

Поліфункціональна дія лактоферину та його застосування в неонатальній практиці

Київ 2018

***Вперше ідентифікований в складі коров'ячого
молока в 1939 році***

Виділений із грудного молока в 1960 році

Johanson B. / Acta Chem. Scand. 1960. V. 14. P. 510 – 512.

Groves M. L. / J. Am. Chem. Soc. 1960. V. 82. P. 3345 – 3350

Лактоферин

(від лат. *lac* (*lactis*) - молоко та *ferrum* залізо) — поліфункціональний натуральний білок із сімейства трансферинів



Міститься:

1. Секрети практично всіх екзокринних залоз:

- молозиво (7 мг / мл);
- молоко (1.28 мг / мл);
- панкреатичний сік;
- насіннева рідина (0,518 мг / мл);
- сльоза (0,4-2,0 мг / мл);
- назальна та бронхіальна слиз (0,0042 мг / мл);
- слина (0,013 мг / мл);
- сеча (0,00005 мг / мл);
- піт (0,0025 мг / мл)

2. Плазма крові (0,001 мг / мл)

3. Амніотична рідина (0,006 мг / мл)

4. Нейтрофіли (15 мкг / 10 * 6 нейтрофілів)

Gonzalez-Chavez S. A., Arevalo-Gallegos S., Rascon-Cruz Q. / Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. V. 33. P. 301.e1 – 301.e8.

Ward P. P., Paz E., Conneely O. M. / Cell. Mol. Life Sci. 2005. V. 62. P. 2540 – 2548.

Birgens, H. Lactoferrin in plasma measured by an ELISA technique: evidence that plasma lactoferrin is an indicator of neutrophil turnover and bone marrow activity in acute leukaemia (1985) Scand. J. Haematol., 34(4), 326-331.



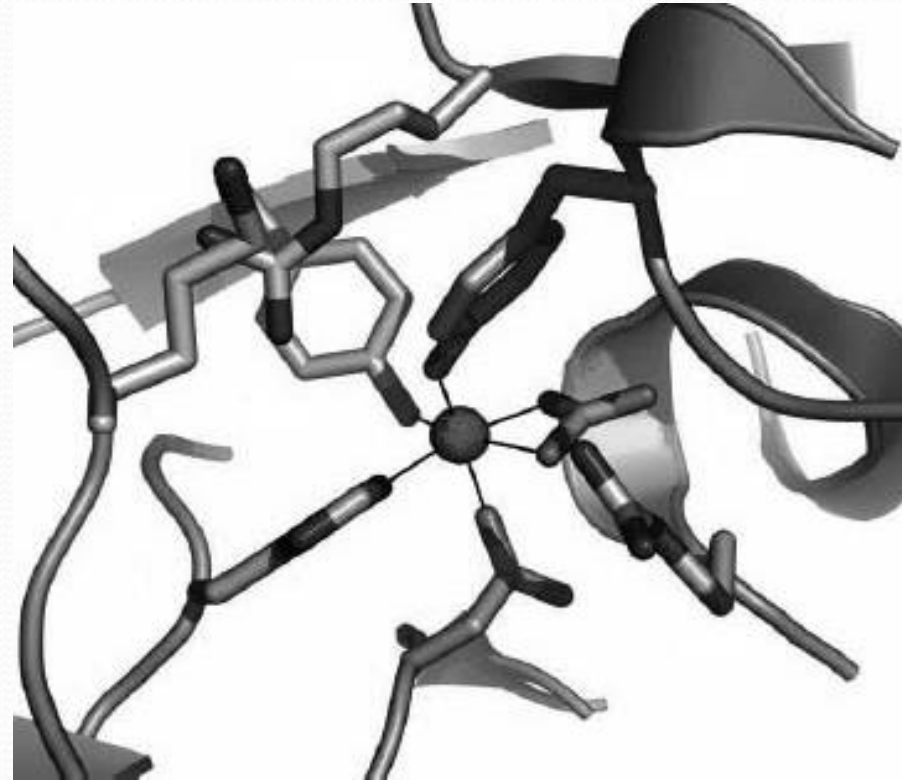
Багатопрофільна дія лактоферину

Гомеостаз заліза



Просторова структура
залізнасиченого
коров'ячого ЛФ з дозволом 2,8 Е

Baker E. N., Baker H. M. / Biochimie. 2009. V. 91.P. 3 – 10.



Залізо-зв'язуючий сайт N-частки ЛФ людини

Гомеостаз заліза

Регулює абсорбцію заліза в кишечнику в залежності від рівня заліза в сироватці крові.

У тонкій кишці дитини протягом перших тижнів після народження виявлено присутність інтелектину, який є рецептором для ЛФ.

Інтелектин допомагає у притягуванні заліза від ЛФ та є медіатором його імуномодулюючої дії.

**Mikogami T, Marianne T, Spik G. Effect of intracellular iron depletion by picolinic acid on expression of the lactoferrin receptor in the human colon carcinoma cell subclone HT29-18-C1. Biochem Cell 1995; 308: 391-397.*

Гомеостаз заліза

Лактоферин грудного молока – головне джерело заліза для новонародженого в перші 6-9 місяців життя

Гомеостаз заліза

- Зв'язує надлишок іонів заліза, зменшуючи, індуковану ними, цитотоксичну дію.
- Знижує доступність заліза для патогенних мікроорганізмів.
- Впливає на окислювально-відновні процеси, збільшуючи або зменшуючи доступність заліза, яке є їх каталізатором.

Завдяки лактоферину підтримується баланс між залізом, як незамінним мікроелементом, і залізом як цитотоксином.

Антибактеріальна дія лактоферину

Збудники чутливі до ЛФ	Модель вивчення	ЛФ
Грампозитивні		
Bacillus stearothermophilus	In vitro	людини
Bacillus subtilis	In vitro	людини
Clostridium sp.	In vitro	людини та корови
Haemophilus influenzae	In vivo	корови
Listeria monocytogenes	In vivo	людини
Micrococcus sp.	In vitro	людини та корови
Staphylococcus aureus	In vivo	корови
Streptococcus mutans	In vitro	людини
Staphylococcus epidermidis	In vivo	людини
Грамнегативні		
Chlamydophila psittaci	In vitro	людини та корови
Ентеропатогенні Escherichia coli	In vitro	людини
Ентероагрегативна E.coli	In vitro	людини
Дифузно адгезивна E. coli	In vitro	людини
Helicobacter felis	In vivo	людини, рекомбінантний
Helicobacter pylori	In vivo	корови
Legionella pneumophila	In vitro	корови
Pseudomonas aeruginosa	In vivo	людини
Shigella spp.	In vitro	людини
Vibrio cholerae	In vitro	людини
Актиноміцети		
Mycobacterium tuberculosis	In vitro	людини

Антибактеріальна та протигрибкова дії

- зв'язує вільні іони заліза у місці інфекції, позбавляючи мікроорганізми харчової складової, яке є основним фактором, що обумовлює їх розмноження.
- прямий вплив на поверхню бактерій , що призводить до пошкодження клітинної мембрани та лізису клітини

Orsi N. The antimicrobial activity of lactoferrin: current status and perspectives. Biometals 2004;17:189-196. Artym J. Udział laktoferyny w gospodarce żelazem w organizmie. Część II. Działanie przeciwmikrobiologiczne i przeciwzapalne poprzez sekwestrację żelaza. Postępy Hig Med Dosw. 2010;64:604-616.

Garcia-Montoya IA, Siqueiros-Cendon T, Arevalo-Gallegos S, Rascon-Cruz Q. Lactoferrin a multiple bioactive protein: An overview. Biochim Biophys Acta 2012;1820:226-236.

Антибактеріальна та протигрибкова дії

- пошкоджує білки, що визначають вірулентність бактерій, завдяки чому обмежує їх проникнення у клітини організму*
- запускає процес апоптозу в клітинах, які містять живі бактерії**
- неможливість створення бактеріями біоплівки та руйнування вже існуючої біоплівки (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), завдяки чому покращується дія антибіотиків***
- синергічна дія з деякими антибіотиками (ванкоміцин, рифампіцин), що викликає зниження значення МІК та МБК****, лізоцимом та бактеріофагами

*Gomez HF, Ochoa TJ, Carlin LG, Cleary TG. Human lactoferrin impair virulence of *Shigella flexneri*. *J Infect Dis*. 2003;187:87-95.

**Giordano JH, Hunter HN, Vogel HJ. Lactoferricin: a lactoferrin-derived peptide with antimicrobial antiviral, antitumor and immunological properties. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:2588-2598.

***Ammons MC, Copie V. Mini-review: Lactoferrin: a bioinspired, anti-biofilm therapeutic. *Biofouling*. 2013;29(4):443-455.

Пребіотична дія

Сприяє розмноженню *Bifidobacterium* шляхом передачі їм іонів заліза

Petschow BW, Talbott RD, Batema RP. Ability of lactoferrin to promote the growth of Bifidobacterium spp. in vitro is independent of receptor binding capacity and iron saturation level. J Med Microbiol. 2001;48:541-549.

Противірусна дія

- блокує рецептори оболонки клітини господаря або зв'язується з вірусом, що запобігає взаємодії вірусу з клітинами і не допускає до інфікування (HSV, HVB, CMV, адено-, рото- та поліовіруси)
- повідомляє імунні клітини та збільшує їх рух до місця інфекції (збільшення фагоцитозу)

Jenssen H, Hancock REW. Antimicrobial properties of lactoferrin. Biochimie 2009;91:19-29.

Artym J. Udział laktoferyny w gospodarce żelazem w organizmie. Część II. Działanie przeciwmikrobiologiczne i rzeciwzapalne poprzez sekwestrację żelaza. Postępy Hig Med Dosw. 2010;64:604-616.

Gonzalez-Chavez SA, Arevalo-Gallegos S, Rascon-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. Int J Antimicrob Agents. 2009;33:301.e1-301.e8.

Противірусна дія

- інгібує реплікацію ВІЛ, вірусу гепатиту С, G

Особливо чутливими до ЛФ є вірус гепатиту В, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, адено-, рото-, поліовіруси та вірус грипу H1N1

Gonzalez-Chavez SA, Arevalo-Gallegos S, Rascon-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. Int J Antimicrob Agents. 2009;33:301.e1-301.e8.

Wakabayashi H, Oda H, Yamauchi K, Abe F. Lactoferrin for prevention of common viral infections. J Infect Chem. 2014;20:666-671

Імуномодуюча дія

- всередині нейтрофіла бере безпосередню участь у фагоцитозі, а після вивільнення назовні продовжує час його активності
- активує клітини неспецифічного імунітету та збільшує їх приплив до місця запалення (лімфоцитів В, лімфоцитів Т, макрофагів)
- активує та стимулює дозрівання та диференціацію клітин імунітету, що відповідають за презентацію антигенів та вироблення імунної пам'яті.

*Siqueiros-Cendon T, Arevallo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, Garcia-Montoya IA, Salazar-Martinez J, Rascon-Cruz Q.
Immunomodulatory effects of lactoferrin. Acta Pharm Sin. 2014;35:557-566.*



На думку деяких авторів, антибактеріальна та імуномодуюча дії ЛФ особливо важливі в перші тижні життя.

Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nat Rev Immunol. 2007;7:379-390.

Протизапальна дія

- зв'язує вільне залізо, завдяки чому запобігає утворенню вільних радикалів та зменшує оксидантний стрес
- мобілізація імунної системи, що веде до зниження прозапальних цитокінів (TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-1Р) та підвищення вироблення протизапальних цитокінів (ІЛ-10)

Siqueiros-Cendon T, Arevallo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, Garcia-Montoya IA, Salazar-Martinez J, Rascon-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. Acta Pharm Sin. 2014;35:557-566.

Latorre D, Puddu P, Valenti P, Gessani S. Reciprocal interactions between lactoferrin and bacterial endotoxins and their role in the regulation of the immune response. Toxins. 2010;2:54-68.

Інші дії

- стимулює диференціацію та дозрівання клітин слизової оболонки кишечника, що підвищує активність травних ферментів
- збільшує кількість остеобластів стимулюючи проліферацію та диференціацію кісткової тканини
- протиканцерогенна активність

Siqueiros-Cendon T, Arevallo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, Garcia-Montoya IA, Salazar-Martinez J, Rascon-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. Acta Pharm Sin. 2014;35:557-566.

У Сполучених Штатах LF був визнаний FDA за речовину зі статусом безпечності GRAS

У більшості клінічних досліджень bLF (лактоферин з коров'ячого молока) виявляє дуже високу (>70%) подібність до людського лактоферину з точки зору будови та властивостей

Authors	Year	Setting	Population	bLF dosage	Comparator	Time of initiation of bLF treatment (for neonates and infants)	Length of treatment	Primary outcomes
King et al ²¹	2007	US	52 infants, ≥ 34 wk gestation and ≤ 4 wk of age	Investigational formula supplemented with 850 mg/L	Standard formula containing 102 mg/L of bLF	≤ 4 wk of age	12 mo	Incidence of episodes of lower respiratory tract illness
Ochoa et al ²²	2008	Peru	52 weaned children, 12-36 mo of age at enrolment	0.5 g/d	0.5 g/d of maltodextrin		9 mo	Prevalence of colonization by <i>Giardia</i> spp
Manzoni et al ²⁶	2009	Italy	472 VLBW neonates < 1500 g at birth	100 mg/d (alone [gr.1] or with addition of 6×10^9 CFU/d [gr.2])	2 mL of 5% glucose solution added to milk feeding	< 72 h of life	4-6 wk	Incidence of culture-proven LOS
Manzoni et al ³⁰	2012	Italy	472 VLBW neonates < 1500 g at birth (secondary analysis of 2009 study)	100 mg/d (alone [gr.1] or with addition of 6×10^9 CFU/d [gr.2])	2 mL of 5% glucose solution added to milk feeding	< 72 h of life	4-6 wk	Incidence of culture-proven <i>Candida</i> LOS
Ochoa et al ²³	2013	Peru	555 children aged 12-18 mo at enrolment	0.5 g twice a d	0.5 g/d of maltodextrin		6 mo	A. Incidence of diarrhea episodes B. Number of child-d of diarrhea
Manzoni et al ²⁹	2014	Italy	743 VLBW neonates	100 mg/d (alone [gr.1] or with addition of 6×10^9 CFU/d [gr.2])	2 mL of 5% glucose solution added to milk feeding	< 72 h of life	4-6 wk	A. Incidence of $\geq$ stage 2 NEC B. NEC and/or death
Akin et al ³⁷	2014	Turkey	50 VLBW neonates	200 mg/kg/d once a d	2 mL saline	Per protocol: "when the baby reached 20 mL/kg/d feeding volume". As a result: 6 ± 3.5 mean d of life	Through the whole hospitalization period	A. Incidence of LOS B. incidence of $\geq$ stage 2 NEC C. Effect on T-regulatory cells
Ochoa et al ²⁴	2015	Peru	190 neonates with birth weight 500-2500 g	200 mg/kg/d (in 3 divided doses each d)	200 mg/kg/d of maltodextrin, in 3 divided doses each d	Per protocol: "as soon as the patient started receiving any amount of oral or tube feedings" As a result: 4.0 ± 1.4 mean d of life	4 wk	Incidence of clinically defined LOS

Ціль дослідження: Виявити чи коров'ячий лактоферин (bLF), що дається самостійно або в комбінації з пробіотиком, зменшує частоту розвитку пізнього сепсису у новонароджених з VLBW.

Група дослідження: Мультіцентрове рандомізоване клінічне дослідження з подвійною сліпою пробою.

Група з 472 новонароджених з VLBW в 11 відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Призначено bLF від народження до 30 дня життя (до 45 доби в випадку маси <1000 г):

- bLF (100 мг/добу, bLF + LGG (6 mld/добу) , плацебо

Результат: частота розвитку пізнього неонатального сепсису зменшилася в групі bLF до 5,9% і bLF+LGG до 4,6% у порівнянні з плацебо 17,3%.

Не було підтверджено побічної дії або непереносимості bLF

*Bovine Lactoferrin Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low-Birth-Weight Neonates
A Randomized Trial Paolo Manzoni; Matteo Rinaldi; Silvia Cattani; et al. JAMA. 2009;302(13): 1421-1428 (doi:10.1001/jama.2009.1403)*

Ціль дослідження: Виявити, чи коров'ячий лактоферин (bLF), що дається самотійно або з пробіотиком, є ефективним для профілактики НЕКу у передчасно народжених дітей.

Група дослідження: Міжнародне мультицентрове, рандомізоване клінічне дослідження з подвійною сліпою пробою, порівнювальне з плацебо і тривалістю майже 2,5 роки.

Група з 743 новонароджених з VLBW

Призначено bLF від народження до 30 дня життя (до 45 доби у випадку маси <1000 г):
bLF (100 мг/добу), bLF (100 мг/добу) + LGG (6 x 10⁹ LGG), плацебо.

У порівнянні з плацебо призначення bLF або його поєднання з пробіотиком знижує частоту розвитку некротичного ентероколіту II ступеню чи вище, а також знижує смертність, що пов'язана з НЕКом у новонароджених з дуже низькою масою тіла при народженні.

Не доведено побічної дії.

Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial

Raolo Manzoni^{3*}, Michael Meyer^b, Ilaria Stolfic, Matteo Rinaldi^d, Silvia Cattani^e, Lorenza Pugnif, Mario Giovanni Romeo⁸, Hubert Messner¹¹, Lidia Decembrino¹, Nicola Laforgia^L, Federica Vagnarelli^k, Luigi Memo¹, Linda Bordignon¹, Milena Maule^m, Elena Galio¹, Michael Mostert["], Michele Quercia^j, Lina Bollani¹, Roberto IJedini^c, Livia Renzullo^h, Rasqua Betta⁸, Fabrizio Ferrarini, Tanith Alexander^b, Rosario Magaldi^d, Daniele Farina^a, Fabio Mosca^f, Mauro Stronati

Cochrane 2017. Резюме. (висновки 6 досліджень, у яких брали участь 1041 передчасно народжених дітей з дуже низькою масою тіла)

Профілактичне призначення перорального лактоферину (з або без одночасного призначення пробіотики) зменшує частоту розвитку пізнього сепсису та неспецифічного виразкового коліту II ступеню або вище у передчасно народжених дітей без розвитку побічних дій.

Pammi M. Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants.

Cochrane Data base of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art No.: CDO07137.

DOI: 10.1002/14651858.CD007137.pub5.

www.cochranelibrary.com

Оглядова стаття, що підсумовує властивості та оговорює профілактичне та лікувальне застосування лактоферину у немовлят, що народилися передчасно з масою тіла при народженні менше 1250 г. (Польща)

Developmental Period Medicine 2016

Результати досліджень:

3-літнє застосування лактоферину з пробіотиками у новонароджених, що народилися передчасно з масою тіла менше ніж 1250 г, в дозуванні 100 мг/добу з першої доби життя протягом 30 днів та у новонароджених з вагою 500-750 г до 45 днів.

Частота діагностики НЕКу зменшилася в цей період в 3,5 рази у порівнянні з дворічним періодом до впровадження дотації лактоферину.

У період застосування лактоферину жоден із дітей з діагностованим НЕКом, який не був ускладненням вад розвитку травної системи, **не вимагав хірургічного втручання.**

Не доведено побічної дії.

Ryszard Lauterbach¹, Ewa Kamińska², Piotr Michalski³, Jan Paweł Lauterbach³

LAKTOFERYNA - GLIKOPROTEINA

O DUŻYM POTENCJALE TERAPEUTYCZNYM

ЛАКТОФЕРИЛ™. Суспензія bLF в олії МСТ



В одній
краплі

10 мг LF

Не містить лактозу та глютен



Можна приймати новонародженим,
немовлятам, дітям та дорослим (у
тому числі вагітним жінкам)

Пропоновані дози та тривалість прийому ЛАКТОФЕРИЛУ™

Доза лактоферилу для передчасно народжених дітей: 100 мг на добу

10 крапель ЛАКТОФЕРИЛУ (bLF) = 100 мг LF

Новонароджені 500-750 г	Новонароджені від 750г
У першу добу після народження	У першу добу після народження
Протягом 45 діб	Протягом 30 днів



Профілактика сепсису та НЕКу



***100 мг/ добу лактоферину (10 крапель
ЛАКТОФЕРИЛУ (bLF) + пробіотик***



***Дякую за те, що призначили
Лактоферил!***



Дякую за увагу!