

Свойства и перспектива применения белка молочной сыворотки лактоферрина в медицине и ветеринарии (обзор)

Е. Т. Жиликова¹, О. О. Новиков², А. В. Хмыров¹, Д. А. Фадеева^{1*}, В. Э. Гуляева¹,
А. Ю. Малютин¹, Н. В. Автина¹

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

* Контактное лицо: Фадеева Дарья Александровна. E-mail: fadееva@bsu.edu.ru

ORCID: Е. Т. Жиликова – <https://orcid.org/0000-0002-8685-1601>; О. О. Новиков – <https://orcid.org/0000-0003-3145-6783>; А. В. Хмыров – <https://orcid.org/0000-0002-5813-9676>;
Д. А. Фадеева – <https://orcid.org/0000-0002-5539-1390>; В. Э. Гуляева – <https://orcid.org/0000-0003-1546-8442>; А. Ю. Малютин – <https://orcid.org/0000-0001-6170-2151>;
Н. В. Автина – <https://orcid.org/0000-0001-5506-515X>.

Статья поступила: 06.08.2021

Статья принята в печать: 12.01.2022

Статья опубликована: 25.02.2022

Резюме

Введение. Лактоферрин – биологически активное вещество, природный гликопротеин, относящийся к семейству железосодержащих белков трансферринов. Настоящая статья посвящена обзору литературных данных о свойствах и перспективах применения лактоферрина в медицине и ветеринарии.

Текст. Проблема широкого использования такого многообещающего с точки зрения фармакологии агента, как лактоферрин, заключается в необходимости использования большого объема сырья, сложности извлечения его из сельскохозяйственного сырья и последующей очистки. Ввиду этого в настоящее время весьма перспективным является использование трансгенных животных для получения такого ценного соединения в необходимом объеме. Лактоферрин впервые был обнаружен в коровьем молоке в 1939 году. В течение последующих лет был подтвержден широкий спектр биологической активности лактоферрина, постоянно устанавливаются новые свойства данного белка. Наиболее исследованы иммуномодулирующее действие, противовоспалительная, антимикробная, противовирусная, противогрибковая активность лактоферрина, начаты изыскания возможности применения данного соединения для лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, а также для предотвращения постковидных осложнений. В последние годы активно исследуется противоопухолевая активность лактоферрина, перспективы использования в качестве биомаркера для ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний. Особенную роль лактоферрин может играть в процессе доставки лекарственных средств к органам-мишеням, а также при изготовлении функциональных продуктов питания и различных лекарственных препаратов как для человека, так и для животных.

Заключение. Таким образом, в результате анализа научной литературы о широком спектре биологической активности лактоферрина перспективной и целесообразной является разработка составов и технологии лекарственных препаратов, функциональных продуктов питания, ветеринарной и животноводческой продукции на основе данного соединения.

Ключевые слова: лактоферрин, биологическая активность, противовирусное действие, иммуномодулирующее действие, лекарственное средство

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. Т. Жиликова и Н. В. Автина проводили обзор литературных данных об использовании лактоферрина в качестве носителя лекарственных средств. О. О. Новиков и А. Ю. Малютин проводили обзор литературных данных о способах получения и очистки лактоферрина. В. Э. Гуляева и Д. А. Фадеева проводили литературный обзор о биологической и фармакологической активности лактоферрина. А. В. Хмыров проводил литературный обзор о применении лактоферрина в ветеринарии. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и в написании текста статьи.

Для цитирования: Жиликова Е. Т., Новиков О. О., Хмыров А. В., Фадеева Д. А., Гуляева В. Э., Малютин А. Ю., Автина Н. В. Свойства и перспектива применения белка молочной сыворотки лактоферрина в медицине и ветеринарии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(1):32–39. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-32-39>

Properties and Prospects of Application of the Whey Protein Lactoferrin in Medicine and Veterinary Medicine (Review)

Elena T. Zhilyakova¹, Oleg O. Novikov², Alexey V. Khmyrov¹, Darya A. Fadeeva^{1*},
Valeriya E. Gulyaeva¹, Anastasiya Yu. Malyutina¹, Natalya V. Avtina¹

¹ Belgorod National Research University, Department of Pharmaceutical Technology, 85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

* Corresponding author: Darya A. Fadeeva. E-mail: fadееva@bsu.edu.ru

ORCID: Elena T. Zhilyakova – <https://orcid.org/0000-0002-8685-1601>; Oleg O. Novikov – <https://orcid.org/0000-0003-3145-6783>; Alexey V. Khmyrov – <https://orcid.org/0000-0002-5813-9676>;
Darya A. Fadeeva – <https://orcid.org/0000-0002-5539-1390>; Valeriya E. Gulyaeva – <https://orcid.org/0000-0003-1546-8442>;
Anastasiya Yu. Malyutina – <https://orcid.org/0000-0001-6170-2151>; Natalya V. Avtina – <https://orcid.org/0000-0001-5506-515X>.

Received: 06.08.2021

Revised: 12.01.2022

Published: 25.02.2022

© Жиликова Е. Т., Новиков О. О., Хмыров А. В., Фадеева Д. А., Гуляева В. Э., Малютин А. Ю., Автина Н. В., 2022
© Zhilyakova E. T., Novikov O. O., Khmyrov A. V., Fadeeva D. A., Gulyaeva V. E., Malyutina A. Yu., Avtina N. V., 2022

Abstract

Introduction. Lactoferrin is a biologically active substance, a natural glycoprotein from the group of iron-containing proteins, transferrin. This article is devoted to a review of the literature data on the properties and prospects for the use of lactoferrin in medicine and veterinary medicine.

Text. The problem of widespread use of lactoferrin is the need to use a large volume of raw materials, the difficulty of extracting it from agricultural raw materials and subsequent purification. In this view, at present, it is very promising to use transgenic animals to obtain such a valuable compound in the required volume. Discovered in 1939 in cow's milk, lactoferrin exhibits a wide spectrum of biological activity, new properties of this protein are constantly being established. The most studied are the immunomodulatory effects, anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, antifungal activities of lactoferrin, and the search for the possibility of using this compound for the treatment and prevention of the new coronavirus infection SARS-CoV-2, as well as for the prevention of postCOVID complications, has begun. In recent years, the antitumor activity of lactoferrin has been actively studied, as well as the prospects for its use as a biomarker for early diagnosis of neurodegenerative diseases. Lactoferrin can play a special role in the delivery of drugs to target organs, as well as in the manufacture of functional food products and various drugs for both humans and animals.

Conclusion. Thus, the performed theoretical study and the data obtained on a wide spectrum of biological activity of lactoferrin confirm the prospects and expediency of the development of formulations and technology of drugs, functional food products, veterinary drugs and animal products based on lactoferrin.

Keywords: lactoferrin, biological activity, antiviral effect, immunomodulatory effect, drug

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena T. Zhilyakova and Natalya V. Avtina conducted a review of the literature data on the use of lactoferrin as a carrier of drugs. Oleg O. Novikov and Anastasiya Yu. Malyutina conducted a review of the literature data on the methods of obtaining and purifying lactoferrin. Valeriya E. Gulyaeva and Darya A. Fadeeva conducted a literature review on the biological and pharmacological activity of lactoferrin. Alexey V. Khmyrov conducted a literature review on the use of lactoferrin in veterinary medicine. All authors participated in the discussion of the results and in writing the text of the article.

For citation: Zhilyakova E. T., Novikov O. O., Khmyrov A. V., Fadeeva D. A., Gulyaeva V. E., Malyutina A. Yu., Avtina N. V. Properties and prospects of application of the whey protein lactoferrin in medicine and veterinary medicine. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2022;11(1):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-32-39>

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении всего существования человечество постоянно ведет поиски новых агентов, обладающих биологической активностью, которые могут быть использованы в качестве лекарственных средств. Изыскания все чаще приводят нас к выводу, что идеальными кандидатами на эту роль являются природные соединения, как растительного, так и животного происхождения.

Одним из основных направлений предупреждения заболеваемости человека и животных, а также снижения показателей заболеваемости является профилактика и укрепление всех систем организма. В этой связи актуальным и необходимым является поиск и изучение биологически активных веществ, действие которых направлено на укрепление систем и органов. Одним из таковых является белок молочной сыворотки – лактоферрин. Целью настоящего обзора стало изучение и анализ литературных данных о биологических, терапевтических и физиологических свойствах лактоферрина.

Структура и источники получения лактоферрина

Лактоферрин представляет собой multifunctional белок, обладающий широким набором биологических свойств, он проявляет множественные за-

щитные функции в организме и является ключевым компонентом врожденного иммунитета. Помимо непосредственного действия на инвазивные инфекционные агенты, лактоферрин также является мощным иммуномодулятором, регулируя пролиферацию и дифференциацию различных клеток несистемной и адаптивной иммунной системы. Кроме того, он проявляет антиоксидантную активность, регулирует процесс воспаления и поддерживает гомеостаз в организме животных и человека [1].

По своему строению лактоферрин относится к группе белков трансферринов и состоит из одной полипептидной цепи, которая может быть разделена на две гомологичные части, общая длина цепи составляет от 680 до 700 аминокислот. Гомологичные половины образуют глобулярные доли (C- и N-доли), соединенные спиральным участком из одиннадцати аминокислот, при этом молекула белка несимметрична.

В природе лактоферрин находится в двух формах: связанной (хололактоферрин) и несвязанной (аполактоферрин) с ионами железа, причем соотношение между формами составляет 1:5, что несет определенную функциональную нагрузку. Так как изоэлектрическая точка лактоферрина выше 7 (8,7), данный белок относится к щелочным, с ионами железа он способен образовывать комплексы, при этом в молекуле лактоферрина присутствуют два центра связывания (по одному в каждой глобуле). В каждом

центре атом железа координируется с шестью лигандами – четырьмя полипептидными и двумя карбонатными либо гидрокарбонатными [2].

Биосинтез лактоферрина молока, слюны, слез и других экскретов проходит в железистых клетках соответствующих эпителиальных тканей, лактоферрин сыворотки крови синтезируются в нейтрофилах, причем физико-химические и иммунохимические свойства экскреторного и сывороточного лактоферрина идентичны [3]. Кроме того, установлено, что структура доменов лактоферрина человека и многих млекопитающих гомологична. В наибольшей концентрации лактоферрин содержится в молоке и молозиве – 1–3 мг/мл и 5–7 мг/мл, соответственно, чем, собственно, и обусловлено название этого белка [4].

Проблемой выделения лактоферрина из природного сырья исследователи озадачились практически сразу после открытия этого белка. Так, известен способ выделения лактоферрина из молока химическим способом с использованием сульфатных соединений, сорбционным способом с использованием полисахаридов, а также методом иммуноаффинной хроматографии [5].

Естественно, наиболее простым в получении является бычий лактоферрин, тем более что не обнаружено значительной разницы между бычьим и человеческим лактоферрином: последовательность аминокислот высоко гомологична и схожи биологические свойства [6].

Многочисленные исследования физико-химических свойств лактоферрина показали, что, хотя в отличие от остальных белков, он более устойчив в кислой среде желудка, он все-таки подвержен денатурации при повышенных температурах и некоторых других физико-химических воздействиях. Так, установлено, что наиболее стабилен лактоферрин при pH 4,0, однако в кислой среде активно разрушается третичная структура белка, и высвобождаются ионы железа, обеспечивающие ряд его фармакологических свойств. Поэтому рекомендованный уровень pH для выделения лактоферрина из биологического сырья выше 6,5. Кроме того, установлено, что термическая денатурация аполактоферрина протекает при 70 °C, а хололактоферрина – при 90 °C [7].

В качестве альтернативы термической пастеризации молока для получения лактоферрина предложена обработка сырья высоким давлением, при этом наблюдалось лучшая сохранность нативного лактоферрина [8].

В настоящее время в мировой практике приняты два стандарта качества коммерческого бычьего лактоферрина – Novel Food в Европейском союзе и GRAS в США – они регламентируют высокую чистоту лактоферрина (более 95 %) в производимом продукте [9].

Наиболее часто для выделения лактоферрина из биологического сырья применяются хроматографические методы, а именно ионнообменную и аффинную хроматографию, однако применяется и электро-

диализ [10, 11]. Так, разработана методика отделения лактоферрина от других белков молока с использованием электродиализа с фильтрационной мембраной, при этом рекомендовано использование частично деминерализованной сыворотки для повышения целевого выхода продукта [12].

В настоящее время наиболее применимы порошкообразные формы лактоферрина. После выделения чистого белка хранение его в растворе нецелесообразно из-за риска микробной контаминации и возможности разрушения белковой структуры. Поэтому наиболее рационально использование таких технологических приемов, как лиофильная и распылительная сушки для получения порошка лактоферрина [7].

Одним из возможных источников лактоферрина может стать молочная сыворотка, которая сейчас зачастую является отходом молочного производства. Получение лактоферрина из молочной сыворотки изучено на предмет влияния балластных белков сыворотки на процесс агрегации лактоферрина. Установлено, что агрегация лактоферрина усиливается в присутствии сывороточных белков, и при этом снижается его бактериостатическая активность. Кроме того, полученные при 75 °C агрегаты устойчивы к перевариванию младенцами и поэтому не усваиваются организмом [13].

С точки зрения поиска источников получения лактоферрина крайне перспективным является использование генной инженерии, причем важнейшей задачей является получение именно рекомбинантного человеческого лактоферрина, так как для решения ряда задач принципиально полное совпадение структуры белков, и бычий лактоферрин не может быть использован. Ведутся активные поиски систем для получения данного белка. Так, имеются исследования об использовании грибов рода *Aspergillus*, а также некоторых растений – сои, табака, картофеля, риса [14].

Помимо растений и грибов для получения лактоферрина успешно применяют птиц и млекопитающих. Так, российскими учеными разработан способ получения лактоферрина с использованием трансгенных коз, причем выделенный из молока таких животных лактоферрин не отличался по физиологическим свойствам от натурального белка человека [11].

Однако основной проблемой получения трансгенного лактоферрина являются крайне низкий выход продукта, сложная многоступенчатая процедура очистки.

Биологическая и фармакологическая активность лактоферрина

Исследования лактоферрина, продолжающиеся уже более шестидесяти лет, позволили накопить большой пул информации о широком спектре его фармакологической активности. Так, доказаны антибактериальные, противовирусные и противогрибковые свойства лактоферрина [15–17].

Противовирусная активность лактоферрина исследована многими учеными, причем определено несколько механизмов этой активности, а именно модулирование системы антиоксидантов, формирование иммунного ответа, прямое взаимодействие с вирусом, а также адъювантный эффект [4]. Получены результаты, свидетельствующие о противовирусной активности лактоферрина в отношении цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита С и В, вируса простого герпеса человека и крупного рогатого скота, ротавирусов, норовирусов [18].

Установлено, что бычий лактоферрин активен против относительно недавно обнаруженных и быстро распространяющихся вирусов Чикунгунья и Зика: он снижает возможность инфицирования на 80 %, при этом практически не обладая цитотоксичностью по отношению к клеткам организма-хозяина [19].

Исследование тайваньских ученых позволило установить, что лактоферрин в опытах *in vitro* и *in vivo* подавляет активность вируса, вызывающего лихорадку денге, причем установлено, что данный белок конкурирует с вирусом, связываясь с потенциальным рецептором вируса [20].

Целый ряд исследований посвящен противогриппозной активности лактоферрина. Изучение активности долей лактоферрина показало, что ингибирование вируса обеспечивается только С-глобулой белка, обеспечивающей инактивацию основных подтипов вируса, включая H1N1 и H3N2 подтипы. С-доля лактоферрина прочно связывается с HA(2)-областью вирусного гемагглютиниона, что приводит к ингибированию гемагглютинации вируса и инфицированию. На сегодняшний день не только установлена противогриппозная активность лактоферрина на стадии иммунного ответа, но также рассматривается возможность его использования для терапии данного заболевания [21].

Лактоферрин способен предотвратить связывание вируса гриппа с клетками-мишенями, кроме того, он принимает активное участие в создании адекватного иммунного ответа. Некоторые исследователи рекомендуют его в качестве перспективного адъюванта для создания вакцин против гриппа [4].

События последнего года, связанные с появлением новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, привели к поиску потенциальных агентов, способных участвовать в ее профилактике и/или лечении. Лактоферрин, как белок с доказанной иммуномодулирующей и противовирусной активностью, стал одним из объектов такого исследования. С начала пандемии в марте 2020 года многие ученые исследовали способность лактоферрина противостоять коронавирусу.

Так, доказано, что лактоферрин обладает противовирусной активностью в отношении близкого к SARS-CoV-2, уже известного вируса SARS-CoV. Кроме того, лактоферрин обладает уникальными иммуномодулирующими и противовоспалительными эффектами, которые могут иметь особое значение для патофизиологии тяжелых случаев COVID-19. Это дает надежду,

что лактоферрин может быть потенциальным агентом, способствующим снижению активности вируса, вызывающего столь грозное и зачастую смертельное заболевание [22].

Группой исследователей в процессе эксперимента *in vivo* установлено, что на клеточной линии эпителиальных клеток кишечника человека Caco-2 лактоферрин способен противостоять инфекции SARS-CoV-2: он значительно снижал экспрессию генов противовирусного иммунного ответа FNA1, IFNB1, TLR3, TLR7, IRF3, IRF7 и MAVS, кроме того, он частично подавлял вирус SARS-CoV-2 и его репликацию. Таким образом, лактоферрин является иммуномодулятором при формировании иммунного эффекта и обладает определенным эффектом против вируса COVID-19 [23].

Доказано, что лактоферрин подавляет рост многих патогенов с помощью таких механизмов, как разрушение клеточных мембран, ингибирование адгезии микробов к клеткам-хозяевам и предотвращение образования биопленок [24].

Одним из возможных механизмов, обеспечивающих антимикробный эффект лактоферрина, является его способность связывать ионы железа, тем самым ограничивая количество свободного железа, необходимого бактериям для нормальной жизнедеятельности. Таким образом, физико-химические свойства и природное сродство к ионам железа у лактоферрина обеспечивает последнему конкурентное преимущество в данной борьбе. Данное свойство лактоферрина также может способствовать при лечении COVID-19, так как его способность связывать ионы железа способствует снижению риска таких явлений, как тромбоцитопения и гиперкоагуляция, зачастую приводящих к смерти пациента с коронавирусной инфекцией [6].

Лактоферрин регулирует всасываемость железа в кишечнике, а также способен прямо или опосредованно хелатировать железо [25].

Лактоферрин, как известно, активно продуцируется не только молочными железами, он, например, является важнейшим компонентом секрета влагалища. Помимо проявления противомикробных, противогрибковых и противовирусных свойств, лактоферрин выступает также в качестве модулятора воспаления и биомаркера. Так, установлено, что его содержание в секрете влагалища значительно увеличивается в присутствии такой патогенной флоры, как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Trichomonas vaginalis*, запустив иммунный ответ организма [26].

Противогрибковое действие лактоферрина подтверждено в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* и *Aspergillus*. Кроме того, установлено, что при совместном использовании лактоферрина с основными противогрибковыми препаратами (флуконазол, клотримазол, кетоконазол, амфотерицин и другие) наблюдался синергизм их действия [27, 28].

Лактоферрин обладает также ярко выраженной противовоспалительной активностью – он обладает активностью против интерлейкинов-6 (IL-6). Противо-

воспалительные свойства связаны с также со способностью данного белка связывать ионы железа – он снижает внутри клеток организма содержание избыточного содержания железа, повышенное содержание которого может привести к чрезмерной восприимчивости к различным инфекциям. Доказано, что в организме беременных женщин, страдающих анемией воспаления – одним из наиболее часто встречающихся гематологических неспецифических расстройств – после перорального и интравагинального применения лактоферрина снижается уровень интерлейкина-6, улучшаются гематологические параметры, что способствует предотвращению преждевременных родов и риска возникновения восходящего воспаления [29].

Лактоферрин играет ведущую роль в формировании иммунитета у новорожденных, что обеспечивает их защиту от большинства инфекций, способствует созреванию врожденного и формированию прижизненного иммунитета младенца. Кроме того, доказана позитивная роль лактоферрина в профилактике сепсиса и некротического колита у новорожденных при использовании его в качестве добавки к питанию [30, 31].

В последние годы все больше исследователей обращают внимание на возможность использования лактоферрина в качестве биомаркера [26]. Показано, что пониженный уровень его в слюне может быть вероятным биомаркером накопления бета-амилоида в мозге при болезни Альцгеймера [32].

Исследования ранней диагностики когнитивных расстройств, проведенные на группах пациентов с болезнью Альцгеймера и легкими когнитивными расстройствами, показали статистически достоверные результаты по сравнению с группой здоровых людей. Использование лактоферрина слюны в качестве биомаркера позволяет отличить больных людей с точностью, превышающей известные биомаркеры спинномозговой жидкости, что позволяет рекомендовать его в этом качестве при обследовании населения на предмет выявления лиц с очень ранними стадиями болезни Альцгеймера [33].

Отдельным вопросом для изучения стала противоопухолевая активность лактоферрина. До конца механизм противоопухолевого действия лактоферрина не изучен, однако имеются сведения о иммуномодулирующем начале, активации собственных клеток-киллеров, а также о способности лактоферрина вызывать апоптоз и ингибировать пролиферацию опухолевых клеток [34].

Так, доказано, что лактоферрин ингибирует увеличение твердых опухолей и снижает развитие метастазов у экспериментальных животных [35]. Кроме того, установлено, что помимо прямого противоопухолевого действия, лактоферрин способен снижать иммуносупрессорную активность противоопухолевых препаратов [36].

При местном применении лактоферрина в виде геля происходит восстановление костной ткани подопытных животных, регенерация костей протекает бо-

лее быстро. Данный факт может быть использован в перспективе при разработке лекарственных препаратов для восстановления костной ткани [37].

Многолетние исследования физико-химических и биологических свойств лактоферрина позволили установить, что данный белок является идеальным наноносителем для некоторых гидрофобных терапевтических средств в связи с наличием активного целевого потенциала и сверхэкспрессии его рецептора на поверхности многих клеток. Основное преимущество лактоферрина как потенциального носителя лекарственных веществ заключается в том, что он является эндогенным белком, поэтому риск появления аллергических реакций на него минимален [38].

Было показано, что он является потенциальным кандидатом для обеспечения специфической доставки лекарств при лечении опухолей головного мозга благодаря способности преодолевать гематоэнцефалический барьер. Таким образом, лактоферрин весьма перспективен для применения в терапии рака методами наномедицины [39].

Так, разработаны мезопористые наночастицы на основе диоксида кремния и лактоферрина для адресной доставки противоопухолевых лекарственных средств пеметрекседа и эллаговой кислоты при лечении рака молочной железы. Использование лактоферрина в нанокапсулах целесообразно, так как он запускает сигнальные пути и, следовательно, опосредованно участвует в преодолении лекарственной устойчивости опухолевых клеток и снижении системного токсического действия цитостатиков [36, 40].

Помимо применения в онкологической нанотерапии, лактоферрин активно исследуется и применяется в качестве носителя для доставки лекарственных веществ для лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера, а также противовирусных препаратов, иммуномодуляторов и для решения задач костной инженерии [38].

Ведутся разработки в области использования комплексов лактоферрина с биополимерами, которые возможно использовать в качестве носителей лекарственных средств для приема *per os* в качестве нутрицевтиков и лекарственных препаратов. Кроме того, лактоферрин можно использовать в качестве действующего и вспомогательного вещества, обеспечивающего биодоступность основного действующего вещества, а также стабильность при получении эмульсий, наночастиц или микрогелей. Для изготовления микрочастиц лактоферрина методом эмульгирования использовали хитозан и натрия альгинат, такой подход позволил добиться пролонгированного высвобождения активного компонента в течение 24 часов [18].

Применение лактоферрина в ветеринарии

Говоря о перспективах использования лактоферрина нельзя не упомянуть ветеринарную промышленность. С одной стороны, лактоферрин можно рассматривать как продукт, получаемый в агропро-

мышленном секторе, и используемый в медицинских целях, и как биологически активную добавку к пище для человека. С другой стороны, лактоферрин может и должен использоваться в ветеринарии как лекарственный препарат и нутрицевтик.

Проведено исследование возможности использования бычьего лактоферрина как потенциального лекарственного средства при борьбе с широко распространенным вирусом диареи крупного рогатого скота (семейство *Flaviviridae*), при этом лактоферрин проявлял выраженные противовирусные свойства как в начале заболевания, так и в разгар его. Кроме того, при сочетанном применении лактоферрина с другими биологически активными веществами (в частности, с низином) наблюдался выраженный синергический эффект [18].

С точки зрения физиологии образования молока у человека и крупного рогатого скота принципиальных взаимоисключающих различий нет, поэтому специфика и возможность применения лактоферрина для кормления телят с целью формирования и повышения их иммунитета, а также устойчивости к различным патогенным организмам, является актуальной и весьма понятной задачей. Именно поэтому в последние годы ведется активная работа по использованию лактоферрина в составах для кормления сельскохозяйственных животных. Особенно важным, является использование лактоферрина в питании молодняка сельскохозяйственной птицы и животных. Наряду с медицинским, педиатрическим применением этого белка целесообразно и научно обосновано использование лактоферрина в сельском хозяйстве в составе заменителей цельного молока – основного продукта, применяемого для кормления молодняка [41].

Таким образом, лактоферрин участвует во многих иммунологических процессах, задействован в механизмах как развития нервной системы, так и нейопатии, а также оказывает влияние на обмен веществ. В связи с этим весьма перспективно применение лактоферрина в качестве нутрицевтика в пищевой промышленности [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа имеющихся сведений о широком спектре биологической активности лактоферрина, включающей антимикробную, противогрибковую, противовирусную, противоопухолевую активности.

Несомненным преимуществом лактоферрина является его особенность не разрушаться при попадании в желудочно-кишечный тракт (в отличие от большинства соединений белковой природы), что позволяет использовать его для включения в лекарственные препараты для перорального применения, а также в биологически активные добавки к пище. Благодаря этому свойству и доказанному положительному влиянию на формирование иммунитета в первые дни и недели жизни организма, лактоферрин в настоящее время весьма перспективен для применения

как в медицинской, так и ветеринарной практике как компонент питания для новорожденных детей и молодняка животных и птицы.

Кроме того, способность лактоферрина проникать через гематоэнцефалический барьер, а также высокая устойчивость его в желудочно-кишечном тракте делает его перспективным агентом в качестве носителя других лекарственных средств. Также перспективным является дальнейшее исследование возможности использования лактоферрина в качестве биомаркера различных заболеваний.

Таким образом, перспективным является разработка составов с лактоферрином, направленных на иммунокоррекцию, повышение жизненного тонуса, в том числе в виде биологически активных добавок к пище как для человека, так и для животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудок А. А., Дейкин А. В. Лактоферрин – перспективы использования в пищевой, фармацевтической и сельскохозяйственной промышленности. *Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства*. 2016;1(9):421–424.
2. Никишина И. Н., Симоненко С. В. Полифункциональная наночастица лактоферрин. *Пищевая промышленность*. 2010;2: 10–11.
3. Arcella A., Oliva M. A., Staffieri S., Alberti S., Grillea G., Madonna M., Bartolo M., Pavone L., Giangaspero F., Cantore G., Frati A. In vitro and in vivo effect of human lactoferrin on glioblastoma growth. *J. Neurosurg*. 2015;123:1026–1035. DOI: 10.3171/2014.12.jns14512.
4. Зорина В. Н. Структура и ингибирующая активность лактоферрина по отношению к вирусу гриппа. *Инфекция и иммунитет*. 2020;1:49–54. DOI: 10.15789/2220-7619-POL-1156.
5. Тиллиб С. В., Привезенцева М. Э., Иванова Т. И., Васильев Л. А., Гурский Я. Г., Гольдман И. Л., Садчикова Е. Р., Георгиев Г. П. Способ разделения лактоферринов человека и козы с помощью дифференциальной иммуноаффинной хроматографии с использованием однодоменных мини-антител. Патент РФ на изобретение № 2553515. 20.06.2015. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2553515C1/ru>. Ссылка активна на 19.09.2021.
6. Kell D. B., Heyden E. L., Pretorius E. The biology of lactoferrin, an iron-binding protein that can help defend against viruses and bacteria. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1221. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01221.
7. Wang B., Timilsena Y. P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019;59(4):580–596. DOI:10.1080/10408398.2017.1381583
8. Mayayo C., Montserrat M., Ramos S. J., Martínez-Lorenzo M. J., Calvo M., Sánchez L., Pérez M. D. Kinetic parameters for high-pressure-induced denaturation of lactoferrin in human milk. *International Dairy Journal*. 2014;39(2):246–252. DOI: 10.1016/j.idairyj.2014.07.001.
9. Wakabayashi H., Yamauchi K., Abe F. Quality control of commercial bovine lactoferrin. *Biometals*. 2018;31(3):313–319. DOI: 10.1007/s10534-018-0098-2.
10. Гольдман И. Л., Майзель С. Г., Садчикова Е. Р., Шехватова Г. В., Пехотин И. Ю., Зокин А. А., Зобнин Д. Б., Маркин Э. В., Панферов А. В. Способ выделения и очистки лактоферрина из молочного сырья. Патент РФ на изобретение № 2634859. 07.11.2017. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2634859C1/ru>. Ссылка активна на 19.09.2021.
11. Gudok A. A., Deykin A. V. Lactoferrin – use prospects and analysis of actual results. *Russian Scientist*. 2017;1(1):3–12.
12. Wang Q., Chen G. Q., Kentish S. E. Isolation of lactoferrin and immunoglobulins from dairy whey by an electrodialysis with filtration membrane process. *Separation and Purification Technology*. 2020;233:115987. DOI: 10.1016/j.seppur.2019.115987.

13. Xiong L., Boeren S., Vervoort J., Hettinga K. Effect of milk serum proteins on aggregation, bacteriostatic activity and digestion of lactoferrin after heat treatment. *Food Chemistry*. 2021;337: 127973. DOI:10.1016/j.foodchem.2020.127973.
14. Трубицина Т.П., Колоскова Е.М., Езерский В.А., Максименко С.В., Белова Н.В., Куткин И.В., Рябых В.П. Проблемы и перспективы использования рекомбинантного лактоферрина человека и его производных. *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2018;4:5–26.
15. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Вальшева И.В. Роль лактоферрина в противоинойфекционной защите. *Успехи современной биологии*. 2011;131(2):135–144.
16. Chen P. W., Jheng T. T., Shyu C. L., Mao F. C. Antimicrobial potential for the combination of bovine lactoferrin or its hydrolysate with lactoferrin-resistant probiotics against foodborne pathogens. *J Dairy Sci*. 2013;96(3):1438–1446. DOI: 10.3168/jds.2012-6112.
17. Зорина В.Н., Воробьева О.Н., Зорин Н.А. Активность лактоферрина различного происхождения в отношении грамположительных кокков и *Candida albicans*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018;2:54–58. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-2-54-58.
18. Małaczewska J., Kaczorek-Lukowska E., Wójcik R., Siwicki A. Antiviral effects of nisin, lysozyme, lactoferrin and their mixtures against bovine viral diarrhoea virus. *BMC veterinary research*. 2019;15(1):1–12. DOI: 10.1186/s12917-019-2067-6.
19. Carvalho C. A. M., Casseb S. M. M., Gonçalves R. B. J., Silva E. V., Gomes A. M., Vasconcelos P. F. Bovine lactoferrin activity against Chikungunya and Zika viruses. *Gen. Virol.* 2017;98(7):1749–1754. DOI: 10.1099/jgv.0.000849.
20. Chen J. M., Fan Y. C., Lin J. W., Chen Y. Y., Hsu W. L., Chiou S. S. Bovine lactoferrin inhibits dengue virus infectivity by interacting with heparan sulfate, low-density lipoprotein receptor, and DC-SIGN. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(9):E1957. DOI: 10.3390/ijms18091957.
21. Ammendolia M. G., Agamennone M., Pietrantonio A., Lannutti F., Siciliano R. A., De Giulio B., Amici C., Superti F. Bovine lactoferrin-derived peptides as novel broad-spectrum inhibitors of influenza virus. *Pathog. Glob. Health*. 2012;106(1):12–19. DOI: 10.1179/2047773212Y.0000000004.
22. Chang R., Ng T. B., Sun W. Z. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(3):106118. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106118.
23. Salaris C., Scarpa M., Elli M., Bertolini A., Guglielmetti S., Pregliasco F., Blandizzi C., Brun P., Castagliuolo I. Protective effects of lactoferrin against SARS-CoV-2 infection in vitro. *Nutrients*. 2021;13(2):328. DOI: 10.3390/nu13020328.
24. Peroni D. G., Fanos V. Lactoferrin is an important factor when breastfeeding and COVID-19 are considered. *Acta Paediatrica*. 2020;109(10):2139–2140. DOI: 10.1111/apa.15417.
25. Hao L., Shan Q., Wei J., Ma F., Sun P. Lactoferrin: major physiological functions and applications. *Current Protein and Peptide Science*. 2019;29(2):139–144. DOI: 10.2174/1389203719666180514150921.
26. Valenti P., Rosa L., Capobianco D., Lepanto M. S., Schiavi E., Cutone A., Paesano R., Mastromarino P. Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. *Frontiers in immunology*. 2018;9:376. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00376.
27. Fernandes K. E., Carter D. A. The antifungal activity of lactoferrin and its derived peptides: mechanisms of action and synergy with drugs against fungal pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:2. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00002.
28. Fernandes K. E., Weeks K., Carter D. A. Lactoferrin is broadly active against yeasts and highly synergistic with amphotericin B. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(5):e02284–19. DOI: 10.1128/aac.02284-19.
29. Rosa L., Cutone A., Lepanto M. S., Paesano R., Valent P. Lactoferrin: a natural glycoprotein involved in iron and inflammatory homeostasis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(9): 1985. DOI: 10.3390/ijms18091985.
30. Telang S. Lactoferrin: a critical player in neonatal host defense. *Nutrients*. 2018;10(9):1228. DOI: 10.3390/nu10091228.
31. Manzoni P., Dall'Agnola A., Tomé D., Kaufman D. A., Tavella E., Pieretto M., Alessandro Messina A., De Luca D., Bellaiche M., Mosca A., Piloquet H., Simeoni U., Picaud J.-C., Del Vecchio, A. Role of lactoferrin in neonates and infants: an update. *American journal of perinatology*. 2018;35(6):561–565. DOI: 10.1089/bfm.2019.0033.
32. Olsen I., Singhrao S. K. Low levels of salivary lactoferrin may affect oral dysbiosis and contribute to Alzheimer's disease: A hypothesis. *Medical hypotheses*. 2021;146:110393. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110393.
33. Carro E., Bartolomé F., Bermejo-Pareja F., Villarejo-Galende A., Molina J. A., Ortiz P., Calero M., Rabano A., Cantero J. L., Orive G. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2017;8:131–138. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.04.002.
34. Chea C., Miyauchi M., Inubushi T., Ayuningtyas N. F., Subarnhesaj A., Nguyen P. T., Shrestha M., Haing S., Ohta K., Takata T. Molecular mechanism of inhibitory effects of bovine lactoferrin on the growth of oral squamous cell carcinoma. *PLoS one*. 2018;13(1):e0191683. DOI: 10.1371/journal.pone.0191683.
35. Arcella A., Oliva M. A., Staffieri S., Aalberti S., Grillea G., Madonna M., Bartolo M., Pavone L., Giangaspero F., Cantore G., Frati A. In vitro and in vivo effect of human lactoferrin on glioblastoma growth. *J. Neurosurg*. 2015;123:1026–1035. DOI: 10.3171/2014.12.jns14512.
36. Алешина Г.М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма. *Медицинский академический журнал*. 2019;19(1):35–44. DOI: 10.17816/MAJ19135-44.
37. Gao R., Watson M., Callon K. E., Tuari D., Dray M., Naot D., Amirapu S., Munro J. T., Cornish J., Musson, D. S. Local application of lactoferrin promotes bone regeneration in a rat critical-sized calvarial defect model as demonstrated by micro-CT and histological analysis. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2018;12(1):e620–e626. DOI: 10.1002/term.2348.
38. Elzoghby A. O., Abdelmoneem M. A., Hassanin I. A., Abd Elwakil M. M., Elnaggar M. A., Mokhtar S., Fang J. Y., Elkhodairy K. A. Lactoferrin, a multi-functional glycoprotein: active therapeutic, drug nanocarrier & targeting ligand. *Biomaterials*. 2020;263:120355. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120355.
39. Sabra S., Agwa M. M. Lactoferrin, a unique molecule with diverse therapeutic and nanotechnological applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;164:1046–1060. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.167.
40. Ali O. M., Bekhit A. A., Khattab S. N., Helmy M. W., Abdel-Ghany Y. S., Teleb M., Elzoghby A. O. Synthesis of lactoferrin mesoporous silica nanoparticles for pemetrexed/ellagic acid synergistic breast cancer therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020;188:110824. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110824.
41. Борисов Н. Заменители цельного молока для телят: использовать или нет? *Эффективное животноводство*. 2021;2(168):79–85.
42. Iglesias-Figuerola B. F., Espinoza-Sánchez E. A., Siqueiros-Cendón T. S., Rascón-Cruz Q. Lactoferrin as a nutraceutical protein from milk, an overview. *International dairy journal*. 2019;89:37–41. DOI: 10.1016/j.idairyj.2018.09.004.

REFERENCES

1. Gudok A. A., Deykin A. V. Lactoferrin – prospects for use in food, pharmaceutical and agricultural industries. *Sbornik nauchnykh trudov Vserossiyskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta ovtsevodstva i kozovodstva*. 2016;1(9):421–424. (In Russ.)
2. Nikishina I. N., Simonenko S. V. Polyfunctional nanoparticle lactoferrin. *Pishchевaya promyshlennost' = Food Industry*. 2010;2:10–11. (In Russ.)
3. Arcella A., Oliva M. A., Staffieri S., Alberti S., Grillea G., Madonna M., Bartolo M., Pavone L., Giangaspero F., Cantore G., Frati A. In vitro and in vivo effect of human lactoferrin on glioblastoma growth. *J. Neurosurg*. 2015;123:1026–1035. DOI: 10.3171/2014.12.jns14512.
4. Zorina V. N. Pattern of lactoferrin anti-influenza virus inhibitory activity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;1:49–54. (In Russ.) DOI: 10.15789/2220-7619-POL-1156.
5. Tillib S. V., Privezentseva M. E., Ivanova T. I., Vasil'ev L. A., Gurskiy Ya. G., Gol'dman I. L., Sadchikova E. R., Georgiev G. P. *Sposob razdeleniya laktoferriinov cheloveka i kozy s pomoshch'yu differentsial'noy immunoaffinnoy khromatografii s ispol'zovaniem odnodomennykh mini-antitel* [Method of separating lactoferrin of human and goat by means of differential immunoaffinity chromatography using single-domain mini-antibodies]. Patent RU № 2553515. 20.06.2015. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2553515C1/ru>. Accessed: 19.09.2021. (In Russ.)

6. Kell D. B., Heyden E. L., Pretorius E. The biology of lactoferrin, an iron-binding protein that can help defend against viruses and bacteria. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1221. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01221.
7. Wang B., Timilsena Y. P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019;59(4):580–596. DOI:10.1080/10408398.2017.1381583
8. Mayayo C., Montserrat M., Ramos S. J., Martínez-Lorenzo M. J., Calvo M., Sánchez L., Pérez M. D. Kinetic parameters for high-pressure-induced denaturation of lactoferrin in human milk. *International Dairy Journal*. 2014;39(2):246–252. DOI: 10.1016/j.idairyj.2014.07.001.
9. Wakabayashi H., Yamauchi K., Abe F. Quality control of commercial bovine lactoferrin. *Biomaterials*. 2018;31(3):313–319. DOI: 10.1007/s10534-018-0098-2.
10. Gol'dman I. L., Mayzel' S. G., Sadchikova E. R., Shekhvatova G. V., Pekhotin I. Yu., Zokin A. A., Zobnin D. B., Markin E. V., Panferov A. V., Sposob vydeleniya i ochistki laktoferrina iz molochnogo syr'ya [Method for lactoferrin isolation and purification from dairy raw materials]. Patent RUS № 2634859. 07.11.2017. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2634859C1/ru>. Accessed: 19.09.2021. (In Russ.)
11. Gudok A. A., Deykin A. V. Lactoferrin – use prospects and analysis of actual results. *Russian Scientist*. 2017;1(1):3–12.
12. Wang Q., Chen G. Q., Kentish S. E. Isolation of lactoferrin and immunoglobulins from dairy whey by an electrodialysis with filtration membrane process. *Separation and Purification Technology*. 2020;233:115987. DOI: 10.1016/j.seppur.2019.115987.
13. Xiong L., Boeren S., Vervoort J., Hettinga K. Effect of milk serum proteins on aggregation, bacteriostatic activity and digestion of lactoferrin after heat treatment. *Food Chemistry*. 2021;337:127973. DOI:10.1016/j.foodchem.2020.127973.
14. Trubitsina T. P., Koloskova E. M., Ezerskiy V. A., Maksimenko S. V., Belova N. V., Kut'in I. V., Ryabykh V. P. Problems and prospects of using recombinant human lactoferrin and its derivatives. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh = Problems of Productive Animal Biology*. 2018;4:5–26. (In Russ.)
15. Bukharin O. V., Valyshev A. V., Valysheva I. V. The role of lactoferrin in anti-infective protection. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*. 2011;131(2):135–144. (In Russ.)
16. Chen P. W., Jheng T. T., Shyu C. L., Mao F. C. Antimicrobial potential for the combination of bovine lactoferrin or its hydrolysate with lactoferrin-resistant probiotics against foodborne pathogens. *J Dairy Sci*. 2013;96(3):1438–1446. DOI: 10.3168/jds.2012-6112.
17. Zorina V. N., Vorobeva O. N., Zorin N. A. Antimicrobial activity of the human and bovine lactoferrin against gram-positive bacteria and *Candida albicans*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;2:54–58. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-2-54-58. (In Russ.)
18. Małaczewska J., Kaczorek-Łukowska E., Wójcik R., Siwicki A. Antiviral effects of nisin, lysozyme, lactoferrin and their mixtures against bovine viral diarrhoea virus. *BMC veterinary research*. 2019;15(1):1–12. DOI: 10.1186/s12917-019-2067-6.
19. Carvalho C. A. M., Cassebel S. M. M., Gonçalves R. B. J., Silva E. V., Gomes A. M., Vasconcelos P. F. Bovine lactoferrin activity against Chikungunya and Zika viruses. *Gen. Virol.* 2017;98(7):1749–1754. DOI: 10.1099/jgv.0.000849.
20. Chen J. M., Fan Y. C., Lin J. W., Chen Y. Y., Hsu W. L., Chiou S. S. Bovine lactoferrin inhibits dengue virus infectivity by interacting with heparan sulfate, low-density lipoprotein receptor, and DC-SIGN. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(9):E1957. DOI: 10.3390/ijms18091957.
21. Ammendolia M. G., Agamennone M., Pietrantoni A., Lannutti F., Siciliano R. A., De Giulio B., Amici C., Superti F. Bovine lactoferrin-derived peptides as novel broad-spectrum inhibitors of influenza virus. *Pathog. Glob. Health*. 2012;106(1):12–19. DOI: 10.1179/2047773212Y.0000000004.
22. Chang R., Ng T. B., Sun W. Z. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(3):106118. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106118.
23. Salaris C., Scarpa M., Elli M., Bertolini A., Guglielmetti S., Pregliasco F., Blandizzi C., Brun P., Castagliuolo I. Protective effects of lactoferrin against SARS-CoV-2 infection in vitro. *Nutrients*. 2021;13(2):328. DOI: 10.3390/nu13020328.
24. Peroni D. G., Fanos V. Lactoferrin is an important factor when breastfeeding and COVID-19 are considered. *Acta Paediatrica*. 2020;109(10):2139–2140. DOI: 10.1111/apa.15417.
25. Hao L., Shan Q., Wei J., Ma F., Sun P. Lactoferrin: major physiological functions and applications. *Current Protein and Peptide Science*. 2019;29(2):139–144. DOI: 10.2174/1389203719666180514150921.
26. Valenti P., Rosa L., Capobianco D., Lepanto M. S., Schiavi E., Cutone A., Paesano R., Mastromarino P. Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. *Frontiers in immunology*. 2018;9:376. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00376.
27. Fernandes K. E., Carter D. A. The antifungal activity of lactoferrin and its derived peptides: mechanisms of action and synergy with drugs against fungal pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:2. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00002.
28. Fernandes K. E., Weeks K., Carter D. A. Lactoferrin is broadly active against yeasts and highly synergistic with amphotericin B. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(5):e02284–19. DOI: 10.1128/aac.02284-19.
29. Rosa L., Cutone A., Lepanto M. S., Paesano R., Valent P. Lactoferrin: a natural glycoprotein involved in iron and inflammatory homeostasis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(9):1985. DOI: 10.3390/ijms18091985.
30. Telang S. Lactoferrin: a critical player in neonatal host defense. *Nutrients*. 2018;10(9):1228. DOI: 10.3390/nu10091228.
31. Manzoni P., Dall'Agnola A., Tomé D., Kaufman D. A., Tavella E., Pieretto M., Alessandro Messina A., De Luca D., Bellaiche M., Mosca A., Piloquet H., Simeoni U., Picaud J.-C., Del Vecchio, A. Role of lactoferrin in neonates and infants: an update. *American journal of perinatology*. 2018;35(6):561–565. DOI: 10.1089/bfm.2019.0033.
32. Olsen I., Singhrao S. K. Low levels of salivary lactoferrin may affect oral dysbiosis and contribute to Alzheimer's disease: A hypothesis. *Medical hypotheses*. 2021;146:110393. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110393.
33. Carro E., Bartolomé F., Bermejo-Pareja F., Villarejo-Galende A., Molina J. A., Ortiz P., Calero M., Rabano A., Cantero J. L., Orive G. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2017;8:131–138. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.04.002.
34. Chea C., Miyauchi M., Inubushi T., Ayuningtyas N. F., Subarnhesaj A., Nguyen P. T., Shrestha M., Haing S., Ohta K., Takata T. Molecular mechanism of inhibitory effects of bovine lactoferrin on the growth of oral squamous cell carcinoma. *PLoS one*. 2018;13(1):e0191683. DOI: 10.1371/journal.pone.0191683.
35. Arcella A., Oliva M. A., Staffieri S., Aalberti S., Grillea G., Madonna M., Bartolo M., Pavone L., Giangaspero F., Cantore G., Frati A. In vitro and in vivo effect of human lactoferrin on glioblastoma growth. *J. Neurosurg*. 2015;123:1026–1035. DOI: 10.3171/2014.12.jns14512.
36. Aleshina G. M. Lactoferrin – an endogenous regulator of the protective functions of the organism. *Meditinskiy Akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal*. 2019;19(1):35–44. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ19135-44.
37. Gao R., Watson M., Callon K. E., Tuari D., Dray M., Naot D., Amirapu S., Munro J. T., Cornish J., Musson, D. S. Local application of lactoferrin promotes bone regeneration in a rat critical-sized calvarial defect model as demonstrated by micro-CT and histological analysis. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2018;12(1):e620–e626. DOI: 10.1002/term.2348.
38. Elzoghby A. O., Abdelmoneem M. A., Hassanin I. A., Abd Elwakil M. M., Elnaggar M. A., Mokhtar S., Fang J. Y., Elkhodairy K. A. Lactoferrin, a multi-functional glycoprotein: active therapeutic, drug nanocarrier & targeting ligand. *Biomaterials*. 2020;263:120355. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120355.
39. Sabra S., Agwa M. M. Lactoferrin, a unique molecule with diverse therapeutic and nanotechnological applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;164:1046–1060. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.167.
40. Ali O. M., Bekhit A. A., Khattab S. N., Helmy M. W., Abdel-Ghany Y. S., Teleb M., Elzoghby A. O. Synthesis of lactoferrin mesoporous silica nanoparticles for pemetrexed/ellagic acid synergistic breast cancer therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020;188:110824. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110824.
41. Borisov N. Whole milk substitutes for calves: use them or not? *Effektivnoe zhivotnovodstvo*. 2021;2(168):79–85. (In Russ.)
42. Iglesias-Figueroa B. F., Espinoza-Sánchez E. A., Siqueiros-Cendón T. S., Rascón-Cruz Q. Lactoferrin as a nutraceutical protein from milk, an overview. *International dairy journal*. 2019;89:37–41. DOI: 10.1016/j.idairyj.2018.09.004.