сведения о строении и свойствах железосодержащего белка – лактоферрина. Рассмотрены вопросы о строении, синтезе, функциях, продукции и концентрации этого белка в различных биологических жидкостях организма человека при физиологических и патологических состояниях. Освещены результаты исследований, которые оценивают патогенетическую, диагностическую и прогностическую ценность лактоферрина в лабораторной диагностике многих заболеваний. ЛФ является членом большой семьи трансферринов, вместе с трансферрином, овотрансферрином и меланотрансферрином, ингибиторами карбоангидразы и другими полипептидами. ЛФ вырабатывается эпителиальными клетками слизистых оболочек у различных видов млекопитающих, включая человека, а также и у многих других обитателей животного мира. Этот многофункциональный гликопротеин обнаруживается в молоке и молозиве, слезах, слюне, вагинальной жидкости, сперме, поте, носовом и бронхиальном секретах, моче и желчи. Многие исследователи и ученые ЛФ относят к белкам «остро-фазовой реакции» или «острой фазы воспаления». ЛФ достаточно быстро реагирует в результате нарушения гомеостаза в совокупности с другими белками, повышая свой уровень. В результате данного механизма и выработки биологически активных веществ, увеличивается образование интерлейкина-1. Увеличение синтеза ЛФ приводит к росту его уровня при практически любом воспалении. Также снижение уровня железа сыворотки крови при развитии воспаления объясняет и растущий уровень ЛФ. Выделена и важная роль ЛФ в межклеточной кооперации фагоцитоза, в котором мононуклеарные фагоциты «пожирают» ЛФ, и что в результате приводит к защите мембран клеток от процесса аутопероксидации. Имеющиеся в литературе сведения подтверждают данные о ЛФ в биологических жидкостях организма человека, как о маркере острой фазы воспаления, уровень которого при этом коррелирует с числом нейтрофилов и, в ряде случаев, с содержанием других белков острой фазы.

Ключевые слова: лактоферрин, белки острой фазы воспаления, физиологическое состояние, заболевания.

## LAKTOFERRIN'S ROLE IN BIOLOGICAL CIRCLES OF THE PERSON

Kuznetsov I.A.<sup>1</sup>, Potiyevskaya V.I.<sup>2</sup>, Kachanov I.V.<sup>1</sup>, Kuraleva O.O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Technical University, Astrakhan, e-mail: kuzen71@rambler.ru;

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institutions «NMIRT» of the Russian Ministry of Health, Moscow, e-mail: vera.pot@mail.ru

When writing this review, there were leading some results of studying of a laktoferrin (LF) for the coming 80 summer anniversary period from the date of his opening. Annually LF is devoted a set of works in world and Russian scientific literature though in the Russian science it began to attract rather less attention of researchers. Thereby this work it would be desirable to increase interest of many domestic experts and scientists in continuation of deeper studying of this protein in live systems. In the review modern data on a structure and properties of ferriferous protein – a laktoferrin are described. Questions of a structure, synthesis, functions, production and concentration of this protein in various biological liquids of a human body at physiological and pathological states are considered. Results of researches which estimate the pathogenetic, diagnostic and predictive value of a laktoferrin in laboratory diagnosis of many diseases are covered. LF is a member of a big family of transferrin, together with transferriny, ovotransferriny and melanotransferriny, inhibitors of a karboangidraza and other polypeptides. LF is developed by epithialny cells of mucous membranes at different types of mammals, including the person, and also and at many other inhabitants of fauna. This multipurpose glycoprotein is found in milk and colostrum, tears, saliva, vaginal liquid, sperm, sweat, nasal and bronchial secrets, urine and bile. Many researchers and scientific LF carry to proteins of "sharp and phase reaction" or "a sharp phase of an inflammation". LF quickly enough reacts as a result of violation of a homeostasis in total with other proteins, increasing the level. As a result of this mechanism and production of biologically active agents,

education interleukin-1 increases. Increase in synthesis of LF, leads to growth of his level at almost any inflammation. Decrease in level of iron of serum of blood at development of an inflammation explains also the growing LF level. Also the important role of LF in intercellular cooperation of a fagotsitoz in whom mononuclear phagocytes "devour" LF is allocated and that as a result leads to protection of membranes of cages against process of an autoperoksidation. The data which are available in literature confirm data on LF of biological liquids of a human body, as about a marker of a sharp phase of an inflammation which level at the same time correlates with number of neutrophils and, in some cases, with the content of other proteins of a sharp phase.

Keywords: laktoferrin, proteins of a sharp phase of an inflammation, physiological state, diseases.

В современной науке повысился интерес к изучению железосодержащего белка – лактоферрина (ЛФ) в биологических жидкостях человека, как в норме, так и при различных заболеваниях. Установлено, что этот белок, играя определенную физиологическую роль в организме человека (депонирование железа, транспорт и т.п.), рассматривается и как маркер острой фазы воспаления («острофазовый белок»). В последние годы такие белки рассматривают как гуморальные факторы репаративных процессов, антиперекисной защиты и факторы устойчивости организма к инфекционным процессам.

Впервые ЛФ выделен из грудного молока кормящих женщин. ЛФ (*in vitro*) в концентрации 400 мкг/мл может способствовать экспрессии рецепторов на лимфоцитах вилочковой железы человека, которая возникает в зависимости от исходного уровня Т-лимфоцитов [4, 7, 16]. Также ЛФ может супрессировать макрофаги, а именно их активность, в результате чего тормозится синтез антител В-лимфоцитами [19]. Поэтому не исключается и прямое воздействие ЛФ на созревание макрофагов и В-лимфоцитов [16, 19]. Исследователями показана способность ЛФ тормозить действие С3-компонента комплемента с иммунными комплексами, что приводит к растворению преципитатов [2, 21]. Таким образом, можно сделать вывод, что ЛФ участвует в регуляции клеточных и гуморальных иммунных механизмов. Изучалось и влияние ЛФ на гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, где ЛФ даже в малой концентрации тормозил миелопоэз, угнетая выработку колониестимулирующего фактора моноцитами, путем специфического и обратимого связывания с определенными рецепторами [8, 12, 14, 21]. Свойством миелосупрессии обладает только ЛФ насыщенный железом (Fe), что было экспериментально показано на циклофосфате [21, 24]. Результаты подтверждают влияние ЛФ на миелопоэз, снижая функции цитокинов и угнетая синтез гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Встречаются исследования, доказывающие бактериостатические свойства ЛФ [3, 12]. Это было установлено в результате связывания ЛФ с Г- и Г+ бактериями, через определенные рецепторы, с последующим захватом у них Fe [3, 4, 11, 21]. Подавление ЛФ-ом способности микроорганизмов к размножению не всегда связано с обменом Fe. Так, лактоферрин оказался бактерицидным для широкого ряда бактерий и *Candida albicans*, что помогает лучше понимать бактерицидные функции ЛФ [13]

и с участием Fe тоже [12, 20, 22]. Бактериальные липополисахариды усиливают выделение антирадикального гидроксила нейтрофилами и макрофагами. В ситуации *in vitro* ЛФ тормозит образование радикала гидроксила катализированным Fe с присутствием липополисахаридов, связывает бактериальные эндотоксины, Fe и их липополисахариды [4, 19]. Полиморфно-ядерные нейтрофилы выделяют ЛФ в окружающую среду. Образование ЛФ увеличивается в результате присутствия моноцитов фактора некроза опухоли [19, 24]. Лактоферрину свойственны также и антиоксидантные и мембранопротекторные функции. Благодаря этому ЛФ присуще образовывать соединения с бактериальными липополисахаридами, цитотоксинами, эндотоксинами, гепарином и другими соединениями [4]. Поэтому эти функции не могут ограничиваться только участием ЛФ в регуляции описанных клеточных реакций, так как при определенных состояниях отмечается увеличение его концентрации в сыворотке крови человека [4, 21, 22, 24]. Этот аспект представляется наименее изученным как с клинической, так и с биохимической точек зрения. Доказано, что ЛФ является белком «остро-фазовой реакции» или «острой фазы воспаления». В жидких средах организма человека концентрация ЛФ при воспалении и других нарушениях гомеостаза достаточно быстро изменяется. В результате данного механизма увеличивается образование интерлейкина-1, а также выработки биологически активных веществ. Повышение образования ЛФ приводит к росту его концентрации при воспалительных реакциях живого организма. Также уменьшение концентрации сывороточного Fe при развитии воспаленных изменений объясняет и повышенную концентрацию ЛФ. Также есть описание еще одной функции ЛФ в межклеточной кооперации фагоцитоза, в котором мононуклеарные фагоциты уничтожают ЛФ, тем самым приводят процесс защиты клеточных мембран от самопероксидации [5]. Установлено, что ионы Ca тормозят освобождение ЛПС ЛФ-ом, благодаря чему есть предположение о связывании ЛФ с ионами Ca по механизму хелатирующего агента EDTA, который тоже способствует образованию ЛПС. Показана возможность образования комплекса Ca с ЛФ, что приводит к освобождению ЛПС из стенки бактерий без прямого контакта ЛФ с микробом. Для грамотрицательных (Г-) установлено связывание ЛФ с поринами, расположенными на внешней мембране бактерий [21], что способствует быстрому освобождению ЛПС и приводит к повышенной осмочувствительности бактерии, доступности ее к лизоциму, и в результате к цитолизу микроба [15]. ЛФ освобождает бактериальные ЛПС за счет своей +заряженной N-концевой последовательности. Почти во всех лактоферринах, Fe-независимая антибактериальная активность измеряется + заряженными участками в N-концевой области протеина. Эти участки протеина взаимодействуют с липидом А и с наружной частью молекулы ЛПС [1]. Концентрация ЛФ в сыворотке крови здоровых

взрослых людей (доноров) очень мала по сравнению с ЛФ молока или других биологических жидкостей [2, 3] и не может быть определена традиционными иммунохимическими методами. С этой целью в основном используют иммуноферментный метод [2, 4]. В норме концентрация ЛФ сыворотки крови – 0,27-2,39 мг/л; - 0,13-0,42 мг/л; - 0,4-2,64 мг/л. Разница между женщинами и мужчинами недостоверна, хотя у женщин отмечается все же более низкие показатели. Уровень сывороточного ЛФ здоровых взрослых людей находится в пределах от 400 до 1000 нг/мл и значительно повышается при гнойно-септических процессах [12]. Показано, что концентрация ЛФ плазмы понижается при вирусной инфекции до  $2,79 \pm 1,2$  и  $0,68 \pm 0,22$  мкг/мл по сравнению с контрольной группой ( $4,37 \pm 0,83$  мкг/мл). Концентрация ЛФ плазмы зависит от количества нейтрофилов у больных с нейтропенией, где средняя концентрация ЛФ равна 0,36 мкг/мл. Следует обратить внимание на различия показателей плазменного ЛФ в норме у разных авторов [3, 4], что, возможно, связано с чувствительностью и специфичностью тест-систем из разных научно-исследовательских или клинических лабораторий. По выводам многих авторов, на концентрацию ЛФ сыворотки крови может влиять его выход из нейтрофилов в результате их дегрануляции [4, 16, 24]. Поэтому необходимо соблюдать минимальные сроки отделения сыворотки крови от форменных элементов. Также имеет не менее важное значение и использование химических стабилизаторов при заборе крови. Установлено, что гепарин дегранулирует нейтрофилы и приводит к выбросу в плазму ЛФ с ростом его концентрации *in vitro* в несколько раз [4], а применение ЭДТА в качестве стабилизатора не приводит к дегрануляции нейтрофилов, но при этом концентрация ЛФ в плазме несколько ниже ( $0,168 \pm 0,1$  мг/л), чем у тех же доноров в сыворотке ( $0,237 \pm 0,155$  мг/л). Встречаются работы, свидетельствующие о влиянии стероидных гормонов на уровень ЛФ в сыворотке крови. Садчиков П.Е. и соавт., [21], при исследовании действия первой дозы введенного гидрокортизона на концентрацию сывороточного ЛФ и числа нейтрофилов у 10 здоровых добровольцев, обнаружили рост числа нейтрофилов при умеренном повышении ЛФ в сыворотке крови. Это расценивалось как относительная гиполактоферринемия, при определении коэффициента ЛФ/НФ [4], что объясняется выходом ЛФ как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* и способностью тормозить дегрануляцию нейтрофилов. Показано и повышение концентрации сывороточного ЛФ при воспалительных заболеваниях и онкологической патологии в сравнении [2, 3, 19, 24].

Роль ЛФ в защите от инфекции и других противовоспалительных реакциях до настоящего времени полностью не определена. Длительное время существовала точка зрения о том, что ЛФ вызывает бактериостатические эффекты, отнимая Fe у бактериальной клетки [4]. Один из механизмов участия ЛФ в антибактериальной защите может заключаться в блокировании реакции гемагглютинации, вызываемой энтеротоксином при инфицировании

кишечной палочкой [4, 21], что, вероятно, происходит с участием бактериальной оболочки. Так для роста *Actinobacillus actinomycetemcomitans* в культуральной среде необходимо присутствие ламинина, который связывается с бактериальной оболочкой через протеин А и ее внешней мембраны преимущественно при кислом значении Ph. Добавление в культуральную среду сывороточных протеинов, включая ЛФ, нарушает ламинин-бактериальный союз и угнетает размножение бактерий [4, 21]. Защитная роль ЛФ отмечена как при бактериальных, так и вирусных инфекциях [4].

Лактоферриновый эффект на иммунный ответ организма. Впервые мнение об участии ЛФ в формировании иммунного ответа было описано в 1980 г. [1, 4]. Прямых доказательств (подкрепленных экспериментально) регуляции иммунной системы ЛФ-ом не существует, но перспективы есть, чему помогут результаты в опытах на лабораторных мышах с дефицитом гена ЛФ [12, 24]. В экспериментах с трансгенными мышами, несущими ген ЛФ, установлено, что они более устойчивы к развитию инфекционных болезней [1, 14, 22]. Также, после введения ЛФ лабораторным мышам (несущим дефект по белку 2b-микроглобулин), снижалась их заражаемость палочкой Коха [7, 17-19]. В экспериментах «*in vitro*» установлено, что ЛФ усиливает созревание клеток биосистем, как альтернативный источник Fe для Т-лимфоцитов [1, 13, 24]. А недавние исследования «*in vivo*» показали, что ЛФ работает и как механизм связывания Fe и защищает живой организм от переизбытка этого микроэлемента [1]. Почти все механизмы активации иммунитета ЛФ-ом проходят этап полного контакта ЛФ с клеточными мембранами. Данный факт связан с наличием специфических рецепторов к ЛФ, являющихся основными чувствительными окончаниями процесса интернализации, сигнала клеток и транспорта ЛФ в ядерный центр клетки [1, 4]. Но есть и противоречивые результаты изучения этих процессов. Доказано, что ЛФ может контролировать активность лимфоцитов, их созревание, дифференцирует изолированные В-лимфоциты и клетки тимуса [19], а также, связываясь с Т-лимфоцитами, ускорять экспрессию CD4 антигеном [21]. У больных раком мочеполовой системы ЛФ регулирует экспрессию X цепи рецептора Т-клеток [4]. Усиление разрушающего действия клеток – важная функция этого протеина. Экспрессируя на зрелых нейтрофилах, ЛФ участвует в связывании разнообразных микроорганизмов [1]. Освобождение ЛФ из гранул возникает после индукции нейтрофилов TNF фактором [4], а часть протеина связывается с поверхностью нейтрофилов. Связанный и свободный ЛФ увеличивает фагоцитоз моноцитов/макрофагов и нейтрофилов. Показана иммуотропная активность ЛФ, когда протеин идет как активатор при возрастании гиперчувствительности организма [1] и пролиферирует вакцину БЦЖ на накопление Т-хелперов [19, 21]. Данный механизм показан и в исследованиях, где ЛФ, связываясь с короткими отростками нервной клетки через DC-

SIGN, блокирует их взаимодействие с ВИЧ гликопротеином gp120 и трансмиссию вируса [21]. ЛФ – это промотор клеточной активности, продукции – NO, TNF-а и IL-8 и образования супероксидов [1]. Недавно было показано, что ЛФ ускоряет фагоцитарную активность клетки против *S. Aureus* [24] разными механизмами. Обнаружена фагоцитарная активность нейтрофилов, регулирующаяся комплементарным C3 фактором. Некоторыми авторами отвергается, что ЛФ способствует активизации нейтрофилов, т. к. он тормозит классическую и одновременно усиливает альтернативную реакцию комплемента [1, 23]. Другими авторами наоборот показано, как ЛФ подавляет классическую реакцию, но не альтернативную комплементу. Демонстрируется эта активность и при связывании ЛФ с нейтрофилами [1, 4, 22].

ЛФ и бронхолегочная патология. Нарушения метаболического транспорта ионов Cl и Na и фиброзы легких являются результатом высокой концентрации Fe в легочной жидкости [24]. Данное повышение концентрации Fe, с одной стороны, способствует образованию оксид-радикалов, которые приводят к патологическим изменениям в легких, а с другой – ведет к усилению роста *P. Aeruginosa* и *V. Serasia*, являющиеся основными агентами, которые вызывают состояние болезни и смертельный исход при развитии в них фиброза. Основной признак степени патогенности – образование биопленки. При такой патологии пептиды и протеины не иммунной защиты организма, включая ЛФ, являются основными компонентами защиты. Образуя хелатную связь с Fe, апоформа ЛФ тормозит формирование биопленки и сорбцию *P. Aeruginosa*, активируя специфические движения ворсинок этой бактериальной клетки [1]. Ряд штаммов *V. Serasia*, подобно *P. Aeruginosa*, тоже не образуют колонии в биосредах с пониженным уровнем Fe. А избыток Fe, или добавление комплекса ЛФ-Fe, способствует образованию биопленок *V. Serasia* и *P. Aeruginosa*. При хронических бронхитах и пневмофиброзе ЛФ не проявляет свои защитные свойства. Показано, что у этих больных концентрация ЛФ в мокроте растет с повышением активности инфекционных агентов и процесса самого воспаления, и происходит рост Fe до  $6,3 \times 10^{-5}$  M, которым насыщается ЛФ. В результате ослабевает способность ЛФ подавлять синтез биопленки. Защитная функция ЛФ может также активизироваться при больших концентрациях NaCl в выделениях из дыхательных путей легочных больных, или под действием активности ферментов микроорганизмов [1, 24].

Изучению ЛФ при туберкулезе посвящено мало работ. Проникновение микобактерий туберкулеза в организм происходит также через слизистые оболочки и барьерные жидкости организма и зависит от наличия в этих барьерах эффективных факторов неспецифической защиты, в том числе и ЛФ. На связь повышенных концентраций ЛФ в слюне и мокроте при состоянии воспаления ротовой полости и последующих отделов дыхательных путей

указывают многие авторы [1, 4, 24]. При определении белкового состава бронхоальвеолярной лаважной жидкости обнаружили более высокий уровень ЛФ, а также  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора,  $\alpha_2$ -макроглобулина, альбумина, миелопероксидазы, эластазы и фибронектина у детей по сравнению с взрослыми. У курящих людей, по сравнению с не курящими, отмечены повышение уровня альбумина,  $\alpha_1$ - протеиназного ингибитора и миелопероксидазы. Установлено повышение концентрации ЛФ в мокроте и слюне больных с воспалительной бронхолегочной патологией, коррелирующее со степенью развития эндобронхита, в том числе и при туберкулезе легких. Микобактерии Коха для своего роста используют Fe из внеклеточной среды. Видимо, бактерии обладают высоким родством к железосвязывающим сидерофорам, называемых экзоцеллинами. Авторы очистили и описали основные свойства экзоцеллинового семейства молекул. Эти молекулярные фрагменты имеют общие центральные структуры с другими типами железосвязывающих молекул, локализующихся в клеточной стенке микобактерий туберкулеза (микобактинами). Однако водорастворимые экзоцеллины отличаются друг от друга и от водо-нерастворимых микобактинов полярностью, зависящей от длины и модификации алкилированной части цепи. Установлена высокая корреляция концентрации ЛФ и числа лейкоцитов в периферической крови у больных туберкулезом легких и пневмонией. Самая высокая концентрация ЛФ отмечалась при туберкулезе легких, что характеризовало плохой прогноз и исход заболевания [1, 24].

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения подтверждают данные о ЛФ как о маркерном белке специфических гранул нейтрофилов острой фазы воспаления. При хронических воспалительных процессах вне фазы обострения концентрация ЛФ не изменяется. Уровень ЛФ при этом коррелирует с числом нейтрофилов и, в ряде случаев, с содержанием других белков острой фазы. Показано, что ЛФ может супрессировать макрофаги, а именно их активность, в результате чего тормозится синтез антител В-лимфоцитами. Установлена способность ЛФ тормозить действие С3-компонента комплемента с иммунными комплексами. Таким образом, доказано участие ЛФ в регуляции клеточных и гуморальных иммунных механизмов. ЛФ даже в малой концентрации тормозит миелопоз, угнетая выработку колониестимулирующего фактора моноцитами. И что важно, только насыщенный железом ЛФ обладает свойством миелосупрессии. Доказаны антиоксидантные, мембранопротекторные, бактериостатические и бактерицидные свойства ЛФ.

### Список литературы

1. Бухарин О.В. Роль лактоферрина в противоинойфекционной защите / О.В. Бухарин, А. В. Валышев, И. В. Валышева // Успехи современной биологии. – 2011. – Т.131, № 2. – С. 135-144.
2. Коханов А.В. Иммунохимические показатели в клинической оценке черепно-мозговой и скелетной травмы: автореферат дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Коханов. – Москва, 2009. – 48 с.
3. Кчибеков Э.А. Комплексная диагностика и прогнозирование осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. / Э.А. Кчибеков. – Москва, 2011. – 48 с.
4. Николаев А.А. Лактоферрин и его роль в репродукции (обзор литературы) / А.А. Николаев, А.Е. Сухарев. Проблемы репродукции. – 2015. – № 6. – С.25-30.
5. Орлов Ю.П. Метаболизм железа в биологических системах (биохимические, патофизиологические и клинические аспекты) / Ю.П. Орлов, В.Т. Долгих. Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53, вып. 1. – С. 25-38.
6. Панасенко О.М. Влияние церулоплазмينا и лактоферрина на хлорирующую активность лейкоцитарной миелопероксидазы. Изучение методом хемилюминесценции / О.М. Панасенко, А.В. Чеканов, И.И. Власова, А.В. Соколов, К.В. Агеева, М.О. Пулина, О.С. Черкалина, В.Б. Васильев // Биофизика. – 2008. – Т. 53. – С. 573-58.
7. Полунин А.И. Хронический неспецифический простатит и уретрит: современные вопросы диагностики и лечения / А.И. Полунин, В.М. Мирошников, Д.Л. Луцкий, А.А. Николаев. – Астрахань: АГМА, 2001. – 194.
8. Саватеева М.В. Лактоферрин: многофункциональность в основе противоракового действия. / М.В. Саватеева, С.В. Константинова, Е.М. Кузнецова, Н.В. Гнучев // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – № 6. – С. 7–11.
9. Садчиков П.Е. Возможности применения лактоферрина у детей первого года жизни / П.Е. Садчиков, П.Е. Садчиков, И.Л. Гольдман, Л.С. Намазова-Баранова, Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, А.Д. Черноусов, А.И. Романченко, Е.Р. Садчикова, О.Л. Лукоянова, Н.Г. Звонкова, И.А. Беляева // Педиатрическая фармакология. Москва. – 2016. – № 6. – С.607-613.
10. Akiyama Y. A lactoferrin-receptor, intelectin 1, affects uptake, sub-cellular localization and release of immunochemically detectable lactoferrin by intestinal epithelial Caco-2 cells. / Y. Akiyama, K. Oshima, T. Kuhara, K. Shin, F. Abe, K. Iwatsuki, D. Nadano, T. Matsuda. J Biochem. – 2013. 154(5). P. 437-448. doi: 10.1093/jb/mvt073.
11. Brock J.H. The physiology of laktoferrin / J.H. Brock. *Biochem Biochem Cell Biol.* 2002. 80(1). P.1-6.
12. Chow B.D. Host Defense Proteins in Breast Milk and Neonatal Yeast Colonization /

- B.D. Chow, J.L. Reardon, E.O. Perry, S.S. Laforce-Nesbitt, R. Tucker, J.M. Bliss. *J Hum Lact.* – 2015. Jun. 26. pii: 0890334415592402.
13. Cornish J. Lactoferrin as an effector molecule in the skeleton / J. Cornish, D. Naot. *Biometals*. 2010. 23(3). P. 425-430. doi: 10.1007/s10534-010-9320-6.
  14. Duarte D.C. The effect of bovine milk lactoferrin on human breast cancer cell lines / D.C. Duarte, A. Nicolau, J.A. Teixeira, L.R. Rodrigues. *J Dairy Sci.* – 2011. 94(1). P. 66-76.
  15. Hunter H.N. The interactions of antimicrobial peptides derived from lysozyme with model membrane systems / H.N. Hunter, W. Jing, D.J. Schibli, T. Trinh, I.Y. Park, S.C. Kim et al. *Biochim. Biophys. Acta* 1668. 2005. P. 175–189.
  16. Sujata S. Singh C-Lobe of Lactoferrin: The Whole Story of the Half-Molecule / S. Sujata, S. Mau, K. Sanket, K. Punit, P. Tej. *Biochemistry Research International.* – 2013. P. 1-8. doi: 10.1155/2013/271641.
  17. Son K.N. Human lactoferrin activates transcription of IL-1beta gene in mammalian cells / K.N. Son, J. Park, C.K. Chung, D.K. Chung, D.Y. Yu, K.K. Lee, et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002. 290. P. 236-241.
  18. Teng C.T. Lactoferrin gene expression and regulation: an overview / C.T. Teng. *Biochem Cell Biol.* 2002. 80(1). P. 7-16.
  19. Legrand D. Surface nucleolin participates in both the binding and endocytosis of lactoferrin in target cells. / D. Legrand, K. Vigie, E.A. Said, E. Ellass, M. Masson, M.C. Slomianny. *Eur J Biochem.* – 2014. 281(2). P.303-317. doi: 10.1054/jv/mst014.
  20. Rodríguez D.A. Actividad Antimicrobiana de la lactoferrina: Mecanismos and aplicaciones clínicas potenciales / D.A. Rodríguez, L. Vázquez, G. Ramos. *Rev Latinoam. Microbiol.* 2005. 47(1). P. 102-111.
  21. Vesce F. Vaginal lactoferrin administration before genetic amniocentesis decreases amniotic interleukin-6 levels / F. Vesce, E. Giugliano, S. Bignardi, E. Cagnazzo, C. Colamussi, R. Marci, N. Valente, S. Seraceni, M. Maritati, C. Contini. *Gynecol Obstet Invest.* – 2014. 77(4). P. 245-249. doi: 10.1159/000358877.
  22. Wang P. Characterization of lactoferrin receptor on human spermatozoa / P. Wang, B. Liu, Z. Wang, X. Niu, S. Su, W. Zhang, X. Wang. *Reprod Biomed Online.* – 2011. Feb.; 22(2). P.155-161. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.10.003.
  23. Ward P.P. Lactoferrin and host defense / P.P. Ward, S. Uribe-Luna, O.M. Conneely. *Biochem. Cell Biol.* 2002. 80(1). P. 95-102.
  24. Hiroyuki W. Lactoferrin for prevention of common viral infections / W. Hiroyuki, O. Hirotsugu, Y. Koji, A. Fumiaki. *Journal of Infection and Chemotherapy.* – 2014. <http://www.elsevier.com/locate/jic>.