

# Иммунонутриентные свойства лактоферрина и его защитная роль при новой коронавирусной инфекции COVID-19

С. В. Орлова<sup>1</sup>, Е. А. Никитина<sup>1</sup>, Е. В. Прокопенко<sup>2</sup>, Л. Ю. Волкова<sup>3</sup>, А. Н. Водолазкая<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

<sup>2</sup>ООО «МС Групп», Москва

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ООО «Эль-Клиник», Москва

## РЕЗЮМЕ

Тысячи исследований были проведены для изучения нового коронавируса SARS-CoV-2, его инфекционных свойств, путей передачи и всего, что связано с клиническими проявлениями и тяжестью COVID-19, особенно потенциальными методами лечения. Лактоферрин – представитель семейства трансферринов, который синтезируется эпителиальными клетками внутренних желез млекопитающих и широко представлен в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слезы, секрет носовых желез. Лактоферрин является одним из компонентов врожденного гуморального иммунитета, регулирует функции иммунокомпетентных клеток и является белком острой фазы воспаления. Лактоферрин обладает выраженными антиоксидантным и противовоспалительным свойствами. В данном обзоре оценивается возможность использования лактоферрина в программах иммунокорректирующей диетотерапии при вирусных заболеваниях в том числе новой коронавирусной инфекции COVID-19.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** иммунитет, лактоферрин, молозиво, антиоксидант, воспаление, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

## Immune properties of lactoferrin and its protective role in new coronavirus infection COVID-19

S. V. Orlova<sup>1</sup>, E. A. Nikitina<sup>1</sup>, E. V. Prokopenko<sup>2</sup>, L. Yu. Volkova<sup>3</sup>, A. N. Vodolazkaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia Moscow, Russia

<sup>2</sup>MS Group, Moscow, Russia

<sup>3</sup>National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>4</sup>El-Clinic, Moscow, Russia

## SUMMARY

Thousands of studies have been conducted to study the new SARS-CoV-2 coronavirus, its infectious properties, transmission routes and all associated with the clinical manifestations and severity of COVID-19, especially with potential treatments. Lactoferrin is a member of the transferrin family, which is synthesized by epithelial cells of mammalian internal glands and is widely present in various secretory fluids such as milk, saliva, tears, and nasal secretions. Lactoferrin is one of the components of the innate humoral immunity, regulates the functions of immunocompetent cells and is a acute phase protein. Lactoferrin has strong antioxidant and anti-inflammatory properties. This review assesses the possibility of using lactoferrin as a supplement in immunocorrective therapy programs for viral diseases, including the novel coronavirus infection COVID-19.

**KEY WORDS:** immunity, lactoferrin, colostrum, antioxidant, inflammation, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflicts of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая вирусом *SARS-CoV-2*, стала глобальным вызовом всему человечеству. В условиях отсутствия эффективной этиотропной терапии лечение носит патогенетическую и симптоматическую направленность и включает широкий спектр лекарственных препаратов от противовирусных до гормонов и антикоагулянтов. В этой связи большое значение имеет определение факторов, способных оказывать влияние на проникновение и размножение вируса и регулирующих интенсивность иммунной и воспалительной реакции в организме.

Лактоферрин (ЛФ) представляет собой катионный гликопротеин молекулярной массой 80 кДа, состоящий из 691 аминокислоты. ЛФ экспрессируется и секретируется

железистыми клетками и обнаруживается в большинстве жидкостей организма [1]. Впервые ЛФ был идентифицирован в коровьем молоке [2], а в начале 1960-х годов был выделен из грудного молока женщин [3]. Высокое содержание ЛФ в молоке млекопитающих способствует формированию иммунитета у потомства. Позже ЛФ обнаружили в крови, слезной жидкости и слюне [4], что дало стимул для изучения местного иммуномодулирующего и антимикробного действия этого вещества. ЛФ синтезируется также в нейтрофилах в местах инфекции и воспаления [5]. Наряду с эндогенно синтезируемым в организме в настоящее время доступны пероральные формы ЛФ для оптимизации рациона питания детей и взрослых [6, 7].

## ЛФ и железо

Основная функция ЛФ – регулировать концентрацию свободного железа в биологических жидкостях путем образования хелатного комплекса с ионами металла. Одна молекула ЛФ способна связывать два иона трехвалентного железа [8].

Контроль за доступностью железа имеет важное значение в гомеостатических условиях и значительно возрастает при развитии инфекции. Железо является эссенциальным элементом для метаболизма как хозяина, так и патогенных микроорганизмов. Двухвалентное железо участвует в реакции Фентона, в процессе которой из пероксида водорода образуется высокоактивный гидроксильный радикал, способный мгновенно реагировать с любой окисляемой молекулой в ближайшем окружении. Этот механизм может носить повреждающее или защитное действие в зависимости от того, в какой клетке он происходит. Железо оказывает регулирующее влияние на функцию и дифференцировку иммунных клеток. Недостаток железа приводит к снижению бактерицидной активности макрофагов, общего количества Т-лимфоцитов и продукции ИЛ-2 активированными лимфоцитами, угнетению активности ферментов – миелопероксидазы нейтрофилов, продуцирующей активный кислород для внутриклеточного уничтожения патогенов, и рибонуклеотидредуктазы, необходимой для синтеза ДНК и клеточной пролиферации. И избыток, и дефицит железа оказывают негативное влияние на иммунную функцию и резистентность к инфекции [9].

Значение железа для метаболизма микроорганизмов подтверждается наблюдениями, в которых дефицит этого элемента был ассоциирован со снижением риска развития в эндемичных регионах таких инфекционных заболеваний, как малярия [10]. И напротив, дополнительный прием железа увеличивал общую смертность среди детей в эпидемически неблагополучных регионах [11–13]. Вместе с тем тяжелый железодефицит и анемия могут иметь противоположный эффект, подавляя пролиферацию иммунных клеток [14].

Необходимо отметить, что не только железо влияет на течение иммунных реакций. Активация иммунной системы, в свою очередь, влияет на метаболизм железа и пространственно-временное распределение этого микроэлемента в организме. Воспаление или инфекция приводят к характерным изменениям в крови: снижению содержания железа и повышению концентрации ферритина, который относится к белкам острой фазы воспаления [15]. Эти изменения обнаруживаются при множестве заболеваний и инфекций, в том числе при *SARS-CoV-2*. Гиперферритинемия ассоциирована с более тяжелым клиническим течением COVID-19 [16, 17], а стойкие изменения гомеостаза железа были связаны с длительным патологическим воспалением и нарушением функции легких [18, 19].

Центральное значение железа во взаимодействии хозяина и микроорганизмов и, следовательно, в течении инфекций привело к появлению различных стратегий ограничения железа для проникновения патогенов [20, 21].

## Антимикробное действие ЛФ

ЛФ оказывает антимикробное действие благодаря способности хелатировать железо и взаимодействовать с бактериальными и вирусными анионными компонентами поверхности. Благодаря катионной природе ЛФ связывается с клетками, защищая хозяина от бактериальных и вирусных повреждений [22]. ЛФ относится к системе врожденного иммунитета и оказывает противомикробное действие в отношении различных видов микроорганизмов, в том числе бактерий (грамотрицательных и грамположительных), вирусов и грибов. Другой механизм, с помощью которого ЛФ может оказывать противомикробное действие, заключается в его прямом связывании с микробами, что вызывает дестабилизацию клеточных мембран ряда бактерий [23]. У ЛФ обнаружена протеолитическая активность [24] – присоединяясь к бактериальным адгезинам, он снижает способность бактерий образовывать биопленки [25].

У ЛФ обнаружено и бактерицидное, и бактериостатическое действие. В материнском молоке чаще всего встречается несодержащая железа форма ЛФ, которая способна уничтожить *P. aeruginosa*, *Vibrio cholera*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *E. coli* и *C. albicans*. Бактериостатические эффекты ЛФ частично объясняются его способностью удерживать железо у бактерий, которые нуждаются в нем для роста. ЛФ также проявляет противовирусную, противогрибковую и противопротозойную активность, которая, вероятно, отличается от его способности хелатировать железо [26].

С 1990-х годов список чувствительных к ЛФ патогенных вирусов человека непрерывно растет и в настоящее время включает цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), ротавирус, полиовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гепатитов В и С, вирус парагриппа, альфавирус, хантавирус, вирус папилломы человека, аденовирус, энтеровирус 71, эховирус 6, вирус гриппа А и вирус японского энцефалита [27], а также вирус атипичной пневмонии (*SARS-CoV*), генетическая последовательность которого сходна с последовательностью коронавируса *SARS-CoV-2* более чем на 79% [28, 29].

Способность ЛФ ингибировать проникновение вируса может проявляться через связывание с молекулами клеточной поверхности или вирусными частицами, либо с тем и другим вместе.

На поверхности клеток находятся гепарансульфатные протеоглики (HSPG), которые выступают в качестве молекул начальной адгезии для ряда вирусов, вследствие чего концентрации вирусов повышается и увеличивается вероятность их проникновения в клетку. Исследования продемонстрировали роль ЛФ в предотвращении проникновения вируса путем связывания с HSPG [30]. ЛФ также может напрямую связываться с вирусными частицами, например гепатита С (ВГС), препятствуя связи с клетками-мишенями [31]. В отношении вируса иммунодефицита человека была показана способность ЛФ подавлять репликацию вируса в клетках [32].

Непрямое противовирусное действие ЛФ связано с воздействием на иммунные клетки, которые играют решающую роль на ранних стадиях вирусной инфекции. В исследованиях было показано, что дополнительный

прием ЛФ в дозе 100–1000 мг в день снижает частоту возникновения острых респираторных и кишечных вирусных заболеваний [33, 34].

### Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие ЛФ

Важная иммуномодулирующая роль ЛФ проистекает из его способности поддерживать иммунный и физиологический гомеостаз и ограничивать повреждение тканей за счет модуляции цитокинов, хемокинов и рецепторов клеточной поверхности, участвующих в каскадах сигнальных путей [35, 36].

Противовоспалительная активность ЛФ опосредуется способностью проникать внутрь ядра клеток-хозяев, подавляя, таким образом, синтез генов провоспалительных цитокинов. В частности, ЛФ подавляет синтез ИЛ-6, который участвует в нарушениях гомеостаза железа и приводит к перегрузке внутриклеточным железом, способствуя репликации вируса и инфекции.

Основной причиной смерти при COVID-19 является не столько прямое повреждение клеток вирусом, сколько цитокиновый шторм с гиперактивацией иммунного ответа и гипервоспалением, приводящий к острому респираторному дистресс-синдрому и полиорганной недостаточности [37]. Для критического течения COVID-19 характерна патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, дисрегуляция синтеза иммунорегуляторных, про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), гранулоцитарномacroфагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИФН- $\gamma$ -индуцируемого белка 10, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ , моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ-1), макрофагального воспалительного белка 1 $\alpha$  (МВБ-1 $\alpha$ ), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин). ЛФ обладает способностью подавлять производство провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , и стимулировать производство противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [35]. В экспериментальных условиях, моделирующих сепсис, ЛФ снижал уровень ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [38] и подавлял повышение ферритина [39]. Если гипотеза о том, что ЛФ может модулировать сверхактивный иммунный и воспалительный ответ на вирусную инфекцию, верна, то ЛФ может быть кандидатом дополнительного лечения тяжелых случаев COVID-19.

Установлено, что дети реже болеют COVID-19 и, как правило, в более легкой форме. Chang R. с соавт. предполагают, что отчасти это может быть объяснено высоким содержанием лактоферрина в грудном молоке и детских смесях, хотя эта гипотеза нуждается в подтверждении [40]. Исследования течения новой коронавирусной инфекции у детей показывают, что у педиатрических пациентов синдром высвобождения цитокинов, как правило, относительно мягкий, а уровень смертности ниже, чем у взрослых. Интересно, что аналогичное, более легкое, течение заболевания у детей наблюдалось и во время предыдущих вспышек коронавирусных инфекций, вызванных

вирусом атипичной пневмонии (*SARS-CoV*) и вирусом ближневосточного респираторного синдрома (*MERS-CoV*). Предполагают, что на раннем этапе жизни существует несколько механизмов, которые самостоятельно регулируют интенсивность воспалительной реакции, и что лактоферрин является частью этой системы.

Грудное молоко обеспечивает младенцев необходимыми питательными веществами, включая воду, углеводы, липиды, белки, витамины и минералы, а также биоактивные молекулы, такие как цитокины, факторы роста и олигосахариды [41]; оно формирует микробиоту кишечника и регулирует развитие иммунной системы [42]. В грудном молоке присутствует широкий спектр иммунологических компонентов, которые оказывают разнообразное действие на местный, клеточный и гуморальный иммунитет, включая защиту от бактериальных и вирусных инфекций [43]. Наряду с антителами ребенок получает с молоком матери ряд неспецифических защитных компонентов, включая олигосахариды, нуклеотиды и белки, такие как лактоферрин и  $\alpha$ -лактальбумин. Грудное молоко формирует первую линию защиты новорожденного. Известно, что младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, реже страдают от инфекционных заболеваний, включая инфекционные диареи, острые респираторные заболевания, средний отит и другие, по сравнению со сверстниками на искусственном вскармливании [44, 45].

Еще одно интересное наблюдение заключается в том, что насыщенный цинком лактоферрин, по-видимому, может оказывать более сильное противовирусное действие [46]. Это особенно актуально при COVID-19, поскольку добавление цинка было предложено в качестве возможного дополнительного вмешательства при болезни [47].

Еще одна важная функция ЛФ – ингибирование активных форм кислорода (АФК), которые в большом количестве вырабатываются гранулоцитами при воспалении. ЛФ в основном угнетает производство АФК и дальнейшее перекисное окисление липидов через хелатирование железа [48].

Уровень ЛФ в крови может использоваться как биомаркер некоторых воспалительных заболеваний, таких как сепсис или тяжелый острый респираторный синдром [49]. ЛФ в кале считается неинвазивным чувствительным биомаркером, который можно использовать в диагностике и прогнозировании тяжести болезни Крона и хронических воспалительных заболеваний кишечника [50, 51].

ЛФ может быть рекомбинантным или полученным естественным путем из источников крупного рогатого скота или млекопитающих и рассматривается Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как общепризнанное безопасное (GRAS) вещество без противопоказаний. ЛФ широко используется в качестве пищевой добавки в детских смесях, а в клинических исследованиях использовались дозы ЛФ от 100 мг до 4,5 г в день по различным показаниям без явной токсичности. Исследованы новые формы ЛФ, включая инкапсуляцию и липосомализацию [52, 53], а также исследуются и разрабатываются производные ЛФ и родственных пептидов, такие как лактоферрицин и лактоферрамин с более сильными противовирусными свойствами [54].

Кроме того, было обнаружено, что ЛФ является идеальным наноносителем для некоторых гидрофобных лекарственных средств и БАД к пище благодаря сверхэкспрессии его рецептора на поверхности многих клеток, а также хорошим кандидатом для изготовления наноносителей для специфической доставки фармсубстанций при опухолях головного мозга благодаря способности ЛФ преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1].

### Лактоферрин и SARS-CoV-2

В настоящее время благодаря противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам ЛФ рассматривают в качестве дополнительного профилактического и лечебного средства при COVID-19 [29, 40, 55]. Предполагают, что при грудном вскармливании ЛФ будет защищать младенца от заражения COVID-19 [56].

В исследованиях *in vitro* ЛФ проявил противовирусную активность против SARS-CoV-2 за счет прямого присоединения как к SARS-CoV-2, так и к компонентам клеточной поверхности. Эта активность варьировалась в зависимости от концентрации (100/500 мкг на 1 мл), множественности инфекции (0,1/0,01) и типа клеток (клетки Vero E6 / Caco-2). Результаты компьютерного моделирования подтверждают гипотезу о прямом распознавании между ЛФ и шиповидным S-гликопротеином, что может препятствовать проникновению вируса в клетки [57].

Применение лактоферрина при COVID-19 было изучено в двух исследованиях в Италии [58] и Испании [53]. В исследовании Е. Сампроне с соавт. приняли участие 92 пациента с подтвержденным COVID-19: 25 пациентов с асимптоматической формой и 67 пациентов с легкой умеренной степенью тяжести заболевания. Участники были разделены на три группы: 32 пациента (14 госпитализированных и 18 на домашней изоляции) получали липосомальную форму коровьего ЛФ: 1 г в день перорально и интраназально по 16 мг в день в каждую ноздрю; 32 госпитализированных пациента получали стандартную лекарственную терапию (гидроксихлорохин, азитромицин и лопинавир/дарунавир); и 28 пациентов находились на домашней изоляции, не принимая лекарственных препаратов. Кроме того, 32 здоровых человека с отрицательным результатом на COVID-19 были добавлены в качестве контрольной группы для дополнительного анализа. У пациентов с COVID-19, принимавших ЛФ, значительно раньше наблюдалось количественное исчезновение вируса SARS-CoV-2 в реакции обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР), чем у пациентов других групп: 14,3 против 27,1 дня в группе стандартной лекарственной терапии и 32,6 дня в группе не получавших лечения ( $p < 0,0001$ ). Прием ЛФ способствовал более быстрому, по сравнению с другими схемами, исчезновению клинических симптомов заболевания, а также влиял на лабораторные показатели воспаления и тромбообразования: снижал концентрацию ферритина, ИЛ-6 и (или) D-димера в сыворотке. Прием ЛФ на протяжении 30 дней не был ассоциирован с развитием нежелательных лекарственных реакций [58].

В испанском исследовании [53] наряду с липосомальной формой ЛФ пациенты, находящиеся на домашней

изоляции, получали витамин С и цинк. Лактоферрин использовался в разных формах: сироп, интраназальные капли, спрей, аэрозоль и т. д. Применение ЛФ позволило всем пациентам полностью и быстро выздороветь в течение первых 4–5 дней. Прием ЛФ в более низких дозах предупреждал развитие заболевания у здоровых людей, непосредственно контактировавших с больными [53].

Необходимо отметить, что в настоящее время проводится еще ряд исследований по включению ЛФ в программы стационарного лечения COVID-19 [59] и возможности его применения с профилактической целью у медицинского персонала, контактирующего с коронавирусными больными [60]. Данные экспериментальных и клинических исследований позволяют рассматривать ЛФ как потенциальный иммунонутриент для оптимизации диетотерапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

### Список литературы / References

- Levy PF, Viljoen M. Lactoferrin: a general review. *Haematologica*. 1995 May-Jun; 80 (3): 252–67. PMID: 7672721.
- Sorensen M, Sorensen SPL. The proteins in whey. *C R Trav Lab Carlsb Ser Chim* 1940; 23: 55–99.
- Johanson B, Virtanen AI, Tveit RC, Dodson RM. Isolation of an iron-containing red protein from human milk. *Acta Chem Scand* 1960; 14: 510–12.
- Steijns JM, van Hooijdonk AC. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. *Br J Nutr*. 2000 Nov; 84 Suppl 1: S11–7. DOI: 10.1017/S0007114500002191. PMID: 11242441.
- Zimecki M, Actor JK, Kruzel ML. The potential for Lactoferrin to reduce SARS-CoV-2 induced cytokine storm. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jun;95:107571. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107571. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33765614; PMCID: PMC7953442.
- Sinopoli A, Isonne C, Santoro MM, Baccolini V. The effects of orally administered lactoferrin in the prevention and management of viral infections: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2021 May 28: e2261. DOI: 10.1002/rmv.2261. Epub ahead of print. PMID: 34133812.
- Almeida CC, Mendonça Pereira BF, Leandro KC, Costa MP, Spisso BF, Conte-Junior CA. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int J Food Sci*. 2021 May 14; 2021: 8850080. DOI: 10.1155/2021/8850080. PMID: 34095293; PMCID: PMC8140835.
- Lönnerdal B, Iyer S. Lactoferrin: molecular structure and biological function. *Annu Rev Nutr*. 1995; 15: 93–110. DOI: 10.1146/annurev.nu.15.070195.000521. PMID: 8527233.
- Nairz M, Weiss G. Iron in infection and immunity. *Mol Aspects Med*. 2020 Oct; 75: 100864. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100864. Epub 2020 May 24. PMID: 32461004.
- Kabyemela ER, Fried M, Kurtis JD, Mutabingwa TK, Duffy PE. Decreased susceptibility to *Plasmodium falciparum* infection in pregnant women with iron deficiency. *J Infect Dis*. 2008 Jul 15; 198 (2): 163–6. DOI: 10.1086/589512. PMID: 18500927.
- Oppenheimer SJ, Gibson FD, Macfarlane SB, Moody JB, Harrison C, Spencer A, Bunari O. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986;80(4): 603–12. DOI: 10.1016/0035-9203(86)90154-9. PMID: 3101243.
- Smith AW, Hendrickse RG, Harrison C, Hayes RJ, Greenwood BM. The effects on malaria of treatment of iron-deficiency anaemia with oral iron in Gambian children. *Ann Trop Paediatr*. 1989 Mar; 9 (1): 17–23. DOI: 10.1080/02724936.1989.11748589. PMID: 2471438.
- Gwamaka M, Kurtis JD, Sorensen BE, Holte S, Morrison R, Mutabingwa TK, Fried M, Duffy PE. Iron deficiency protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria and death in young children. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr; 54 (8): 1137–44. DOI: 10.1093/cid/cir010. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22354919; PMCID: PMC3309886.
- Atkinson SH, Armitage AE, Khandwala S, Mwangi TV, Uyoga S, Bejon PA, Williams TN, Prentice AM, Drake-Smith H. Combinatorial effects of malaria season, iron deficiency, and inflammation determine plasma hepcidin concentration in African children. *Blood*. 2014 May 22; 123 (21): 3221–9. DOI: 10.1182/blood-2013-10-533000. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24596418; PMCID: PMC4046425.
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1): 40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401705; PMCID: PMC6536698.
- Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, Pinto ACPN, Santos RRP, Rocha AP, Ferreira GA, Souza VA, Valadares LDA, Vieira RMRA, Pileggi GS, Trevisani VFM. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jun 29; 16 (6): e0253894. DOI: 10.1371/journal.pone.0253894. PMID: 34185801; PMCID: PMC8241122.
- Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barkel R, Rangger L, Schapfl A, Schaber M, Fritsche G, Wöll E, Weiss G. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J Clin Med*. 2020 Jul 29; 9 (8): 2429. DOI: 10.3390/jcm9082429. PMID: 32751400; PMCID: PMC7464087.
- Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, Kurz K, Koppelsfalter S, Haschka D, Petzer V, Hilbe R, Theurl M, Lehner D, Nairz M, Puchner B, Luger A, Schwabl C, Bellmann-Weiler R, Wöll E, Widmann G, Tancevski I, Judith-Löffler-Ragg, Weiss G. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res*. 2020 Oct 21; 21 (11): 276. DOI: 10.1186/s12931-020-01546-2. PMID: 33087116; PMCID: PMC7575703.
- Habib HM, Ibrahim S, Zaim A, Ibrahim WH. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed Pharmacother*. 2021 Apr; 136: 111228. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111228. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33454595; PMCID: PMC7836924.
- Harmen SC, Swart PJ, de Bèthune MP, Pauwels R, De Clercq E, The TH, Meijer DK. Antiviral effects of plasma and milk proteins: lactoferrin shows potent activity against

both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vitro. *J Infect Dis.* 1995 Aug; 172 (2): 380–8. DOI: 10.1093/infdis/172.2.380. PMID: 7622881.

21. Haschka D, Hoffmann A, Weiss G. Iron in immune cell function and host defense. *Semin Cell Dev Biol.* 2021 Jul; 115: 27–36. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.12.005. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33386235.
22. Legrand D, Pierce A, Elass E, Carpentier M, Mariller C, Mazurier J. Lactoferrin structure and functions. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 606: 163–94. DOI: 10.1007/978-0-387-74087-4\_6. PMID: 18183929.
23. Ling JM, Schryvers AB. Perspectives on interactions between lactoferrin and bacteria. *Biochem Cell Biol.* 2006 Jun; 84 (3): 275–81. DOI: 10.1139/o06-044. PMID: 16936797.
24. Gomez HF, Ochoa TJ, Carlin LG, Cleary TG. Human lactoferrin impairs virulence of *Shigella flexneri*. *J Infect Dis.* 2003 Jan 1; 187 (1): 87–95. DOI: 10.1086/345875. Epub 2002 Dec 13. PMID: 12508150.
25. Dial EJ, Lichtenberger LM. Effect of lactoferrin on *Helicobacter felis* induced gastritis. *Biochem Cell Biol.* 2002; 80 (1): 113–7. DOI: 10.1139/o01-205. PMID: 11908634.
26. Lönnerdal B, Erdmann P, Thakkar SK, Sausser J, Destailats F. Longitudinal evolution of true protein, amino acids and bioactive proteins in breast milk: a developmental perspective. *J Nutr Biochem.* 2017 Mar; 41: 1–11. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.06.001. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27771491.
27. Ng TB, Cheung RC, Wong JH, Wang Y, Ip DT, Wan DC, Xia J. Antiviral activities of whey proteins. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015 Sep; 99 (17): 6997–7008. DOI: 10.1007/s00253-015-6818-4. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26198883; PMCID: PMC7080083.
28. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-11 (07.05.2021). Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version-11.
29. Lang J, Yang N, Deng J, Liu K, Yang P, Zhang G, Jiang C. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e23710. DOI: 10.1371/journal.pone.0023710. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21887302; PMCID: PMC3161750.
30. Andersen JH, Jensen H, Sandvik K, Gutteberg TJ. Anti-HSV activity of lactoferrin and lactoferrin is dependent on the presence of heparan sulphate at the cell surface. *J Med Virol.* 2004 Oct; 74 (2): 262–71. DOI: 10.1002/jmv.20171. PMID: 15332275.
31. Nozaki A, Ikeda M, Naganuma A, Nakamura T, Inudoh M, Tanaka K, Kato N. Identification of a lactoferrin-derived peptide possessing binding activity to hepatitis C virus E2 envelope protein. *J Biol Chem.* 2003 Mar 21; 278 (12): 10162–73. DOI: 10.1074/jbc.M207879200. Epub 2003 Jan 9. PMID: 12522210.
32. Puddu P, Borghi P, Gessani S, Valentini P, Belardelli F, Seganti L. Antiviral effect of bovine lactoferrin saturated with metal ions on early steps of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998 Sep; 30 (9): 1055–62. DOI: 10.1016/S1357-2725(98)00066-1. PMID: 9785469.
33. Vitetta L, Coulson S, Beck SL, Gramotnev H, Du S, Lewis S. The clinical efficacy of a bovine lactoferrin/whey protein Ig-rich fraction (LF/IgF) for the common cold: a double blind randomized study. *Complement Ther Med.* 2013 Jun; 21 (3): 164–71. DOI: 10.1016/j.ctim.2012.12.006. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23642947.
34. Wakabayashi H, Oda H, Yamauchi K, Abe F. Lactoferrin for prevention of common viral infections. *J Infect Chemother.* 2014 Nov; 20 (11): 666–71. DOI: 10.1016/j.jiac.2014.08.003. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25182867.
35. Legrand D. Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *J Pediatr.* 2016 Jun; 173 Suppl: S10–S10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.071. PMID: 27234406.
36. Kruzel ML, Zimecki M, Actor JK. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Front Immunol.* 2017 Nov 6; 8: 1438. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01438. PMID: 29163511; PMCID: PMC5681489.
37. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
38. Zimecki M, Wtazczyk A, Zagulski T, Kübler A. Lactoferrin lowers serum interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha levels in mice subjected to surgery. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1998; 46 (2): 97–104. PMID: 9613707.
39. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valentini P. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 15; 18 (9): 1985. DOI: 10.3390/ijms18091985. PMID: 28914813; PMCID: PMC5618634.
40. Chang R, Ng TB, Sun WZ. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Sep; 56 (3): 106118. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106118. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738305; PMCID: PMC7390755.
41. Boix-Amorós A, Collado MC, Van't Land B, Calvert A, Le Doare K, Garssen J, Hanna H, Khaleva E, Peroni DG, Geddes DT, Kozyrskij AL, Warner JO, Munblit D. Reviewing the evidence on breast milk composition and immunological outcomes. *Nutr Rev.* 2019 May 21; nuz 019. DOI: 10.1093/nutrit/nuz019. Epub ahead of print. PMID: 31111150.
42. Morin S.T., Buck R.H., Farrow M., Hickey R.M., Milk-derived anti-infectives and their potential to combat bacterial and viral infection. *Journal of Functional Foods.* Vol-ume 81, 2021, p. 104442. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104442>
43. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res.* 2015 Jan; 77 (1–2): 220–8. DOI: 10.1038/pr.2014.160. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25310762.
44. Duijls L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics.* 2010 Jul; 126 (1): e18–25. DOI: 10.1542/peds.2008-3256. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566605.
45. Rebhan B, Kohlhuber M, Schwegler U, Fromme H, Abou-Dakn M, Koletzko BV. Breast-feeding duration and exclusivity associated with infants' health and growth: data from a prospective cohort study in Bavaria, Germany. *Acta Paediatr.* 2009 Jun; 98 (6): 974–80. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01281.x. PMID: 19484835.
46. Marchetti M, Superfi F, Ammendola MG, Rossi P, Valentini P, Seganti L. Inhibition of poliovirus type 1 infection by iron-, manganese- and zinc-saturated lactoferrin. *Med Microbiol Immunol.* 1999 May; 187 (4): 199–204. DOI: 10.1007/s004300050093. PMID: 10363676.
47. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020 May; 92 (5): 479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32052466; PMCID: PMC7166986.
48. Konishi M, Iwasa M, Yamauchi K, Sugimoto R, Fujita N, Kobayashi Y, Watanabe S, Teraguchi S, Adachi Y, Kaito M. Lactoferrin inhibits lipid peroxidation in patients with chronic hepatitis C. *Hepato Res.* 2006 Sep; 36 (1): 27–32. DOI: 10.1016/j.hepres.2006.06.005. Epub 2006 Jul 20. PMID: 16857423.
49. Reghunathan R, Jayapal M, Hsu LY, Chng HH, Tai D, Leung BP, Melendez AJ. Expression profile of immune response genes in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *BMC Immunol.* 2005 Jan 18; 6: 2. DOI: 10.1186/1471-2172-6-2. PMID: 15655079; PMCID: PMC546205.
50. Buderus S, Boone J, Lyster D, Lentze MJ. Fecal lactoferrin: a new parameter to monitor infliximab therapy. *Dig Dis Sci.* 2004 Jun; 49 (6): 1036–9. DOI: 10.1023/b:ddas.0000034568.69407.47. PMID: 15309897.
51. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyster D, Camilleri M, Hanauer SB. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jun; 98 (6): 1309–14. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07458.x. PMID: 12818275.
52. Ishikado A, Imanaka H, Takeuchi T, Harada E, Makino T. Liposomalization of lactoferrin enhanced its anti-inflammatory effects via oral administration. *Biol Pharm Bull.* 2005 Sep; 28 (9): 1717–21. DOI: 10.1248/bpb.28.1717. PMID: 16141546.
53. Serrano, G., Kochergina, I., Albars, A., Diaz, E., Oroval, M., Hueso, G., & Serrano, J. Liposomal Lactoferrin as Potential Preventative and Cure for COVID-19. *Int J Res Health Sci* 2020; 8: 8–15.
54. Bruni N, Capucchio MT, Biasibetti E, Pessione E, Cirrione S, Giraudo L, Corona A, Dosio F. Antimicrobial Activity of Lactoferrin-Related Peptides and Applications in Human and Veterinary Medicine. *Molecules.* 2016 Jun 11; 21 (6): 752. DOI: 10.3390/molecules21060752. PMID: 27294909; PMCID: PMC6273662.
55. Wang Y, Wang P, Wang H, Luo Y, Wan L, Jiang M, Chu Y. Lactoferrin for the treatment of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med.* 2020 Dec; 20 (6): 272. DOI: 10.3892/etm.2020.9402. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33199997; PMCID: PMC7664603.
56. Peroni DG, Fanos V. Lactoferrin is an important factor when breastfeeding and COVID-19 are considered. *Acta Paediatr.* 2020 Oct; 109 (10): 2139–2140. DOI: 10.1111/apa.15417. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32557901; PMCID: PMC7323098.
57. Campione E, Lanna C, Cosio T, Rosa L, Conte MP, Iacovelli F, Romeo A, Falconi M, Del Vecchio C, Franchin E, Lia MS, Minieri M, Chiaromonte C, Cioffi M, Nuccetelli M, Terrinoni A, Iannuzzi L, Coppola L, Magrini A, Bernardini S, Rosapepe F, Bartoletti PL, Moricca N, Di Lorenzo A, Andreoni M, Sarmati L, Miani A, Piscitelli P, Valentini P, Bianchi L. Lactoferrin Against SARS-CoV-2: In Vitro and In Silico Evidences. *Front Pharmacol.* 2021 Jun 17; 12: 666600. DOI: 10.3389/fphar.2021.666600. PMID: 34220505; PMCID: PMC8242182.
58. Campione, E, Lanna, C, Cosio, T, et al. Lactoferrin as potential supplementary nutraceutical agent in COVID-19 patients: in vitro and in vivo preliminary evidences [published online ahead of print 2020]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.11.244996v4.full.pdf>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.08.11.244996>
59. ClinicalTrials.gov. Lactoferrin in Covid-19 Hospitalized Patients (LAC) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847791>
60. ClinicalTrials.gov. Lactoferrin for Prevention of COVID-19 in Health Care Workers (LF-COVID). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526821>

Статья поступила / Received 19.07.2021  
 Получена после рецензирования / Revised 09.08.2021  
 Принята в печать / Accepted 16.08.2021

**Сведения об авторах**

**Орлова Светлана Владимировна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии<sup>1</sup>. E-mail: rudn\_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591  
**Никитина Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии<sup>1</sup>. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333  
**Прокопенко Елена Валерьевна**, врач-эндокринолог, диетолог, врач-методолог медицинского департамента<sup>2</sup>. E-mail: elvprokopenko@gmail.com  
**Волкова Людмила Юрьевна**, к.м.н., ст. преподаватель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи<sup>3</sup>. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru  
**Водолазкая Ангелина Николаевна**, врач диетолог-эндокринолог медицинского центра<sup>4</sup>. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва  
<sup>2</sup>ОО «МС Групп», Москва  
<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва  
<sup>4</sup>ОО «Эль-Клиник», Москва

**Автор для переписки:** Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn\_nutr@mail.ru

**About authors**

**Orlova Svetlana V.**, DM Sci, prof., head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology<sup>1</sup>. E-mail: rudn\_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591  
**Nikitina Elena A.**, PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology<sup>1</sup>. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3220-0333>  
**Prokopenko Elena V.**, endocrinologist, nutritionist, methodologist of Medical Dept<sup>2</sup>. E-mail: elvprokopenko@gmail.com  
**Volkova Lyudmila Y.**, PhD Med, senior lecturer at Dept of Organizational and Methodological Management and Analysis of Quality of Medical Care<sup>3</sup>. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru  
**Vodolazkaya Angelina N.**, nutritionist-endocrinologist<sup>4</sup>. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia Moscow, Russia  
<sup>2</sup>MS Group, Moscow, Russia  
<sup>3</sup>National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia  
<sup>4</sup>El-Clinic, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Orlova Svetlana V. E-mail: rudn\_nutr@mail.ru

**Для цитирования:** Орлова С. В., Никитина Е. А., Прокопенко Е. В., Волкова Л. Ю., Водолазкая А. Н. Иммунонутриентные свойства лактоферрина и его защитная роль при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2021; (21): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-22-26>

**For citation:** Orlova S. V., Nikitina E. A., Prokopenko E. V., Volkova L. Yu., Vodolazkaya A. N. Immune properties of lactoferrin and its protective role in new coronavirus infection COVID-19. *Medical alphabet.* 2021; (21): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-22-26>

