

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Широкова А.В., Туркина А.Ю., Парамонов Ю.О.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО ЛАКТОФЕРРИНА
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Кафедра терапевтической стоматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва

*В настоящее время разрабатываются новые методы и подходы к лечению стоматологических заболеваний. Все чаще стали использовать собственные белки организма, в том числе белок экзокринных желез лактоферрин, полученный биотехнологическим путем. Лактоферрин является одним из компонентов врожденной иммунной системы организма и представляет собой multifunctional гликопротеин из семейства трансферринов. Лактоферрин способен связывать железо, лишая микрофлору необходимого микроэлемента. Доказана его эффективность в отношении *Str. mutans*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis*, *P. Intermedia*, *Candida albicans*. Лактоферрин проявляет активность против цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса иммунодефицита человека, вирусов гепатита С и В. Лактоферрин также обладает иммуномодулирующими свойствами. В стоматологии рекомбинантный лактоферрин с успехом применяется в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, а также для профилактики кариеса зубов.*

Ключевые слова: лактоферрин; кариес; пародонтит; кандидоз; ксеростомия; обзор.

Для цитирования: Широкова А.В., Туркина А.Ю., Парамонов Ю.О. Перспективы использования синтетического лактоферрина для профилактики и лечения стоматологических заболеваний. *Российский стоматологический журнал*. 2019; 23(2): 84-90. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-2-84-90>

Shirokova A.V., Turkina A.Yu., Paramonov Yu.O.¹

SYNTHETIC LACTOFERRIN IN DENTAL DISEASES PREVENTION AND TREATMENT: CURRENT TRENDS AND PERSPECTIVES

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow

*The current trend in dental science is to develop novel approaches to the treatment of dental diseases. More often the body's own proteins are being used, as well as lactoferrin that is the component of exocrine glands secretions. At present lactoferrin can be obtained biotechnologically. Lactoferrin is one of the innate immune system components and is a multifunctional glycoprotein from the transferrin family. This protein is capable of iron binding and thus deprives the microbiota of essential microelement. It's efficacy against *Str. mutans*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis*, *P. Intermedia*, *Candida albicans* was demonstrated. Lactoferrin is active against cytomegalovirus, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus, hepatitis B and C virus. Immunomodulatory possibilities of lactoferrin have been shown. In dentistry recombinant lactoferrin is successfully applied in treatment of periodontal diseases, oral mucosa lesions of bacterial, viral and fungal etiology and also in dental caries prevention.*

Keywords: lactoferrin; dental caries; periodontal disease; candidiasis; xerostomia; review.

For citation: Shirokova A.V., Turkina A.Yu., Paramonov Yu.O. Synthetic lactoferrin in dental diseases prevention and treatment: current trends and perspectives, *Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal*. 2019; 23(2): 84-90. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-2-84-90>

For correspondence: Paramonov Yuriy Olegovich, assistant of department clinical dentistry of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, E-mail: paramonovy@mail.ru

Information about authors:

Широкова А.В., <https://orcid.org/0000-0001-7462-0032>

Туркина А.Ю., <https://orcid.org/0000-0003-2852-0051>

Парамонов Ю.О., <http://orcid.org/0000-0003-1505-4901>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 12.01.2019

Accepted 16.02.2019

Для корреспонденции: Парамонов Юрий Олегович: ассистент кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии, доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), E-mail: paramonovy@mail.ru

В связи с бактериальной этиологией основных стоматологических заболеваний в стоматологии давно и широко используются различные антибактериальные препараты. Появление антибиотико-резистентной микрофлоры и целый ряд побочных эффектов, связанных с длительным применением синтетических антисептиков, делает актуальным поиск новых, более эффективных и безопасных препаратов. В настоящее время для лечения стоматологических заболеваний, связанных с изменениями микрофлоры полости рта, а также снижения резистентности организма к патогенным микроорганизмам все чаще стали применять собственные белки организма в комплексе с синтетическими антибактериальными средствами. Одним из перспективных направлений является использование в лечебных целях белка экзокринных желез лактоферрина, эффективность которого подтверждена целым рядом исследований.

Лактоферрин (Lf) – это многофункциональный гликопротеин из семейства трансферринов, способный связывать железо [1]. Он является компонентом секрета экзокринных желез, таких как слюна, слезная жидкость, молоко и молозиво [2], а также присутствует во вторичных гранулах нейтрофилов, из которых он выделяется при инфицировании тканей и воспалительных процессах [3].

Согласно данным рентгеноструктурного анализа, белок состоит из 691 аминокислотного остатка, которые образуют два гомологичных глобулярных домена, называемые N- и C-долями, концы которых соединены альфа-спиралью. Железо связывается очень прочно, но обратимо. Лактоферрин способен удерживать железо вплоть до pH 3, в то время как другие белки – трансферрины – высвобождают железо при pH 5,5 [3, 4].

Лактоферрин обладает противомикробным, противовирусным, противогрибковым действием, проявляет антиоксидантную и иммуномодулирующую активность, является одним из компонентов врожденной иммунной системы организма [5].

Антибактериальная активность лактоферрина обусловлена его способностью связывать железо и тем самым лишая микрофлору микроэлемента, необходимого для роста и жизнедеятельности [6]. Однако лактоферрин может проявлять и железонезависимую противомикробную активность [3]. Так, положительно заряженные остатки лизина и аргинина в составе лактоферрицина, пептида, находящегося на N-конце молекулы белка, связываются с липидом А липополисахарида (ЛПС), по-другому называемому эндотоксином, или тейхоевыми кислотами (в случае грамположительных микроорганизмов) бактериальных мембран. Это приводит к образованию пор в мембране, повышению проницаемости и последующему ее разрушению [7].

Лактоферрин является важным компонентом слюны и фактором защиты от бактериальных повреждений [3], в том числе против *Streptococcus mutans* [8] и других пародонтопатогенных бактерий, таких как *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *P. Intermedia* [5].

Кроме того, лактоферрин играет роль в защите полости рта от грибковых инфекций, в частности, вызванных *Candida albicans* [9]. В 2000 г.

Н. Wakabayashi и соавт. сообщили, что лактоферрин ингибирует рост *in vivo* *Trichophyton mentagrophytes* и *Trichophyton rubrum* – двух основных этиологических агентов дерматофитоза [10].

Лактоферрин обладает противовирусной активностью против широкого спектра вирусов с РНК и ДНК-геномами. Его действие заключается в способности связываться с гликозаминогликанами клеточной мембраны, препятствуя тем самым связыванию с ними вирусных частиц и дальнейшему проникновению вируса в клетку [11]. В настоящее время доказана активность лактоферрина в отношении цитомегаловируса (CMV) [12], вируса простого герпеса (HSV) [3, 13], вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [14], вирусов гепатита С (HCV) и гепатита В (HBV) [15].

Лактоферрин также обладает иммуномодулирующими свойствами, играя важную роль в защите организма от инфекций и гиперергической воспалительной реакции [16], которую он способен как усиливать, так и подавлять, обладая про- и противовоспалительными свойствами [17].

Ряд исследований свидетельствуют о том, что лактоферрин активизирует макрофаги и индуцирует повышение экспрессии провоспалительных цитокинов: интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли (TNF) и оксида азота II [18]. В то же время в присутствии лактоферрина изменяется секреция провоспалительного интерферона и снижается продукция IL-5 и IL-17. Таким образом, лактоферрин оказывает противовоспалительное действие [19]. Другое исследование показывает, что присутствие лактоферрина значительно снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1, IL-8 и TNF в десневой жидкости, и, соответственно, уменьшает отек и воспаление [20].

Человеческий лактоферрин является ценным белком для фармацевтической продукции, и поэтому спрос на него постоянно увеличивается. В настоящее время могут быть получены высокоочищенный бычий (bLf), человеческий (hLf) [21], а также козий лактоферрин (gLf) [22]. Было предпринято множество попыток получения рекомбинантного человеческого лактоферрина (rhLf) с использованием прокариотических и эукариотических систем экспрессии [23, 24]. Однако такие трудности, как низкий уровень экспрессии белка, отсутствие точных посттрансляционных модификаций, а также сложные процедуры очистки, сделали современные методики непригодными для крупномасштабного производства [25].

В настоящее время для промышленного синтеза лактоферрина используется биореактор молочной железы крупного рогатого скота. Для этого созданы с помощью маркерных генов трансгенные клонированные коровы с hLf-искусственной бактериальной хромосомой (BAC) [25, 26]. Однако уровень экспрессии hLf составлял 3 г/л, что не сильно превышало результаты предыдущих исследований [27]. Это связано с тем, что присутствие чужеродных маркерных генов мешает экспрессии соседних эндогенных генов [28], в связи с чем была использована безмаркерная технология. Результаты показали, что безмаркерные клонированные коровы с hLf BAC продуцируют rhLf в концентрациях 4,5–13,6 г/л [26].

Другие исследования продемонстрировали эффективность производства rhLf из трансгенного козьего молока путем слияния минигена hLf с регуляторными элементами гена b-казеина [29].

В Российской Федерации разработан инновационный продукт Неолактоферрин, представляющий собой комбинацию рекомбинантного человеческого лактоферрина, полученный биотехнологическими методами, и лактоферрина козы, присутствующий в молоке трансгенных коз. Препарат обладает иммунотропной активностью и является стимулятором врожденного и приобретенного иммунитета [30].

Лактоферрин является многофункциональным гликопротеином и находит применение во многих областях медицины. Так, в гастроэнтерологии Lf может быть использован при лечении воспалительных процессов ЖКТ, особенно связанных с активностью *H. pylori* [31]. Также многие исследования доказывают эффективность лактоферрина при лечении туберкулеза, вызванного *Mycobacterium tuberculosis*. Механизм, вероятнее всего, связан с иммуномодулирующим свойством лактоферрина [32, 33]. Перспективным является использование Lf в онкологии. Есть данные, подтверждающие терапевтическую активность лактоферрина *in vivo* против раковых клеток [34–36]. Подкожное введение лактоферрина продемонстрировало ингибирующее действие как на индуцированный опухолью ангиогенез, так и на рост опухоли у мышей [35]. Кроме того, пероральное введение бычьего лактоферрина крысам, которым ранее вводили азоксиметан для стимулирования канцерогенеза толстой кишки, приводило к снижению частоты аденокарциномы толстой кишки на 83% [36].

В стоматологии исследования Н. Wakabayashi доказали ингибирующее действие лактоферрина на рост и образование биопленок двух пародонтопатогенных бактерий, *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia*, которые находятся в виде биопленок в субгингивальной бляшке [37]. Пероральное введение лактоферрина мышам с ослабленным иммунитетом привело к значительному уменьшению числа *Candida albicans* [9, 38]. Также было выявлено действие лактоферрина против *Streptococcus mutans*, который является основным возбудителем кариеса [39, 40]. Эти результаты демонстрируют, что лактоферрин обладает широким спектром действия и может быть использован для профилактики и лечения заболеваний полости рта.

Возможная активность лактоферрина в отношении кариесогенных микроорганизмов послужила поводом для введения этого компонента в состав средств для гигиены полости рта [41]. В исследовании, проведенном S.L. Piheiro и соавт. [42], сравнивалась эффективность комплекса казеин-фосфолипид-аморфного фосфата кальция и комбинации из лизоцима, лактоферрина и лактопероксидазы против *S. mutans*. Результаты показали, что второй комплекс более эффективен.

Лактоферрин может быть использован не только в качестве местного антибактериального средства, но и для профилактики бактериемии при стоматологических вмешательствах. Было показано, что плохая гиги-

ена полости рта, профессиональное удаление зубных отложений, зондирование пародонтальных карманов и удаление зубов являются наиболее распространенными путями проникновения патогенных микроорганизмов в кровь, что повышает риск возникновения системных заболеваний. Так, S.K. Velasamy и соавт. [39, 40] доказали целесообразность использования лактоферрина при бактериемии. Исследование проводилось на нескольких экспериментальных группах мышей. *S. mutans*, возбудитель кариеса, был выделен из крови пациентов с бактериемией, инфекционным эндокардитом и сепсисом после удаления зуба. Результаты показали, что у мышей, получавших внутривенно человеческий лактоферрин, наблюдались более низкие уровни КОЕ *S. mutans* в крови по сравнению с группой мышей, не получавших лечение.

Многочисленные исследования демонстрируют защитный потенциал лактоферрина против кандидозной инфекции. *Candida albicans* является наиболее распространенным грибковым патогеном, формирующим биопленку и ответственным за развитие нескольких типов оральных и системных инфекций, включая кандидоз ротоглотки и системные кандидозные инфекции [43]. Впервые фунгицидное действие лактоферрина в отношении *C. albicans* было доказано в исследовании С.Н. Kirkpatrick и соавт. [44]. Впоследствии этот эффект был подтвержден целым рядом лабораторных и клинических исследований [9, 38, 45]. N. Takakura и соавт. [38] оценили эффективность бычьего лактоферрина в отношении *C. albicans*. Бычий лактоферрин в концентрации 0,3% добавляли в питьевую воду и давали экспериментальной группе мышей с ослабленным иммунитетом за один день до заражения и на протяжении всего исследования. Для определения степени тяжести инфекции использовали КОЕ, оценку поражений в полости рта и микроскопические наблюдения. Результаты показали, что введенный бычий лактоферрин может быть использован для предотвращения инфекции *C. albicans*. Предполагаемый механизм фунгицидного действия связан с нарушением целостности клеточной стенки: возникновением поверхностных пузырей, выпуклостей, что, в конечном итоге, приводит к гибели клетки [43]. Аналогичное исследование было проведено К. Velliyagounder и соавт. [9], но с использованием человеческого лактоферрина. Результат исследования также продемонстрировал высокую эффективность исследуемого препарата. Оба этих лактоферрина имеют сходство нуклеотидов более, чем на 77%, и оба белка эффективно снижают кандидоз полости рта [44].

Результаты клинического исследования, проведенного в 2002 г. М.Е. Kuipers и соавт. подтвердили эффективность таблеток для рассасывания с лактоферрином при лечении кандидоза ротоглотки [46]. J.R. Masci и соавт. [47] показали, что включение лактоферрина и лизоцима в состав ополаскивателя для полости рта эффективно при лечении кандидоза, устойчивого к антигрибковым препаратам, у пациентов с ВИЧ.

В настоящее время используются комбинации лактоферрина и противогрибковых препаратов для лечения заболеваний, вызванных штаммами с лекарственной устойчивостью [9].

Исследования, проведенные V. Kirstila [48] и J.A. Gil-Montoya и соавт. [49], доказали клиническую эффективность применения средств для гигиены полости рта, содержащих лактоферрин, у пациентов с ксеростомией. В исследованиях V. Kirstila и соавт. [48] и J.A. Gil-Montoya и соавт. [49] 20 пациентов использовали зубную пасту, содержащую лактопероксидазную систему (биотен), в сочетании с ополаскивателем (биотен), содержащим лизоцим и лактоферрин, в течение 4 нед. Образцы слюны собирали в начале эксперимента и после 4 нед использования продуктов. Результаты показали, что ежедневное использование зубной пасты и ополаскивателя для полости рта в течение исследуемого срока ослабило симптомы сухости полости рта у 16 пациентов из 20.

Также большое внимание уделяется возможности использования лактоферрина в комплексном лечении заболеваний пародонта. Целый ряд исследований посвящен эффективности лактоферрина в отношении *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia*, которые являются этиологическими агентами хронического пародонтита у взрослых [50] и присутствуют в субгингивальной биопленке [51, 52].

K.R. Alugupali и соавт. [53] показали, что человеческий и бычий лактоферрины ингибируют адгезию *P. intermedia* к эпителиальным клеткам. Однако в исследовании O. Aguilera и соавт. [54] установлено, что человеческий лактоферрин проявляет ингибирующую активность в отношении *P. gingivalis*, но не *P. intermedia*. Другое клиническое исследование, проведенное I. Kondo и соавт. [55], показало, что пероральный прием бычьего лактоферрина пациентами с хроническим пародонтитом, уменьшало количество *P. gingivalis* и *P. intermedia* в субгингивальной бляшке.

Аналогичное исследование N. Wakabayashi и соавт. [5] позволило оценить *in vitro* эффективность человеческого лактоферрина, железонасыщенного и железоненасыщенного бычьего лактоферрина и нативного бычьего лактоферрина против образования биопленки *P. gingivalis* и *P. intermedia*. Результаты показали, что лактоферрин-связанные агенты ингибировали образование биопленки *P. gingivalis* в зависимости от дозы; таким образом, эти агенты были эффективны даже при низкой концентрации 0,008 мг/мл. Аналогично человеческий лактоферрин при 0,13 мг/мл, железонасыщенный и железоненасыщенный бычий лактоферрин, а также нативный бычий лактоферрин при 0,031 мг/мл ингибировали образование биопленки *P. intermedia*. Также была исследована эффективность нативного бычьего лактоферрина в комбинации с четырьмя антибиотиками, такими как ципрофлоксацин, кларитромицин и миноциклин против сформированной биопленки *P. gingivalis* [8].

Предположительный механизм антимикробного действия связан со способностью человеческого и бычьего лактоферрина связываться с клетками *P. gingivalis* и *P. intermedia*, как было показано S. Kalfas и соавт. [56]. Бычий лактоферрин также препятствует связыванию *P. intermedia* с белками, такими как фибронектин, коллаген I и IV типов и ламинин, а также с фибробластами и эпителиальными клетками [53]. Следовательно, лактоферрин может взаимодей-

ствовать с клеточной поверхностью *P. Gingivalis* и *P. intermedia* и нарушать их связывание с эпителием ротовой полости.

S.K. Velusamy и соавт. [57] сообщают об эффективности человеческого лактоферрина против пародонтопатогена *A. actinomycetemcomitans* у мышей при внутривенном введении. Исследование также показало, что человеческий лактоферрин значительно снижал концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов, таких как гамма-интерферон (IFN- γ), альфа-фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-10. Эксперимент проводился на группах мышей, которым вводили лактоферрин орально или внутривенно, и инъекцировали *A. actinomycetemcomitans* в разные промежутки времени, тем самым показывая профилактическое и терапевтическое действие лактоферрина. Результаты анализов выявили, что внутривенное введение человеческого лактоферрина значительно эффективнее перорального введения. Также было отмечено, что лактоферрин может функционировать как противовоспалительный фактор, поскольку он регулирует выработку воспалительных цитокинов [58].

На основании исследований *in vitro* и *in vivo* сделано предположение, что эта противовоспалительная активность может быть связана с ингибированием некоторых цитокинов, включая TNF- α и IL-1 β , которые являются ключевыми медиаторами воспалительного ответа [59].

M. Nakano и соавт. [60] изучали влияние лактоферрина и лактопероксидазы на микробиоту полости рта у пожилых людей. Результаты через 8 нед свидетельствуют о том, что таблетки, содержащие лактоферрин и лактопероксидазу, способствуют переходу от очень разнообразного грамотрицательного доминирующего сообщества к грамположительному в микробиоте наддесневого налета и поверхности языка. Это может способствовать улучшению здоровья полости рта.

Вывод

Таким образом, клинические исследования подтверждают эффективность лактоферрина и отсутствие побочных эффектов при его использовании в стоматологии. Кроме того, активно разрабатываются новые методики синтеза и способы включения лактоферрина в лекарственные препараты, а также в средства гигиены полости рта. Уникальные свойства лактоферрина делают перспективным его использование в лечении заболеваний полости рта в качестве самостоятельного препарата, а также в комплексе с синтетическими антибактериальными средствами.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канышкова Т.Г., Бунева И.Н., Невинский Г.А. Лактоферрин и его биологические функции. *Биохимия* (Москва). 2001; 66(1): 1–7.
2. Nuijens J.H., van Berkel P.H., Schanbacher F.L. Structure and biological actions of lactoferrin. *J. Mammary Gland Biol. Neoplas.* 1996; 1: 285–95.

3. Valenti P., Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol. Life Sci.* 2005; 62: 2576–87.
4. Berlutti F., Pantanella F., Natalizi T., Frioni A., Paesano R., Polimeni A., Valenti P. Antiviral properties of lactoferrin—a natural immunity molecule. *Molecules*. 2011; 16: 6992–7018. doi: 10.3390/molecules16086992
5. Wakabayashi H., Kondo I., Kobayashi T., Yamauchi K., Toida T., Iwatsuki K., Yoshie H. Periodontitis, periodontopathic bacteria and lactoferrin. *Biometals*. 2010; 23: 419–24. doi: 10.1007/s10534-010-9304-6
6. Leitch E.C., Willcox M.D. Synergic antistaphylococcal properties of lactoferrin and lysozyme. *J. Med. Microbiol.* 1998; 47: 837–42.
7. Naidu S.S., Svensson U., Kishore A.R., Naidu A.S. Relationship between antibacterial activity and porin binding of lactoferrin in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37(2): 240–5.
8. Berlutti F., Catizone A., Ricci G., Frioni A., Natalizi T., Valenti P., Polimeni A. Streptococcus mutans and Streptococcus sobrinus are able to adhere and invade human gingival fibroblast cell line. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010; 23: 1253–60.
9. Velliyagounder K., Alsaedi W., Alabdulmohsen W., Markowitz K., Fine D.H. Oral lactoferrin protects against experimental candidiasis in mice. *J. Appl. Microbiol.* 2015; 118(1): 212–21. doi: 10.1111/jam.12666.
10. Wakabayashi H., Uchida K., Yamauchi K., Teraguchi S., Hayasawa H., Yamaguchi H. Lactoferrin given in food facilitates dermatophytosis cure in guinea pig models. *J. Antimicrob Chemother.* 2000; 46(4): 595–602.
11. Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F., García-Montoya I.A., Salazar-Martínez J., Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol. Sin.* 2014; 35(5): 557–66. doi: 10.1038/aps.2013.200. Review.
12. Andersen J.H., Osbakk S.A., Vorland L.H., Traavik T., Gutteberg T.J. Lactoferrin and cyclic lactoferricin inhibit the entry of human cytomegalovirus into human fibroblasts. *Antiviral Res.* 2001; 51(2): 141–9. doi: 10.1016/S0166-3542(01)00146-2.
13. Siciliano R., Rega B., Marchetti M., Seganti L., Antonini G., Valenti P. Bovine lactoferrin peptidic fragments involved in inhibition of herpes simplex virus type 1 infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 264: 19–23. doi: 10.1006/bbrc.1999.1318.
14. Berkhout B., Floris R., Recio I., Visser S. The antiviral activity of the milk protein lactoferrin against the human immunodeficiency virus type 1. *Biometals*. 2004; 17: 291–4. doi: 10.1023/B:BIOM.0000027707.82911.be.
15. Hara K., Ikeda M., Saito S., Matsumoto S., Numata K., Kato N. Lactoferrin inhibits hepatitis B virus infection in cultured human hepatocytes. *Hepatol. Res.* 2002; 24: 228–36. doi: 10.1016/S1386-6346(02)00088-8.
16. Puddu P., Valenti P., Gessani S. Immunomodulatory effects of lactoferrin on antigen presenting cells. *Biochimie*. 2009; 91: 11–8. doi: 10.1016/j.biochi.2008.05.005.
17. Embleton N.D., Berrington J.E., McGuire W., Stewart C.J., Cummings S.P. Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential. *Semin. Fetal Neonat. Med.* 2013; 18: 143–9. doi: 10.1016/j.siny.2013.02.001.
18. Sorimachi K., Akimoto K., Hattori Y., Ieiri T., Niwa A. Activation of macrophages by lactoferrin: secretion of TNF- α , IL-8 and NO. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1997; 43(1): 79–87.
19. Wang S., Deng Y., Ren J., Xiao B., Chen Z., Tao Z. Lactoferrin administration into the nostril alleviates murine allergic rhinitis and its mechanisms. *Scand. J. Immun.* 2013; 78: 507–15. doi: 10.1111/sji.12118.
20. Berlutti F., Pilloni A., Pietropaoli M., Polimeni A., Valenti P. Lactoferrin and oral diseases: current status and perspective in periodontitis. *Ann. Stomatol. (Roma)*. 2011; 2(3-4): 10–8.
21. Kaufman D.A. Lactoferrin supplementation to prevent nosocomial infection in preterm infants. *JAMA*. 2009; 302: 1467–8. doi: 10.1001/jama.2009.1449
22. Kang J.F., Li X.L., Zhou R.Y., Li L.H., Feng F.J., Gou X.L. Bioinformatics analysis of lactoferrin gene for several species. *Biochem. Genet.* 2008; 46: 312–22. doi: 10.1007/s10528-008-9147-9
23. Ward P.P., Piddington C.S., Cunningham G.A., Zhou X., Wyatt R.D., et al. A system for production of commercial quantities of human lactoferrin: a broad spectrum natural antibiotic. *Biotechnology (NY)*. 1995; 13: 498–503.
24. Chong D.K., Langridge W.H. Expression of full-length bioactive antimicrobial human lactoferrin in potato plants. *Transgenic. Res.* 2000; 9: 71–8.
25. Yang P., Wang J., Gong G., Sun X., Zhang R., Du Z., et al. Cattle Mammary Bioreactor Generated by a Novel Procedure of Transgenic Cloning for Large-Scale Production of Functional Human Lactoferrin. *PLoS One*. 2008; 3(10): e3453. doi:10.1371/journal.pone.0003453.
26. Wang M., Sun Z., Yu T., Ding F., Li L., Wang X., et al. Large-scale production of recombinant human lactoferrin from high-expression, marker-free transgenic cloned cows. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 10733. doi: 10.1038/s41598-017-11462-z.
27. van Berkel P.H.C., et al. Large scale production of recombinant human lactoferrin in the milk of transgenic cows. *Nat. Biotechnol.* 2002; 20: 484–7. doi: 10.1038/nbt0502-484
28. Meyers E.N., Lewandoski M., Martin G.R. An Fgf8 mutant allelic series generated by Cre- and Flp-mediated recombination. *Nat. Genet.* 1998; 18: 136–41. doi: 10.1038/ng0298-136.
29. Yu H., Chen J., Sun W., Liu S., Zhang A., Xu X., et al. The dominant expression of functional human lactoferrin in transgenic cloned goats using a hybrid lactoferrin expression construct. *J. Biotechnol.* 2012; 161(3): 198–205. doi: 10.1016/j.jbiotec.2012.06.035.
30. Черноусов А.Д., Никонова М.Ф., Шарова Н.И., Митин А.Н., Литвина М.М., Садчиков П.Е. и др., Неолактоферрин как стимулятор врожденного и адаптивного иммунитета. *Акта Намура*. 2013; 5(4): 78–84.
31. Sachdeva A., Rawat S., Nagpal J. Efficacy of fermented milk and whey proteins in Helicobacter pylori eradication: A review. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(3): 724–37. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.724. Review.
32. Welsh K.J., Hwang S.A., Boyd S., Kruzel M.L., Hunter R.L., Actor J.K. Influence of Oral Lactoferrin on Mycobacterium tuberculosis induced immunopathology. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011; 91 Suppl 1: S105–13. doi: 10.1016/j.tube.2011.10.019.
33. Actor J.K., Hwang S.A., Kruzel M.L. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15: 1956–73.
34. Yoo Y.C., Watanabe S., Watanabe R., Hata K., Shimazaki K., Azuma I. Bovine lactoferrin and lactoferricin, a peptide derived from bovine lactoferrin, inhibit tumor metastasis in mice. *Jpn J. Cancer Res.* 1997; 88: 184–90.
35. Cho E., Smith-Warner S.A., Spiegelman D., Beeson W.L., van den Brandt P.A., Colditz G.A., et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 1015–22.
36. Tsuda H., Sekine K., Nakamura J., Ushida Y., Kuhara T., Takasuka N., et al. Inhibition of azoxymethane initiated colon tumor and aberrant crypt foci development by bovine lactoferrin administration in F344 rats. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998; 443: 273–84.
37. Wakabayashi H., Yamauchi K., Kobayashi T., Yaeshima T., Iwatsuki K., Yoshie H. Inhibitory Effects of Lactoferrin on Growth and Biofilm Formation of Porphyromonas gingivalis and Prevotella intermedia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(8): 3308–16. doi: 10.1128/AAC.01688-08.
38. Takakura N., Wakabayashi H., Ishibashi H., Teraguchi S., Tamura Y., Yamaguchi H., Abe S. Oral lactoferrin treatment of experimental oral candidiasis in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 2619–23.
39. Velusamy S.K., Fine D.H., Velliyagounder K. Prophylactic effect of human lactoferrin against Streptococcus mutans bacteremia in lactoferrin knockout mice. *Microbes Infect.* 2014; 16(9): 762–7. doi: 10.1016/j.micinf.2014.07.009.
40. Velusamy S.K., Markowitz K., Fine D.H., Velliyagounder K. Human lactoferrin protects against Streptococcus mutans-induced caries in mice. *Oral Dis.* 2016; 22(2): 148–54. doi: 10.1111/odi.12401.
41. Tenovuo J., Lumikari M., Soukka T. Salivary lysozyme, lactoferrin and peroxidases: antibacterial effects on cariogenic bacteria and clinical applications in preventive dentistry. *Proc. Finn. Dent. Soc.* 1991; 87(2): 197–208. Review.
42. Pinheiro S.L., Azenha G.R., Araujo G.S., Puppim Rontani R.M. Effectiveness of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and lysozyme, lactoferrin, and lactoperoxidase in reducing Streptococcus mutans counts in dental caries. *Gen. Dent.* 2017; 65(2): 47–50.
43. Ruhnke M. Epidemiology of Candida albicans infections and role of non-Candida-albicans yeasts. *Curr. Drug. Targets.* 2006; 7: 495–504.

44. Kirkpatrick C.H., Green I., Rich R.R., Schade A.L. Inhibition of growth of *Candida albicans* by iron-unsaturated lactoferrin: relation to host-defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Infect. Dis.* 1971; 124: 539–44.
45. Andres M.T., Viejo-Diaz M., Fierro J.F. Human lactoferrin induces apoptosis-like cell death in *Candida albicans*: critical role of K⁺-channel-mediated K⁺ efflux. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 4081–8. doi: 10.1128/AAC.01597-07
46. Kuipers M.E., Heegsma J., Bakker H.I., Meijer D.K., Swart P.J., Frijlink E.W., et al. Design and fungicidal activity of mucoadhesive lactoferrin tablets for the treatment of oropharyngeal candidosis. *Drug. Deliv.* 2002; 9: 31–8.
47. Masci J.R. Complete response of severe, refractory oral candidiasis to mouthwash containing lactoferrin and lysozyme. *Aids.* 2000; 14: 2403–4.
48. Kirstilä V., Lenander-Lumikari M., Söderling E., Tenovuo J. Effects of oral hygiene products containing lactoperoxidase, lysozyme, and lactoferrin on the composition of whole saliva and on subjective oral symptoms in patients with xerostomia. *Acta Odontol. Scand.* 1996; 54(6): 391–7.
49. Gil-Montoya J.A., Guardia-López I., González-Moles M.A. Evaluation of the clinical efficacy of a mouthwash and oral gel containing the antimicrobial proteins lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin in elderly patients with dry mouth—a pilot study. *Gerodontology.* 2008; 25(1): 3–9. doi: 10.1111/j.1741-2358.2007.00197.x.
50. Loesche W.J. The antimicrobial treatment of periodontal disease: change the treatment paradigm. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1999; 10: 245–75.
51. Marsh P.D. Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis. *J. Dent. Res.* 1992; 71: 1431–8.
52. Davey M.E., Costerton J.W. Molecular genetics analyses of biofilm formation in oral isolates. *Periodontology.* 2000. 2006; 42: 13–26.
53. Alugupalli K.R., Kalfas S. Inhibitory effect of lactoferrin on the adhesion of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Prevotella intermedia* to fibroblasts and epithelial cells. *APMIS.* 1995; 103: 154–60.
54. Aguilera O., Andrés M.T., Heath J., Fierro J.F., Douglas C.W. Evaluation of the antimicrobial effect of lactoferrin on *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1998; 21(1): 29–36.
55. Kondo I., Kobayashi T., Wakabayashi H., Yamauchi K., Iwatsuki K., Yoshie H. Effects of oral administration of bovine lactoferrin on periodontitis patients. *Jpn. J. Conserv. Dent.* 2008; 51: 281–91. (In Japanese.) http://www.soc.nii.ac.jp/jscd/member/pdf/vol51_no3/291.pdf.
56. Kalfas S., Andersson M., Edwardsson S., Forsgren A., Naidu A.S. Human lactoferrin binding to *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Prevotella melaninogenica*. *Oral Microbiol. Immunol.* 1991; 6: 350–5.
57. Velusamy S.K., Poojary R., Ardesna R., Alabdulmohsen W., Fine D.H., Velliyagounder K. Protective Effects of Human Lactoferrin during *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-Induced Bacteremia in Lactoferrin-Deficient Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(1): 397–404. doi: 10.1128/AAC.00020-13.
58. Baveye S., Ellass E., Mazurier J., Spik G., Legrand D. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; 37: 281–6.
59. Crouch S.P., Slater K.J., Fletcher J. Regulation of cytokine release from mononuclear cells by the iron-binding protein lactoferrin. *Blood.* 1992; 80: 235–40.
60. Nakano M., Wakabayashi H., Sugahara H., Odamaki T., Yamauchi K., Abe F., et al. Effects of lactoferrin and lactoperoxidase-containing food on the oral microbiota of older individuals. *Microbiol. Immunol.* 2017; 61(10): 416–26. doi: 10.1111/1348-0421.12537.
61. Kanyshkova T.G., Buneva I.N., Nevinsky G.A. Lactoferrin and its biological functions. *Biokhimiya (Mosc.)*. 2001;66(1):1–7. (in Russian)
62. Nuijens J.H., van Berkel P.H., Schanbacher F.L. Structure and biological actions of lactoferrin. *J. Mammary Gland Biol. Neoplas.* 1996; 1: 285–95.
63. Valenti P., Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol. Life Sci.* 2005; 62: 2576–87.
64. Berlutti F., Pantanella F., Natalizi T., Frioni A., Paesano R., Polimeni A., Valenti P. Antiviral properties of lactoferrin—a natural immunity molecule. *Molecules.* 2011; 16: 6992–7018. doi: 10.3390/molecules16086992
65. Wakabayashi H., Kondo I., Kobayashi T., Yamauchi K., Toida T., Iwatsuki K., Yoshie H. Periodontitis, periodontopathic bacteria and lactoferrin. *Biometals.* 2010; 23: 419–24. doi: 10.1007/s10534-010-9304-6
66. Leitch E.C., Willcox M.D. Synergic antistaphylococcal properties of lactoferrin and lysozyme. *J. Med. Microbiol.* 1998; 47: 837–42.
67. Naidu S.S., Svensson U., Kishore A.R., Naidu A.S. Relationship between antibacterial activity and porin binding of lactoferrin in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37(2): 240–5.
68. Berlutti F., Catizone A., Ricci G., Frioni A., Natalizi T., Valenti P., Polimeni A. *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* are able to adhere and invade human gingival fibroblast cell line. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010;23:1253–60.
69. Velliyagounder K., Alsaedi W., Alabdulmohsen W., Markowitz K., Fine D.H. Oral lactoferrin protects against experimental candidiasis in mice. *J. Appl. Microbiol.* 2015; 118(1): 212–21. doi: 10.1111/jam.12666.
70. Wakabayashi H., Uchida K., Yamauchi K., Teraguchi S., Hayasawa H., Yamaguchi H. Lactoferrin given in food facilitates dermatophytosis cure in guinea pig models. *J. Antimicrob Chemother.* 2000; 46(4): 595–602.
71. Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F., García-Montoya I.A., Salazar-Martínez J., Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol. Sin.* 2014; 35(5): 557–66. doi: 10.1038/aps.2013.200. Review.
72. Andersen J.H., Osbakk S.A., Vorland L.H., Traavik T., Gutteberg T.J. Lactoferrin and cyclic lactoferricin inhibit the entry of human cytomegalovirus into human fibroblasts. *Antiviral Res.* 2001; 51(2): 141–9. doi: 10.1016/S0166-3542(01)00146-2.
73. Siciliano R., Rega B., Marchetti M., Seganti L., Antonini G., Valenti P. Bovine lactoferrin peptidic fragments involved in inhibition of herpes simplex virus type 1 infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 264:19–23. doi: 10.1006/bbrc.1999.1318.
74. Berkhout B., Floris R., Recio I., Visser S. The antiviral activity of the milk protein lactoferrin against the human immunodeficiency virus type 1. *Biometals.* 2004; 17: 291–4. doi: 10.1023/B:BIOM.0000027707.82911.be.
75. Hara K., Ikeda M., Saito S., Matsumoto S., Numata K., Kato N. Lactoferrin inhibits hepatitis B virus infection in cultured human hepatocytes. *Hepatol. Res.* 2002; 24: 228–36. doi: 10.1016/S1386-6346-(02)00088-8.
76. Puddu P., Valenti P., Gessani S. Immunomodulatory effects of lactoferrin on antigen presenting cells. *Biochimie.* 2009; 91: 11–8. doi: 10.1016/j.biochi.2008.05.005.
77. Embleton N.D., Berrington J.E., McGuire W., Stewart C.J., Cummings S.P. Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential. *Semin. Fetal Neonat. Med.* 2013; 18: 143–9. doi: 10.1016/j.siny.2013.02.001.
78. Sorimachi K., Akimoto K., Hattori Y., Ieiri T., Niwa A. Activation of macrophages by lactoferrin: secretion of TNF-alpha, IL-8 and NO. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1997; 43(1): 79–87.
79. Wang S., Deng Y., Ren J., Xiao B., Chen Z., Tao Z. Lactoferrin administration into the nostril alleviates murine allergic rhinitis and its mechanisms. *Scand. J. Immunol.* 2013; 78: 507–15. doi: 10.1111/sji.12118.
80. Berlutti F., Pilloni A., Pietropaoli M., Polimeni A., Valenti P. Lactoferrin and oral diseases: current status and perspective in periodontitis. *Ann. Stomatol. (Roma)*. 2011; 2(3-4): 10–8.
81. Kaufman D.A. Lactoferrin supplementation to prevent nosocomial infection in preterm infants. *JAMA.* 2009; 302: 1467–8. doi: 10.1001/jama.2009.1449
82. Kang J.F., Li X.L., Zhou R.Y., Li L.H., Feng F.J., Gou X.L. Bioinformatics analysis of lactoferrin gene for several species. *Biochem. Genet.* 2008; 46: 312–22. doi: 10.1007/s10528-008-9147-9
83. Ward P.P., Piddington C.S., Cunningham G.A., Zhou X., Wyatt R.D., et al. A system for production of commercial quantities of human lactoferrin: a broad spectrum natural antibiotic. *Biotechnology (N Y)*. 1995; 13: 498–503.
84. Chong D.K., Langridge W.H. Expression of full-length bioactive antimicrobial human lactoferrin in potato plants. *Transgenic. Res.* 2000; 9: 71–8.

25. Yang P., Wang J., Gong G., Sun X., Zhang R., Du Z., et al. Cattle Mammary Bioreactor Generated by a Novel Procedure of Transgenic Cloning for Large-Scale Production of Functional Human Lactoferrin. *PLoS One*. 2008; 3(10): e3453. doi:10.1371/journal.pone.0003453.
26. Wang M., Sun Z., Yu T., Ding F., Li L., Wang X., et al. Large-scale production of recombinant human lactoferrin from high-expression, marker-free transgenic cloned cows. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 10733. doi: 10.1038/s41598-017-11462-z.
27. van Berkel P.H.C., et al. Large scale production of recombinant human lactoferrin in the milk of transgenic cows. *Nat. Biotechnol.* 2002; 20: 484–7. doi: 10.1038/nbt0502-484
28. Meyers E.N., Lewandoski M., Martin G.R. An Fgf8 mutant allelic series generated by Cre- and Flp-mediated recombination. *Nat. Genet.* 1998; 18: 136–41. doi: 10.1038/ng0298-136.
29. Yu H., Chen J., Sun W., Liu S., Zhang A., Xu X., et al. The dominant expression of functional human lactoferrin in transgenic cloned goats using a hybrid lactoferrin expression construct. *J. Biotechnol.* 2012; 161(3): 198–205. doi: 10.1016/j.jbiotec.2012.06.035.
30. Chernousov A.D., Nikonova M.F., Sharova N.I., Mitin A.N., Litvina M.M., Sadchikov P.E., et al. Neolactoferrin as a stimulator of innate and adaptive immunity. *Acta Natura*. 2013; 5(4): 78–84. (in Russian)
31. Sachdeva A., Rawat S., Nagpal J. Efficacy of fermented milk and whey proteins in *Helicobacter pylori* eradication: A review. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(3): 724–37. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.724. Review.
32. Welsh K.J., Hwang S.A., Boyd S., Kruzel M.L., Hunter R.L., Actor J.K. Influence of Oral Lactoferrin on Mycobacterium tuberculosis induced immunopathology. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011; 91 Suppl 1: S105–13. doi: 10.1016/j.tube.2011.10.019.
33. Actor J.K., Hwang S.A., Kruzel M.L. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15: 1956–73.
34. Yoo Y.C., Watanabe S., Watanabe R., Hata K., Shimazaki K., Azuma I. Bovine lactoferrin and lactoferricin, a peptide derived from bovine lactoferrin, inhibit tumor metastasis in mice. *Jpn J. Cancer Res*. 1997; 88: 184–90.
35. Cho E., Smith-Warner S.A., Spiegelman D., Beeson W.L., van den Brandt P.A., Colditz G.A., et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 1015–22.
36. Tsuda H., Sekine K., Nakamura J., Ushida Y., Kuhara T., Takasuka N., et al. Inhibition of azoxymethane initiated colon tumor and aberrant crypt foci development by bovine lactoferrin administration in F344 rats. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998; 443: 273–84.
37. Wakabayashi H., Yamauchi K., Kobayashi T., Yaeshima T., Iwatsuki K., Yoshie H. Inhibitory Effects of Lactoferrin on Growth and Biofilm Formation of *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(8): 3308–16. doi: 10.1128/AAC.01688-08.
38. Takakura N., Wakabayashi H., Ishibashi H., Teraguchi S., Tamura Y., Yamaguchi H., Abe S. Oral lactoferrin treatment of experimental oral candidiasis in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 2619–23.
39. Velusamy S.K., Fine D.H., Velliyagounder K. Prophylactic effect of human lactoferrin against *Streptococcus mutans* bacteremia in lactoferrin knockout mice. *Microbes Infect.* 2014; 16(9): 762–7. doi: 10.1016/j.micinf.2014.07.009.
40. Velusamy S.K., Markowitz K., Fine D.H., Velliyagounder K. Human lactoferrin protects against *Streptococcus mutans*-induced caries in mice. *Oral Dis.* 2016; 22(2): 148–54. doi: 10.1111/odi.12401.
41. Tenovuo., Lumikari M., Soukka T. Salivary lysozyme, lactoferrin and peroxidases: antibacterial effects on cariogenic bacteria and clinical applications in preventive dentistry. *Proc. Finn. Dent. Soc.* 1991; 87(2): 197–208. Review.
42. Pinheiro S.L., Azenha G.R., Araujo G.S., Puppini R.M. Effectiveness of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and lysozyme, lactoferrin, and lactoperoxidase in reducing *Streptococcus mutans* counts in dental caries. *Gen. Dent.* 2017; 65(2): 47–50.
43. Ruhnke M. Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida-albicans* yeasts. *Curr. Drug. Targets.* 2006; 7: 495–504.
44. Kirkpatrick C.H., Green I., Rich R.R., Schade A.L. Inhibition of growth of *Candida albicans* by iron-unsaturated lactoferrin: relation to host-defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Infect. Dis.* 1971; 124: 539–44.
45. Andres M.T., Viejo-Diaz M., Fierro J.F. Human lactoferrin induces apoptosis-like cell death in *Candida albicans*: critical role of K⁺-channel-mediated K⁺ efflux. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 4081–8. doi: 10.1128/AAC.01597-07
46. Kuipers M.E., Heegsma J., Bakker H.I., Meijer D.K., Swart P.J., Frijlink E.W., et al. Design and fungicidal activity of mucoadhesive lactoferrin tablets for the treatment of oropharyngeal candidosis. *Drug. Deliv.* 2002; 9: 31–8.
47. Masci J.R. Complete response of severe, refractory oral candidiasis to mouthwash containing lactoferrin and lysozyme. *Aids.* 2000; 14: 2403–4.
48. Kirstilä V., Lenander-Lumikari M., Söderling E., Tenovuo J. Effects of oral hygiene products containing lactoperoxidase, lysozyme, and lactoferrin on the composition of whole saliva and on subjective oral symptoms in patients with xerostomia. *Acta Odontol. Scand.* 1996; 54(6): 391–7.
49. Gil-Montoya J.A., Guardia-López I., González-Moles M.A. Evaluation of the clinical efficacy of a mouthwash and oral gel containing the antimicrobial proteins lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin in elderly patients with dry mouth—a pilot study. *Gerodontology.* 2008; 25(1): 3–9. doi: 10.1111/j.1741-2358.2007.00197.x.
50. Loesche W.J. The antimicrobial treatment of periodontal disease: change the treatment paradigm. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1999; 10: 245–75.
51. Marsh P.D. Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis. *J. Dent. Res.* 1992; 71: 1431–8.
52. Davey M.E., Costerton J.W. Molecular genetics analyses of biofilm formation in oral isolates. *Periodontology.* 2000. 2006; 42: 13–26.
53. Alugupalli K.R., Kalfas S. Inhibitory effect of lactoferrin on the adhesion of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Prevotella intermedia* to fibroblasts and epithelial cells. *APMIS.* 1995; 103: 154–60.
54. Aguilera O., Andrés M.T., Heath J., Fierro J.F., Douglas C.W. Evaluation of the antimicrobial effect of lactoferrin on *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1998; 21(1): 29–36.
55. Kondo I., Kobayashi T., Wakabayashi H., Yamauchi K., Iwatsuki K., Yoshie H. Effects of oral administration of bovine lactoferrin on periodontitis patients. *Jpn. J. Conserv. Dent.* 2008; 51: 281–91. (In Japanese.) http://www.soc.nii.ac.jp/jscd/member/pdf/vol51_no3/291.pdf.
56. Kalfas S., Andersson M., Edwardsson S., Forsgren A., Naidu A.S. Human lactoferrin binding to *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Prevotella melaninogenica*. *Oral Microbiol. Immunol.* 1991; 6: 350–5.
57. Velusamy S.K., Poojary R., Ardesna R., Alabdulmohsen W., Fine D.H., Velliyagounder K. Protective Effects of Human Lactoferrin during *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-Induced Bacteremia in Lactoferrin-Deficient Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(1): 397–404. doi: 10.1128/AAC.00020-13.
58. Baveye S., Ellass E., Mazurier J., Spik G., Legrand D. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; 37: 281–6.
59. Crouch S.P., Slater K.J., Fletcher J. Regulation of cytokine release from mononuclear cells by the iron-binding protein lactoferrin. *Blood.* 1992; 80: 235–40.
60. Nakano M., Wakabayashi H., Sugahara H., Odamaki T., Yamauchi K., Abe F., et al. Effects of lactoferrin and lactoperoxidase-containing food on the oral microbiota of older individuals. *Microbiol. Immunol.* 2017; 61(10): 416–26. doi: 10.1111/1348-0421.12537.

Поступила 12.01.2019

Принята в печать 16.02.2019