

**СТРУКТУРА И ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАКТОФЕРРИНА  
ПО ОТНОШЕНИЮ К ВИРУСУ ГРИППА**

Зорина В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России

**PATTERN OF LACTOFERRIN ANTI-INFLUENZA VIRUS INHIBITORY  
ACTIVITY**

Zorina V.N.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Highly Pure Biopreparations

**Резюме.** Активный антигенный дрейф позволяет вирусу гриппа частично или полностью избегать распознавания иммунной системой. Для лечения применяются ингибиторы протон-селективного ионного канала M2 и ингибиторы нейраминидазы, имеющие нежелательные побочные эффекты и провоцирующие появление устойчивых к терапии штаммов вируса. Это обосновывает необходимость поиска новых терапевтических агентов. Лактоферрин является гликопротеином с молекулярной массой 75-80 кДа, способным связывать ионы металлов. Наибольшие концентрации ЛФ выявляются в молозиве и молоке, значительное количество депонировано в гранулах нейтрофилов. Структура доменов ЛФ молока человека, коровы, козы, свиньи, лошади, верблюда, буйвола гомологична. ЛФ взаимодействует как со специфическими рецепторами, так и с рецепторами эндоцитоза (LRP), Toll-подобными, сигнальными рецепторами на поверхности различных типов клеток. Лактоферрин (ЛФ) человека и животных обладает выраженной противовирусной активностью. Данный гликопротеин способен оказывать модулирующее воздействие на иммунную систему, включая гуморальный и клеточный иммунный ответ, регулировать окислительно-восстановительные реакции. Лактоферрин взаимодействует со специфическими рецепторами, LRP-рецепторами, TLR, сигнальными рецепторами. Однако литературные данные о роли данного белка в профилактике и лечении гриппа малочисленны. Описана ингибирующая активность ЛФ по отношению к вирусам гриппа А и В, включая штаммы H1N1, H5N1, H7N1, H3N2. Установлено, что ЛФ связывает гемагглютинин вируса, предотвращая взаимодействие с клеткой, блокирует программируемую клеточную смерть, способствующую распространению вируса на поздних стадиях инфекции, через взаимодействие с каспазой 3, блокирует сборку вируса. Пептиды, синтезированные на основе структуры С-домена ЛФ, демонстрируют выраженную ингибирующую активность по отношению к штаммам вируса.

Применение ЛФ в качестве адъюванта при вакцинации более эффективно, чем оксида алюминия. Дальнейшее изучение влияния ЛФ на вирус гриппа и иммунный ответ при заражении необходимо для разработки новых методов профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** лактоферрин, пептид, вирус, грипп, терапия, адъювант

**Abstract.** Active antigenic drift allows the influenza virus to partially or completely avoid recognition by the immune system. For treatment, inhibitors of the proton-selective ion channel M2 and inhibitors of neuraminidase are used, which have undesirable side effects and provoke the emergence of treatment-resistant strains of the virus. This justifies the need to search for new therapeutic agents. Lactoferrin is a glycoprotein with a molecular mass of 75-80 kDa, capable for binding metal ions. The highest concentrations of LF are detected in colostrum and milk, a significant amount is deposited in neutrophil granules. The structure of the LF domains of human milk, cow, goat, pig, horse, camel, buffalo is homologous. LF interacts with both specific receptors and endocytosis receptors (LRP), Toll-like, signal receptors on the surface of various cell types. Lactoferrin of humans and animals has a high antiviral activity. This glycoprotein modulates the immune system, including the humoral and cellular immune responses, and regulates redox reactions. Lactoferrin interacts with specific receptors, LRP receptors, TLRs, signal receptors. However, literature data on the role of this protein in the prevention and treatment of influenza are few. LF inhibitory activity against influenza A and B viruses has been described, including H1N1, H5N1, H7N1, H3N2 strains. It has been established that LF binds virus hemagglutinin, preventing interaction with the cell, blocks programmed cell death through interaction with caspase 3 for preventing the spread of the virus at the later stages

of the infection, and blocks virus assembly. Peptides synthesized on the basis of LF C-domain structure demonstrate high inhibitory activity against virus. The use of LF as an adjuvant for vaccines is more effective than of aluminum oxide. Further study of LF effects on influenza virus and on the immune response during infection is necessary to develop new methods of prevention and treatment.

**Key words:** lactoferrin, peptide, virus, influenza, therapy, adjuvant

1 Противовирусные свойства молока известны с глубокой древности. Эти  
2 свойства связаны с белками молока – казеином, лактальбумином,  
3 лактоферрином и другими. В частности, лактоферрин, гликолактин,  
4 ангиогенин-1, лактогенин, казеин, лактоферрампин, альфа- и бета-  
5 лактальбумины коровьего молока способны, в той или иной степени,  
6 подавлять ВИЧ-1 [11]. Сиализированные олигосахариды молока [12]  
7 подавляют вирусы гриппа (H1N1, H1N2, H3N2, H9N2). Наиболее  
8 выраженной ингибирующей способностью в отношении вирусов обладает  
9 лактоферрин (ЛФ). Известно, что лактоферрин подавляет активность  
10 штаммов вируса гриппа (H5N1, H1N1, H3N2), вируса полиомиелита,  
11 аденовируса, респираторно-синцитиального вируса человека, энтеровируса,  
12 ротавируса, вирусов гепатитов В и С, цитомегаловируса, вируса простого  
13 герпеса 1 и 2 типа, ВИЧ-1, вируса Зика, Денге и других [3, 4, 5, 6, 11, 16].  
14 Цель данного обзора – обобщение литературных данных по структуре,  
15 механизмам действия и активности ЛФ по отношению к вирусу гриппа.

16 Вакцинация способна эффективно предотвращать эпидемии гриппа,  
17 однако не всегда позволяет предотвратить заболевание – активный  
18 антигенный дрейф позволяет мутировавшему вирусу частично или  
19 полностью избегать распознавания иммунной системой. Для лечения гриппа  
20 применяются либо ингибиторы протон-селективного ионного канала M2  
21 (амантадин и его производное римантадин), либо ингибиторы  
22 нейраминидазы (NA) (осельтамивир и занамивир). Амантадин и его  
23 производные уменьшают продолжительность симптомов, но имеют  
24 нежелательные побочные эффекты и провоцируют появление устойчивых к  
25 лекарственным средствам штаммов вируса. Ингибиторы NA остаются  
26 распространенным средством лечения гриппа, однако имеют ограниченную  
27 эффективность при введении на поздней стадии инфекции, сохраняется риск

28 появления устойчивых вирусных штаммов. Это обосновывает необходимость  
29 поиска новых терапевтических агентов [3].

30 Лактоферрин считается продуктом дивергенции гена древнего  
31 предшественника трансферрина [9]. Данный белок является гликопротеином,  
32 степень гликозилированности у млекопитающих может различаться: у ЛФ  
33 человека 3 сайта гликозилирования, у ЛФ коровы их пять [4]. Молекулярная  
34 масса белка определяется в пределах 75-80 кДа (689-700 аминокислот) [1, 4,  
35 9, 20]. Различия в молекулярной массе связаны с существованием двух  
36 функциональных форм ЛФ: нативной апо-формы (75-77 кДа) и связанной с  
37 ионами металлов холо-формы (80-82 кДа). Кроме того, существуют  
38 изоформы ЛФ, различающиеся свойствами. Например ЛФ-β и ЛФ-γ  
39 обладают РНКазной активностью, ЛФ-α ею не обладает [9].  
40 Аминокислотный состав сообщает ЛФ выраженные щелочные свойства – его  
41 изоэлектрическая точка достигает 8-9.

42 Лактоферрин способен связывать ионы различных металлов [8].  
43 Активнее всего ЛФ взаимодействует с двух- и трехвалентным железом: при  
44 лактации до 30% железа молока связано с ЛФ. Однако в крови циркулирует  
45 преимущественно апо-форма, с металлами связано не более 6-8% белка.  
46 Помимо железа ЛФ связывает ионы меди, цинка, магния, кобальта,  
47 алюминия, предположительно взаимодействует с галлием и ванадием [9], но  
48 свойства таких молекул и концентрация их в организме остаются  
49 малоизученными. Данный белок способен взаимодействовать не только с  
50 металлами, но и с гепарином, липополисахаридами, гликозаминогликанами,  
51 ДНК [20].

52 Молекула ЛФ состоит из двух, сходных по молекулярной массе,  
53 свернутых в глобулы доменов – N-домена (аминокислотные остатки 1-333) и  
54 С-домена (аминокислотные остатки 345-676), соединенных участком  
55 (остатки 334-344), формирующим подвижную трех-витковую α-спираль [4].

56 Каждый домен в свою очередь содержит по два субдомена N1-N2 и C1-C2 [3,  
57 4, 17]. Трехмерные структуры доменов ЛФ человека, коровы, козы, свиньи,  
58 лошади, верблюда, буйвола имеют значительную степень гомологии  
59 аминокислотных последовательностей (от 72 до 96% у С-домена), но  
60 конформационно различаются. Последовательности С и N доменов  
61 идентичны на 30-37% [9, 17]. Сайты связывания металлов в субъединицах  
62 имеют сходный состав (Asp-60, Tyr-92, Tyr-192 и His-25 в N-субъединице и  
63 Asp-395, Tyr-433, Tyr-526, His-595 в С-субъединице, взаимодействующие с  
64 анионами  $\text{CO}_3^{2-}$ ) [4].

65 Рецепторы к ЛФ обнаруживаются на поверхности многих клеток,  
66 включая моноциты/макрофаги и нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты,  
67 дендритные клетки [9, 20]. Установлено, что ЛФ способен взаимодействовать  
68 не только со специфическими рецепторами ЛФр [20], но и с универсальными  
69 LRP рецепторами (low-density lipoprotein receptor-related protein-1 и -2).  
70 Известно, что LRP-рецепторы задействованы как в эндоцитозе, так и в  
71 проведении сигнала в клетки [1, 2], когда происходит только поверхностный  
72 контакт, со смещением трансмембранного участка рецептора вглубь,  
73 взаимодействием с белком-адаптером и запуском каскада внутриклеточных  
74 реакций. Описано взаимодействие ЛФ с Toll-подобными рецепторами (TLR)  
75 [15], а также с лектиновыми и маннозными рецепторами [2].

76 Наибольшие концентрации ЛФ определяются в молозиве (5-7 мг/мл) и  
77 молоке (1-3 мг/мл), однако данный белок также присутствует в крови (около  
78 1мкг/мл у здоровых и до 5-6 мкг/мл при воспалении), слезной жидкости,  
79 слюне, бронхолегочном лаваже, семенной плазме, вагинальных секретах,  
80 синовиальной жидкости, спинномозговой жидкости [1, 4, 9, 20].  
81 Лактоферрин в организме происходит преимущественно из двух источников  
82 – синтезируется эпителиальными клетками, а также в значительном  
83 количестве депонирован в гранулах нейтрофилов [8]. По аминокислотному

84 составу ЛФ, экскретируемый эпителиальными клетками и высвобождаемый  
85 при дегрануляции нейтрофилов, идентичен на 97-99%, описаны минорные  
86 различия в гликозилировании [9, 10].

87 При воспалительной реакции ЛФ активно высвобождается из  
88 нейтрофилов и его концентрация в крови увеличивается в несколько раз. При  
89 септическом состоянии уровень ЛФ может повышаться до 100 раз [27].  
90 Концентрация ЛФ в крови также повышается при нейродегенеративных  
91 заболеваниях, аллергической реакции и беременности [9, 20].

92 Механизмы воздействия ЛФ на вирусы достаточно разнообразны:

93 1. *Модулирование системы оксидантов/антиоксидантов.* Лактоферрин  
94 обладает свойствами антиоксиданта, модулирует реакции кислородного  
95 взрыва и окислительного стресса [8, 9]. Известно, что железо играет  
96 значительную роль в продукции активных форм кислорода и гидроксильных  
97 радикалов. Связывание железа молекулами ЛФ предотвращает перекисное  
98 окисление липидов и повреждение супероксидными радикалами ДНК и РНК  
99 в митохондриях [2].

100 2. *Модулирование иммунного ответа.* Лактоферрин является  
101 медиатором взаимодействий врожденного и адаптивного иммунного ответа.  
102 ЛФ повышает активность НК-клеток, фагоцитарную активность  
103 нейтрофилов [2, 8, 20]. Данный белок оказывает выраженное и разнообразное  
104 воздействие на макрофаги и клетки Лангерганса – в том числе  
105 опосредованно, через влияние на цитокиновый профиль (активирует клетки,  
106 способствует созреванию, влияет на миграцию). Лактоферрин способствует  
107 созреванию Т- и В-лимфоцитов, влияет на соотношение Th1/Th2 клеток [8,  
108 24]. Данный белок модулирует синтез цитокинов – может оказывать и  
109 стимулирующее, и ингибирующее воздействие, в том числе на секрецию  
110 интерферона  $\gamma$ , что особенно важно при вирусной инфекции [2, 20, 24].  
111 Обладает свойствами хемоаттрактанта [27], конкурирует с ИЛ-8 за сайты



112 связывания протеогликанов [2]. Лактоферрин стимулирует экспрессию  
113 CD40, модулирует экспрессию CD80, CD86. [24]. Пероральное применение  
114 ЛФ стимулирует повышение концентрации IgG и IgA в секретах [2, 20]. ЛФ  
115 может ингибировать экспрессию ICAM-1 и влиять на NF-κB [20]. Данный  
116 белок способен воздействовать на компоненты системы комплемента.  
117 Продемонстрирована активация экспрессии рецептора C3 компонента  
118 комплемента при применении ЛФ [20]. Молекулы ЛФ могут напрямую  
119 взаимодействовать с ДНК [9]. Продемонстрировано проникновение ЛФ в  
120 ядро клетки, с последующей стимуляцией синтеза IL-6 [15]. Гликаны  
121 лактоферрина взаимодействуют с сигнальными рецепторами (маннозный  
122 рецептор и другие) [2].

123 3. *Прямое взаимодействие с вирусом.* ЛФ может связываться с  
124 гемагглютинином вирусов, препятствуя взаимодействию с клетками [3, 16].  
125 Кроме того, ЛФ блокирует апоптоз клеток [2]. Известно, что вирусы  
126 модулируют апоптоз клеток хозяина, преимущественно используя различные  
127 способы его ингибирования. Однако на поздней стадии инфекции, в целях  
128 распространения, вирусы напротив, активируют апоптоз.  
129 Продемонстрировано, что заражение вирусами гриппа типа А и В приводит к  
130 индукции апоптоза как в перmissive, так и в non-permissive  
131 культивируемых клетках, а также *in vivo*. Установлено, что активация  
132 каспазы-3, стимулирующей развитие апоптоза, является критическим  
133 событием для эффективного размножения вируса гриппа, в присутствии  
134 ингибиторов каспазы-3 распространение вируса замедляется. Обработка  
135 клеток ЛФ ингибирует активность каспазы-3, предотвращая развитие  
136 апоптоза и распространение инфекции [13].

137 4. *Адьювантный эффект.* Лактоферрин может использоваться в  
138 качестве адьюванта при вакцинации, поскольку стимулирует антиген-  
139 презентующие клетки. Продемонстрировано, что лактоферрин, в том числе

140 рекомбинантный, является не только хорошим адъювантом при применении  
141 БЦЖ-вакцины, но и оказывает дополнительное благотворное воздействие на  
142 бронхолегочную систему [2].

143 Известно, что ЛФ активен и против ДНК-, и против РНК-вирусов [20].  
144 Однако работ, посвященных влиянию ЛФ, его фрагментов или пептидов на  
145 вирус гриппа, крайне мало. В частности, в 1993 году была опубликована  
146 работа, продемонстрировавшая ингибирующую активность ЛФ по  
147 отношению к вирусам гриппа А (H3N2) и В, как за счет наличия  
148 сиализированных компонентов, препятствующих агглютинации, так и по  
149 независимому механизму [7]. Установлено, что пероральное применение ЛФ  
150 препятствует развитию пневмонии в эксперименте с вирусом гриппа на  
151 мышах [19, 26]. Продемонстрировано, что при заражении вирусом гриппа А,  
152 ЛФ блокирует программируемую клеточную смерть через взаимодействие с  
153 каспазой-3 [3, 4], а также эффективно блокирует экспорт вирусных  
154 рибонуклеопротеинов, предотвращая сборку вируса [13]. Показана  
155 блокирующая активность ЛФ по отношению к H5N1 [3, 4, 22], а также к  
156 H1N1, H3N2 и H7N1 в эксперименте на культуре клеток, причем эффект  
157 обусловлен взаимодействием С-домена с гемагглютинином вируса [3].  
158 Выявлено, что добавление ЛФ в культуры после адсорбции также снижает  
159 цитотоксическое воздействие вируса гриппа на клетки, даже при удалении  
160 сиаловых кислот из структуры ЛФ [14]. Установлено, что ингибирующей  
161 активностью по отношению к вирусу гриппа обладают и десиализированные,  
162 и дегликозилированные, и не связанные с железом формы ЛФ [16]. Защитные  
163 свойства ЛФ против вирусов, включая вирус гриппа, могут реализовываться  
164 за счет усиления экспрессии TLR-7 на дендритных клетках [23]. ЛФ способен  
165 предотвращать связывание РНК-содержащих вирусов (например, вируса  
166 Денге) с клеточной мембраной [6].

167 Необходимо отметить, что молекулы ЛФ очень устойчивы к  
168 воздействию трипсином и другими ферментами [9]. В то же время  
169 фрагменты ЛФ сохраняют активность по отношению к бактериальным и  
170 вирусным агентам.

171 Отдельного внимания заслуживают пептиды с противовирусной  
172 активностью, разработанные на основе структуры ЛФ [3]. При этом наиболее  
173 многообещающей точкой приложения подобных пептидов представляются  
174 домены гемагглютиниона, поскольку он не только играет ключевую роль в  
175 инвазии, но и имеет эволюционно-консервативный эпитоп [3].

176 Гемагглютинин (НА) является основным гликопротеиновым  
177 компонентом вирусной оболочки наряду с нейраминидазой (НА). Это  
178 грибовидный тримерный белок, каждый мономер состоит из двух  
179 субъединиц: НА1 и НА2. Шаровая «головка» НА, состоящая из цепи НА1,  
180 содержит сайты связывания сиаловой кислоты, в то время как  
181 консервативная область «стебля» запускает конформационную перестройку  
182 при кислом рН, необходимом для возникновения инфекции [16].

183 Лактоферрин способен связывать НА вируса гриппа А, ингибируя  
184 гемагглютинацию и заражение Н1N1 и Н3N2. Было показано, что фрагмент  
185 С-домена ЛФ связывает область, образованную доменом НА2, вместе с  
186 несколькими важными остатками в N- и C-концевых сегментах НА1,  
187 содержащую универсальный консервативный эпитоп НА [16].

188 В серии экспериментов выявлено три участка С-домена ЛФ,  
189 эффективно взаимодействующих с гемагглютинином вируса гриппа:  
190 SKHSSLDCVLRP (418–429), TNGESTADWAKN, (552–563) и  
191 AGDDQGLDKCVPNSKEK (506–522). N-субъединица белка  
192 противовирусными свойствами не обладала [3]. В соответствии с  
193 расшифрованными последовательностями были синтезированы пептиды (в  
194 одном случае произведены минорные изменения, с исключением и заменой

195 остатков треонина для повышения стабильности - NGESSADWAKN).  
196 Продемонстрирована ингибирующая активность синтезированных пептидов  
197 по отношению к H5N1, H7N1, H1N1, H3N2. Синтезированные пептиды  
198 подавляли репликацию вируса гриппа значительно активнее (в фемто- и  
199 пикомолярных количествах), чем целая молекула ЛФ. При этом  
200 ингибирующая активность отмечена и по отношению к резистентному к  
201 осельтамивиру штамму H1N1. Авторы предполагают, что подобные пептиды  
202 препятствуют взаимодействию между HA1 и HA2 и связыванию HA с  
203 рецепторами сиаловой кислоты [3].

204 Дальнейшие эксперименты с пептидами продемонстрировали  
205 ингибирующую активность по отношению к HA еще трех  
206 последовательностей, включая KANEGLTWNSLKDK (441–454),  
207 TNGESTADWAKN (552–563), KSETKN (633–638), в эксперименте с двумя  
208 штаммами H1N1 и одним штаммом H3N2, однако их активность была ниже  
209 (наномолярные дозы). При оптимизации структуры наиболее эффективного  
210 пептида получена последовательность SLDCVLRP, обладающая сходной  
211 эффективностью при связывании HA. Короткий пептид SLDC был  
212 высокоэффективен только против штамма вируса A/Roma- ISS/02/08 H1N1  
213 [16].

214 При оценке способности влиять на репликацию вируса в клеточной  
215 линии MDCK, наибольшую эффективность продемонстрировали короткие  
216 пептиды SLDCVLRP и VLRP по отношению к штаммам H1N1, SLDC и  
217 SKHS по отношению к штамму H3N2 [16].

218 Помимо ЛФ молока, получаемого преимущественно из молока коров,  
219 реже коз и верблюдиц, а также синтетических пептидов, проводятся  
220 эксперименты по получению трансгенного ЛФ человека от животных [25],  
221 рекомбинантного ЛФ [21], генно-инженерных форм ЛФ из риса и других  
222 растений [28]. Таблетированные и лиофильные формы белка интенсивно

223 тестируются в качестве перспективных лекарственных средств против  
224 бактериальной, грибковой, вирусной инфекции, а также для лечения  
225 онкопатологии.

226 Многие современные вакцины содержат адъюванты, преимущественно  
227 гель оксида алюминия. Он провоцирует развитие местной воспалительной  
228 реакции, имеет нежелательные побочные эффекты (в частности, подавляет  
229 синтез IL-12), при вакцинации новорожденных его следует применять с  
230 осторожностью. Известно, что во многом эффект алюминия основан на  
231 активации нейтрофилов. Замена оксида алюминия на ЛФ в качестве  
232 адъюванта позволяет получить сходный по выраженности иммунный ответ  
233 без негативных эффектов, связанных с применением алюминия. Это  
234 позволяет рассматривать ЛФ или пептиды на его основе в качестве  
235 перспективного биосовместимого адъюванта при разработке вакцин против  
236 гриппа [18].

237 Таким образом, механизмы блокирования лактоферрином активности вируса  
238 гриппа многообразны и заключаются в предотвращении связывания штаммов  
239 вируса с поверхностью клеток-мишеней, модулировании интенсивности и  
240 направленности иммунного ответа, контроле за развитием кислородного  
241 взрыва. Данный белок можно рассматривать в качестве перспективного  
242 адъюванта при вакцинопрофилактике. Пептиды, сконструированные на  
243 основе анализа молекулы ЛФ, перспективны при профилактике и лечении  
244 заболевания в отношении штаммов вирусов, резистентных к общепринятой  
245 терапии. При этом пептиды не способны спровоцировать аутоантителогенез,  
246 снижающий эффективность нативных гетерологичных молекул ЛФ. Тем не  
247 менее, большая часть сведений о противовирусной активности ЛФ получена  
248 *in vitro* или в эксперименте, поэтому дальнейшее изучение свойств данного  
249 уникального белка представляет большой интерес при разработке  
250 противовирусных средств.

## МЕТАДААННЫЕ

**Фамилия, имя, отчество автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией, ученая степень, должность:**

Зорина Вероника Николаевна, д.б.н., заместитель директора по научной работе ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

*Zorina Veronika Nikolayevna, D.Sc., Deputy Director for Science*

**Название учреждения, где работает ответственный автор:**

Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства

Institute of Highly Pure Biopreparations

**Почтовый адрес для переписки:**

197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА, Зориной В.Н.

197110, Saint Petersburg, Pudozhskaya, 7; To: Zorina V.N.

**Телефон:** +7(812)499-1703, **e-mail:** [v.n.zorina@hpb.spb.ru](mailto:v.n.zorina@hpb.spb.ru)

**Полное название статьи, направляемой в редакцию:**

Структура и ингибирующая активность лактоферрина по отношению к вирусу гриппа

*Structure and inhibitory activity of lactoferrin against the influenza virus*

**Количество страниц текста, рисунков, таблиц:** 6 страниц (только текст с названием, набранный 14-м шрифтом через 1 интервал, без учета титульного листа, резюме, таблицы и списка литературы), рисунков – 0, таблицы – 0 шт.

**Указать, для какого раздела журнала предназначена работа:** обзор

**Дата отправления работы:** 22 февраля 2019 г.

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

**Название:**

Структура и ингибирующая активность лактоферрина по отношению к вирусу гриппа

*Structure and inhibitory activity of lactoferrin against the influenza virus*

**Авторы:**

Зорина Вероника Николаевна, доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

*Zorina Veronika Nikolayevna, D.Sc. (Doctor of Biological Sciences), Deputy Director for Science*

**Полное название учреждения:**

Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства

*Institute of Highly Pure Biopreparations*

**Сокращенное название:**

Лактоферрин при гриппе

*Lactoferrin at influenza*

**Ключевые слова:** лактоферрин, пептид, вирус, грипп, терапия, адъювант

**Key words:** *lactoferrin, peptide, virus, influenza, therapy, adjuvant*

**Адрес для переписки:** 197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7

197110, Saint Petersburg, Pudozhskaya 7

**Тел.:** +7(812)499-1703

**e-mail:** [v.n.zorina@hpb.spb.ru](mailto:v.n.zorina@hpb.spb.ru)





СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и ее doi.
1	Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии // ЖМЭИ. 2013. №3. С.111-117.	[Zorina V.N., Zorin N.A. <a href="#">Protein components of innate immunity in protection from pathogenic invasion (literature review)</a> <i>Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii</i> = <i>Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology</i> , 2013, no.3, p. 111-117(In Russ)]	
2		Actor J.K., Hwang S.A., Kruzel M.L. Lactoferrin as a natural immune modulator. <i>Curr Pharm Des.</i> , 2009, vol. 15, no. 17, pp.1956-73.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2915836/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2915836/</a>
3		Ammendolia M.G., Agamennone M., Pietrantonio A., Lannutti F., Siciliano R.A., De Giulio B., Amici C., Superti	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4001507/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4001507/</a> doi: 10.1179/2047773212Y.0000000004

		F. Bovine lactoferrin-derived peptides as novel broad-spectrum inhibitors of influenza virus. <i>Pathog Glob Health.</i> , 2012, vol.106, no.1, pp.12-9..	
4		Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, Frioni A, Paesano R, Polimeni A, Valenti P. Antiviral properties of lactoferrin – a natural immunity molecule. <i>Molecules</i> , 2011, vol.16, no.8, pp. 6992–7018.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6264778/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6264778/</a> doi: 10.3390/molecules16086992.
5		Carvalho C.A.M., Casseb S.M.M., Gonçalves R.B., Silva E.V.P., Gomes A.M.O., Vasconcelos P.F.C. Bovine lactoferrin activity against Chikungunya and Zika viruses. <i>J Gen Virol.</i> , 2017, vol. 98, no.7, pp.1749-1754.	<a href="https://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000849">https://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000849</a> doi: 10.1099/jgv.0.000849
6		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	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618606/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618606/</a> doi: 10.3390/ijms18091957

		Lipoprotein Receptor, and DC-SIGN. <i>Int J Mol Sci.</i> , 2017, vol.18, no.9. pii: E1957.	
7		Kawasaki Y., Isoda H., Shinmoto H., Tanimoto M., Dosako S., Idota T., Nakajima I. Inhibition by kappa-casein glycomacropeptide and lactoferrin of influenza virus hemagglutination. <i>Biosci Biotechnol Biochem.</i> , 1993, vol. 57, no.7, pp.1214-5.	<a href="https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb1992/57/7/57_7_1214/_article">https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb1992/57/7/57_7_1214/_article</a>
8		Legrand D., Ellass E., Carpentier M., Mazurier J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. <i>Cell Mol Life Sci.</i> , 2005 Nov., vol.62, no.22, pp.2549-59.	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-005-5370-2">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-005-5370-2</a> doi: 10.1007/s00018-005-5370-2
9		Levay P.F., Viljoen M. Lactoferrin: a general review. <i>Haematologica</i> , 1995, vol.80, pp.252–67.	
10		Moguilevsky N., Retegui L.A., Masson P.L. Comparison of human lactoferrins from milk	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1145067/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1145067/</a> doi: 10.1042/bj2290353

		and neutrophilic leucocytes. Relative molecular mass, isoelectric point, iron-binding properties and uptake by the liver. <i>Biochem. J.</i> , 1985, vol. 229, pp. 353–359.	
11		Ng T.B., Cheung R.C., Wong J.H., Wang Y., Ip D.T., Wan D.C., Xia J. Antiviral activities of whey proteins. <i>Appl Microbiol Biotechnol.</i> , 2015, vol.99, no.17, pp.6997-7008.	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00253-015-6818-4">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00253-015-6818-4</a> doi:10.1007/s00253-015-6818-4
12		Pandey R.P., Kim D.H., Woo J., Song J., Jang S.H., Kim J.B., Cheong K.M., Oh J.S., Sohng J.K. Broad-spectrum neutralization of avian influenza viruses by sialylated human milk oligosaccharides: <i>in vivo</i> assessment of 3'-sialyllactose against H9N2 in chickens. <i>Sci Rep.</i> , 2018 Feb 7, vol.8, no.1, pp.2563.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5803236/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5803236/</a> doi: 10.1038/s41598-018-20955-4
13		Pietrantoni A., Dofrelli E., Tinari A., Ammendolia M.G., Puzelli S., Fabiani C., Donatelli	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10534-010-9323-3">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10534-010-9323-3</a> doi: 10.1007/s10534-010-9323-3

		I., Superti F. Bovine lactoferrin inhibits influenza A virus induced programmed cell death in vitro. <i>Biometals</i> , 2010, vol.23, no.3, pp. 465-75.	
14		Pietrantonì A., Ammendolia M.G., Superti F. Bovine lactoferrin: involvement of metal saturation and carbohydrates in the inhibition of influenza virus infection. <i>Biochem Cell Biol.</i> , 2012, vol. 90, no.3, pp. 442-8.	<a href="http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/o11-072?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&amp;url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&amp;journalCode=bcb#.XHfwAsAzaUk">http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/o11-072?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&amp;url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&amp;journalCode=bcb#.XHfwAsAzaUk</a> doi: 10.1139/o11-072
15		Puddu P., Latorre D., Carollo M., Catizone A., Ricci G., Valenti P., Gessani S. Bovine lactoferrin counteracts Toll-like receptor mediated activation signals in antigen presenting cells. <i>PLoS One</i> , 2011, vol.6, no.7, e22504.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3143167/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3143167/</a> doi: 10.1371/journal.pone.0022504
16		Scala M.C., Sala M., Pietrantonì A., Spensiero A., Di Micco S., Agamennone M., Bertamino A., Novellino E., Bifulco G., Gomez-Monterrey	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587682/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587682/</a> doi: 10.1038/s41598-017-10492-x

		I.M., Superti F., Campiglia P. Lactoferrin-derived Peptides Active towards Influenza: Identification of Three Potent Tetrapeptide Inhibitors. Sci Rep., 2017, vol.7, no.1, pp.10593.	
17		Sharma S., Sinha M., Kaushik S., Kaur P., Singh T.P. C-lobe of lactoferrin: the whole story of the half-molecule. Biochem Res Int., 2013, vol.2013, Art. ID 271641, 8 pp.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671519/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671519/</a> doi: 10.1155/2013/271641
18		Sherman M.P., Pritzl C.J., Xia C., Miller M.M., Zaghouani H., Hahm B. Lactoferrin acts as an adjuvant during influenza vaccination of neonatal mice. Biochem Biophys Res Commun., 2015, vol. 467, no.4, pp.766-70.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4644431/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4644431/</a> doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.067

19		Shin K., Wakabayashi H., Yamauchi K., Teraguchi S., Tamura Y., Kurokawa M., Shiraki K. Effects of orally administered bovine lactoferrin and lactoperoxidase on influenza virus infection in mice. <i>J Med Microbiol.</i> , 2005, vol.54, Pt 8, pp.717-23.	<a href="https://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.46018-0#tab2">https://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.46018-0#tab2</a> doi: 10.1099/jmm.0.46018-0
20		Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F., García-Montoya I.A., Salazar-Martínez J., Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. <i>Acta Pharmacol Sin.</i> , 2014, vol.35, no.5, pp.557-66.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814036/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814036/</a> doi: 10.1038/aps.2013.200
21		Spadaro M., Montone M., Arigoni M., Cantarella D., Forni G., Pericle F, Pascolo S., Calogero R.A., Cavallo F. Recombinant human lactoferrin induces human and mouse dendritic cell maturation via Toll-like receptors 2 and 4. <i>FASEB J.</i> , 2014, vol.28, no.1,	<a href="https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fj.13-229591?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&amp;url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&amp;journalCode=fasebj">https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fj.13-229591?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&amp;url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&amp;journalCode=fasebj</a> doi: 10.1096/fj.13-229591

		pp. 416-29.	
22		Taha S.H., Mehrez M.A., Sitohy M.Z., Abou Dawood A.G., Abd-El Hamid M.M., Kilany W.H. Effectiveness of esterified whey proteins fractions against Egyptian Lethal Avian Influenza A (H5N1). <i>Virology</i> , 2010, vol.7, p. 330.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2998487/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2998487/</a> doi: 10.1186/1743-422X-7-330
23		van Splunter M., Perdijk O., Fick-Brinkhof H., Feitsma A.L., Floris-Vollenbroek E.G., Meijer B., Brugman S., Savelkoul H.F.J., van Hoffen E., van Neerven R.J.J. Bovine Lactoferrin Enhances TLR7-Mediated Responses in Plasmacytoid Dendritic Cells in Elderly Women: Results From a Nutritional Intervention Study With Bovine Lactoferrin, GOS and Vitamin D. <i>Front Immunol.</i> , 2018, vol.9, p. 2677.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6255898/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6255898/</a> doi: 10.3389/fimmu.2018.02677
24		Wakabayashi H., Oda H., Yamauchi K., Abe F.	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X14002864?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X14002864?via%3Dihub</a>



		Lactoferrin for prevention of common viral infections. J. Infect. Chemother., 2014, vol. 20, pp.666–671.	doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.003
25		Wang M., Sun Z., Yu T., Ding F., Li L., Wang X., Fu M., Wang H., Huang J., Li N., Dai Y. Large-scale production of recombinant human lactoferrin from high-expression, marker-free transgenic cloned cows. Sci Rep., 2017, vol.7, no.1, p. 10733.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587717/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587717/</a> doi: 10.1038/s41598-017-11462-z
26		Yamauchi K., Wakabayashi H., Shin K., Takase M. Bovine lactoferrin: benefits and mechanism of action against infections. Biochem Cell Biol., 2006, vol. 84, no.3, pp. 291-6.	<a href="http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/o06-054?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&amp;url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&amp;journalCode=bcb#.XHf-_MAzaUk">http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/o06-054?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&amp;url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&amp;journalCode=bcb#.XHf-_MAzaUk</a> doi: 10.1139/o06-054
27		Yang D, de la Rosa G, Tewary P, Oppenheim JJ. Alarmins link neutrophils and dendritic cells. Trends Immunol., 2009, vol. 30, no.11, pp.531-7.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2767430/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2767430/</a> doi: 10.1016/j.it.2009.07.004
28		Yemets A.I., Tanasienko I.V.,	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.10">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.10</a>

		Krasylenko Y.A., Blume Y.B. Plant-based biopharming of recombinant human lactoferrin. Cell Biol. Int., 2014, vol. 38, pp. 989–1002.	02/cbin.10304 doi: 10.1002/cbin.10304
--	--	---	--