

**Novšie pohľady na
možnú liečbu
niektorých chorôb
kože.**

Bratislava, 12.05.2018

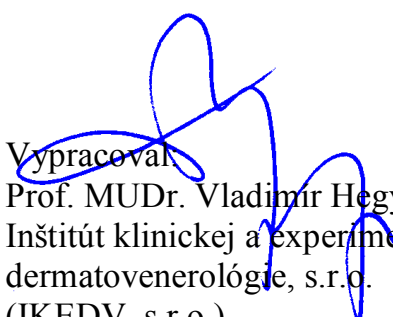
V predloženej správe uvádzame nové pohľady na novú a možnú liečbu niektorých kožných chorôb preparátmi s obsahom kozieho kolostra.

Uvádzame niektoré nové a dostupné informácie o kolostre ako takom, o kozom kolostre zvlášť a kriticky hodnotíme možnosti použitia preparátov s obsahom kozieho kolostra v humánnej medicíne.

Vychádzali sme z informácií získaných z PubMed-u (US National Library of Medicine National Institutes of Health) a tie sme následne konfrontovali s našimi vlastnými výsledkami, získanými klinickým skúšaním v Inštitúte klinickej a experimentálnej dermatovenerológie, s.r.o.

Na záver uvádzame okruh kožných chorôb, pri liečbe ktorých sme preparáty s obsahom kozieho kolostra skúšali.

K dispozícii sme zatiaľ mali liečebné kúpele s obsahom kolostra, krém s obsahom kolostra a k celkovej liečbe aj tobolky s obsahom 200mg kolostra v jednej tobolke.


Vypracoval
Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, PhD.
Inštitút klinickej a experimentálnej
dermatovenerológie, s.r.o.
(IKEDV, s.r.o.)
Mudroňova 39
811 01 Bratislava

Novšie pohľady na možnú liečbu niektorých chorôb kože.

Zápalové a imunitným systémom sprostredkované choroby vykazujú vysokú prevalenciu v skoro každej populácii a vzťah k medicíne ako takej, internej medicíne (v širšom slova zmysle) a nie na poslednom mieste k dermatovenerológii.

Zápalové choroby kože tvoria v dermatovenerológii najčastejší medicínsky problém.

Objavujú sa v rôznych formách, od príležitostne vznikajúcich exantémov sprevádzaných rôzne intenzívnym začervenaním kože sprevádzaným pocitom svrbenia rôznej intenzity až po chronické zápalové dermatózy ako je napr. ekzém-dermatitída, rozacea, seboroická dermatitída a psoriáza.

Závažnosť a aktuálnosť problematiky zápalových a imunitným systémom sprostredkovaných chorôb kože potvrdzujú aj vedecké kongresy a stretnutia odborníkov v odbore dermatovenerológia (napr. The 2nd European Workshop on “Skin Immune Mediated Inflammatory Diseases (SIMID), Verona, Italy, 11th-13th October 2018).

Cieľom týchto vedeckých stretnutí je hľadanie nových pohľadov, výkladov a vysvetlení etiopatogenézy zápalových kožných chorôb na podklade nových a pokrokových poznatkov molekulárnej medicíny a vrodenej imunity, čo vedie k novému výskumu patogenetických základov rôznych chorôb ako aj k objavovaniu nových protizápalových a imunomodulačných liekov.

Imunitným systémom sprostredkované choroby sú stavy, ktoré sú výsledkom abnormálnej aktivity imunitného systému tela hostiteľa. Imunitný systém nadmerne reaguje alebo útočí na rôzne vlastné tkanivá hostiteľa.

Autoimunita je systém imunitných odpovedí organizmu proti vlastným zdravým bunkám a tkanivám. Každá choroba, ktorá vyplýva z takejto aberantnej imunitnej odpovede, sa nazýva „autoimunitná choroba“. Autoimunitné ochorenia sú podmnožinou imunitným systémom sprostredkovaných chorôb.

Koža ako najväčší orgán ľudského tela predstavuje hlavnú obrannú bariéru proti vonkajšiemu prostrediu a poskytuje prvú obrannú líniu proti patogénom, toxínom a škodlivým environmentálnym podmienkam. Táto funkčná bariérová úloha je mechanická a imunologická a podporuje ju aj mikrobiálne osídlenie kože.¹ Imunologická obranná bariéra sa opiera o schopnosť kože pôsobiť ako kompletný „imunologický“ orgán.

Klasická imunitná odpoveď, tiež označovaná ako adaptívna imunitná odozva, je charakterizovaná špecifickosťou, ktorá je spôsobená imunologickou pamäťou (špecifická imunita). Okrem toho existuje ešte jeden jednoduchší obranný systém, ktorý reaguje rýchlo, ale menej špecificky. Ten sa nazýva vrodená imunita (nešpecifická imunita). Adaptívne imunitné reakcie kože však nie sú vždy obranné, ale môžu tiež pôsobiť škodlivo (alergické alebo autoimunitné reakcie). Početné kožné choroby sú spôsobené T lymfocytmi a sú preto imunologicky sprostredkované. V dôsledku toho mnoho dermatóz reaguje priaznivo na imunosupresívnu terapiu podávanú buď celkovo alebo lokálne.

Zápal kože sa môžeme charakterizovať ako akútny alebo chronický. Akútne zápal môže spôsobiť vystavenie sa UV žiareniu (UVR), ionizujúcemu žiareniu, rôznym alergénom alebo kontaktu s chemickými dráždidlami (mydlá, farbivá na vlasy atď.). Tento typ zápalu zvyčajne ustupuje v priebehu 1 až 2 týždňov a sprevádza ho mierna deštrukcia tkaniva. Naproti tomu chronický zápal je výsledkom pôsobenia bunkami sprostredkovanej imunitnej zápalovej reakcie v samotnej koži. Tento zápal je dlhodobý a môže spôsobiť významné a vážne poškodenie tkaniva.

Proces zápalu kože je zložitý a ešte stále nie je úplne objasnený. Keď je koža vystavená „spúšťačiemu“ podnetu, ako je napr. UV žiarenie, dráždivé látky (napríklad mydlá alebo voňavky) alebo rôznym alergénom, bunky v koži začnú produkovať rôzne zápalové faktory nazývané cytokíny a chemokíny. Tieto faktory sa naviažu na špecifické receptory na cieľových bunkách a stimulujú produkciu ďalších zápalových signalizačných substancií. Niektoré z nich spôsobujú vazodilatáciu, iné aktivujú nervové bunky a ďalšie spôsobujú, že imunitné bunky opúšťajú krv a migrujú do kože, kde potom produkujú viac zápalových faktorov, enzýmy, voľné radikály a chemikálie, ktoré poškodzujú kožu. Konečným výsledkom počiatočného spúšťačieho podnetu je zosilnenie veľkej zápalovej reakcie, ktorá, hoci bola pôvodne vytvorená preto (vrodená imunita), aby pomáhala koži bojovať s infekciou vyvolanou baktériami, v skutočnosti spôsobuje značné poškodenie kože.

V súčasnosti najúčinnjšie a bežne používané lieky na lekárske predpis na liečenie zápalu sú kortikosteroidy, najmä steroidy príbuzné glukokortikoidom. Sú účinné pri mnohých formách ekzému, vrátane atopickej dermatitídy, alergickej kontaktnej dermatitídy, seborioickej dermatitídy (s obsahom antifungálnej účinnej látky) a sú čiastočne účinné aj pri zmiernení symptómov psoriázy. V súčasných liečebných režimoch pre väčšinu zápalových ochorení kože dominujú topické alebo perorálne kortikosteroidy, ale zvyčajne sa používajú len krátkodobo, pretože majú aj negatívne vedľajšie účinky na kožu.

Na základe výsledkov vedeckého výskumu a porozumením bunkovým a biochemickým procesom, ktoré sa podieľajú na zápale kože, sa vyvinuli nové a silnejšie topické a injekčne podávané lieky na liečbu zápalových kožných chorôb. Nedávno sa do liečby psoriázy a artritídy zaviedli „modifikátory biologickej odpovede“ - „biologiká“. Mnohé z týchto biologík účinkujú cielene a zabraňujú tak pôsobeniu zápalového cytokínu $TNF\alpha$, ktorý hrá kľúčovú úlohu pri atrakcii a aktivácii imunitných buniek. Tieto imunitné bunky sú zodpovedné za mnoho symptómov psoriázy a ich inhibíciou sa symptómy psoriázy znižujú. Podobne supresívne účinky topických kalcineurínových inhibítorov na imunitný systém viedli k vývoju topických dermatologík pre manažment atopickej dermatitídy. I keď sú tieto nové lieky účinné, v dlhodobom horizonte môžu na základe ich silných imunosupresívnych účinkov spôsobovať závažné vedľajšie účinky.

V ostatných rokoch prebieha kontinuálny výskum zameraný na identifikáciu prírodných zlúčenín, ktoré môžu mať protizápalové účinky ale bez negatívneho pôsobenia pozorovaného pri syntetických imunosupresívnych liekoch používaných na liečbu zápalových chorôb kože. To, čo robí prírodnú zlúčeninu „dobrým“ protizápalovým kandidátom, závisí predovšetkým od schopnosti zlúčeniny blokovat' kľúčové „zápalové mediátory“ produkované kožnými a imunitnými bunkami. Dva z najdôležitejších zápalových mediátorov zapojených do kožných porúch sú $TNF\alpha$ a PGE_2 .

Medzi takéto prírodné antioxidačné látky s protizápalovými účinkami patria rôzne extrakty z rastlín ale aj produkty z mlieka rôznych hospodárskych zvierat – napr. kozie kolostrum.

Ľudský kožný mikrobióm (Skin microbiome, Skin microbiota)

Naša koža je domovom miliónov baktérií, húb a vírusov, ktoré tvoria kožný mikrobióm (v minulosti označovaný ako normálne mikrobiálne osídlenie kože). Podobne ako v našom čreve² majú kožné mikroorganizmy dôležitú úlohu v ochrane proti napadnutiu patogénmi, vo vyzrievaní nášho imunitného systému a rozpadu prírodných produktov.^{3,4}

Ako najväčší orgán ľudskeho tela, koža je kolonizovaná užitočnými mikroorganizmami a slúži ako fyzická bariéra, aby sa zabránilo invázii patogénov. V prípade, že je bariéra poškodená alebo keď je narušená rovnováha medzi komenzálnymi mikroorganizmami a

patogénmi, môže dôjsť k ochoreniam kože alebo dokonca aj systémovým chorobám. Rôzne miesta na koži kategorizujeme podľa ich fyziologických vlastností, to znamená, či sú mazové (mastné), vlhké alebo suché. Štúdium zloženia mikrobiómu na rôznych miestach je hodnotné pre objasnenie etiológie bežných kožných chorôb, ktoré často majú predilekčné miesta výskytu, napr. atopická dermatitída vo kubitálnych jamkách⁵ a psoriáza na lakt'och.⁶ Tradične sa mikrobiálne osídlenie kože skúmalo kultivačne. Tento spôsob ale zvyhodňuje rast tým druhom mikroorganizmov, ktorým sa darí viac v podmienkach umelého rastu a podceňuje celkovú rozmanitosť mikrobiálneho osídlenia.

Aby sa zachytila celá šírka mikrobiálneho osídlenia (mikrobiómu), začala sa používať sekvenčná metodika. Sekvenčný prístup využíva variáciu sekvencie v taxonomických markeroch ako molekulárne odtlačky prstov na presnú identifikáciu celej šírky mikrobiálneho osídlenia.⁷ V prípade baktérií sa používa gén 16S ribozomálnej RNA (rRNA), pre huby sa preferuje vnútorná transkribovaná oblasť eukaryotického ribozomálneho génu - spacer 1 (ITS1).⁸

Zloženie kožného mikrobiómu na zdravej koži.

Ak chceme sledovať zmeny v mikrobióme a jeho prepojenie s chorobným stavom, musíme najskôr stanoviť jeho stav v koži zdravých jedincov spolu s možnou normálnou odchýlkou. U zdravých dospelých jedincov sa zistilo, že mikrobiálne osídlenie kože primárne závisí na fyziologickej charakteristike miesta vyšetrovanej kože a so zmenami v relatívnom množstve bakteriálnych druhov naviazaných na vlhké, suché alebo sebaceózne (mazové) mikrogénne prostredie. Na sebaceózných miestach dominovalo lipofilné *Propionibacterium*, zatiaľ čo baktérie, ktorým sa darí vo vlhkom prostredí, ako sú *Staphylococcus* a *Corynebacterium*, sa prednostne zisťovali vo vlhkých oblastiach, vrátane kubitálnych a popliteálnych jamiek. Na rozdiel od bakteriálneho osídlenia, zloženie hubových osídlení bolo podobné na celom ľudskom tele bez ohľadu na fyziologickú charakteristiku miesta vyšetrovanej kože. Huby rodu *Malassezia* prevládali na základných miestach tela a paží, zatiaľ čo nohy boli kolonizované rôznorodejšou kombináciou *Malassezia spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Epicoccum spp.* a ďalšími. Baktérie sa zistili na všetkých miestach ľudskej kože vo veľkom množstve a huby boli najmenej početné.⁹

Ľudská mikroflóra sa začína budovať až po narodení. Okrem spôsobu pôrodu (vaginálny pôrod, sekcia) je pre profilovanie mikrobiálnej komunity rozhodujúce aj dojčenie, napriek tomu, že materské mlieko sa dlho považovalo za sterilné. V skutočnosti je však pre dieťa hlavným zdrojom probiotických baktérií zastupujúcich rody *Lactobacillus*, *Enterococcus* a *Bifidobacterium*.

Proces budovania mikroflóry sa ustáli v prvých 2-3 rokoch života. Počas života sa mikrobiálna kompozícia mení, zvyšuje sa diverzita aj početnosť baktérií. Najväčšiu komplexnosť dosahuje počas dospelosti, pričom niekoľkým stovkám fylogénov dominujú kmene *Bacteroidetes* a *Firmicutes*. Každý jedinec dosiahne homeostatické štádium zloženia črevnej mikroflóry, ktoré ostáva relatívne stabilné väčšinu dospelosti.²

Relatívna hojnosť kožných mikrobiálnych druhov sa reštrukturalizuje počas puberty, keď zvýšené hladiny hormónov stimulujú mazové žľazy k masívnejšej tvorbe kožného mazu. Takže koža postpubertálnych jedincov podporuje expanziu lipofilných mikroorganizmov, ako *Propionibacterium spp.* a *Corynebacterium spp.* a huby *Malassezia spp.*

Na rozdiel od toho, predpubertálne deti majú väčšie množstvo *Firmicutes* (*Streptococcaceae spp.*), *Bacteroidetes* a *Proteobacteria* a rôznorodejšie hubovú flóru.⁹

Crosstalk medzi imunitným systémom a kožným mikrobiómom.

Imunitný systém sa vyvíjal tesne s rezidentnými mikroorganizmami v koži, aby sa

zabezpečila spoluúčasť kompenzačných funkcií a odstraňovanie možných patogénov. Aby bola táto činnosť optimálna, kožný mikrobióm, epitelálne bunky a vrodenná a adaptačná časť imunitného systému potrebujú účinne komunikovať. Túto komunikáciu môžu štartovať keratocyty rozpoznávaním mikroorganizmov, najmä na patogén asociovaných molekulárnych vzorcov (PAMP), prostredníctvom rozpoznávania vzorcov receptorov (PRR).¹⁰ Kožné komenzálne mikroorganizmi sú nevyhnutné pre vyzrievanie imunitného systému.¹¹ Počas postnatálneho obdobia umožňuje nezrelý imunitný systém kolonizáciu mikroorganizmami bez prítomnosti zápalových reakcií.¹² Po tejto počiatkovej tolerogénnej perióde sa ukázalo, že rôzne mikroorganizmy vyvolávajú zreteľné účinky na imunitný systém. Zistilo sa, že kolonizácia kože so *Staphylococcus epidermidis* indukuje zvýšené hladiny cytokínu interleukín-1 α (IL-1 α), ktorý podnecuje kožné T bunky k produkcii cytokínov, ktoré prispievajú k hostiteľovej obrane a zápalu kože.

Kožný mikrobióm a vrodenná imunita.

Epidermálne keratinocyty uvoľňujú antimikrobiálne peptidy (AMP), ako sú cathelicidíny a β -defenzíny, ktoré tvoria väčšinu týchto AMP. AMP, ktoré produkujú aj sebocyty (vysoko špecializované epitelové bunky produkujúce sebum – kožný maz), poskytujú mikrobicídnu aktivitu proti patogénom a môžu tiež spúšťať zápalovú reakciu. Niektoré z týchto AMP sú skutočne riadené mikrobiómom.

Ďalšia odpoveď kožných buniek na prítomnosť bakteriálnych patogénov je cestou receptorov rozpoznávajúcich vzorky (pattern recognition receptors – PRR).

Cytokín IL-1 je nevyhnutný na spustenie a zosilnenie imunitných odpovedí a tak sa usudzuje, že akútna imunitná odpoveď je ovplyvňovaná interakciou kože hostiteľa komenzálnych baktérií. Kolonizácia *Staphylococcus aureus* bariérovo narušenej koži zvyšuje expresiu IL-1 β , IL-6 a TNF- α , čo dokazuje kľúčovú úlohu *Staphylococcus aureus* pri podpore zápalu kože pri atopicknej dermatitíde.

Kožný mikrobióm a adaptívna imunita.

Kožný mikrobióm je schopný podporovať imunitné odpovede vrodenej ako aj adaptívnej imunity na obmedzenie invázie patogénov a udržiavanie homeostázy.¹³

Adaptívna imunitná odpoveď sa neobjavuje osamotene, je len rozšírením vrodenej imunitnej odpovede. Zvýšenie produkcie IL-1 nasleduje produkcia IL-17 a interferónu- γ (IFN- γ) z dermálnych T buniek.¹¹

Laktoferín (lactoferrin).

Laktoferín (LF) je 80-kDa multiformný proteín zo skupiny transferínov železo viažucich glykoproteínov.¹⁴ Tento proteín zložený z asi 700 aminokyselín s vysokou homológiou medzi živočíšnymi druhmi sa považuje za multifunkčný glykoproteín, nachádzajúci sa hlavne v kolostre, mlieku,¹⁵ slzách a slinách.¹⁶

Medzi jeho hlavné fyziologické úlohy opísané nedávno patrí regulácia homeostázy železa, obrana hostiteľa pred širokým spektrom mikrobiálnych infekcií, protizápalová aktivita, regulácia rastu a diferenciacie buniek ako aj ochrana pred vznikom rakoviny a metastáz.¹⁷

Laktoferín má antibakteriálne pôsobenie, moduluje celkovú imunitnú odpoveď a chráni hostiteľa pred vírusovou infekciou. Koncentrácie laktoferínu sa lokálne zvyšujú pri zápalových chorobách, artritíde a alergických zápaloch.¹⁸

Úloha laktoferínu pri obrane hostiteľa proti mikrobiálnej infekcii.

Laktoferín sa veľmi rýchlo mobilizuje na pomoc pri obrane hostiteľa v mieste infekcie v rámci celého tela. Dokázala sa schopnosť tohto proteínu pôsobiť ako širokospektrálna antimikrobiálna látka na základe niekoľkých odlišných antimikrobiálnych vlastností.

Prvá antimikrobiálna vlastnosť laktoferínu je bakteriostatické pôsobenie. Baktericídna aktivita súvisí so schopnosťou laktoferínu viazať sa priamo na vonkajšiu membránu Gram-negatívnych baktérií, čo spôsobuje rýchle uvoľnenie lipopolysacharidov (LPS) s následným zvýšením priepustnosti a poškodenia membrány mikroorganizmov.¹⁹

Izolovanie železa laktoferínom pôsobí inhibične na tvorbu bakteriálneho biofilmu *Pseudomonas aeruginosa* (tvorba mikrokolónií baktérií) a k strate jeho aktivity v dýchacích ciest pacientov s cystickou fibrózou (CF), ktorí sú obzvlášť náchylní na chronickú infekciu a tvorbu biofilmu s *Pseudomonas aeruginosa*. Laktoferín môže chrániť epiteliálne bunky pred mikrobiálnou infekciou inhibíciou intracelulárnej invázie patogénnych baktérií.²⁰ Laktoferín môže ochraňovať pred mikroorganizmami aj proteolytickou aktivitou proteínu alebo aj nepriamo stimuláciou hosťiteľského imunitného systému. Dodnes nie je jasné, či antimikrobiálne vlastnosti laktoferínu súvisia s jeho priamym pôsobením proti mikróboom alebo aktiváciou imunitného systému, ale zdá sa, že obe pôsobenia sa podieľajú na liečebnom účinku.^{21,22} Uvádzame prehľad laktoferínovej imunitnej odpovedi proti patogénom (Tab. 1).

Antivírusová aktivita.

I keď laktoferín vytvára antivírusovú aktivitu proti obaleným vírusom, v súčasnosti sa predpokladá, že má protivírusovú aktivitu aj proti širokému spektru RNA a DNA vírusov.²³

Antifungálna aktivita.

Candida albicans je jednou z najčastejších príčin vaginálnych infekcií.²⁴ Prilnavosti tejto kvasinky k vaginálnemu epitelu sa dá zabrániť pôsobením laktoferínu. Laktoferín *in vivo* inhibuje rast *Trichophyton mentagrophytes* a *Trichophyton rubrum*, dvoch hlavných vyvolávateľov dermatofytózy.²⁵

Antiparazitárna aktivita.

Laktoferín vykazuje antiparazitárnu aktivitu proti *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas faetus*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanozoma brucei*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii* a *Eimeria stiedai*.

Protizápalová funkcia laktoferínu.

Laktoferín znižuje zápalovú reakciu vyvolanú expozíciou mikroorganizmom. Tento ochranný účinok laktoferínu zahŕňa inhibíciu produkcie niekoľkých prozápalových cytokínov vrátane tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukínu-1 β (IL-1 β) a IL-6 a s nárastom protizápalových cytokínov vrátane IL-10.^{26,27}

Protizápalová úloha laktoferínu prevyšuje jeho aktivitu proti zápalu vyvolaného mikroorganizmami. Hladina laktoferínu sa zvyšuje pri rôznych zápalových chorobách vrátane neurodegeneratívnej choroby,²⁸ zápalového ochorenia čriev (Inflammatory Bowel Disease),²⁹ alergických ochorení kože a pľúc¹⁸ a artritídy.

Protizápalová aktivita laktoferínu môže byť výsledkom priameho účinku na moduláciu produkcie cytokínov neutrofilmi, monocytmi, makrofágmi a lymfocytmi prostredníctvom signálnych dráh sprostredkovaných receptorom.³⁰

Imunomodulačná funkcia laktoferínu.

Laktoferín má silný modulujúci účinok na adaptačný imunitný systém urýchľovaním dozrievania T bunkových prekurzorov na kompetentné pomocné bunky a diferenciaciou nezrelých B buniek na bunky prezentujúce antigén.²²

Vývoj imunitnej schopnosti stimulovanej mikroorganizmami.

Hlavné podnety, ktoré indukujú postnatálne dozrievanie imunitného systému cicavcov, sú signály z mikrobiálneho prostredia, komenzálnej mikroflóry gastrointestinálneho traktu, ale aj

infekcií v gastrointestinálnom a respiračnom trakte.³¹ Laktoferín je dôležitá obranná zložka kolostra a zrelého mlieka, čo podporuje hypotézu, že jeho funkcia zahŕňa ochranu črevnej bariéry novorodencov.³²

Úloha laktoferínu v imunitnom systéme - Interakcia laktoferínu s (APC).

Medzi antigén prezentujúcimi bunkami (APC), majú rozhodujúci význam pre udržanie tkanivovej homeostázy a vrodenej imunitnej odpovede makrofágy, dendritické bunky a B bunky. Táto reakcia prebieha prostredníctvom hlavného histokompatibilného komplexu II (MHC II), ako aj spojením vrodenej a adaptačnej imunitnej odpovede.

Makrofágy sú vysoko fagocytujúce bunky, ktoré potláčajú infekciu priamym vnútrobunkovým usmrcovaním mikroorganizmov alebo vylučovaním cytokínov na inhibíciu ich replikácie a podieľajú sa na procesoch zápalu typu II a tkanivových opravných procesoch.^{33,34,35} Dendritické bunky sú heterogénnou populáciou buniek, ktoré sú vysoko špecializované na rozpoznávanie antigénu a zohrávajú kľúčovú úlohu v imunitnom systéme riadením navodenia imunity a tolerancie. B bunky využívajú špecifické povrchové receptory na zachytávanie cudzích antigénov a prezentujú ich asociované epitopy T bunkám.^{36,37}

Laktoferín tiež prispieva k potlačeniu produkcie prozápalových cytokínov a interferónu typu I (IFN α/β), čo ovplyvňuje schopnosť makrofágov prezentovať antigény antigén-špecifickým CD4⁺ T bunkám v adaptačnom imunitnom systéme.³⁸ Laktoferín môže zvyšovať fagocytárnu aktivitu infikovaných alebo neaktivovaných makrofágov.³⁹ IL-12, jeden z hlavných cytokínov produkovaných makrofágmi, je kľúčovým modulátorom IFN α .

Dendritické bunky tvoria skupinu funkčne príbuzných fagocytárných buniek, ktoré ovládajú diferenciáciu T buniek a vedia presmerovať funkciu pamäťových T buniek (memory T cell).⁴⁰ Laktoferín aktivuje špecifické T bunky modulovaním funkcie dendritických buniek.⁴¹ (Obr. 1).

Laktoferín moduluje antigén-špecifické adaptačné imunitné reakcie

Kľúčová imunomodulačná funkcia (aktivácia APC, dozrievanie, migrácia a prezentácia antigénu), ktorú môže sprostredkovať laktoferín, je premostenie vrodenej a adaptačnej bunkových funkcií pre odozvy T a B buniek. Laktoferín pôsobí na B bunky, ktoré sú antigén prezentujúce bunky, aby sa umožnila ich následná interakcia s T bunkami, čo zlepšuje zvyšovanie protilátkovej odpovede (Obr. 1).

Účinok laktoferínu na populáciu T lymfocytov možno ďalej rozdeliť z hľadiska bunkových podskupín. Adaptívnej imunitnej odpovedi dominuje aktivita T buniek, ktorá zahŕňa rôzne funkcie.⁴²

Laktoferín môže znižovať alergickú rinitídu, čo znižuje zápalové reakcie, pretože sa zvyšuje expresia Th2, Th17 a regulačných T buniek, čo vedie k inhibícii aktivácie T buniek a znižovaniu uvoľňovania zápalových faktorov (IL-5 a IL-17), a následne k zmierneniu stupňa zápalu.⁴³ Laktoferín vyvoláva polarizáciu Th1 pri ochoreniach, pri ktorých schopnosť riadiť infekciu alebo vývoj nádoru záleží na silnej imunitnej odpovedi.⁴⁴

Ochrana pred vznikom rakoviny a metastáz.

Rôzne *in vivo* štúdie tiež naznačujú, že inhibícia rastu nádorových buniek pomocou laktoferínu môže súvisieť so schopnosťou tohto proteínu indukovať apoptózu rakovinových buniek aktiváciou signalizačnej dráhy FAS v rakovinových bunkách.⁴⁵

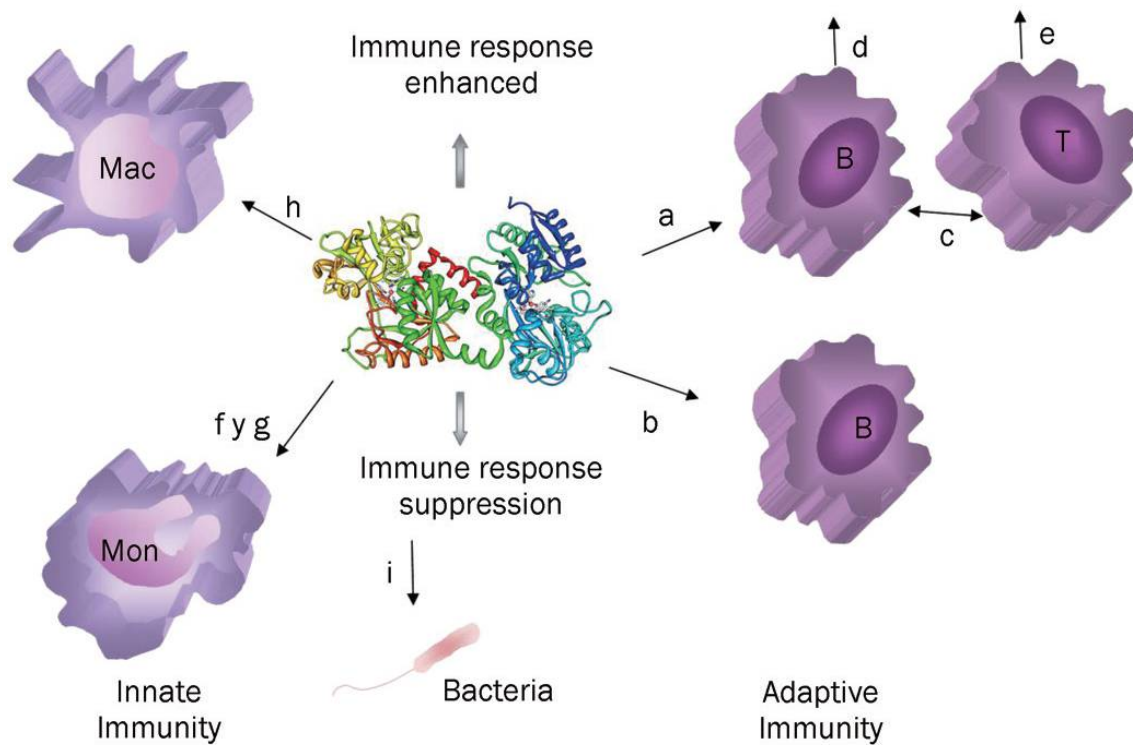
Laktoferín ako regulator organogenézy.

V ostatných rokoch sú dostupné informácie o nových aktivitách laktoferínu pri regulačnej funkcii kostnej morfogénézy. Ukázalo sa, že laktoferín zabraňuje rezorpcii kostí a znižovaním apoptózy podporuje rast a vývoj osteoblastových buniek stimuláciou proliferácie.⁴⁶ Okrem toho sa ukázalo, že laktoferín zvyšuje diferenciáciu osteoblastov a inhibuje

osteoklastogénu. Tieto nové poznatky naznačujú, že podávanie laktoferínu by mohlo potenciálne mať terapeutické využitie na liečbu osteoporózy.⁴⁷

Tab. 1 Laktoferínová imunitná odpoveď proti patogénom. Upravené podľa (48)

Mechanizmus účinku laktoferínu	Cieľový patogén	Odkazy na citácie
Zosilnenie fagocytózy	Gram-pozitívne baktérie:	21,49,50,51,38
	<i>Streptococcus mutans</i>	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Gram-negatívne baktérie:	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	
	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	
	Vírusy:	
	<i>VSV (Vesicular Stomatitis Virus)</i>	
	Huby:	
	<i>Candida spp.</i>	
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
Paraziti:		
<i>Entamoeba histolytica</i>		
<i>Babesia caballi</i>		
<i>Trypanosoma cruzi</i>		
Inhibícia tvorby biofilmu	Gram-pozitívne baktérie:	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
	Gram-negatívne baktérie:	49,23,25,52
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	
	<i>Prevotella intermedia</i>	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	
	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Mycobacterium bovis</i>		
Pozitívne spojenie domény s negatívnymi nábojmi na mikroorganizmoch	Gram-negatívne baktérie:	21,53
	<i>Escherichia coli</i>	
	Paraziti:	
	<i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Eimeria stiedai</i>		
Modifikácia interakcií mikróbov s hostiteľskými bunkami alebo s extracelulárnou maticou	Gram-pozitívne baktérie:	49,23
	<i>Bacillus subtilis</i>	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	<i>Streptococcus mutans</i>	
	Vírusy:	
	<i>Rotavirus</i>	
<i>Enterovirus</i>		
Inhibícia aktivácie sprostredkovanej LPS	Gram-negatívne baktérie:	21,54,55
Navodenie apoptózy	Huby:	56
	<i>Candida albicans</i>	



Obr. 1 Schematické znázornenie vplyvu hostiteľského laktoferínu na imunitné bunky. (a) podporuje zrenie B- a T-lymfocytov; (b) negatívna regulácia B-lymfocytov prostredníctvom väzby na LPS; (c) interakcia B- a T-lymfocytov; (d) navodzuje sekréciu IgA a IgG; (e) podporuje proliferáciu T-lymfocytov; (f) znižuje sekréciu IL5 a IL10; (g) znižuje $\text{NF}\kappa\text{B}$ aktiváciu monocytov; (h) zvyšuje fagocytárnu aktivitu makrofágov; a (i) zabraňuje interakcii medzi LPS a CD14 ako TLR4. B, B lymfocyty; T, T lymfocyty; Mf, makrofágy; Mon, monocyty; Neu, Neutrophils. Upravené podľa (48)

Kolostrum.

Kolostrum (mledzivo) je svetlo žltej farby a nazývané aj „materské mlieko“ je predchodca mlieka, ktoré produkujú mliečne žľazy cicavcov bezprostredne pred a počas prvých hodín po pôrode. Asi 2-5 dní po pôrode už nevytvára a postupne dochádza k jeho premene na plnohodnotné mlieko.⁵⁷

U všetkých cicavcov okrem primátov je kolostrum rozhodujúce pre prežitie mláďaťa, pretože vysoké koncentrácie imunitných faktorov sa prenášajú na mláďa len prostredníctvom kolostra. Kolostrum obsahuje mnohé špecifické bioaktívne látky nevyhnutné pre rast, ako sú imunoglobulíny, antimikrobiálne peptidy a rastové faktory. Imunoglobulíny regulujú imunitnú odpoveď a chránia pred vznikom zápalových ochorení a autoimunitných chorôb a napomáhajú hojeniu a obnove poškodených tkanív. Protizápalové látky znižujú podráždenie, ktoré je typické pre autoimunitné choroby. Kolostrum je jediným prirodzeným zdrojom dvoch rastových faktorov, ktoré podporujú množenie a regeneráciu buniek.

Laktoferín je jednou z najúčinnějších biologicky aktívnych látok obsiahnutých v kolostru. Koncentrácia laktoferínu v ľudskom kolostru je $5,3 \pm 1,9$ mg/ml a po prvom mesiaci laktácie je táto hodnota približne 1 mg/ml.⁵⁸ Kolostrum, ktoré sa nachádza v materskom mlieku, obsahuje všetky imunitné faktory, ktoré sú nevyhnutné na aktiváciu a reguláciu odpovede imunitného systému.

U ľudí sa niektoré imunofaktory prenášajú cez placentu. Ľudské kolostrum je obzvlášť prínosné; ak však ľudský novorodenec nedostane kolostrum, úmrtie nie je, ako u iných cicavcov bezprostredné. Rovnako ako u iných cicavcov, prvé napitie sa kolostra u novorodenca výrazne ovplyvňuje jeho zdravie a pohodu a tento účinok trvá celý zvyšok jeho života. Pretože imunitný systém novorodenca nie je ešte úplne vyvinutý, je veľmi náchylný na nepriaznivé pôsobenie patogénov, antigénov a alergénov. Kolostrum má rozhodujúcu úlohu pri podpore imunitného systému novorodenca počas jeho vývoja.⁵⁹

Kolostrum obsahuje na prolín (aminokyselina) bohaté peptidy, takzvaný kolostrinín, silný imunomodulátor, ktorý dokáže znížiť prehnajú imunitnú odpoveď typickú pre autoimunitné ochorenia. Zabraňuje nadprodukcii lymfocytov a stimuluje produkciu T-buniek. Výhodou je, že využitie tejto látky nie je druhovo závislé a teda, že aj človek môže rovnako využívať kozie kolostrum.

Ďalšie významné zložky kolostra v hojnom zastúpení sú imunoglobulíny a laktoferín. Tie dokážu inhibovať vírusy aj baktérie v celom tele príjemcu. Autoimunitné choroby môžu spúšťať a komplikovať ataky rôznych mikroorganizmov. Laktoferín je navyše schopný zastaviť produkciu niektorých látok spôsobujúcich zápal (cytokínov, interleukínu IL- β 1 a TNF- α). Zmiernenie zápalového podráždenia je ďalším pozitívnym krokom proti vzniku autoimunitných chorôb zmiernením sprievodných bolestí a komplikácií.

Laktoferín má niektoré významné vlastnosti a účinky:

- antimikrobiálny účinok
 - antibakteriálny účinok
 - antivírusový účinok
 - antimykotický účinok
 - antiparazitárny účinok
- protizápalový účinok (veľmi silný)
- antioxidantný účinok (chráni organizmus proti škodlivým účinkom chemických látok)
- pôsobí proti rozvoju niektorých foriem rakoviny a vzniku metastáz

Rastové faktory prítomné v kolostru tiež pomáhajú opravovať poškodenie tkaniva pri autoimunitných chorobách. EGF (epitelový rastový faktor) môže zvrátiť deštrukciu kožných buniek, TGF (transformujúci rastový faktor) prítomný v kolostru v dvoch formách môže pomôcť odvrátiť rozpad bielkovín a navodiť obnovu tkanív. IGF (inzulín like rastový faktor) podporuje zase transport glukózy v krvi diabetikov.

Rastové faktory v kolostru majú teda predovšetkým proti zápalové účinky, dokážu pomôcť opraviť poškodené bunky a tým znížiť medzibunkové priestory, čo zabráni ďalšiemu úniku toxínov do tela.^{60,61,62}

Koncentrácia laktoferínu v kolostru kozieho mlieka je vyššia ako v kravskom mlieku (455,8-2058,3 mg/dl v kozom kolostru a 575,0 mg/dl v kravskom kolostru).⁶³ Koncentrácia laktoferínu z kozieho kolostra je vysoká vzhľadom na množstvo vyprodukovaného kozieho kolostra, čo sa prejavuje v obsahu sušiny (kozie kolostrum 25,43-38,96%, kravské kolostrum 18,30%).⁶⁴

Kozie mlieko obsahuje mliečne zložky, ako napríklad laktoferín, imunoglobulíny, rastové faktory a laktoperoxidázu ako antimikrobiálnu látku. Laktoferín v mlieku je schopný viazať kovové ióny na mikroorganizmoch a takto obmedziť mikrobiálny rast. Laktoferín sa môže používať na obohacovanie alebo fortifikáciu mlieka. Vysoká hladina laktoferínu v mlieku zlepšuje kvalitu a hodnotu mlieka, najmä jeho mikrobiologickú kvalitu. Fyziologické funkcie laktoferínu sú hlavne 1) zdroj železa pre dojčatá a deti a 2) obsah antimikrobiálnych faktorov v zažívacom trakte aj dojčiat a detí.^{65,66,67}

Pretože kolostrum obsahuje látky s imunomodulačnými vlastnosťami, dostalo sa do pozornosti niektorých farmaceutických a výživových odvetví ako doplnok stravy.⁶⁸ Laktoferín, prítomný v kravskom kolostru v koncentrácii 500 mg/100 g a je označený ako GRAS (všeobecne uznávaným ako bezpečný - Generally Recognized As Safe, FDA), ktorý sa v súčasnosti používa vo viacerých krajinách ako doplnok výživy pre dojčatá. K dnešnému dňu neboli zdokumentované žiadne nepriaznivé účinky týkajúce sa jeho použitia.⁶⁹ Prvýkrát sa objavila dojčenská výživa obsahujúca laktoferín (BF-L dry milk) v Japonsku v roku 1986. V súčasnosti sa laktoferín nachádza v rôznych výrobkoch, ako je jogurt, smotana a mlieko a iné nápoje.⁷⁰

Chov kôz pre produkciu mlieka môže poskytovať cenné živočíšne bielkoviny s vysokými biologickými a základnými minerálmi a vitamínmi. V komplexných štúdiách sa zistilo, že kozie mlieko má podobnú nutričnú hodnotu kravskému mlieku a môže sa používať ako alternatíva kravského mlieka na rehabilitáciu detí, ktoré trpia nedostatočnou výživou.⁷¹

Zoznam chorôb, pri ktorých sa odporúča lokálna prípadne celková liečba kozím kolostrum.

Dermatitis irritativa, Dermatitis contacta

Chronický zápal kože kumuláciou rôznych škodlivých vplyvov po vyčerpaní ochranných mechanizmov kože. Po aplikácii krému s obsahom kozieho kolostra pomerne rýchly kortikoid-like efekt, ktorý sa pozoroval aj pri iných zápalových dermatózach.^{72,73,74}

Dermatitis atopica (atopický ekzém)

Atopický ekzém (atopická dermatitída) je chronická zápalová a imunitným systémom sprostredkovaná choroba kože, ktorá postihuje predovšetkým dojčatá, deti a mladistvých. Sklon k tomuto ochoreniu sa dedí z generácie na generáciu spolu so sklonom k prieduškovej astme, alergickej nádche a niektorým ďalším alergickým reakciám (pojem atopia). Na jeho vzniku sa podieľa mnoho vnútorných a vonkajších vplyvov.⁷⁵

Etiopatogeneticky determinované zmeny v stratum corneum môžu mať za následok dysbiózu mikrobiómu, ktorá mení množstvo a rozmanitosť komenzálnych druhov, ktoré narúšajú funkciu bariéry kože a spúšťajú atopickú dermatitídu.^{76,77}

Atopický ekzém patrí medzi najčastejšie kožné choroby s výskytom u takmer 20 % školopovinných detí. Pokiaľ je atopický ekzém prítomný u oboch rodičov, je pravdepodobnosť vzniku ekzému u dieťaťa 81 %, pokiaľ má ekzém jeden z rodičov, tak potom 56 %.⁷⁸

Základná charakteristika kože pacienta s atopickým ekzémom je nadmerná suchosť spôsobená nedostatočnou a nesprávnou funkciou mazových žliaz, nedostatočnou činnosťou potných žliaz a zníženou schopnosťou viazať v koži vodu. Hovoríme celkovo o porušenej bariérovej funkcii kože. Zvýšená suchosť vedie k svrbeniu, následne škriabaniu a rozvoju typických príznakov. S porušenou bariérovou funkciou potom súvisí i zvýšená náchylnosť hlavne k vírusovým, bakteriálnym či hubovitým infekciám kože.⁷⁹

Priebeh ochorenia sa rozdeľuje do troch fáz:

- **Forma dojčenská**
Typicky začína v 3. mesiaci života výsevom červených pupienkov až pluzgierikov so šupinami alebo mokvaním v strede líc, brade, ale môže sa šíriť na trup, končatiny a celú hlavu. Choroba je sprevádzaná urputným až záchvatovitým svrbením, čo spôsobuje poruchy spánku.
- **Forma detská**
Ekzém sa postupne sťahuje z tváre na miesta typické pre túto fázu, t. j. do laktových a podkolenných jamiek. Na zápästí začínajú byť jemné známky zhrubnutia a popraskania kože. Svrbením a následným škriabaním dochádza ku vzniku nových kožných prejavov.
- **Forma dospelých**
U 10 % pacientov môže atopický ekzém začať až v dospelosti. Miesta postihnutej kože sú rovnaké ako pri detskej forme, ale navyše býva postihnutá koža tváre a krku a môže dochádzať k rozsevu ekzémových zmien po celom kožnom povrchu (Erythrodermia).

Dermatitis seborrhoica

Seboroická dermatitída je chronické ochorenie kože. Vzniká na miestach so zvýšenou tvorbou kožného mazu. Príčina vzniku seborickej dermatitídy nie je známa, avšak klinické prejavy

zhoršuje stres, konzumácia alkoholu, čokolády a klimatické podmienky. Uvažuje sa aj o vplyve zníženej diverzity (disbióze) v kožnom mikrobióme.

Príznaky choroby sú rôzne - závisia od veku pacienta a lokalizácie patologických zmien, Často sa vyskytujú ako červené ložiská s masnými žltými šupinami na povrchu, niekedy aj mokvajúce s tvorbou chrást. Objavujú sa najmä vo vlasoch, na tvári okolo nosa, za ušami, v podpazuší, pod prsníkmi a na hrudníku, u malých detí aj v plienkovej oblasti.⁸⁰

Keratosis actinica (aktinické keratózy)

Aktinická keratóza je zhrubnutá, šupinatá škvrna na koži, ktorá sa vyvíja po častom vystavení kože účinkom slnečného žiarenia. Chorobné prejavy sa najčastejšie nachádzajú na tvári, perách, ušiach, chrbte, dorzách rúk, predlaktí na hlave a krku u starších dospelých.

Ložiská aktinických keratóz sa zväčšujú pomaly, až roky a zvyčajne nevyvolávajú žiadne iné subjektívne ťažkosti. Malé percento lézií aktinických keratóz môžu nakoniec prejsť až do rakoviny kože. Klinicky sa aktinické keratózy prejavujú ako hrubá, suchá alebo šupinatá koža, veľkosti zvyčajne menej ako 2,5 cm v priemere s miernym vyvýšením alebo hrčkou v hornej vrstve kože, prípadne tvorbou tvrdých nánosov na červenej až hnedo sfarbenej koži. Niekedy môže byť prítomné mierne svrbenie alebo pálenie v postihnutej oblasti.

Acne vulgaris (ale aj ostatné formy)

Ide o multifaktoriálne chronické zápalové ochorenie mazových žliaz a vlasových folikulov, ktoré sa prejavuje v lokalitách s najväčším počtom mazových žliaz, na tvári a na hornej časti hrudníka (v tzv. seboroických oblastiach). Môže však postihovať aj ramená a celý chrbát.

Akné postihuje takmer všetkých mladých ľudí v období puberty - asi 85 % ľudí vo veku 11 - 30 rokov, a asi 3 % ľudí nad 30 rokov.

V etiopatogenéze sa uplatňujú genetické faktory, aktivita mazovej žľazy, endokrinologické vplyvy, mikrobiálna infekcia (*Corynebacterium acnes I.*, *Corynebacterium acnes II.*, *Corynebacterium granulosum*, koky, najmä *Staphylococcus epidermidis*, kvasinkovité mikroorganizmy *Pityrosporum ovale* a *Pityrosporum orbiculare*), klimatické vplyvy, psychologické a chemické faktory. Najnovšie sa uvažuje o zníženej diverzite (disbióze) v kožnom mikrobióme, čo by mohlo byť spúšťačom ochorenia.⁷⁵

Akné charakterizuje vznik komedónov - uhrov, papúl - červených vyrážok, pustúl - hnisavých vyrážok (aj v hĺbke uložených), bolestivých nodulov - uzlov a cyst. Ochorenie pretrváva väčšinou niekoľko rokov. Acne superficialis sa hojí bez jazvy, acne profunda s jazvou.

Neliečené alebo nesprávne liečené akné môže na koži zanechať jazvy, čo prináša psychické problémy počas celého života.^{81,82,83}

Hlavné faktory pre vznik akné:

- genetická predispozícia,
- zvýšená produkcia mazu,
- hormonálne vplyvy,
- bakteriálne osídlenie kože.

Candidosis (kožná aj slizničná forma)

Akútny, subakútny a chronický zápal vyvolaný kvasinkovými mikroorganizmami *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondi*, *C. kruzei*. Potenciálne patogénne faktory vzniku kandidózy sú okrem blastopór (pseudomycélie) genetická predispozícia, endokrinopatie, malignity, imunodeficientné stavy, gravidita a orálna antikoncepcia, ďalej hypochrómna

anémia, zvýšené nebezpečenstvo expozície na pracovisku, diabetes a perorálna aplikácia širokospektrálnych antibiotík.

Mimoriadne nebezpečnou je fungémia je stav prítomnosti húb alebo kvasiniek v krvi. Najčastejšie býva spôsobená druhmi rodu *Candida* (tiež sa tomu hovorí kandidémia alebo invazívna kandidóza), môžu ju ale spôsobovať aj iné huby, napríklad *Aspergillus* alebo *Cryptococcus*. Väčšinou sa vyskytuje u pacientov s imunosupresiou alebo imunodeficienciou, u onkologických pacientov alebo u pacientov s venóznym katétrom. Nedávno sa objavila hypotéza, že aj pacienti užívajúci infliximab (aj keď inak majú imunitný systém plne funkčný) môžu byť ohrození fungémiou.

Kandidózna infekcia sa najčastejšie nachádza v mieste vlhkej záparky (intertriginózne miesta) a častá je aj vaginálna kandidóza.^{84,85,86}

Herpetická infekcia

Herpes simplex vírus (HSV) postihuje viac ako tretinu svetovej populácie a je zodpovedný za širokú škálu klinických manifestácií od miernych prejavov, cez dyskomfort až po smrť pacienta. Existujú 2 typy HSV – HSV1, ktorý sa vyskytuje prevažne na tvári (*Herpes simplex labialis*), a HSV2, ktorý zodpovedá prevažne za prejavy v oblasti genitálií (*Herpes simplex genitalis*).^{87,88,89,90}

Xerosis cutis

Xerosis cutis je medicínsky termín pre abnormálne suchú kožu. Suchá koža sa vyskytuje často, najmä u starších dospelých. Môže to byť malý a dočasný problém, ale môže spôsobovať nepohodlie. Častejšie sa vyskytuje v chladných zimných mesiacoch a u diabetikov. Starší ľudia sú viac náchylní na vývoj Xerosis cutis, pretože ako starneme, naše potné žľazy a mazové žľazy sú menej aktívne hlavne kvôli zmenám v produkcii hormónov. To robí Xerosis cutis bežným problémom pre starších ľudí nad 65 rokov života.

Rosacea - Dermatitis perioralis

Rosacea je chronické, zápalové kožné ochorenie tváre (čela, nosu, brady a líc). Prejavy zápalu kože – prechodné, neskôr pretrvávajúce začervenanie, papuly (uzlíky) a pustuly (hnisové pľuzgieriky), viditeľné žilky a/alebo opuchy tváre môžu byť príznakmi rozacey. Často sa však zamieňajú so symptómami alergie alebo akné. Podľa dnešného chápania hrajú hlavnú úlohu zápalové reakcie, poruchy prirodzených imunitných mechanizmov, dysregulácia v nervovom systéme, ako aj zmeny regulácie krvného a lymfatického cievného systému. Najnovšie sa uvažuje o zníženej diverzite (disbióze) v kožnom mikrobióme, čo by mohlo byť spúšťačom ochorenia.⁷⁵ Zistil sa aj vplyv zvýšenej hustoty roztočov (rodu *Demodex*) vo vlasových folikuloch na vznik rozacey. Preto sa predpokladá, že vysoká kolonizácia kože roztočmi druhu *Demodex* môže byť kofaktorom zápalových reakcií, ktoré sú základom ochorenia.

Rhinitis allergica

Laktoferín môže zlepšovať prejavy alergickej rinitídy, čo znižuje zápalové reakcie, pretože sa zvyšuje expresia Th2, Th17 a regulačných T buniek, čo vedie k inhibícii aktivácie T buniek a znižovaniu uvoľňovania zápalových faktorov (IL-5 a IL-17), a následne k zmierneniu stupňa zápalu.⁴³ Laktoferín vyvoláva polarizáciu Th1 pri ochoreniach, pri ktorých schopnosť riadiť infekciu alebo vývoj nádoru závisí na silnej imunitnej odpovedi.⁴⁴

Psoriasis vulgaris (ale aj ostatné formy)

Psoriáza je neinfekčná zápalová a imunitným systémom sprostredkovaná choroba kože. Prejavuje sa výsevom zapálených a šupinatých ložísk na koži. Vyskytuje sa takmer v rovnakej miere u mužov aj u žien a často sa objaví medzi 15. až 20. rokom života, ale aj medzi 40. až 50. rokom. Život pacienta so psoriázou je veľmi náročný. Bunky kože sa obnovujú sedemkrát rýchlejšie ako u zdravého človeka. Výsledkom sú červené šupinaté ložiská rôznej veľkosti, ktoré môžu aj bodkovito krváčať, stav môžu komplikovať zahnisané pľuzgieriky. Pri chronickej psoriáze sa ložiská ochorenia nachádzajú najčastejšie vo vlasoch, na lakt'och, kolenách, v krížovej a driekovej oblasti. Závažnou komplikáciou pacientov so psoriázou je psoriatická artritída. V ostatnom čase sa pohľady na etiopatogenézu výrazne menia a vyvrátilo sa mýlné tvrdenie, že psoriáza je autoimunitná choroba.⁹¹ Podľa najnovších hypotéz, sú spúšťacím faktorom zmeny - dysbióza v psoriatických léziách so zníženou diverzitou mikrobiomu, ktorý spúšťa kaskádu imunitných procesov s nadprodukciou IL-17A a TNF- α .^{72,75,77,83}

Vitiligo

Vitiligo je chronické ochorenie kože s typickými prejavmi straty kožného pigmentu bez predchádzajúcej kožnej lézie. Kožné prejavy vznikajú vďaka chýbaniu melanínu (hnede kožné farbivo) v koži. Neschopnosť melanocytov produkovať pigment v určitej časti kože dokazuje prítomnosť aktívneho mechanizmu, ktorý zabraňuje ich presunu. Presná príčina však zatiaľ nie je jasná.

Vitiligo vzniká u oboch pohlaví v každom veku. Vznik môže byť nebadaný alebo náhle po opálení, kedy vznikajú okrúhle alebo oválne ložiská rôznej veľkosti, a majú tendenciu splývať do veľkých plôch. Často vzniká na miestach ako tvár, axily, ingvíny, areola mammae, genitálie. Ložiská sú mliečnobialej farby, normálneho reliéfu i hrúbky, presne ohraničené hyperpigmentovaným lemom širokým 1-5 mm, ktorý sa do periférie rozplýva do farby normálnej kože. Postihnuté môžu byť aj vlasy v celom rozsahu alebo depigmentované (poliosis) len v centre, je zvýšená citlivosť na slnečné lúče a môže dôjsť aj ku generalizácii. Vitiligo sa zatiaľ považuje za komplexný syndróm, kde rôzne poruchy vedú k rovnakému fenotypu - strate melanocytov. Niektoré štúdie poukazujú na dysbiózu v léziách vitiliga so zníženou diverzitou mikrobiomu a ako prvé sa snažia definovať špecifický mikrobiom vitiliga.⁷⁷

Aj keratinocyty (hlavná bunka kože) majú vplyv na melanocyty. Keratinocyty v depigmentovanej koži môžu vytvárať zmenené prostredie než tie v normálne pigmentovanej koži. Tieto zmeny môžu znížiť produkciu rastového faktora melanocytov odvodeného z keratinocytov a tým aj pasívne smrť melanocytov a rozvoj vitiliga.⁹²

Diabetická noha, diabetické ulcerácie (Diabetic foot)

Diabetická noha je rámcový termín pre chorobné problémy dolných končatín, ktoré sa vyskytujú hlavne u diabetikov. Podľa WHO je diabetická noha charakterizovaná ako ulcerácie (vredy) alebo poškodenie tkanív nohách u diabetikov spôsobené neuropatiou a ischémiou, ktoré je väčšinou sprevádzané infekciou. Ročne ochorie diabetickou nohou asi 41 000 nových pacientov.

Pri konzervatívnej liečbe je prvoradou úlohou striktná úprava poruchy metabolizmu glycidov za súčasného sa vyhnutie hyperglykémia. Rany sa ošetrujú vhodnými obväzmi pre suché alebo mokré hojenie rán, ktoré majú urýchliť fázu granuláciu a epitelizáciu.^{93,94,95} Súčasne sa podávajú antibiotiká (proti stafylokokom, streptokokom a anaeróbnym baktériám).^{78,96,83}

Stupeň postihnutia sa u diabetickej nohy hodnotí podľa Wagnerovej klasifikácie.

1. stupeň - povrchové postihnutia kože (dermis)
2. stupeň - hlbšie postihnutie podkožia (subcutis)
3. stupeň - hlboké postihnutie väziva (napr. plantárna fascia)
4. stupeň - miestne prejavy gangrény
5. stupeň - gangréna celej nohy

Striae cutis distense

Vrásky

Súhrn výsledkov klinických skúšok preparátov s obsahom kozieho kolostra, zhrnutie súčasnej liečby a farmakoekonomika je v Tabuľke 2.

Tabuľka 2 Súhrn výsledkov klinických skúšok preparátov s obsahom kozieho kolostra a farmakoekonomika.

Choroba	Súčasná liečba	Liečba kozím kolostrom	Citácie
Dermatitis irritativa, Dermatitis contacta	Lokálne kortikosteroidy aj s antibiotikami.	Skoro okamžitý liečebný efekt – kortikoid-like účinok.	72,73,74
Dermatitis atopica	Choroba sa nedá vyliečiť, dá sa len manažovať (dostať pacienta do bezpríznakovej fázy a tam ho čo najdlhšie udržať). Liečebné kúpele, lokálne kortikosteroidy aj s antibiotikom, antibiotiká celkovo, denné premasťovanie kože, antihistaminiká celkovo, UVB fototerapia, časté hospitalizácie. Liečba je časovo náročná, ovplyvňuje celú rodinu pacienta.	U ľahkých a stredne ťažkých formách už po prvom kúpeli s obsahom kolostra sa stráca pocit svrbenia, koža je premastená, vláčna, znižuje sa potreba užívania antihistaminík a antibiotík. Denná starostlivosť je ale potrebná.	75,76,77,78,79
Dermatitis seborrhoica	Lokálne protizápalové preparáty, antibiotiká, antimykotiká, kortikosteroidy, magistraliter preparáty, preparáty proti <i>Malassezia furfur</i>	Klinické zlepšenie a ústup svrbenia po niekoľkých aplikáciách krému.	80
Keratosis actinica	Elektrokoagulácia, tekutý dusík, Er:YAG laser, PDT (fotodynamická liečba).	Pomerne rýchle klinické zlepšenie a blednutie ložísk.	
Acne vulgaris	Liečba lokálna ale aj celková, antibiotiká, magistraliter preparáty, lokálne a celkovo retinoidy, aj hospitalizácie.	Dochádza ku klinickému zlepšeniu chorobného stavu. Lokálna a aj celková liečba.	75,81,82,83
Candidosis	Vaginálne tablety, celková liečba antimykotikami.	Už po prvej aplikácii kúpeľu a krému zlepšenie, ústup svrbenia.	84,85,86
Herpetická infekcia	Celková a lokálna liečba virostatikami.	Rýchly efekt liečby (v klinickom skúšaní v IKEDV).	87,88,89,90
Xerosis cutis	Denné premasťovanie hydratačnými krémami, antihistaminiká a neuroleptiká	Po liečebných kúpeľoch a aplikácii krému zlepšenie.	
Rosacea, Dermatitis perioralis	Liečba lokálna ale aj celková, antibiotiká, magistraliter preparáty, preparáty proti <i>Demodex folliculorum</i> , lokálne a celkovo retinoidy, aj hospitalizácie.	Klinické zlepšenie po niekoľkých aplikáciách krému a celkovom užívaní kolostra.	75
Rhinitis allergica	Antihistaminiká, Ketotifén.	Pri celkovom užívaní výrazné zlepšenie stavu.	43,44
Psoriasis vulgaris	Keratolytiká lokálne, magistraliter preparáty, deriváty D3 vitamínu, celkovo retinoidy, PUVA liečba, UVB fototerapia, XTRAC laser, časté hospitalizácie, biologiká.	Keratolytiká, kúpele, krém ako aj celková liečba kolostrom (v klinickom skúšaní v IKEDV).	72,75,77,83
Vitiligo	Lokálne kortikosteroidy, kalcineurínové inhibítory, PUVA liečba, UVB fototerapia, XTRAC laser, pseudokataláza. Liečba je časovo ale aj finančne náročná, ZP uhrádzajú len 20-25 expozícii fototerapii ročne, liečba trvá až niekoľko rokov, výsledky sú nie povzbudivé.	U respondentov pacientov veľmi skorý nástup pigmentácií, po niekoľkých mesiacoch môže dôjsť k úplnej repigmentácii.	77,92
Diabetická noha	Denná aplikácia zdravotníckych pomôcok na vlhké hojenie rán, antibiotiká lokálne a celkovo, aj chirurgické ošetrovanie defektov.	V klinickom skúšaní v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave v Ľubochni.	93,94,95,78,96,83
Striae cutis distense	Rôzne lokálne preparáty na zlepšenie kolagenogenézy	Po 2 mesiacoch až 25% zlepšenie.	
Vrások	Rôzne lokálne preparáty na zlepšenie kolagenogenézy	Zlepšenie textúry kože, vyplňovanie vrások.	

Literatúra

1. Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2014;14:289–301.
2. Čierniková S, Ďuríková N, Mego M, Wachsmannová L, Števrková V, Zajac V. Ľudský mikrobióm a kolorektálny karcinóm. *Onkológia (Bratisl)* 2016;11(5):308–313.
3. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* 2014;346:954-9.
4. Grice EA. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Res* 2015;25:1514-20.
5. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
6. Paulino LC, Tseng CH, Strober BE, Blaser MJ. Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *J Clin Microbiol* 2006;44:2933–2941.
7. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:5088–5090.
8. Schoch CL, Seifert KA, Huhndorf S, Robert V, Spouge JL, Levesque CA, et al. Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:6241-6.
9. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(3):143-55.
10. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:244–253.
11. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012;337(6098):1115–9.
12. PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, King C, Levy O, Ramilo O, et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol* 2011;12:189–194.
13. Shen W, Li W, Hixon JA, Bouladoux N, Belkaid Y, Dzutzzev A, et al. Adaptive immunity to murine skin commensals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(29):E2977–86.
14. Metz-Boutigue MH, Jolles J, Mazurier J, Schoentgen F, Legrand D, Spik G, et al. Human lactotransferrin: amino acid sequence and structural comparisons with other transferrins. *Eur J Biochem* 1984 Dec 17;145(3):659-76.
15. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr* 2010 Feb;156(2 Suppl):S3-S7.
16. van der Strate BW, Beljaars L, Molema G, Harmsen MC, Meijer DK. Antiviral activities of lactoferrin. *Antiviral Res* 2001 Dec;52(3):225-39.
17. Ward PP, Paz E, Conneely OM. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci* 2005 Nov;62(22):2540-8.
18. van de Graaf EA, Out TA, Kobesen A, Jansen HM. Lactoferrin and secretory IgA in the bronchoalveolar lavage fluid from patients with a stable asthma. *Lung* 1991;169(5):275-83.
19. Ellison RT, III, Giehl TJ, LaForce FM. Damage of the outer membrane of enteric gram-negative bacteria by lactoferrin and transferrin. *Infect Immun* 1988 Nov;56(11):2774-81.

20. Wada T, Aiba Y, Shimizu K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. The therapeutic effect of bovine lactoferrin in the host infected with *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1999 Mar;34(3):238-43.
21. Legrand D, Pierce A, Ellass E, Carpentier M, Mariller C, Mazurier J. Lactoferrin structure and functions. *Adv Exp Med Biol* 2008;606:163-94.
22. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des* 2009;15(17):1956-73.
23. Garcia-Montoya IA, Cendon TS, Arevalo-Gallegos S, Rascon-Cruz Q. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview. *Biochim Biophys Acta* 2012 Mar;1820(3):226-36.
24. Al-Sheikh H. Effect of lactoferrin and iron on the growth of human pathogenic *Candida* species. *Pak J Biol Sci* 2009 Jan 1;12(1):91-4.
25. Wakabayashi H, Yamauchi K, Kobayashi T, Yaeshima T, Iwatsuki K, Yoshie H. Inhibitory effects of lactoferrin on growth and biofilm formation of *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 Aug;53(8):3308-16.
26. Haversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Mattsby-Baltzer I. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. *Cell Immunol* 2002 Dec;220(2):83-95.
27. Machnicki M, Zimecki M, Zagulski T. Lactoferrin regulates the release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 in vivo. *Int J Exp Pathol* 1993 Oct;74(5):433-9.
28. Fillebeen C, Ruchoux MM, Mitchell V, Vincent S, Benaissa M, Pierce A. Lactoferrin is synthesized by activated microglia in the human substantia nigra and its synthesis by the human microglial CHME cell line is upregulated by tumor necrosis factor alpha or 1-methyl-4-phenylpyridinium treatment. *Brain Res Mol Brain Res* 2001 Nov 30;96(1-2):103-13.
29. Dwarakanath AD, Finnie IA, Beesley CM, O'Dowd GM, Nash J, Tsai HH, et al. Differential excretion of leucocyte granule components in inflammatory bowel disease: implications for pathogenesis. *Clin Sci (Lond)* 1997 Mar;92(3):307-13.
30. Conneely OM. Antiinflammatory activities of lactoferrin. *J Am Coll Nutr* 2001 Oct;20(5 Suppl):389S-95S.
31. Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997 May;8(2):53-8.
32. Cox TM, Mazurier J, Spik G, Montreuil J, Peters TJ. Iron binding proteins and influx of iron across the duodenal brush border. Evidence for specific lactotransferrin receptors in the human intestine. *Biochim Biophys Acta* 1979 Nov 15;588(1):120-8.
33. Gordon S. The macrophage: past, present and future. *Eur J Immunol* 2007 Nov;37 Suppl 1:S9-17.
34. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci* 2008 Jan 1;13:453-61.
35. Puddu P, Valenti P, Gessani S. Immunomodulatory effects of lactoferrin on antigen presenting cells. *Biochimie* 2009 Jan;91(1):11-8.
36. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000;18:767-811.
37. Steinman RM. Some interfaces of dendritic cell biology. *APMIS* 2003 Jul;111(7-8):675-97.
38. 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 (Basel)* 2010 Jan;2(1):54-68.

39. Wilk KM, Hwang SA, Actor JK. Lactoferrin modulation of antigen-presenting-cell response to BCG infection. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2007;61:277-82.
40. Radhakrishnan S, Wiehagen KR, Pulko V, Van K, V, Faubion WA, Knutson KL, et al. Induction of a Th1 response from Th2-polarized T cells by activated dendritic cells: dependence on TCR:peptide-MHC interaction, ICAM-1, IL-12, and IFN-gamma. *J Immunol* 2007 Mar 15;178(6):3583-92.
41. Hwang SA, Kruzel ML, Actor JK. Lactoferrin augments BCG vaccine efficacy to generate T helper response and subsequent protection against challenge with virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Int Immunopharmacol* 2005 Mar;5(3):591-9.
42. Hwang SA, Welsh KJ, Kruzel ML, Actor JK. Lactoferrin Augmentation of the BCG Vaccine Leads to Increased Pulmonary Integrity. *Tuberc Res Treat* 2011;2011:835410.
43. Wang SB, Deng YQ, Ren J, Xiao BK, Chen Z, Tao ZZ. Lactoferrin administration into the nostril alleviates murine allergic rhinitis and its mechanisms. *Scand J Immunol* 2013 Dec;78(6):507-15.
44. Kuhara T, Iigo M, Itoh T, Ushida Y, Sekine K, Terada N, et al. Orally administered lactoferrin exerts an antimetastatic effect and enhances production of IL-18 in the intestinal epithelium. *Nutr Cancer* 2000;38(2):192-9.
45. Fujita K, Matsuda E, Sekine K, Iigo M, Tsuda H. Lactoferrin enhances Fas expression and apoptosis in the colon mucosa of azoxymethane-treated rats. *Carcinogenesis* 2004 Oct;25(10):1961-6.
46. Cornish J, Callon KE, Naot D, Palmano KP, Banovic T, Bava U, et al. Lactoferrin is a potent regulator of bone cell activity and increases bone formation in vivo. *Endocrinology* 2004 Sep;145(9):4366-74.
47. Grey A, Banovic T, Zhu Q, Watson M, Callon K, Palmano K, et al. The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 is a mitogenic receptor for lactoferrin in osteoblastic cells. *Mol Endocrinol* 2004 Sep;18(9):2268-78.
48. Siqueiros-Cendon T, Arevalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, Garcia-Montoya IA, Salazar-Martinez J, Rascon-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin* 2014 May;35(5):557-66.
49. Jenssen H, Hancock RE. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie* 2009 Jan;91(1):19-29.
50. Leon-Sicairos N, Reyes-Lopez M, Ordaz-Pichardo C, de la Garza M. Microbicidal action of lactoferrin and lactoferricin and their synergistic effect with metronidazole in *Entamoeba histolytica*. *Biochem Cell Biol* 2006 Jun;84(3):327-36.
51. Ikadai H, Tanaka T, Shibahara N, Tanaka H, Matsuu A, Kudo N, et al. Inhibitory effect of lactoferrin on in vitro growth of *Babesia caballi*. *Am J Trop Med Hyg* 2005 Oct;73(4):710-2.
52. Wakabayashi H, Uchida K, Yamauchi K, Teraguchi S, Hayasawa H, Yamaguchi H. Lactoferrin given in food facilitates dermatophytosis cure in guinea pig models. *J Antimicrob Chemother* 2000 Oct;46(4):595-602.
53. Baker EN, Baker HM, Kidd RD. Lactoferrin and transferrin: functional variations on a common structural framework. *Biochem Cell Biol* 2002;80(1):27-34.
54. Yang D, de la Rosa G, Tewary P, Oppenheim JJ. Alarmins link neutrophils and dendritic cells. *Trends Immunol* 2009 Nov;30(11):531-7.
55. Puddu P, Latorre D, Valenti P, Gessani S. Immunoregulatory role of lactoferrin-lipopolysaccharide interactions. *Biometals* 2010 Jun;23(3):387-97.
56. Andres MT, Viejo-Diaz M, Fierro JF. Human lactoferrin induces apoptosis-like cell death in *Candida albicans*: critical role of K⁺-channel-mediated K⁺ efflux. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Nov;52(11):4081-8.

57. Rachman AB, Maheswari RRA, Bachroem MS. Composition and Isolation of Lactoferrin from Colostrum and Milk of Various Goat Breeds. *Procedia Food Sci* 2015;3:200-10.
58. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am* 2001 Feb;48(1):69-86.
59. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* 2000 Aug;55(8):688-97.
60. Uruakpa FO, Ismond MAH, Akobundu EN. Colostrum and its benefits: A review. *Nutrition Research* 2002;22:755-67.
61. Rathe M, Muller K, Sangild PT, Husby S. Clinical applications of bovine colostrum therapy: a systematic review. *Nutr Rev* 2014 Apr;72(4):237-54.
62. Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. "Omics" in Human Colostrum and Mature Milk: Looking to Old Data with New Eyes. *Nutrients* 2017 Aug 7;9(8).
63. Ronayne de Ferrer PA, Baroni A, Sambucetti ME, Lopez NE, Ceriani Cernadas JM. Lactoferrin levels in term and preterm milk. *J Am Coll Nutr* 2000 Jun;19(3):370-3.
64. Ontsouka CE, Bruckmaier RM, Blum JW. Fractionized milk composition during removal of colostrum and mature milk. *J Dairy Sci* 2003 Jun;86(6):2005-11.
65. Arnold RR, Cole MF, McGhee JR. A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science* 1977 Jul 15;197(4300):263-5.
66. Bullen JJ, Rogers HJ, Leigh L. Iron-binding proteins in milk and resistance to *Escherichia coli* infection in infants. *Br Med J* 1972 Jan 8;1(5792):69-75.
67. Elliot JI, Senft B, Erhardt G, Fraser D. Isolation of lactoferrin and its concentration in sows' colostrum and milk during a 21-day lactation. *J Anim Sci* 1984 Oct;59(4):1080-4.
68. Benson KF, Carter SG, Patterson KM, Patel D, Jensen GS. A novel extract from bovine colostrum whey supports anti-bacterial and anti-viral innate immune functions in vitro and in vivo: I. Enhanced immune activity in vitro translates to improved microbial clearance in animal infection models. *Prev Med* 2012 May;54 Suppl:S116-S123.
69. Manzoni P, Decembrino L, Stolfi I, Pagni L, Rinaldi M, Cattani S, et al. Lactoferrin and prevention of late-onset sepsis in the pre-term neonates. *Early Hum Dev* 2010 Jul;86 Suppl 1:59-61.
70. Tomita M, Wakabayashi H, Shin K, Yamauchi K, Yaeshima T, Iwatsuki K. Twenty-five years of research on bovine lactoferrin applications. *Biochimie* 2009 Jan;91(1):52-7.
71. Razafindrakoto O, Ravelomanana N, Rasolofo A, Rakotoarimanana RD, Gourgue P, Coquin P, et al. Goat's milk as a substitute for cow's milk in undernourished children: a randomized double-blind clinical trial. *Pediatrics* 1994 Jul;94(1):65-9.
72. Griffiths CE, Cumberbatch M, Tucker SC, Dearman RJ, Andrew S, Headon DR, et al. Exogenous topical lactoferrin inhibits allergen-induced Langerhans cell migration and cutaneous inflammation in humans. *Br J Dermatol* 2001 Apr;144(4):715-25.
73. Hacini-Rachinel F, Gheit H, Le Ludeuc JB, Dif F, Nancey S, Kaiserlian D. Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. *PLoS One* 2009;4(3):e4903.
74. Zimecki M, Artym J, Kocieba M, Kruzel M. Effects of lactoferrin on elicitation of the antigen-specific cellular and humoral cutaneous response in mice. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2012 Jan 12;66:16-22.
75. Dreno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez VM, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Dec;30(12):2038-47.

76. Bournazou I, Mackenzie KJ, Duffin R, Rossi AG, Gregory CD. Inhibition of eosinophil migration by lactoferrin. *Immunol Cell Biol* 2010 Feb;88(2):220-3.
77. Ganju P, Nagpal S, Mohammed MH, Nishal KP, Pandey R, Natarajan VT, et al. Microbial community profiling shows dysbiosis in the lesional skin of Vitiligo subjects. *Sci Rep* 2016 Jan 13;6:18761.
78. Shimazaki K, Kushida T. A preliminary approach to creating an overview of lactoferrin multi-functionality utilizing a text mining method. *Biometals* 2010 Jun;23(3):453-63.
79. Tong PL, West NP, Cox AJ, Gebiski VJ, Watts AM, Dodds A, et al. Oral supplementation with bovine whey-derived Ig-rich fraction and lactoferrin improves SCORAD and DLQI in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2017 Feb;85(2):143-6.
80. Dall' OF, Tedeschi A, Fusto CM, Lacarrubba F, Dinotta F, Micali G. A novel cosmetic antifungal/anti-inflammatory topical gel for the treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis of the face: an open-label trial utilizing clinical evaluation and erythema-directed digital photography. *G Ital Dermatol Venereol* 2017 Oct;152(5):436-40.
81. Mueller EA, Trapp S, Frentzel A, Kirch W, Brantl V. Efficacy and tolerability of oral lactoferrin supplementation in mild to moderate acne vulgaris: an exploratory study. *Curr Med Res Opin* 2011 Apr;27(4):793-7.
82. Chan H, Chan G, Santos J, Dee K, Co JK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of lactoferrin with vitamin E and zinc as an oral therapy for mild to moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2017 Jun;56(6):686-90.
83. Hassoun LA, Sivamani RK. A systematic review of lactoferrin use in dermatology. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017 Nov 22;57(17):3632-9.
84. Soukka T, Tenovuo J, Lenander-Lumikari M. Fungicidal effect of human lactoferrin against *Candida albicans*. *FEMS Microbiol Lett* 1992 Jan 15;69(3):223-8.
85. Komatsu A, Satoh T, Wakabayashi H, Ikeda F. Effects of bovine lactoferrin to oral *Candida albicans* and *Candida glabrata* isolates recovered from the saliva in elderly people. *Odontology* 2013 Sep 28.
86. Velliyagounder K, Alsaedi W, Alabdulmohsen W, Markowitz K, Fine DH. Oral lactoferrin protects against experimental candidiasis in mice. *J Appl Microbiol* 2015 Jan;118(1):212-21.
87. Hasegawa K, Motosuchi W, Tanaka S, Dosako S. Inhibition with lactoferrin of in vitro infection with human herpes virus. *Jpn J Med Sci Biol* 1994 Apr;47(2):73-85.
88. Fujihara T, Hayashi K. Lactoferrin inhibits herpes simplex virus type-1 (HSV-1) infection to mouse cornea. *Arch Virol* 1995;140(8):1469-72.
89. Siciliano R, Rega B, Marchetti M, Seganti L, Antonini G, Valenti P. Bovine lactoferrin peptidic fragments involved in inhibition of herpes simplex virus type 1 infection. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Oct 14;264(1):19-23.
90. Marchetti M, Trybala E, Superti F, Johansson M, Bergstrom T. Inhibition of herpes simplex virus infection by lactoferrin is dependent on interference with the virus binding to glycosaminoglycans. *Virology* 2004 Jan 5;318(1):405-13.
91. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine* 2015 Jun;73(2):342-50.
92. Lee AY. Role of keratinocytes in the development of vitiligo. *Ann Dermatol* 2012 May;24(2):115-25.
93. Ammons MC, Ward LS, Fisher ST, Wolcott RD, James GA. In vitro susceptibility of established biofilms composed of a clinical wound isolate of *Pseudomonas aeruginosa* treated with lactoferrin and xylitol. *Int J Antimicrob Agents* 2009 Mar;33(3):230-6.

94. Ammons MC, Ward LS, James GA. Anti-biofilm efficacy of a lactoferrin/xylitol wound hydrogel used in combination with silver wound dressings. *Int Wound J* 2011 Jun;8(3):268-73.
95. Ammons MC, Copie V. Mini-review: Lactoferrin: a bioinspired, anti-biofilm therapeutic. *Biofouling* 2013;29(4):443-55.
96. Marti-Carvajal AJ, Glud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Oct 28;(10):CD008548.