

Зуев В.М.¹, Гуленкова Д.Г.¹, Гольдман И.Л.², Садчикова Е.Р.², Александров М.Т.¹

ЛАКТОФЕРРИН, ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва, 119045, г. Москва;

²ФГБУН «Институт биологии гена» РАН, Россия, г. Москва

Для корреспонденции: Гуленкова Дарья Геннадьевна, аспирант каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: 79152526987@yandex.ru

В статье отражён современный взгляд на внедрение в клиническую микробиологию флуоресцентных методов диагностики и лечения вагинальных инфекций с использованием лактоферрина, что дало возможность расширить микрoэкологические исследования. Показано, что подавление нормальной микрофлоры влагалища способствует разнообразной патологии как воспалительного, так и невоспалительного генеза. Доказано, что бактериальный и грибковый вагиноз – важнейшие факторы риска развития инфекционных осложнений в гинекологической практике. Приведены аргументированные научные доводы, указывающие на большое число рецидивов бактериальных и кандидозных вагинитов, несмотря на проведение многочисленных исследований и различных вариантов лечения. Установлена взаимосвязь бактериального вагинита с бесплодием, угрозой выкидыша, преждевременными родами, внутриутробным инфицированием плода и т. д. Исходя из этого, поиск альтернативных комбинированных методов является актуальным. Целью исследования явилось повышение эффективности лечения рецидивирующих кандидозных вульвовагинитов и бактериальных вагинозов путём применения лактоферрина. В исследовании использованы флуоресцентные методы диагностики, что дало возможность верифицировать диагноз в режиме экспресс-оценки, а также проводить мониторинг лечения и повысить его эффективность.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; рецидивирующий кандидозный вульвовагинит; лактоферрин.

Для цитирования: Зуев В.М., Гуленкова Д.Г., Гольдман И.Л., Садчикова Е.Р., Александров М.Т. Лактоферрин, флуоресцентные технологии и их роль в диагностике и лечении воспалительных заболеваний женской половой сферы. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2018; 5(2): 101-105.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-2-101-105>

Zuev V.M.¹, Gulenkova D.G.¹, Goldman I.L.², Sadchikova E.R.², Aleksandrov M.T.¹

LACTOFERRIN, FLUORESCENT TECHNOLOGIES AND THEIR ROLE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE FEMALE SEXUAL SPHERE

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, 119045, Moscow, Russian Federation;

²Institute of Gene Biology, Moscow, 119334, Russian Federation

The article reflects a modern view on the introduction of fluorescent methods of diagnostics and treatment of vaginal infections using lactoferrin in clinical microbiology, which made it possible to expand microecological studies. The suppression of the normal vaginal microflora was shown to promote a diverse pathology of both inflammatory and non-inflammatory genesis. Bacterial and fungal vaginosis were proved to be the most important risk factors for the development of infectious complications in the gynecological practice. There are given substantiated scientific evidence, indicating a large number of recurrences of bacterial and candidal vaginitis, despite the numerous studies and various treatment options. The relationship of bacterial vaginitis with infertility, the threat of miscarriage, premature birth, intrauterine infection of the fetus, etc. was established. Based on this, the search for alternative combined methods is relevant. The aim of the study was to increase the effectiveness of the treatment of recurrent candid vulvovaginitis and bacterial vaginosis by using lactoferrin. In the study, there were used fluorescent methods of the diagnosis, which made it possible to verify the diagnosis in the rapid assessment mode, as well as monitor treatment and improve its effectiveness.

Keywords: bacterial vaginosis; recurrent candidiasis vulvovaginitis; lactoferrin.

For citation: Zuev V.M., Gulenkova D.G., Goldman I.L., Sadchikova E.R., Aleksandrov M.T. Lactoferrin, fluorescent technologies and their role in the diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the female sexual sphere. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018; (2): 101-105 (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-2-101-105>

For correspondence: Darya G. Gulenkova, MD, post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: 79152526987@yandex.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Введение

Лактоферрин: природа, структура, функции

Лактоферрин (ЛФ) – железосвязывающий гликопротеин из семейства трансферриновых, он широко представлен в различных биологических жидкостях, таких как молоко, и является главным активным компонентом иммунной системы у млекопитающих. Диапазон защитных свойств лактоферрина варьирует от прямого противомикробного воздействия на микроорганизмы, включая бактерии, вирусы, грибы, а также на паразитов, до противовоспалительного и противоракового воздействия. Такой диапазон защитных свойств возможен благодаря действию механизма, основанного на свойстве лактоферрина соединяться с железом, а также взаимодействовать с молекулярными и клеточными компонентами клеток организма-хозяина и патогена [1].

Лактоферрин является компонентом вторичных гранул нейтрофилов и секретируется непосредственно в очаг инфекции при развитии воспалительного процесса. Дополнительно к антибактериальным свойствам лактоферрина установлена способность этого белка регулировать иммунный ответ организма и защищать его от процессов системного воспаления (сепсиса), что было показано в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Клеточные и молекулярные механизмы действия лактоферрина при модуляции воспаления активно изучаются, а некоторые из них уже расшифрованы. На клеточном уровне лактоферрин активно влияет на миграцию, созревание и функциональную активность иммунных клеток, тогда как на молекулярном уровне лактоферрин помимо связывания с железом взаимодействует с различными регуляторными факторами (как растворимыми, так и мембранными) и изменяет их активность [2].

ЛФ в защитной системе организма. Относительное распределение ЛФ в организме

Синтез и секреция ЛФ могут осуществляться конституционно (железами внутренней секреции) или в половых органах. Альтернативный синтез ЛФ происходит в клетках нейтрофилов на ранней стадии их дифференциации с последующим накоплением этого белка в цитозольных гранулах с возможным его секретированием под действием внешнего сигнала. По всей видимости, тип секреции ЛФ зависит от того, какую активность этот белок должен проявить. Так, ЛФ всё время присутствует на поверхности слизистого эпителия, проявляя антимикробную активность, тогда как его секреция в кровь или ткани происходит в ответ на воспаление. Этот белок синтезируется в апоформе (без железа) и присутствует в большинстве биологических жидкостей. Данный гликопротеин содержится в продуктах секреции слизистой, включая также слёзы, слюну, влагалищные выделения, сперму, секреты носовой и бронхиальной пазух, жёлчь, продукты секреции желудочно-кишечного тракта, мочу. Наибольшей концентрации ЛФ достигает в молоке и молозиве, что делает

его вторым по области распространения белком после казеинов. ЛФ может присутствовать и в физиологических жидкостях, таких как плазма крови и околоплодная жидкость [3].

ЛФ синтезируется в миелоцитах на их ранней стадии созревания и в дальнейшем входит в состав вторичных гранул нейтрофилов. В процессе воспаления или в результате другой патологии уровень ЛФ в биологических жидкостях значительно возрастает и может использоваться как биохимический маркер воспаления. Особенно это заметно для плазмы крови, где при нормальных условиях концентрация ЛФ составляет 0,4–2 мг/л, а при воспалении и остром сепсисе может возрастать до 200 мг/л [4].

В кровь ЛФ попадает при дегранулировании клеток нейтрофилов и затем быстро связывается и поглощается паренхимными клетками печени. Фактически ЛФ, который определяется в плазме крови, не является абсолютным показателем концентрации этого белка, так как, во-первых, нейтрофилы доставляют ЛФ перед дегрануляцией непосредственно к месту воспаления, и, во-вторых, ЛФ может связываться с мембранными глюкозаминогликанами или протеогликанами [5–7], так что клетки могут создавать очень высокую локальную концентрацию этого белка на своей поверхности. Интересно, что именно иммобилизованный клетками ЛФ, а не свободный белок, активирует эозинофилы в дыхательном эпителии [8].

Обзор ключевых функций ЛФ в системе защиты организма

Защитные функции организма определяются врождённой и приобретённой иммунной системами, которые ещё называют гуморальным и клеточным иммунитетом. ЛФ относится к системе врождённого, или неспецифического, иммунитета. Тем не менее ряд исследований указывают на то, что этот белок, по крайней мере опосредованно, вовлечён в процессы клеточного иммунитета. Можно сказать, что организм обладает защитными противовоспалительными системами, в которых ЛФ является одним из ключевых факторов [6].

Наиболее изученным является механизм антибактериальной активности ЛФ, который секретируется на слизистые поверхности организма и препятствует развитию и колонизации патогенной микрофлоры или просто лизует бактерии. Антибактериальные свойства этого белка определяются его высоким сродством к железу и способностью разрушать мембраны микроорганизмов при непосредственном контакте с ними, однако эта активность ЛФ не является предметом обсуждения в настоящем обзоре. Конститутивный синтез ЛФ и его секреция, а также транспорт этого белка нейтрофилами в очаг воспаления, несомненно, усиливают защитный эффект. Помимо своей антибактериальной активности ЛФ отвечает за активацию или ингибирование функций иммунных клеток, участвующих в развитии процесса воспаления. Биохимически эти регуляторные функции ЛФ определяются его возможностью

связывать ионы железа и непосредственно взаимодействовать с рядом биомолекул и мембранами иммунных клеток [5].

Цель исследования – повышение эффективности лечения рецидивирующих кандидозных вульвовагинитов и бактериальных вагинозов путём применения лактоферрина.

Материал и методы

Общеклинические, лабораторные методы. Преферентными были микробиологические методы исследования – идентификация патогенных и условно патогенных микроорганизмов, определение количества лакто- и бифидобактерий, рН влагалища.

В качестве специального метода исследования у каждой пациентки проводили флуоресцентный анализ состояния слизистой влагалища. Спектральный анализ обеспечил возможность идентификации большого числа микроорганизмов.

Оценка клинической эффективности терапии выполнена на основе клинических данных – полного и частичного исчезновения клинических симптомов и заключения врачей-исследователей. Микробиологическую эффективность оценивали с учётом динамики клинических анализов.

Согласно принципам неинтервенционного исследования, лактоферрин в составе монотерапии или в комбинации с другими препаратами назначался лечащим врачом при наличии показаний и в дозе, рекомендуемой в соответствии с утверждённой инструкцией по медицинскому применению. Пациенткам предлагалось использовать лактоферрин в нескольких вариантах, схема определялась врачом на основании этиологии, тяжести заболевания и наличия рецидивов в анамнезе: 1-я схема – назначение спринцевания разведённым порошком лактоферрина 2 раза в день 10 дней; 2-я схема – применение лактоферрина и препарата с лактобактериями – назначение спринцевания разведённым порошком лактоферрина 2 раза в день 10 дней, совместно с применением вагинальных свечей с лактобактериями; 3-я схема – применение лактоферрина вместе с антибактериальными и противогрибковыми препаратами (назначение спринцевания разведённым порошком лактоферрина 2 раза в день 10 дней, с применением антибактериальных и противогрибковых препаратов).

В исследование включили 60 женщин репродуктивного возраста – 19–45 лет ($28,0 \pm 1,6$) с диагнозом впервые возникшего бактериального и грибкового вагиноза и рецидивирующего бактериального и грибкового вагиноза. Пациенток разделили на группы: 1-я группа – применение лактоферрина по 1-й схеме ($n = 24$); 2-я группа – лечение по 2-й схеме – применение лактоферрина и препарата с лактобактериями ($n = 16$); 3-я группа – лечение по 3-й схеме – применение лактоферрина вместе с антибактериальными и противогрибковыми препаратами на основе бактериального посева из влагалища с определением антибиотикочувствительности ($n = 20$).

По протоколу пациентки посещали врача 4 раза. Эффективность восстановительной терапии и частоту рецидивов оценивали на 3-м и 4-м визитах, через 30 и 60 дней. На данном этапе в исследовании приняли участие 60 женщин. Лабораторная диагностика проводилась для оценки безопасности применяемой терапии и соответствовала стандартным процедурам – микроскопическое исследование мазка и бактериальный посев из влагалища.

Важный аспект лечения и достижения положительного эффекта – объективный контроль за течением воспалительного процесса и оценка лечебного эффекта. Одним из таких способов является лазерная конвексионная экспресс-диагностика (ЛКД), объективный диагностический метод, уже широко применяющийся в различных сферах медицинской практики. Метод ЛКД (флуоресцентная составляющая) и раман-флуоресцентной спектроскопии (РФС) основан на определении специфических спектров биологических объектов, присущих только им (микробы, клетки, молекулы веществ и т. д.). Метод позволяет мониторировать и управлять лечебным процессом, даёт возможность изменять и улучшать терапию в процессе лечения. Лазерная раман-флуоресцентная диагностика позволяет в экспресс-режиме (1 с) точно определять наличие или отсутствие микроорганизмов в тканях и биологических жидкостях, их групповую принадлежность, количество, чувствительность к антимикробным препаратам (ускоренное определение), кроме того, определять наличие и количество клеток воспалительного и опухолевого происхождения, интенсивность воспалительного процесса, характер тканевого метаболизма; метод неинвазивный и безболезненный [9–14].

Клиническая картина

Основными критериями отбора больных для данного исследования являлись зуд в области наружных гениталий – его отмечали 26% больных, жжение – 28%, диспареуния – 23%. Дизурические расстройства наблюдали у 15% женщин, боли в области влагалища или промежности – у 21%. По поводу данных жалоб 97% женщин ранее уже неоднократно обращались к гинекологу или урологу, микологу, эндокринологу, невропатологу. При этом 95% из них выставляли диагноз «неспецифический вагинит».

При исследовании установлено: влагалищные выделения, как правило, обильные, гомогенные, белого цвета, «творожистые», с резким неприятным запахом «несвежей рыбы». Количество белей варьировало от умеренных до обильных, но в среднем их объём составил около 20 мл/сут (примерно в 10 раз выше, чем в норме). Слизистая оболочка была гиперемированной.

Анамнез: у 70% обследованных женщин наблюдалось рецидивирующее течение заболевания. Частота рецидивов – 3–4 раза в год, независимо от внешних факторов. 75% женщин ранее неоднократно и безуспешно лечились по поводу вагинита, при этом часто

использовались самые различные антибактериальные препараты, как местно, так и перорально или парентерально [15–20].

Критерии эффективности лечения: отсутствие жалоб, нормированные показатели микроэкологии влагалища и флуоресцентного анализа состояния влагалища. Для оценки особенности течения заболевания и эффективности терапии рассматривали следующие симптомы: наличие патологических выделений из половых путей с неприятным запахом, зуда, жжения, болезненности при половом акте, дискомфорта, гиперемии, отёка.

Также оценка эффективности препарата произведена с учётом нормализации данных микроскопического исследования отделяемого из влагалища, нормализации pH, нормализации бактериального посева из влагалища.

С целью обследования больных у каждой женщины на 1-м приёме производили взятие мазка из влагалища на микроскопическое исследование, бактериальный посев на флору из влагалища с определением антибиотикочувствительности и показателей количества лакто- и бифидобактерий, показателя pH влагалища, раман-флуоресцентный анализ состояния влагалища.

Результаты и обсуждение

В конце исследования во время последнего визита оценивали клиническую эффективность лечения на основании полного исчезновения клинических признаков и биологическую эффективность (по данным лабораторных показателей). По прошествии 30 дней лечения у пациенток брали повторные анализы (микробиологическое исследование и бактериальный посев из влагалища) и проводили раман-флуоресцентный анализ состояния влагалища.

Через 60 дней оценивали отсутствие рецидива и клинических проявлений бактериального и грибкового вагиноза.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика основных симптомов бактериального и грибкового вагиноза у пациенток 1-й, 2-й и 3-й группы, улучшение лабораторных показателей (мазок из влагалища и бактериальный посев) у 95% пациенток. У пациенток с рецидивирующим бактериальным и грибковым вагинитом отмечалось улучшение: на 85% у пациенток 1-й группы, на 96% – у пациенток 2-й группы и на 90% – у пациенток 3-й группы. Показатели pH влагалища пришли в норму. В микроскопических исследованиях мазков и бактериальных посевах появилось достаточное количество лактобактерий, зафиксировано отсутствие патогенной микрофлоры. Улучшения в состоянии пациенток были выявлены во многих случаях благодаря использованию раман-флуоресцентных технологий.

Заключение

Настоящее исследование является существенным доказательством эффективности применения препара-

та лактоферрина при лечении бактериальных и грибковых вагинозов. Также важно отметить, что использование лактоферрина – высокоэффективный и безопасный метод лечения, с возможностью сочетать его как с противогрибковыми и антибактериальными препаратами, так и с интравагинальными пробиотиками, что особенно ценно у пациенток с частыми рецидивами и развитием привыкания к лекарственным препаратам, особенно антибактериальным и противогрибковым.

Таким образом, исследование показало, что клинически значимый положительный эффект лечения при применении лактоферрина достигнут.

Данные, полученные в ходе исследовательской работы, проведённой акушерами-гинекологами, физиками-клиницистами и химиками, демонстрируют высокую эффективность применения флуоресцентной диагностики.

Лактоферрин характеризуется высокой эффективностью, хорошей переносимостью, отсутствием привыкания и может быть рекомендован в качестве метода выбора при неэффективности традиционных методов лечения хронической рецидивирующей урогенитальной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Буданов П.В. Эффективное восстановление колонизационной резистентности влагалища: преимущества и ограничения вагинальных лекарственных форм. *Вопросы гинекол., акуш. и перинатол.* 2013; 12 (2): 72-8.
- Кудрявцева Л.В., Ильина Л.В., Говорун В.М. и др. *Бактериальный вагиноз (пособие для врачей)*. М.: 2005: 48-50.
- Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. *Consilium Med.* 2007; (2): 26.
- Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология*. М.: Медицина; 1990.
- Houghton M.R., Gracey M., Burke V., Bottrell C., Spargo R.M. Breast milk lactoferrin levels in relation to maternal nutritional status. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1985; 4: 230-5.
- Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Нарушение микробиоценоза влагалища, пути его коррекции. *Гинекология*. 2007; 9 (4): 25-7.
- Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Байрамова Г.Р. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза. *Гинекология*. 2010; 2 (12): 44-9.
- Legrand D., Elass E., Carpentier M., Mazurie J. Lactoferrin structure and functions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 606: 163-94. DOI: 10.1007/978-0-387-74087-4_6.
- Радзинский В.Е., Ордяниц И.М. *Двухэтапная терапия вагинальных инфекций*. М.: StatusPraesens; 2012.
- Руднева О.Д., Добрецова Т.А., Маклецова С.А. *Рецидивы бактериального вагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям*. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens; 2013: 16-8.
- Савичева А.М., Балан В.Е., Роговская С.И. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2014; 79 (4): 47-52.
- Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д. и др. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (1): 51-8.
- Юдина М.А., Гречканев Г.О., Чандра-Д'Мелло Р. Оптимизация лечения бактериального вагиноза. *Медицинский альманах*. 2012; (5): 292-6.
- Юдина М.А., Гречканев Г.О., Гаревская Ю.А. Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения бактериального вагиноза. *Медицинский альманах*. 2014; (2): 81-4.

15. Gonzalez-Chavez S.A., Arevalo-Gallegos S., Rascon-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009; 33(4): 301.e1-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.
16. Masson P.L., Heremans J.F., Schonke E. Lactoferrin, an iron-binding protein in neutrophilic leukocytes. *J. Exp. Med.* 1969; 130: 643-58.
17. Montreuil J., Tonnelat J., Mullet S. Preparation et proprietes de la lactosiderophiline (lactotransferrine) du lait de femme. *Biochim. Biophys. Acta*. 1960; 45: 413-21.
18. Yuan Q., Zhuo C., Yonggui M., Fuer L., Suhua C., Guangying H.. Nonoxynol-9 berberine plural gel has little effect on expression of SLPI, SP-D and lactoferrin in mice's vagina. *Iran. J. Reprod. Med.* 2013;11(7): 565-76.
19. Teng C.T., Beard C., Gladwell W. Differential expression and estrogen response of lactoferrin gene in the female reproductive tract of mouse, rat and hamster. *Biol. Reprod.* 2002; 67: 1439-49.
20. Yanaihara A., Mitsukawa K., Iwasaki Sh., Otsuki K., Kawamura T., Okai T. High concentrations of lactoferrin in the follicular fluid correlate with embryo quality during in vitro fertilization cycles. *Fertil. Steril.* 2007; 87: 279-82.
8. Legrand D., Ellass E., Carpentier M., Mazurie J. Lactoferrin structure and functions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 606: 163-94. DOI: 10.1007/978-0-387-74087-4_6.
9. Radzinskiy V.E., Ordinyants I.M. *Two-stage therapy of vaginal infections. [Dvukhetapnaya terapiya vaginal'nykh infektsiy]*. Moscow: StatusPraesens; 2012. (in Russian)
10. Rudneva O.D., Dobretsova T.A., Makletsova S.A. *Recurrences of bacterial vaginosis and lactoflora: from actual ambiguity to practical solutions. [Retsidivny bakvaginosa i laktoflora: ot aktual'noy neodnoznachnosti k prakticheskim resheniyam]*. Ed. V.E. Radzinskiy. Moscow: StatusPraesens; 2013: 16-8. (in Russian)
11. Savicheva A.M., Balan V.E., Rogovskaya S.I. Bacterial vaginosis: from new trends of science to practical solutions. *Meditsinskiye aspekty zdorov'ya zhenshchiny*. 2014; 79 (4): 47-52. (in Russian)
12. Chebotar' I.V., Mayanskiy A.N., Konchakova E.D. et al. Antibiotic resistance of biomembrane bacteria. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; 14 (1): 51-8. (in Russian)
13. Yudina M.A., Grechkanov G.O., Chandra-D'Mello R. Optimization of treatment of bacterial vaginosis. *Meditsinskiy al'manakh*. 2012; (5): 292-6. (in Russian)
14. Yudina M.A., Grechkanov G.O., Garevskaya Yu.A. Comparative analysis of the effectiveness of various methods of treatment of bacterial vaginosis. *Meditsinskiy al'manakh*. 2014; (2): 81-4. (in Russian)
15. Gonzalez-Chavez S.A., Arevalo-Gallegos S., Rascon-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009; 33(4): 301.e1-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.
16. Masson P.L., Heremans J.F., Schonke E. Lactoferrin, an iron-binding protein in neutrophilic leukocytes. *J. Exp. Med.* 1969; 130: 643-58.
17. Montreuil J., Tonnelat J., Mullet S. Preparation et proprietes de la lactosiderophiline (lactotransferrine) du lait de femme. *Biochim. Biophys. Acta*. 1960; 45: 413-21.
18. Yuan Q., Zhuo C., Yonggui M., Fuer L., Suhua C., Guangying H.. Nonoxynol-9 berberine plural gel has little effect on expression of SLPI, SP-D and lactoferrin in mice's vagina. *Iran. J. Reprod. Med.* 2013;11(7): 565-76.
19. Teng C.T., Beard C., Gladwell W. Differential expression and estrogen response of lactoferrin gene in the female reproductive tract of mouse, rat and hamster. *Biol. Reprod.* 2002; 67: 1439-49.
20. Yanaihara A., Mitsukawa K., Iwasaki Sh., Otsuki K., Kawamura T., Okai T. High concentrations of lactoferrin in the follicular fluid correlate with embryo quality during in vitro fertilization cycles. *Fertil. Steril.* 2007; 87: 279-82.

REFERENCES