ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

2019 • Vol. 13 • № 2
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

BY-NC-SA

DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.

Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста

О.А. Громова[1,2], И.Ю. Торшин[1,2], Н.К. Тетруашвили[3]

[1] ФГБУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук»; Россия, 119333 Москва, ул. Вавилова, д. 42;

[2] Центр хранения и анализа больших данных, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1;

[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 1179973 Москва, ул. академика Опарина, д. 4

Для контактов: *Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com*

Резюме

Цистит и другие инфекции мочеполовых путей (ИМП) у женщин репродуктивного возраста могут приводить к бесплодию, существенно осложняют течение беременности и вызывают многочисленные патологии плода. Антибиотикотерапия во время беременности – крайняя мера, поскольку сопряжена с высоким риском пороков развития плода. Эффективным и безопасным направлением терапии цистита и других ИМП, особенно во время беременности, является использование D-маннозы. Систематический анализ 32111 исследований указал на важность D-маннозы для гликозилирования белков протеома человека, поддержки функций иммунной, сердечно-сосудистой, мочевыводящей и других систем. Блокируя взаимодействие бактериальных фимбрий с эндотелием, D-манноза предотвращает адсорбцию различных бактерий (уропатогенных штаммов Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, шигелл, лейшманий, микобактерий и др.) на поверхности тканей, что способствует профилактике рецидивирующих ИМП. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность использования D-маннозы и веществ-синергистов (антоцианины клюквы и др.) для терапии цистита и других ИМП.

Ключевые слова: *цистит, беременность, бесплодие, репродуктивный возраст, уропатогенные штаммы Escherichia coli, D-манноза, анализ больших данных*

Статья поступила: 15.04.2019; **в доработанном виде:** 22.05.2019 ; **принята к печати:** 24.06.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

Работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований № 17-07-00935 и № 18-07-01022.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):–. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.

Systematic analysis of research on D-mannose and the prospects for its use in recurrent infections of the urinary tract in women of reproductive age

Olga A. Gromova[1,2], Ivan Yu. Torshin[1,2], Nana K. Tetruashvili[3]

[1] Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences; 42 Vavilova St., Moscow 119333, Russia;

[2] Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie gory, Moscow 119234 Russia;

[3] National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Health Ministry of Russian Federation; 4, Academika Oparina St., Moscow 117997, Russia

Corresponding author: *Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com*

Abstract

Cystitis and other urinary tract infections (UTIs) in women of reproductive age can lead to infertility, significantly complicate the course of pregnancy, and cause numerous fetal abnormalities. Antibiotic therapy during pregnancy is an extreme measure since it is associated with a high risk of fetal malformations. The use of D-mannose is an effective and safe treatment for cystitis and other UTIs, especially during pregnancy. The present systematic analysis of 32111 studies indicates a significance of D-mannose for glycosylation of human proteins and for the functioning of the immune, cardiovascular, urinary and other systems. By blocking the interaction between bacterial fimbriae and the endothelium, D-mannose prevents the adsorption of bacteria (uropathogenic strains of Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Shigella, leishmania, mycobacteria, etc.) to the tissue surface, thus helping prevent recurrent UTIs. Clinical studies have confirmed both high efficacy and safety of using D-mannose and the synergistic substances (such as cranberry anthocyanins) for the treatment of cystitis and other UTIs.

Key words: *cystitis, pregnancy, infertility, reproductive age, uropathogenic Escherichia coli strains, D-mannose, big data analysis*

Received: 15.04.2019; **in the revised form:** 22.05.2019; **accepted:** 24.06.2019.

Conflict of interests

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Authors contributed equally to this article.

Funding

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grants №№ 17-07-00935 и № 18-07-01022.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Systematic analysis of research on D-mannose and the prospects for its use in recurrent infections of the urinary tract in women of reproductive age. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):–. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.

Введение / Introduction

Инфекции мочеполовых путей (ИМП) встречаются у 20–30 % женщин репродуктивного возраста. Во время беременности происходят комплексные изменения гормонального фона, снижается иммунитет, что приводит к неблагоприятным изменениям микробиоты кишечника и влагалища и способствует развитию или обострению ИМП (прежде всего инфекционного цистита) [1]. В среднем, 10 % беременных заболевают циститом, особенно после 20-й недели гестации. При наличии у женщины хронической формы цистита до беременности обострение заболевания происходит, как правило, уже в I триместре. Даже у женщин с бессимптомной бактериурией до начала беременности к III триместру пиелонефрит развивается у 20–30 % пациенток [2]. Инфекционный цистит и другие ИМП, провоцируемые уропатогенными штаммами кишечной палочки, стафилококков, стрептококков и др., не только могут приводить к бесплодию, но и вызывать многочисленные патологии беременности и плода (задержка

развития плода, преждевременные роды, низкий вес при рождении, внутриутробные инфекции и др.).

Лечение ИМП во время беременности существенно осложняется тем, что любая антибиотикотерапия крайне нежелательна и может использоваться только как крайняя мера, по жизненным показаниям. Применение антибиотиков у беременных неизбежно сопряжено с повышенным риском дисбиозов, поражений печени и почек у беременной и пороков развития у плода. Поэтому весьма актуален поиск альтернативных путей терапии ИМП. Помимо гигиены, иммунизации, перспективно использование микронутриентов (например, витамина С, экстрактов клюквы, стандартизированных по антоцианинам) и D-маннозы [3].

D-манноза – эндогенный моносахарид (**рис. 1**), необходимый для N-гликозилирования около 30 % белков протеома человека [4]. Участвуя в «тонкой настройке» структур и функций белков протеома, N-гликозилирование поддерживает функционирование иммуноглобулинов IgE, IgM, IgD, IgA и IgG и других рецепторов иммунной системы. Врожденные нарушения метаболизма D-маннозы способствуют развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, сахарного диабета 1-го типа, болезни Крона, опухолевых и ряда нейродегенеративных заболеваний [5].

Термин «манноза» происходит от слова «манна» (древнееврейск. מָן) – легендарной пищи, данной израильтянам во время их путешествия через Синайские горы. Действительно, D-манноза имеет сладкий вкус, достаточно калорийна (2–5 ккал/г) и обнаружена во многих растениях, в том числе в ясене манновом (лат. *Fraxinus ornus*), сок которого быстро застывает на воздухе, образуя мелкую крупку, которая до сих пор называется «манной» [6].

D-манноза усваивается микробиотой организма и частично подвергается расщеплению в процессе гликолиза. Многие представители микробиоты человека (лактобациллы, бифидобактерии, непатогенные штаммы *Escherichia coli* и др.) имеют гены, кодирующие белок XYZ-пермеазы D-маннозы, неоходимой для всасывания D-маннозы внутрь бактерий для последующей переработки [7].

В клетках печени D-манноза фосфорилируется ферментом гексокиназой с образованием D-маннозо-6-фосфата. Последний при участии фермента D-манноза-6-фосфат-изомеразы (ген *MPI*, белок P34949 по UniProtKB) превращается в D-фруктозо-6-фосфат, расщепляющийся в процессе гликолиза. Синтез D-маннозо-6-фосфата необходим для выполнения основной биологической функции D-маннозы – N-гликозилирования белков протеома [4, 5].

Процессы N-гликозилирования белков осуществляются при участии внутриклеточно синтезируемых молекул D-маннозы. Экзогенная D-манноза, поступающая из пищи, частично усваивается микробиотой и организмом, а неусвоенная фракция экзогенной D-маннозы выводится с мочой. Последний факт весьма важен для терапии и профилактики бактериального цистита: ведь моча, насыщенная D-маннозой, снижает адгезию уропатогенных бактерий (штаммы *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus* и др.) к уротелию почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря и уретры. При этом терапия D-маннозой намного безопаснее антибиотикотерапии, эффективно снижает симптоматику цистита и может применяться у пациенток с сахарным диабетом, гипертонией и во время беременности.

В настоящей работе представлен систематический анализ исследований D-маннозы. Массив публикаций по данному вопросу достаточно велик: например, только по запросу «d-mannose OR mannose» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 32111 ссылок. В рамках проведения настоящего исследования мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных [8, 9], развиваемых в рамках топологического [10] и метрического [11, 12] подходов к задачам распознавания/классификации.

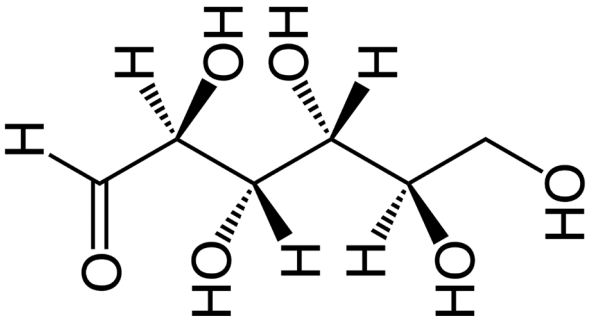

Рисунок 1. Химическая структура D-маннозы.

Figure 1. Chemical structure of D-mannose.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В ходе систематического анализа литературы были определены наиболее информативные ключевые слова, отличающие публикации по специфическим эффектам D-маннозы от публикаций в контроле [13, 14]. В качестве контрольной выборки публикаций использовали 32000 случайно выбранных статей из 534328 найденных по запросу «glucose NOT D-mannose» в базе данных PubMed. В результате проведенного анализа текстов были отобраны высокоинформативные ключевые слова, описывающие клинико-фармакологическую специфику D-маннозы (**табл. 1**).

D-манноза-зависимые белки (более 240 в протеоме человека) играют существенную роль в гликозилировании белков. N-гликозилирование белков играет принципиальную роль прежде всего в функционировании иммунной системы, в том числе лейкоцитов, комплемента, иммуноглобулинов IgA, IgG, IgE, IgM. Такие белки, как D-манноза-связывающий лектин, белок Masp-2 и др. также важны для поддержки сердечно-сосудистой и других систем организма. Врожденные нарушения N-гликозилирования белков ассоциированы с дефектами развития нервной системы, психомоторной отсталостью, дисморфогенезом, гипотонией, нарушениями свертываемости крови и иммунодефицитом [15].

N-гликозилирование белков осуществляется при посредстве синтеза D-маннозо-6-фосфата из D-маннозы. Затем D-маннозо-6-фосфат преобразуется в α-D-маннозо-1-фосфат (посредством фосфо-D-маннозомутазы-1, ген *PMM1*), из которого синтезируется ГДФ-α-D-манноза (посредством α-D-маннозо-1-фосфат гуанилтрансферазы, ген *GMPPB*). ГДФ-α-D-манноза служит основой для включения α-D-маннозы в гликозильные цепи, присоединяемые к атомам азота (N) боковых цепей аспарагиновых остатков белков

Таблица 1. Ключевые слова, достоверно ассоциированные с клинико-фармакологической спецификой D-маннозы.

Table 1. Key words significantly associated with the clinical and pharmacological specificity of D-mannose.

Ключевое слово (англ.) Key word (Engl.)	Ключевое слово (рус.) Key word (Russ.)	D-манноза D-mannose	Контроль Control	ОШ OR
MANNOSE-BINDING LECTIN	Манноза-связывающий лектин	5577	0	5578
MANNOSE RECEPTOR	Рецептор маннозы	2008	0	2008
AGGLUTININ	Агглютинин	853	4	170,8
MASP-2	Белок Masp-2	123	0	124
IGE	Иммуноглобулин E	31	2	32,5
CYSTITIS	Цистит	56	2	28
PROTEIN GLYCOSYLATION	Гликозилирование белков	325	11	29,5
SHIGELLA	Шигеллы	102	5	24
ENTEROTOXIGENIC	Энтеротоксигенная (*E. coli*)	130	5	19,4
COMPLEMENT	Комплемент	169	114	16,5
LEISHMANIASIS	Лейшманиоз	120	9	14,5
MYCOBACTERIUM	Микобактерия	72	37	13,8
IGA	Иммуноглобулин A	36	18	9,6
ATTACHMENT	Прикрепление (бактерий)	97	76	9,3
IGG	Иммуноглобулин G	139	72	8,5
IGM	Иммуноглобулин M	75	31	7,3
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	Pseudomonas aeruginosa	126	52	5,8
BACTERIAL	Бактериальный	1542	851	5,3
ESCHERICHIA COLI	Кишечная палочка	1318	511	4,2
TUMOR CELLS	Опухолевые клетки	710	199	3,6
IMMUNE SYSTEM	Иммунная система	1405	803	3,4
LEUKOCYTES	Лейкоциты	157	125	3,3
MUCOSA	Слизистая оболочка	257	177	3,1

Примечание: *приведены количества абстрактов в исследованиях по D-маннозе и в контроле. ОШ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок абстрактов. Порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности ОШ.*

Note: *The number of abstracts in publications on D-mannose (vs. control) is presented. OR (odds ratio) – the informative value of the key word for the distinguishing between the abstracts; the key words are shown in the order of descending informatiion values (OR).*

(отсюда термин N-гликозилирование). Первоначальное N-гликозилирование белков происходит в эндоплазматическом ретикулуме клетки, а последующая обработка – в компартменте Гольджи. D-манноза является доминирующим моносахаридом в N-связанном гликозилировании (**рис. 2**).

Первым шагом N-гликозилирования белков протеома является перенос олигосахаридного блока Glc3Man9GlcNAc2, содержащего 9 остатков D-маннозы, на специфические остатки аспарагина в аминокислотных последовательностях белков, транспортируемых в эндоплазматический ретикулум. Олигосахаридный блок переносится посредством ферментного комплекса олигосахаридтрансферазы (OST). Затем происходит так называемое «вызревание» гликопротеинов в компартменте Гольджи, заключающееся в удалении избыточных остатков глюкозы и D-маннозы и добавлении необходимых остатков N-ацетилглюкозамина, галактозы и сиаловой кислоты.

Как правило, «вызревшие» гликопротеины человека содержат только 3 остатка D-маннозы, которые «прикрыты» остатками N-ацетилглюкозамина, галактозы и сиаловой кислоты. Процесс «прикрытия» остатков D-маннозы чрезвычайно важен для профилактики аутоиммунной патологии. Дело в том, что «открытые» остатки D-маннозы часто встречаются на поверхности гликобелков носителей бактериальных и грибковых инфекций, но не на поверхности гликобелков протеома человека. Поэтому «открытые» остатки D-маннозы распознаются рецептором D-маннозы и принимаются системой врожденного иммунитета за бактериальные липополисахариды [16].

Рецептор D-маннозы (ген *CD206*) представляет собой C-лектин, который в основном присутствует на поверхности макрофагов, фибробластов и кератиноцитов [17]. Рецептор CD206 распознает «открытые» остатки D-маннозы, N-ацетилглюкозамина и фукозы на гликанах поверхности патогенных микроорганизмов. Тем самым рецептор D-маннозы опосредует уничтожение *Candida albicans* [18] и поддерживает врожденный и приобретенный иммунитет [19].

Систематический анализ показал, что уровни D-маннозы в крови, моче, слизи и в других средах организма существенно влияют на прикрепление бактерий к слизистой оболочке тканей. Предотвращая адсорбцию патогенных штаммов кишечной палочки и других бактерий (шигеллы, *Pseudomonas aeruginosa*, лейшмании, микобактерии), D-манноза способствует профилактике бактериальных заболеваний и в том числе острого и хронического цистита.

Далее в настоящей статье будут рассмотрены микробиологические, молекулярно-биологические и клинические аспекты действия D-маннозы при цистите и других ИМП. Рассмотрение эффектов D-маннозы для профилактики опухолевых заболева-

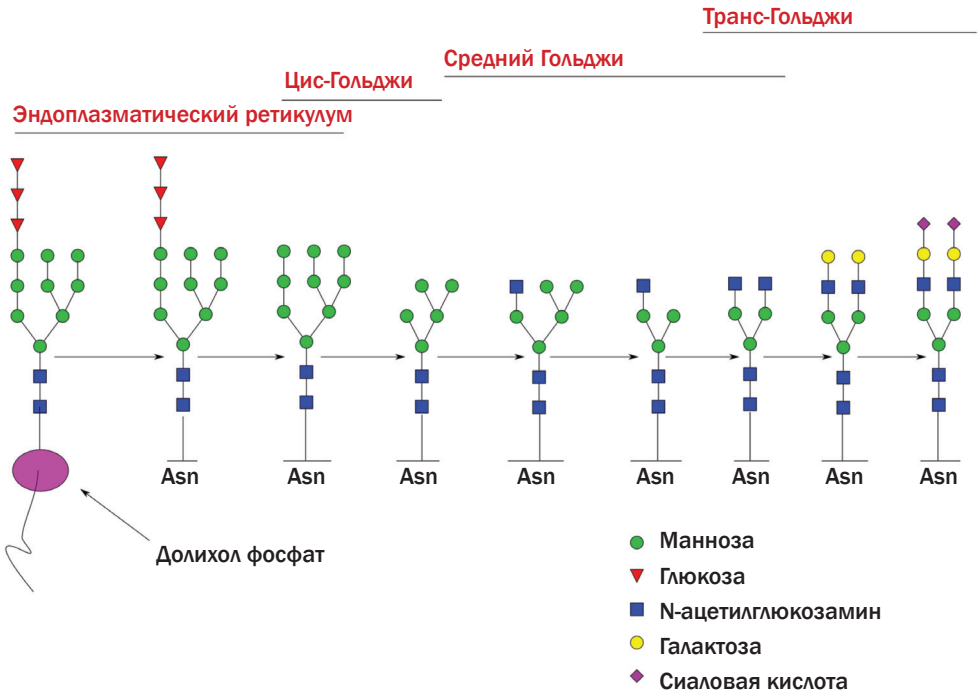

Рисунок 2. N-гликозилирование в различных компартментах клетки.

Примечание: *Asn – остатки аспарагина в аминокислотных последовательностях белков.*

Figure 2. N-glycosylation in different cell compartments.

Note: *Asn – asparagine residues in the amino acid sequences of proteins.*

ний и сердечно-сосудистой патологии целесообразно в рамках отдельных публикаций.

О микробиологии рецидивирующих инфекций мочеполовых путей

Цистит и другие ИМП вызываются уропатогенными штаммами *Escherichia coli*. Антибиотикотерапия ИМП вызывает нежелательные побочные эффекты (гибель положительной микробиоты, развитие кандидоза, формирование устойчивых к антибиотикам патогенных штаммов бактерий и др.). Гигиенические меры и соблюдение режима мочеиспускания помогают защитить урогенитальный тракт от инфекций. Пребиотики, такие как клюква или D-манноза, ингибируют рецидивы цистита, предотвращая адгезию бактерий к эпителию мочевыводящих путей [20].

У пациенток с ИМП кишечник колонизирован «уропатогенными», вирулентными штаммами *Escherichia coli*. Такие штаммы *Escherichia coli* могут колонизировать периуретральную область и подниматься вверх по мочевым путям. Для этого процесса важно свойство бактерий прикрепляться к поверхности мукозы уротелия, основанное на распознавании бактериями D-манноза-содержащих остатков в секрете мукозы. Данное свойство количественно измеряется как D-маннозо-чувствительная гемагглютинация. Также прикрепление к эпителиальным клеткам мочевыводящих путей человека может зависеть от распознавания гликолипидов на основе глобосахаридов на поверхности эпителия и измеряться как устойчивая к D-маннозе гемагглютинация. Наличие таких адгезинов и определяет уропатогенность штаммов *Escherichia coli* [21].

Важно отметить, что уропатогенные штаммы *Escherichia coli* проявляют типичную устойчивость к повсеместно используемым антибиотикам (**рис. 3**) – ампициллину, тетрациклину, пиперациллину, амоксициллину и ко-тримоксазолу [22]. Изоляты уропатогенных *Escherichia coli* от 156 пациентов с ИМП были собраны и протестированы на формирование биопленок, продукцию гемолизина, маннозо-резистентную гемагглютинацию, D-маннозо-чувствительную гемагглютинацию и резистентность к противомикробным препаратам. Из 156 изолятов образование биопленки наблюдали в 133 (85,3 %) и образование гемолизина – в 53 (34 %) изолятах. В 98 изолятах (62,8 %) найдены фимбрии 1-го типа (маннозо-чувствительная гемагглютинация) и в 58 изолятах (37,2 %) были найдены P-фимбрии (маннозо-резистентная гемагглютинация).

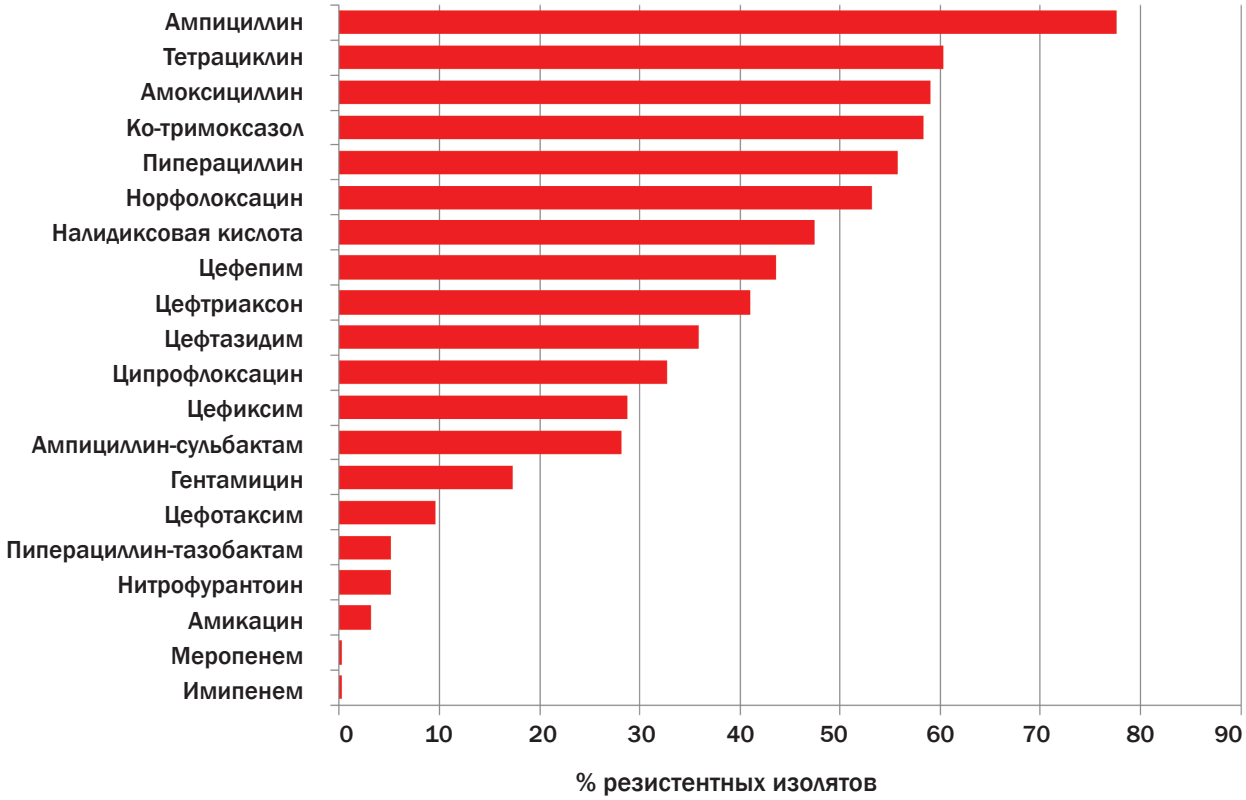

Рисунок 3. Антибиотикоустойчивость уропатогенных изолятов *Escherichia coli*, полученных от пациентов с инфекцией мочеполовых путей.

Примечание: *препараты упорядочены по убыванию процента резистентных изолятов.*

Figure 3. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* uropathogenic strains isolated from patients with urinary tract infection.

Note: *the drugs are shown in the order of decreasing percentage of resistant isolates.*

Анализ 73 штаммов *Escherichia coli* от женщин с рецидивирующими ИМП показал, что 90 % уропатогенных штаммов продемонстрировали адгезию к эпителиальным клеткам. D-манноза полностью ингибировала адгезию 25 (42 %) штаммов и на 50 % ингибировала адгезию еще 11 (18 %) штаммов [23]. Таким образом, D-манноза-зависимая адгезия *Escherichia coli* характерна для 60 % уропатогенных штаммов *Escherichia coli*, что делает важным рассмотрение молекулярной биологии взаимодействия уропатогенных бактерий с D-маннозой.

Молекулярно-биологические основы лечения D-маннозой цистита и других рецидивирующих инфекций мочеполовых путей

Антибактериальное действие D-маннозы при цистите связано с воздействием на фимбрии бактерий (также известных как «пили́» или «ворсинки»). Фимбрии – нитевидные белковые структуры, расположенные на поверхности бактерий. Длина фимбрий варьирует от долей мкм (т. е. долей от размера бактерии) до 20 мкм (~20 размеров бактерий), а диаметр – от 2 до 11 нм (сопоставимо с диаметром глобулярных белков). Фимбрии осуществляют адгезию бактерий к различным поверхностям, в том числе к клеткам тканей, и участвуют в формировании бактериальных биопленок. При колонизации эпителия бактериальные фимбрии и расположенные на них адгезины фактически «сканируют» поверхности на наличие «открытых» остатков D-манноза-содержащих полисахаридов.

Вирулентность уропатогенных штаммов *Escherichia coli* зависит от многих генетических факторов, которые в основном обеспечивают повышенную адгезию бактерий к эпителию мочевыводящих путей: гены, кодирующие белки фимбрий (гены *pil, pap, FimH, FedF* и др.) [24]; ген *curli fimbria* (csgA), связанный с образованием бактериальной биопленки [25]; гены, кодирующие гемагглютинин (*draA, draB, draC, draD*) [26]; и др. Например, уропатогенный штамм UTI89 содержин ген, кодирующий адгезин FimH, расположенный на окончаниях фимбрий. Структура каждого белка-адгезина приспособлена к адсорбции на поверхностях соответствующих тканей (**рис. 4**). Энтеротоксигенные клинические изоляты *Escherichia coli* 107/86 и att25 содержат гены, кодирующие другие фимбриальные адгезины (FedF, F17a-G и др.).

Присутствие дополнительных генов, кодирующих факторы вирулентности, усиливает патогенное воздействие штамма. При наличии одного фактора вирулентности формируется цистит; двух, трех и более факторов вирулентности – пиелонефрит и простатит. Одни сочетания факторов вирулентности избирательно способствуют развитию пиелонефрита или простатита, другие сочетания – циститу, а третьи – бессимптомной бактериурии [27].

Например, результаты измерений бактериальной адгезии, обусловленной наличием гена *pap* (кодирует адгезин P-фимбрий), были положительным у 73,8 % пациентов с острым пиелонефритом и только у 4 % пациентов с острым циститом. Этот результат подтверждает главную роль штаммов, несущих адге-

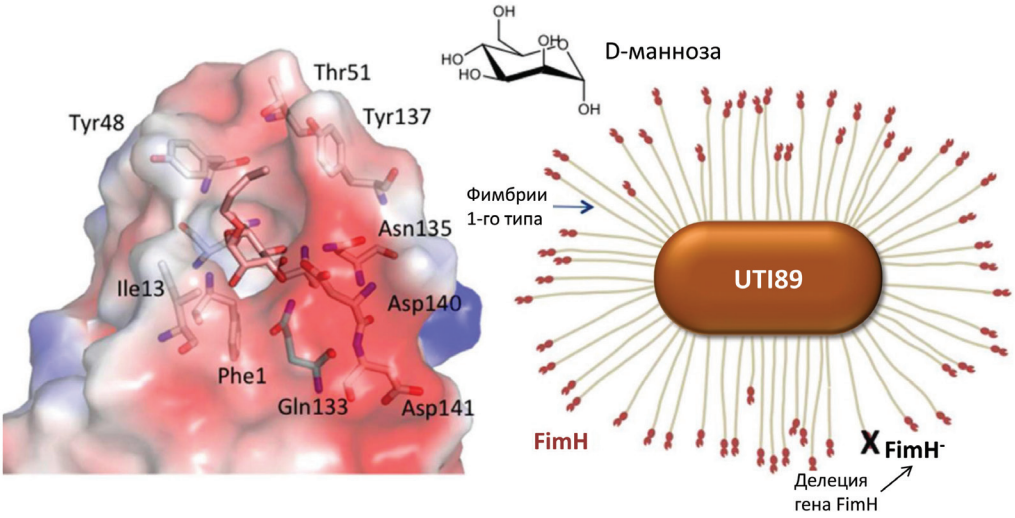

Рисунок 4. Поверхность сайта лектинового домена адгезина FimH, связывающего остатки D-маннозы в мукозе уротелия.

Примечание: *Gln133 – аминокислота адгезина, важная для связывания с D-маннозой; замена Gln133 на лизин устраняет взаимодействие уропатогенного штамма Escherichia coli UTI89 с D-маннозой, что соответствует эффекту делеции гена FimH⁻.*

Figure 4. Site surface of the lectin domain of FimH adhesin, which binds D-mannose residues in urothelial mucosa.

Note: *Gln133 is the adhesin amino acid important for binding to D-mannose; the substitution of Gln133 with lysine eliminates the interaction between the uropathogenic Escherichia coli UTI89 strain and D-mannose, which is equivalent to the effect of a FimH⁻ gene deletion.*

зины pap, в патогенезе острого пиелонефрита [28]. Патогенные штаммы *Escherichia coli* при остром бактериальном простатите и при острых мочевых инфекциях включают гены фимбрии-1 (ген *pil*), P-фимбрии (ген *pap*), афимбриального адгезина AFA-I (ген *afal*) и аэробактина (ген *aer*) [29]. Анализ 2010 изолятов уропатогенных бактерий показал, что только 10 % содержат ген *pap*. Только изоляты, содержащие *Escherichia coli* (956 изолятов, т. е. 48 %), оказались P-фимбрированными (22 % от всех изолятов *Escherichia coli*). В случаях необструктивного острого пиелонефрита 100 % заражающих бактерий содержали P-фимбрии [30].

Одним из наиболее изученных факторов вирулентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* является ген, кодирующий адгезин FimH. Штаммы *Escherichia coli*, содержащие ген адгезина FimH, высокочувствительны к действию D-маннозы. Инкубация уропатогенных линий *Escherichia coli* (AAEC185, фимбрии 1-го типа) с возрастающими концентрациями D-маннозы и культурой клеток мочевого пузыря (линия 5637) показало значительное снижение связывания бактерий с эпителием мочевого пузыря [31].

Исследование адсорбции штаммов уропатогенных *Escherichia coli* методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) проводили на упрощенных модельных системах на основе пленок из золота и восстановленного оксида графита (rGO). Эти модельные поверхности обрабатывали различными органическими лигандами: полиэтиленимином (PEI), поли-4-стиролсульфонатом натрия (PSS), D-маннозой и лактозой путем погружения в соответствующие водные растворы. Было установлено, что уропатогенный штамм *Escherichia coli* UTI89, несущий адгезин FimH, максимально адсорбируется на поверхностях, обработанных именно D-маннозой [32]. Ингибиторы адгезина FimH на основе D-маннозы эффективно блокируют адгезию бактерий на уроэпителиальных клетках и, кроме того, противодействуют инвазии и образованию биопленок [31].

Клинические аспекты применения D-маннозы для лечения цистита

Бактериальная адгезия к слизистой оболочке, опосредованная фимбриями бактерий (в частности, D-манноза-связывающими фимбриями типа 1 – ген *FimH* и др.), является важным условием для развития ИМП. Если в моче присутствует повышенное количество D-маннозы, то молекулы D-маннозы, взаимодействуя с FimH и с другими адгезинами фимбрий, будут блокировать адгезию уропатогенных бактерий к мукозе уротелия. У пациенток с ИМП концентрации D-маннозы в моче достаточно низки и составляют 2,6–108,7 мкг/мл, у большинства – менее 20 мкг/мл [33]. Низкие уровни D-маннозы у пациенток с ИМП делают необходимым насыщение мочи экзогенной D-маннозой для эффективной профилактики цистита.

D-манноза (1 г/сут, 2 нед) эффективна при лечении острого цистита (n = 50). После завершения терапии D-маннозой состояние пациенток достоверно улучшалось (повышение среднего балла по шкале симптоматики цистита UTISA; $p < 0,05$). Прием D-маннозы в течение 6 мес был ассоциирован с существенным снижением рецидивов цистита (4,5 %; контрольная группа – 33,3 %) без каких-либо побочных эффектов [34].

В клиническом исследовании группы женщин с рецидивирующим циститом (n = 308) все участницы прошли стартовую терапию острой стадии цистита ципрофлоксацином (1000 мг/сут, 1 нед). Затем группа пациенток была рандомизирована на прием 2 г/сут D-маннозы, 50 мг/сут нитрофурантоина – одного из самых эффективных антибиотиков для терапии цистита (**рис. 3**) или плацебо в течение 6 мес. В течение 6-месячного периода наблюдения рецидивы цистита были зарегистрированы у 98 из 308 (32 %) пациенток. Частота рецидивов цистита (**рис. 5**) была значительно выше в группе плацебо (60 %) по сравнению с группами, получавшими нитрофурантоин (20 %) или D-маннозу (15 %). В целом, пациентки, принимавшие D-маннозу, характеризовались значительно более низким риском рецидивов цистита (ОШ 0,24; 95 % ДИ = 0,15–0,39; p = 0,0001) [35].

Сравнительная оценка безопасности применения D-маннозы и нитрофурантоина в исследовании B. Kranjcec и соавт. [35] показала, что пациенты, получавшие D-маннозу, характеризовались в 3 раза более низким риском побочных эффектов (ОР 0,27; p = 0,0001). При этом единственным побочным эффектом применения D-маннозы являлась легкая диарея (у 8 из 130 пациентов; 7,8 %). В то же время побочные эффекты при применении нитрофурантоина наблюдали у 29 из 103 (27 %) пациентов, которые включали диарею (10 %), тошноту (5,8 %), ощущение жжения во влагалище (8,7 %), головную боль (2,9 %) и высыпания на коже (0,97 %).

Антибактериальное действие D-маннозы может быть дополнено другими молекулами-синергистами. Например, комбинацию N-ацетилцистеина (100 мг/сут) и D-маннозы (500 мг/сут) можно использовать для лечения рецидивирующего цистита у пациенток с раком молочной железы (n = 60). Использование такой комбинации вместе с антибиотикотерапией показало значительное снижение бактериальной нагрузки мочи по сравнению с применением только антибиотиков [36].

Комбинация D-маннозы с салицином в начальный период лечения и затем с пробиотиком *Lactobacillus acidophilus La-14* при поддерживающем лечении эффективна при симптоматическом цистите, вызванном кишечной палочкой [37]. Пациентки (n = 78) получали 1000 мг D-маннозы + 200 мг сухого экстракта ивы (5 сут), затем 700 мг D-маннозы + 1×10^9 КОЕ *Lactobacillus acidophilus La-14* (7 сут). После лечения

показатели по шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала) снизились с 8,07 ± 1,70 до 4,74 ± 2,07 (p = 0,001) со значительным снижением суточной частоты позывов к мочеиспусканию – с 14 ± 3 до 7 ± 3 (p = 0,001).

Терапевтическое действие D-маннозы при цистите и других ИМП эффективно дополняется антоцианинами клюквы. Экстракты клюквы, стандартизированные по антоцианинам, содержат значительное количество проантоцианидинов А-типа, обладающих, подобно D-маннозе, антиадгезионной активностью по отношению к уропатогенным бактериям. Проантоцианидины клюквы характеризуются антиадезивной активностью против бактерий уже в концентрации 60 мкг/мл, в то время как, например, проантоцианидины винограда проявляют незначительную антиадгезивную активность даже при высоких концентрациях (~1200 мкг/мл). Таким образом, проантоцианидины А-типа в экстрактах клюквы проявляют специфическую антиадгезивную активность против уропатогенных бактерий [38].

Комбинация D-маннозы, экстрактов клюквы и прополиса эффективна для профилактики рецидивов мочевых инфекций у женщин в перименопаузе (n = 150). Полную ремиссию мочевых симптомов наблюдали у 92 (60 %) пациенток [39]. Комбинация экстракта клюквы, D-маннозы, пробиотиков *Lactobacillus plantarum LP01* и *Lactobacillus paracasei LPC09* значительно снижает симптоматику острого цистита (n = 33): дизурию, частое мочеиспускание, сильные позывы к мочеиспусканию и рези внизу живота [40].

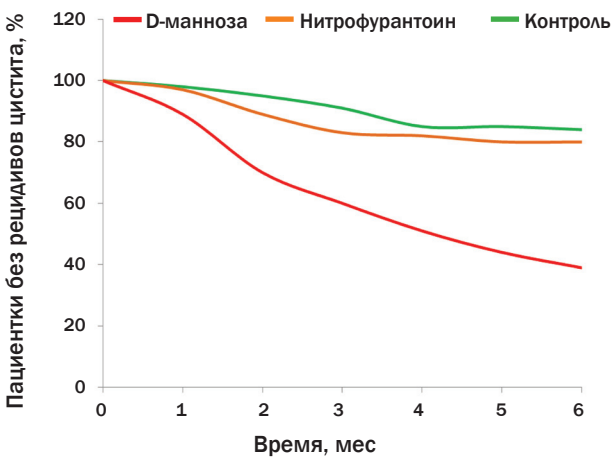

Рисунок 5. Динамика процента пациенток без рецидивов цистита в течение 6-месячного периода наблюдения.

Figure 5. Percentage of recurrence-free patients with cystitis during the 6-month observation period.

Метанализ 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n = 1498) стандартизированных экстрактов клюквы, проведенных у женщин с риском развития неосложненных ИМП (цистит, пиурия, дизурия, бактериурия, пиелонефрит), показал, что стандартизированные экстракты клюквы снижают риск ИМП (**рис. 6**) на 26 % (ОШ 0,74; 95 % ДИ = 0,55–0,98). Терапия стандартизированными экстрактами клюквы хорошо переносилась пациентками; частота жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, легкая тошнота) была одинакова в группах терапии и плацебо [41].

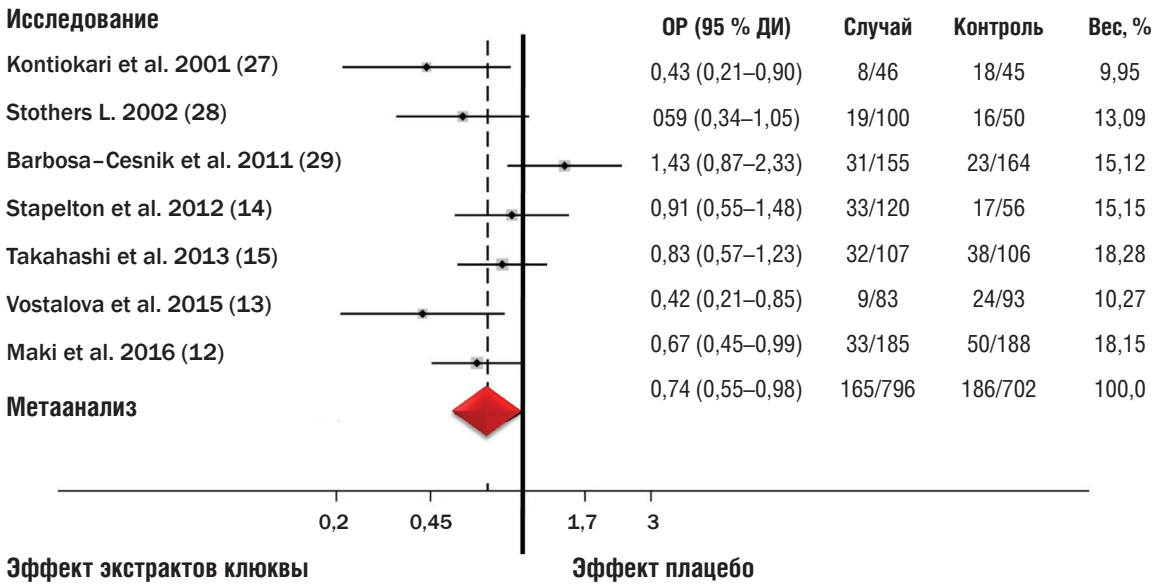

Рисунок 6. Метаанализ влияния стандартизированных экстрактов клюквы на профилактику инфекций мочевыводящих путей [41].

Figure 6. Effect of standardized cranberry extracts on the urinary tract infections prevention rate (meta-analyis data) [41].

Заключение / Conclusion

Сложность лечения острого цистита, рецидивов хронического цистита и других ИМП во время беременности заключается в ограниченном арсенале лекарственных средств. Поэтому терапия и профилактика ИМП эффективными и безопасными средствами (D-манноза, экстракты клюквы, стандартизированные по антоцианинам) – наилучшая врачебная стратегия. Блокируя взаимодействие фимбрий уропатогенных бактерий с уротелием, D-манноза и антоцианины клюквы предотвращают заселение мочеполового тракта патогенными бактериями. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность использования D-маннозы и антоцианинов клюквы для терапии и профилактики ИМП у женщин репродуктивного возраста, в том числе у беременных. Удачным примером такой синергидной комбинации является комплекс Цистифлюкс Плюс (CistiFlux Plus) производства Sofar S.p.A. (Милан, Италия), включающий и концентрат ягод клюквы, стандартизированный по проантоцианидинам типа А (содержит в 1 саше не менее 70 мг проантоцианидинов, 70 % от адекватного уровня потребления в сутки), и D-маннозу (содержит в 1 саше эффективную, согласно имеющейся доказательной базе клинического использования у пациентов, суточную дозу потребления D-маннозы – 500 мг). Благодаря доказанным свойствам клюквы и D-маннозы ингибировать бактериальную адгезию к клеткам уроэндотелия, а также в связи с содержанием в суточной дозе концентрата ягод клюквы (не менее 36 мг проантоцианидина типа А) и D-маннозы (500 мг) Цистифлюкс Плюс способствует снижению риска прикрепления уропатогенных бактерий, поддерживает здоровье мочевыводящих путей и предупреждает развитие рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей при цистите. Комплекс Цистифлюкс Плюс рекомендуется применять для предупреждения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (в том числе при цистите), а также в качестве эффективного вспомогательного средства в составе комплексной терапии острого цистита: по 1 пакету-саше/сут на стакан воды в вечернее время, предварительно опорожнив мочевой пузырь. Следует помнить, что для улучшения процесса выведения мочи и элиминации бактерий, присутствующих в мочевыводящих путях, необходимо выпивать не менее 1,5–2,0 л воды в день.

Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований № 17-07-00935 и № 18-07-01022.

Литература:

1. Caron F., Galperine T., Flateau C. et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect*. 2018;48(5):327–58. DOI: 10.1016/j.medmal.2018.03.005. PMID: 29759852.
2. Ghouri F., Hollywood A., Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):99. DOI: 10.1186/s12884-018-1732-2. PMID: 29653573.
3. Gregory D.S., Wu V., Tuladhar P. The pregnant patient: managing common acute medical problems. *Am Fam Physician*. 2018;98(9):595–602. PMID: 30325641.
4. Medus M.L., Gomez G.E., Zacchi L.F. et al. N-glycosylation triggers a dual selection pressure in eukaryotic secretory proteins. *Sci Rep*. 2017;7(1):8788. DOI: 10.1038/s41598-017-09173-6. PMID: 28821844.
5. Maverakis E., Kim K., Shimoda M. et al. Glycans in the immune system and the altered glycan theory of autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun*. 2015;57:1–13. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.12.002. PMID: 25578468.
6. Rushforth K. Trees of Britain and Europe (Collins Wild Guide). *Harpercollins Pub Ltd*, 1999. 1336 p.
7. Postma P.W., Lengeler J.W., Jacobson G.R. Phosphoenolpyruvate: carbohydrate phosphotransferase systems of bacteria. *Microbiol Rev*. 1993;57(3):543–94. PMID: 8246840.
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(1):16–28.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2015;25(4):577–87.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2016;26(2):274–84.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2016;26(3):483–96.
12. Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Громова О.А. и др. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(11):79–86. PMID: 22611686.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Перспективы использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(1):101–5. PMID: 22701885.
14. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(2):184–99.
15. Kondrashova M.N., Doliba N.M. Polarographic observation of substrate-level phosphorylation and its stimulation by acetylcholine. *FEBS Letters*. 1989;243(2):153–5. PMID: 2917643.
16. Vlahopoulos S., Gritzapis A.D., Perez S.A. et al. Mannose addition by yeast Pichia Pastoris on recombinant HER-2 protein inhibits recognition by the monoclonal antibody herceptin. *Vaccine*. 2009;27(34):4704–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.05.063. PMID: 19520203.
17. Lee S.J., Evers S., Roeder D. et al. Mannose receptor-mediated regulation of serum glycoprotein homeostasis. *Science*. 2002;295(5561):1898–901. DOI: 10.1126/science.1069540. PMID: 11884756.
18. Szolnoky G., Bata-Csorgo Z., Kenderessy A.S. et al. A mannose-binding receptor is expressed on human keratinocytes and mediates killing of

Candida albicans. *J Invest Dermatol*. 2001;117(2):205–13. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.14071.x. PMID: 11511295.
19. Gazi U., Martinez-Pomares L. Influence of the mannose receptor in host immune responses. *Immunobiology*. 2009;214(7):554–61. DOI: 10.1016/j.imbio.2008.11.004. PMID: 19162368.
20. Armelle J. Recurrent cystisis: No medicine preventive means. *Prog Urol*. 2017;27(14):823–30. DOI: 10.1016/j.purol.2017.09.006. PMID: 29033364.
21. Eden C.S., Hagberg L., Hanson L.A. et al. Adhesion of Escherichia coli in urinary tract infection. *Ciba Found Symp*. 1981;80:161–87. PMID: 6114819.
22. Tabasi M., Asadi Karam M.R., Habibi M. et al. Phenotypic assays to determine virulence factors of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) isolates and their correlation with antibiotic resistance pattern. *Osong Public Health Res Perspect*. 2015;6(4):261–8. DOI: 10.1016/j.phrp.2015.08.002. PMID: 26473094.
23. Schaeffer A.J., Chmiel J.S., Duncan J.L., Falkowski W.S. Mannose-sensitive adherence of Escherichia coli to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1984;131(5):906–10. PMID: 6142969.
24. Agata N., Ohta M., Miyazawa H. et al. Serological response to P-fimbriae of Escherichia coli in patients with urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8(2):156–9. PMID: 2566483.
25. Cordeiro M.A., Werle C.H., Milanez G.P., Yano T. Curli fimbria: an Escherichia coli adhesin associated with human cystitis. *Braz J Microbiol*. 2016;47(2):414–6. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.01.024. PMID: 26991275.
26. Nowicki B., Svanborg-Eden C., Hull R., Hull S. Molecular analysis and epidemiology of the Dr hemagglutinin of uropathogenic Escherichia coli. *Infect Immun*. 1989;57(2):446–51. PMID: 2643568.
27. Johnson J.R. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(1):80–128. PMID: 1672263.
28. Monard A., Benoit G., Jacques L., Jardin A. Frequency of adherent colibacillus in a population with acute pyelonephritis and a population with acute cystitis. *Prog Urol*. 1993;3(4):583–9. PMID: 8104638.
29. Terai A., Yamamoto S., Mitsumori K. et al. Escherichia coli virulence factors and serotypes in acute bacterial prostatitis. *Int J Urol*. 1997;4(3):289–94. PMID: 9255669.
30. Domingue G.J., Roberts J.A., Laucirica R. et al. Pathogenic significance of P-fimbriated Escherichia coli in urinary tract infections. *J Urol*. 1985;133(6):983–9. PMID: 2860251.
31. Wellens A., Garofalo C., Nguyen H. et al. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *PLoS One*. 2008;3(4):e2040. DOI: 10.1371/journal.pone.0002040. PMID: 18446213.
32. Subramanian P., Barka-Bouaifel F., Bouckaert J. et al. Graphene-coated surface plasmon resonance interfaces for studying the interactions between bacteria and surfaces. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014;6(8):5422–31. DOI: 10.1021/am405541z. PMID: 24433135.
33. Toyota S., Fukushi Y., Katoh S. et al. Anti-bacterial defense mechanism of the urinary bladder. Role of mannose in urine. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1989;80(12):1816–23. PMID: 2576290.
34. Domenici L., Monti M., Bracchi C. et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920–5. PMID: 27424995.
35. Kranjcec B., Papes D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6. PMID: 23633128.
36. Marchiori D., Zanello P.P. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia to treat recurrent cystitis in breast cancer survivals. *In Vivo*. 2017;31(5):931–6. DOI:10.21873/invivo.11149. PMID: 28882961.
37. Del Popolo G., Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl*. 2018;90(2):101–3. DOI: 10.4081/aiua.2018.2.101. PMID: 29974728.
38. Howell A.B., Reed J.D., Krueger C.G. et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005;66(18):2281–91. DOI: 10.1016/j.phytochem.2005.05.022. PMID: 16055161.
39. De Leo V., Cappelli V., Massaro M.G. et al. Evaluation of the effects of a natural dietary supplement with cranberry, Noxamicina® and D-mannose in recurrent urinary infections in perimenopausal women. *Minerva Ginecol*. 2017;69(4):336–41. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04074-6. PMID: 28608666.
40. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms Lactobacillus plantarum LP01 and Lactobacillus paracasei LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(Suppl 1):S96–101. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000224. PMID: 25291140.
41. Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2017;147(12):2282–8. DOI: 10.3945/jn.117.254961. PMID: 29046404.

References:

1. Caron F., Galperine T., Flateau C. et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect*. 2018;48(5):327–58. DOI: 10.1016/j.medmal.2018.03.005. PMID: 29759852.
2. Ghouri F., Hollywood A., Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):99. DOI: 10.1186/s12884-018-1732-2. PMID: 29653573.
3. Gregory D.S., Wu V., Tuladhar P. The pregnant patient: managing common acute medical problems. *Am Fam Physician*. 2018;98(9):595–602. PMID: 30325641.
4. Medus M.L., Gomez G.E., Zacchi L.F. et al. N-glycosylation triggers a dual selection pressure in eukaryotic secretory proteins. *Sci Rep*. 2017;7(1):8788. DOI: 10.1038/s41598-017-09173-6. PMID: 28821844.
5. Maverakis E., Kim K., Shimoda M. et al. Glycans in the immune system and the altered glycan theory of autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun*. 2015;57:1–13. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.12.002. PMID: 25578468.
6. Rushforth K. Trees of Britain and Europe (Collins Wild Guide). *Harpercollins Pub Ltd*, 1999. 1336 p.
7. Postma P.W., Lengeler J.W., Jacobson G.R. Phosphoenolpyruvate: carbohydrate phosphotransferase systems of bacteria. *Microbiol Rev*. 1993;57(3):543–94. PMID: 8246840.
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(1):16–28.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2015;25(4):577–87.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2016;26(2):274–84.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2016;26(3):483–96.
12. Torshin I.Yu., Gusev E.I., Gromova O.A. et al. International experience in studying effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: the influence on cognitive abilities and some mental disorders. [Mirovoj opyt izucheniya effektov omega-3 polinenasyshchennyh zhirnyh kislot: vliyanie na kognitivnyj potencial i nekotorye psihicheskie rasstrojstva]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. C.C. Korsakova*. 2011;111(11):79–86. (In Russ.). PMID: 22611686.
13. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G. et al. The perspective lines of using standardized forms of omega-3 polyunsaturated fatty

acids in neurology. [Perspektivy ispol'zovaniya standartizirovannyh form omega-3 polinenasyshchennyh zhirnyh kislot v nevrologii]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. C.C. Korsakova*. 2012;112(1):101–5. (In Russ.). PMID: 22701885.
14. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(2):184–99.
15. Kondrashova M.N., Doliba N.M. Polarographic observation of substrate-level phosphorylation and its stimulation by acetylcholine. *FEBS Letters*. 1989;243(2):153–5. PMID: 2917643.
16. Vlahopoulos S., Gritzapis A.D., Perez S.A. et al. Mannose addition by yeast Pichia Pastoris on recombinant HER-2 protein inhibits recognition by the monoclonal antibody herceptin. *Vaccine*. 2009;27(34):4704–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.05.063. PMID: 19520203.
17. Lee S.J., Evers S., Roeder D. et al. Mannose receptor-mediated regulation of serum glycoprotein homeostasis. *Science*. 2002;295(5561):1898–901. DOI: 10.1126/science.1069540. PMID: 11884756.
18. Szolnoky G., Bata-Csorgo Z., Kenderessy A.S. et al. A mannose-binding receptor is expressed on human keratinocytes and mediates killing of Candida albicans. *J Invest Dermatol*. 2001;117(2):205–13. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.14071.x. PMID: 11511295.
19. Gazi U., Martinez-Pomares L. Influence of the mannose receptor in host immune responses. *Immunobiology*. 2009;214(7):554–61. DOI: 10.1016/j.imbio.2008.11.004. PMID: 19162368.
20. Armelle J. Recurrent cystisis: No medicine preventive means. *Prog Urol*. 2017;27(14):823–30. DOI: 10.1016/j.purol.2017.09.006. PMID: 29033364.
21. Eden C.S., Hagberg L., Hanson L.A. et al. Adhesion of Escherichia coli in urinary tract infection. *Ciba Found Symp*. 1981;80:161–87. PMID: 6114819.
22. Tabasi M., Asadi Karam M.R., Habibi M. et al. Phenotypic assays to determine virulence factors of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) isolates and their correlation with antibiotic resistance pattern. *Osong Public Health Res Perspect*. 2015;6(4):261–8. DOI: 10.1016/j.phrp.2015.08.002. PMID: 26473094.
23. Schaeffer A.J., Chmiel J.S., Duncan J.L., Falkowski W.S. Mannose-sensitive adherence of Escherichia coli to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1984;131(5):906–10. PMID: 6142969.
24. Agata N., Ohta M., Miyazawa H. et al. Serological response to P-fimbriae of Escherichia coli in patients with urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8(2):156–9. PMID: 2566483.
25. Cordeiro M.A., Werle C.H., Milanez G.P., Yano T. Curli fimbria: an Escherichia coli adhesin associated with human cystitis. *Braz J Microbiol*. 2016;47(2):414–6. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.01.024. PMID: 26991275.
26. Nowicki B., Svanborg-Eden C., Hull R., Hull S. Molecular analysis and epidemiology of the Dr hemagglutinin of uropathogenic Escherichia coli. *Infect Immun*. 1989;57(2):446–51. PMID: 2643568.
27. Johnson J.R. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(1):80–128. PMID: 1672263.
28. Monard A., Benoit G., Jacques L., Jardin A. Frequency of adherent colibacillus in a population with acute pyelonephritis and a population with acute cystitis. *Prog Urol*. 1993;3(4):583–9. PMID: 8104638.
29. Terai A., Yamamoto S., Mitsumori K. et al. Escherichia coli virulence factors and serotypes in acute bacterial prostatitis. *Int J Urol*. 1997;4(3):289–94. PMID: 9255669.
30. Domingue G.J., Roberts J.A., Laucirica R. et al. Pathogenic significance of P-fimbriated Escherichia coli in urinary tract infections. *J Urol*. 1985;133(6):983–9. PMID: 2860251.
31. Wellens A., Garofalo C., Nguyen H. et al. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *PLoS One*. 2008;3(4):e2040. DOI: 10.1371/journal.pone.0002040. PMID: 18446213.
32. Subramanian P., Barka-Bouaifel F., Bouckaert J. et al. Graphene-coated surface plasmon resonance interfaces for studying the interactions between bacteria and surfaces. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014;6(8):5422–31. DOI: 10.1021/am405541z. PMID: 24433135.
33. Toyota S., Fukushi Y., Katoh S. et al. Anti-bacterial defense mechanism of the urinary bladder. Role of mannose in urine. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1989;80(12):1816–23. PMID: 2576290.
34. Domenici L., Monti M., Bracchi C. et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920–5. PMID: 27424995.
35. Kranjcec B., Papes D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6. PMID: 23633128.
36. Marchiori D., Zanello P.P. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia to treat recurrent cystitis in breast cancer survivals. *In Vivo*. 2017;31(5):931–6. DOI:10.21873/invivo.11149. PMID: 28882961.
37. Del Popolo G., Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl*. 2018;90(2):101–3. DOI: 10.4081/aiua.2018.2.101. PMID: 29974728.
38. Howell A.B., Reed J.D., Krueger C.G. et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005;66(18):2281–91. DOI: 10.1016/j.phytochem.2005.05.022. PMID: 16055161.
39. De Leo V., Cappelli V., Massaro M.G. et al. Evaluation of the effects of a natural dietary supplement with cranberry, Noxamicina® and D-mannose in recurrent urinary infections in perimenopausal women. *Minerva Ginecol*. 2017;69(4):336–41. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04074-6. PMID: 28608666.
40. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms Lactobacillus plantarum LP01 and Lactobacillus paracasei LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(Suppl 1):S96–101. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000224. PMID: 25291140.
41. Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2017;147(12):2282–8. DOI: 10.3945/jn.117.254961. PMID: 29046404.

Сведения об авторах:

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики ФГБУ «ФИЦ "ИУ" РАН»; ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел.: +7(916)1080903. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. Сайт: pharmacoinformatics.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X. Scopus Author ID: 7003589812. Author ID: 94901. РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. WOS ID: J-4946-2017.

Торшин Иван Юрьевич – к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФГБУ «ФИЦ "ИУ" РАН»; старший научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998. Author ID: 54104. Scopus Author ID: 7003300274. РИНЦ SPIN-код: 1375-1114. WOS ID: C-7683-2018.

Тетруашвили Нана Картлосовна – д.м.н., профессор, зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

About the authors:
Olga A. Gromova – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Scientific Director, Institute of Pharmacoinformatics FRC «IM» RAS; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov MSU. Tel.: +7(916)1080903. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. Site: pharmacoinformatics.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X. Scopus Author ID: 7003589812. Author ID: 94901. РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. WOS ID: J-4946-2017.
Ivan Yu. Torshin – PhD (Chemistry), Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics FRC «IM» RAS; Senior Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov MSU. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998. Author ID: 54104. Scopus Author ID: 7003300274. РИНЦ SPIN-код: 1375-1114. WOS ID: C-7683-2018.
Nana K. Tetruashvili – MD, PhD, Professor, Head of Obstetric Department of Pregnancy Pathology № 2, NMRC OGaP n.a. Acad. V.I. Kulakov HM of RF.