

Свойства D-маннозы: противовоспалительный и противоопухолевый эффекты

И.Ю. Торшин^{1,2}, И.А. Аполихина³, А.Н. Громов^{1,2}, О.А. Громова^{1,2}

¹ Институт Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Россия; 119333, Москва, Вавилова, д.44, кор. 2

² Центр хранения и анализа больших данных, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия; 119991, Москва, Ленинские Горы, 1

³ ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия, 117198, Москва, ул. Академика Опарина, 4.

Ответственный за контакт с редакцией: Громова Ольга Алексеевна, unesco.gromova@gmail.com

Введение. D-манноза – эндогенный моносахарид, необходимый для N-гликозилирования почти одной трети протеома человека, включая иммуноглобулины IgA, IgG, IgM, IgD, IgE и другие иммунорецепторы.

Материалы и методы исследования. Проведен вычислительный анализ 33064 публикаций по D-маннозе, найденных в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED по запросу «D-mannose OR mannose». Анализ данного массива публикаций выполнен с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации. В статье представлен анализ 49 репрезентативных научных статей, отвечающих тематике настоящего исследования.

Результаты. Систематический анализ 33 064 исследований указал на важность D-маннозы для гликозилирования белков протеома человека, поддержки функций не только мочевыводящей, но и сердечнососудистой, нервной, иммунной системы, в т.ч. поддержания антибактериального и противовирусного иммунитета. Наиболее исследованным клиническим использованием D-маннозы является терапия бактериального цистита. Перспективными направлениями применения D-маннозы являются снижение хронического воспаления и профилактика опухолевой патологии, особенно у женщин в менопаузе.

Заключение. D-манноза является эффективным и безопасным средством для лечения бактериального цистита и способствует снижению хронического воспаления.

Ключевые слова: D-манноза, цистит, воспаление, противоопухолевый иммунитет, анализ больших данных.

Для цитирования: Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Громов А.Н., Громова О.А. Свойства D-маннозы: противовоспалительный и противоопухолевый эффекты. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):164-170

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-164-170

Concerning the properties of D-mannose: anti-inflammatory and antitumor effects

I. Yu. Torshin^{1,2}, I. A. Apolikhina³, A. N. Gromov^{1,2}, O. A. Gromova^{1,2}

¹ Institute of Pharmacoinformatics, FIC «Informatics and Management» RAS, 44, Vavilova str, Moscow, 119333, Russia

² Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University M.V. Lomonosov, 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

³ Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Academician V.I. Kulakova, Ministry of Health of Russia, 4, st. Academician Oparin, Moscow, 117198, Russia;

Contacts: Gromova Olga Alekseevna, unesco.gromova@gmail.com

Introduction. D-Mannose is an endogenous monosaccharide necessary for N-glycosylation of almost one third of the human proteome, including IgA, IgG, IgM, IgD, IgE and other immunoreceptors.

Materials and methods. A computational analysis of 33064 publications on D-mannose found in PUBMED (query "D-mannose OR mannose") was performed using modern methods of big data analysis developed in the framework of topological and metric approaches to recognition / classification problems. The article presents an analysis of 49 representative scientific articles that are relevant to the subject of this study.

Results. A systematic analysis of 33064 studies indicated the importance of D-mannose for glycosylation of human proteome proteins, support of functions not only of the urinary, but also of the cardiovascular, nervous, and immune systems, including maintaining antibacterial and antiviral immunity. The most studied clinical use of D-mannose is the treatment of bacterial cystitis. Promising directions for the use of D-mannose are the reduction of chronic inflammation and the prevention of tumor pathology, especially in menopausal women.

Conclusion. D-mannose is an effective and safe treatment for bacterial cystitis and, also, helps to reduce chronic inflammation.

Key words: D-mannose, cystitis, inflammation, antitumor immunity, big data analysis.

For citation: Torshin I. Yu., Apolikhina I. A., Gromov A. N., Gromova O. A. Concerning the properties of D-mannose: anti-inflammatory and antitumor effects. Experimental and clinical urology 2020;(2):164-170

ВВЕДЕНИЕ

D-Манноза – эндогенный моносахарид, участвующий в N-гликозилировании более 12 000 белков протеома. N-гликозилирование является пост-трансляционной модификацией белков, которая изменяет стабильность и активность белковых структур в соответствии с потребностями клеток. В частности, N-гликозилирование принципиально необходимо для осуществления функций иммуно-глобулинов (A, D, G, E, M) и других иммунорецепторов [1].

Название молекулы «D-манноза» происходит от древнееврейского слова «манна» (מַנָּה). Как известно, манна – та самая спасительная пища, данная израильтянам, ведомым пророком Моисеем, для облегчения их перехода через Синай в Землю Обетованную. В самом деле, D-манноза калорийна, сладковата на вкус, была идентифицирована в ясене манновом (лат. *Fraxinus ornus*). Выделяясь из листьев *Fraxinus ornus*, сок растения быстро засыхает, формируя белую мелкую крупку, которую на Ближнем Востоке называют «манной» и до сего времени [2].

D-манноза усваивается микробиотой организма и частично подвергается расщеплению в процессе гликолиза. Многие представители микробиоты человека (лактобациллы, бифидобактерии, непатогенные штаммы *E.coli* и др.) имеют гены, кодирующие белок XYZ-пермеазы D-маннозы, необходимой для всасывания D-маннозы внутрь бактерий для последующей переработки [3]. D-манноза является метаболитом (пребиотиком), потенциально поддерживающим рост бифидобактерий лонгум [4].

Фракция D-маннозы, всосавшаяся в кишечнике, фосфорилируется ферментом гексокиназой с образованием D-маннозо-6-фосфата в клетках печени. D-маннозо-6-фосфат, при участии фермента D-маннозо-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 [5].

В целом, экзогенная D-манноза, поступающая из пищи, частично метаболизируется микробиотой и организмом, а непереработанная фракция экзогенной D-маннозы выводится с мочой. Последний факт весьма важен для терапии и профилактики бактериального цистита: ведь моча, насыщенная D-маннозой, таргетно снижает адгезию уропатогенных бактерий (штаммы *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и др.) к уротелию почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря и уретры [6]. При этом, терапия D-маннозой эффективно снижает симптоматику цистита и не проявляет никаких побочных эффектов, присущих антибиотикотерапии. Поэтому D-маннозу следует использовать для лечения цистита у пациентов с аллергией на антибиотики, сахарным диабетом, гипертонией, а также у беременных с преэклампсией [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлены результаты вычислительного анализа 33 064 публикаций по D-маннозе, найденных в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED по запросу «D-mannose OR mannose». Анализ данного массива публикаций выполнен с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [8-11]. В статье представлен анализ 49 научных статей, отвечающих тематике настоящего исследования.

Результаты вычислительного анализа публикаций по D-маннозе

В ходе систематического анализа литературы были определены наиболее информативные ключевые слова, отличающие публикации по специфическим эффектам D-маннозы от публикаций в контроле [12,13]. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 33 000 случайно выбранных статей из 556 152 найденных по запросу «glucose NOT D-mannose» в базе данных PUBMED. В результате проведенного анализа текстов были отобраны более 40 информативных ключевых слов, описывающих клинико-фармакологическую специфику D-маннозы (рис. 1).

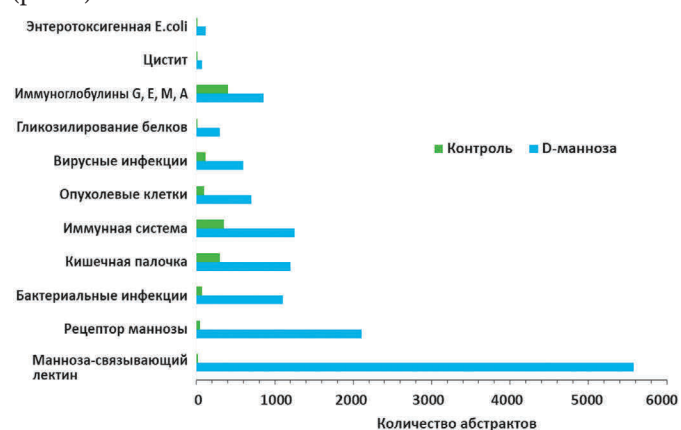


Рис.1. Количество абстрактных статей по ключевым словам в публикациях по D-маннозе и в контроле
Fig. 1. The number of abstracts by keywords in publications on D-mannose and in the control

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие сведения о D-маннозе

D-манноза имеет важное значение для осуществления N-гликозилирования белков протеома (в т.ч. белков иммунной системы: комплемента, иммуноглобулинов A, G, E, M и др.). Нарушения процессов N-гликозилирования белков стимулируют дисморфогенез нервной системы, невропсихическую отсталость, нарушения регуляции артериального давления, свертываемости крови и иммунодефицит. D-манноза-связывающий лектин и D-маннозный рецептор принципиально важны для поддержки сердечно-сосудистой, иммунной и других систем организма. В частности, концентрации D-манноза-зависимых белков в крови [8].

ассоциированы с показателями артериального давления [14].

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 (рис. 2). Олигосахаридный блок переносится посредством ферментного комплекса олигосахаридтрансферазы (OST). Затем происходит т.н. «вызревание» гликопротеинов в компартменте Гольджи, заключающееся в удалении избыточных остатков глюкозы и D-маннозы и добавлении необходимых остатков N-ацетилглюкозамина, галактозы и сиаловой кислоты.

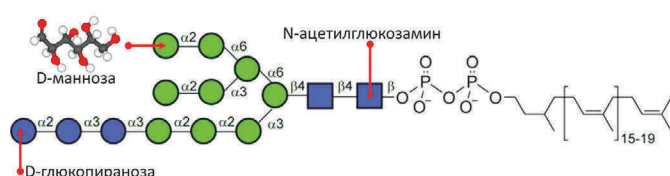


Рис. 2. Перенос олигосахаридного блока «Glc3Man9GlcNAc2» – основная реакция N-гликозилирования белков

Fig. 2. Glc3Man9GlcNAc2 oligosaccharide block transfer is the main N-glycosylation reaction of proteins

Как правило, зрелые гликопротеины человека содержат только три остатка D-маннозы, которые «защищены» остатками N-ацетилглюкозамина, галактозы и сиаловой кислоты (рис. 2). Процесс «защиты» остатков D-маннозы чрезвычайно важен для профилактики аутоиммунной патологии и поддержания антибактериального иммунитета. Действительно, «открытые», «незащищенные» остатки D-маннозы часто встречаются на поверхности гликобелков носителей бактериальных и грибковых инфекций. Поэтому, «открытые» остатки D-маннозы распознаются рецептором D-маннозы и распознаются системой врожденного иммунитета как бактериальные липополисахариды [15].

Нами найдено значительное число публикаций (2242 ссылок) по потенциальным противовирусным эффектам D-маннозы (информативные ключевые слова: вирус вакцинии, вирус парагриппа человека, коронавирус, симплекс-вирус, комплемент герпесвируса, папилломавирус, ретровирус, цитомегаловирус). Например, уровни манноза-связывающего лектина ассоциированы с прогрессированием респираторно-синцитиальной инфекции и вируса гепатита В, а уровни рецептора D-маннозы – с развитием хронической печеночной недостаточности вследствие гепатита В [16-18]. Макрофаги человека, дифференцирующиеся при достаточных уровнях витамина D3, ограничивают рост вируса лихорадки денге за счет регуляции рецептора D-маннозы [19]. Лектин водорослей с высоким содержанием D-маннозы эффективно тормозит рост вирус гриппа, а D-маннозный лектин цыплят проявляет противовирусную активность по отношению к вирусу бронхита и др [20,21]. Детальное рассмотрение противовирусных эффектов D-маннозы

является темой отдельной статьи. Далее будут рассмотрены участие D-маннозы в поддержании иммунитета и в сдерживании хронического воспаления и перспективы использования D-маннозы для профилактики опухолевых заболеваний.

Участие D-маннозы в поддержании иммунитета и в снижении хронического воспаления

В экспериментах было показано, что D-манноза может ингибировать развитие аутоиммунных заболеваний и снижать уровень хронического воспаления [22]. Систематический анализ показал, что уровни D-маннозы в крови, в моче, в 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, *P. aeruginosa*, лейшмании, микобактерии), D-манноза способствует профилактике бактериальных заболеваний и, в т.ч., острого и хронического цистита. В поддержании антибактериального иммунитета особую роль играют упоминаемые ранее белки рецептор D-маннозы (ген *CD206*) и манноза-связывающий лектин (ген *MBL*).

Рецептор D-маннозы представляет собой C-лектин, который, в основном, присутствует на поверхности макрофагов, фибробластов и кератиноцитов [23]. 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* и поддерживает врожденный и приобретенный иммунитет [24,25].

D-манноза-связывающий лектин (MBL) играет ключевую роль в активации комплемента – врожденного пути антибактериального иммунитета. Дефицит активности MBL ассоциирован с обострением инфекционных заболеваний. В частности, в проспективном когортном исследовании было показано, что концентрация сывороточного MBL ассоциирована с риском рецидивов заболеваний, вызванных инфекцией *Clostridium difficile* (n=308). Сравнение с контрольными пациентами с антибиотик-ассоциированной диареей (n=145) показало, что сниженная концентрация MBL (<50 нг/мл) соответствует повышению риска инфицирования *C. difficile* (ОШ 3.18, 95% ДИ 1,40-7,24, $p < 0,001$) [26].

Избыточная активация комплемента, опосредованная D-манноза-связывающим лектином, способствует развитию и усилению тяжести протекания аутоиммунных заболеваний – рассеянного склероза (РС), синдрома Гийена-Барре (СГБ), тяжелой миастении (ТМ). В исследовании «случай-контроль» плазма была получена от здоровых контрольных лиц (n=100), а также пациентов с РС (n=120), СГБ (n=30) и ТМ (n=30). Средний уровень MBL в сыворотке крови достоверно различался между группами пациентов с РС, СГБ, ТМ и контролей ($p < 0,001$). Установлены положительные корреляции между концентрациями MBL в сыворотке крови и тя-

жестью течения рассмотренных аутоиммунных патологий в соответствии с расширенной шкалой состояния инвалидности EDSS ($r=+0,60$ и $p<0,001$), шкалой миастении QMGs ($r=+0,56$ и $p=0,01$) и шкалой нетрудоспособности GDS ($r=+0,37$ и $p=0,04$) [27].

Избыточная активация MBL различными агентами может быть предотвращена посредством D-маннозы, которая будет ингибировать MBL и, одновременно, снижать избыточную провоспалительную активность макрофагов посредством взаимодействия с рецептором D-маннозы. В частности, усиления экспрессии рецептора D-маннозы (наблюдаемое при использовании D-маннозы) снижает повреждение легочной ткани у крыс с моделью тяжелого острого панкреатита [28].

Взаимодействуя с одноименным рецептором, D-манноза стимулирует трансформацию макрофагов в т.н. «противовоспалительные макрофаги». Напомним, что макрофаги, в зависимости от клеточного фенотипа и секреции цитокинов, могут как стимулировать, так и подавлять воспаление. Трансформация фенотипа макрофагов от провоспалительного фенотипа M1 к противовоспалительному фенотипу M2 – необходимое условие лечения заболеваний, в основе которых лежит хроническое воспаление. Эта трансформация, индуцируемая при участии определенных цитокинов (в частности, ИЛ-4 и ИЛ-13), важна для регенерации тканей, поврежденных избыточным воспалением. Однако терапевтическое применение этих цитокинов *in vivo* не проводится вследствие высокого риска осложнений. Альтернативным подходом к изменению фенотипа макрофагов с M1 на M2 является индукция кластеризации макрофагов через D-маннозные рецепторы на поверхности клеток с использованием субстратов D-маннозы (например, в виде наночастиц, покрытых D-маннозой). В эксперименте на мышах с моделью воспалительного заболевания кишечника введение таких D-маннозных наночастиц эффективно облегчало симптомы колита без использования экзогенных цитокинов [29].

Перспективы противоопухолевых применений D-маннозы

Повышение уровней гликанов с высоким содержанием D-маннозы является общей чертой злокачественных клеток и, возможно, является одним из перспективных направлений для терапии ряда опухолей. В эксперименте D-манноза повышает естественную цитотоксичность здоровых клеток селезенки по отношению к опухолевым клеткам фибросаркомы (линия Meth-A) и карциномы предстательной железы (линия MM2) [30].

Повышенные уровни рецептора D-маннозы являются потенциальным биомаркером рака желудка. Уровень экспрессии рецептора D-маннозы в раковых клетках желудка составил 45,8%, что значительно выше, чем в окружающих тканях (20%, $p=0,012$). Выживаемость пациентов в подгруппе с высокой экспрессией рецепторов D-маннозы была достоверно короче, чем в подгруппе с низкой экспрессией

рецепторов D-маннозы ($p<0,05$) [31].

Сама молекула D-маннозы является перспективным прогностическим биомаркером для пациентов с аденокарциномой пищевода. По сравнению с пациентами с низкими уровнями D-маннозы (нижняя треть концентраций D-маннозы в крови) у пациентов с более высокими уровнями D-маннозы риск рецидива заболевания снижался на 49% (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,29-0,91; $p=0,02$), а риск смерти – на 56% (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,25-0,77, $p<0,01$) [32].

D-манноза и ее производные избирательно накапливаются в опухолях. Например, производные D-маннозы, меченные изотопом фтора (фтор-18), могут быть использованы в качестве агентов для визуализации опухолей при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Опухолевые клетки показали значительное дозозависимое всасывание ^{18}F -производных D-маннозы. Анализ профилей метаболитов через 10, 60 и 120 мин после инкубации с клетками гепатомы (линия АН109А) показал, что количество введенных ^{18}F -производных D-маннозы резко уменьшалось, что указывает на его активное всасывание опухолевыми клетками. Анализ биораспределения изотопной метки ^{18}F *in vivo* у крыс с перевитой внутрибрюшинной гепатомой (линия клеток АН109А) показал, что всасывание производных D-маннозы было максимально именно для опухолей [33,34].

Показано ингибирующее действие полимера D-маннозы, извлеченного из гемагглютинина *Pseudomonas Aeruginosa*, на инвазию и метастазирование гепатоцеллюлярной карциномы. Данный полимерный экстракт D-маннозы вызывал значительное ингибирование пролиферации клеток и остановку клеточного цикла посредством снижения уровней циклинов D1 и E, циклин-зависимых киназ CDK2 и CDK4, ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и повышения уровней белков p21 и p27. Эти эффекты были ассоциированы с ингибированием сигнального пути пролиферации EGFR/Akt/IkB/NF-kB [35].

Избирательное накопление D-маннозы и/или ее производных в опухолевой ткани напрямую способствует противоопухолевому действию D-маннозы. Например, 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-дезоксид- (бромацетамидо) бета-D-манноза, в концентрациях 6...9 мкМ, ингибирует включение тимидина в ДНК опухолевых клеток на 50% при лейкемии мышей (клеточная линия L1210) [36].

В эксперименте было показано, что D-манноза может увеличивать уровни регуляторных T-клеток, тормозя рост раковых клеток [37]. D-манноза вызывает задержку роста некоторых типов опухолей *in vitro*, усиливая апоптоз опухолевых клеток (в т.ч. в ответ на химиотерапию). Эти эффекты были подтверждены *in vivo* в экспериментах на мышах после перорального приема D-маннозы. В частности, комбинация химиотерапевтических препаратов (цисплатина, доксорубицин) с D-маннозой (25 мМ) усиливает гибель опухолевых клеток посредством усиления апоптоза. Например, в экспериментах на культурах клеток остеосаркомы кости (линии Saos-2 и U2OS-e1a) D-манноза

повышала эффективность цисплатины в 3,1 раза, а доксорубин – в 2,2 раз [38].

D-манноза всасывается внутрь опухолевых клеток белком-транспортером глюкозы (GLUT) и накапливается в клетках в виде D-маннозо-6-фосфата, тем самым частично ингибируя метаболизм глюкозы и синтез гликанов. В сочетании с химиотерапией D-манноза снижает уровни антиапоптоических белков Bcl-2, что приводит к сенсбилизации опухолевых клеток к апоптозу. Восприимчивость опухолевых клеток к D-маннозе зависит от уровня фермента фосфоманноза изомеразы (PMI), т.к. низкие уровни PMI делают клетки более чувствительными к D-маннозе. Уровни фермента PMI сильно различаются у разных пациентов и разных типов опухолей, что указывает на то, что уровни PMI можно использовать в качестве биомаркера для оценки терапевтической эффективности D-маннозы [38]. Альтернативно могут разрабатываться таргетные ингибиторы PMI, которые будут способствовать повышению противоопухолевого потенциала D-маннозы.

Вопросы синергизма с инулином

Приведенные выше результаты биомедицинских исследований показывают, что D-манноза может проявлять антибактериальные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства посредством специфических молекулярных механизмов. Эти фармакологические свойства D-маннозы усиливаются при поддержке здоровья микробиоты – совокупности бактерий-комменсалов человека, в т.ч. бифидо- и лактобактерий.

D-манноза и инулин являются синергидными метаболитами (пребиотиками), т.е. веществами, поддерживающими рост полезной микробиоты. Ранее, был проведен хеомикробиомный анализ действия D-маннозы и D-фруктозы (структурной основы инулина) для 38 бактерий-комменсалов человека и 42 болезнетворных бактерий и грибов. Показано, что D-манноза в меньшей степени способствует росту условно-патогенных бактерий микробиома человека, чем другие метаболиты. D-манноза в большей степени, чем молекулы сравнения, может способствовать росту *Bifidobacterium longum subsp. longum*, продуцирующим масляную кислоту и другие короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Положительные эффекты воздействия D-маннозы на микробиоту эффективно дополняются инулином и важны для улучшения синтеза КЦЖК, поддержки врожденного иммунитета и роста полезных штаммов *E.coli* [4].

В эксперименте прием *Bifidobacterium longum per* os тормозили развитие рака толстой кишки [39]. *Bifidobacterium longum*, обогащенные селеном, ингибировали рост перевитых опухолей (линии клеток гепатомы BEL7402 и H22). Кроме того, бифидобактерии усиливали эффекты противоопухолевой терапии циклофосфамидом посредством повышения уровней интерлейкина-2, стимулирования активности NK- и Т-лимфоцитов [40].

Инулин также характеризуется противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Было показано, что рост перевитых карцином на основе клеток цервикального рака (линия Hela) и гепатоцеллюлярной карциномы (линии клеток HepG2, 7721) тормозился инулином на 50-90% [41]. Инулин ингибировал метастазирование перевитой карциномы печени (линия клеток С3Н) [42]. Фортификация мясных продуктов инулином снижала концентрацию канцерогенных нитрозосоединений, образующихся после потребления красного мяса [43]. Эффекты инулина улучшают качество жизни онкологических пациентов, повышая содержание бутирата и других КЦЖК в стуле, способствуя оздоровлению микробиоты [44]. Инулин повышал эффективность терапии доксирубицином и циклофосфамидом у женщин страдающих раком молочной железы на фоне ожирения, гипертонии и хронического воспаления [45].

О клинических применениях D-маннозы для лечения цистита

У женщин в период менопаузы на фоне снижения эстрогенов развиваются урогенитальные расстройства (гиперактивный мочевого пузыря, поллакиурия, подтекание мочи, атрофический цистит и др.) [46]. Эти нарушения уродинамики создают условия для инфицирования урогенитального тракта и развития хронического бактериального цистита. При коррекции эстроген-дефицитных состояний достигается частичное улучшение урогенитальной симптоматики, но не санация урогенитального тракта [47].

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 инфекций мочеполовых путей (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. Низкие уровни D-маннозы у пациенток с ИМП делают необходимым насыщение мочи экзогенной D-маннозой для эффективной профилактики цистита [48].

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) или плацебо в течение 6 месяцев. В течение 6-месячного периода наблюдений рецидивы цистита были зарегистрированы у 98 из 308 пациенток (32%). Частота рецидивов цистита была значительно выше в группе плацебо (60%) по сравнению с группами, получавшими нитрофурантоин (20%) или D-маннозу (15%). В целом, пациентки, принимавшие D-маннозу, характери-

зовались значительно более низким риском рецидивов цистита (О.Ш. 0,24, 95% ДИ 0,15...0,39, $p=0,0001$) [49].

Сравнительная оценка безопасности применения D-маннозы и нитрофурантоина в исследовании В. Крапсес и соавт. 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 (7,8%). В то же время, побочные эффекты при применении нитрофурантоина наблюдались у 27 % пациентов и включали диарею (10%), тошноту (5,8%), ощущение жжения влагалища (8,7%), головную боль (2,9%) и высыпания на коже (0,97%) [49].

При лечении цистита D-маннозой в сочетании с инулином одновременно происходит нормализация кишечной микробиоты, что способствует вытеснению патогенных бактерий. Например, инулин и D-манноза дозозависимо тормозят адгезию и образование биопленок бактерий *Clostridium difficile*, способствующих развитию диареи [50].

На российском рынке зарегистрирована биологически активная добавка (БАД) Экоцистин на основе синергидной комбинации «D-манноза+инулин». Экоцистин содержит значительные дозы D-маннозы (1500 мг) и инулина (1492,5 мг) в одном саше для приготовления раствора для питья. Этих количеств D-маннозы и инулина вполне достаточно для:

- поддержки полезной микробиоты;
- торможения абсорбции уропатогенных штаммов *E.coli*;
- оздоровления микробиоты;
- модуляции активности рецептора D-маннозы, D-манноза-связывающего лектина и других D-манноза-зависимых белков.

Терапевтический эффект может быть достигнут употреблением одного саше Экоцистина в сутки. При лечении цистита рекомендуется принимать раствор Экоцистина на ночь, сразу после опорожнения мочевого пузыря. Такой режим приема обеспечивает повышенные концентрации D-маннозы и инулина в моче, которые воздействуют на уротелий в течение более длительного времени, чем днем. Назначение Экоцистина на ночь также будет способствовать более эффективному оздоровлению микробиоты кишечника. При лечении тяжелых форм цистита, дозировка Экоцистина может быть увеличена до 2-4 саше в сутки. БАД Экоцистин рекомендуется назначать после проведения беседы с пациентом о питании и о питьевом режиме.

Терапевтический эффект может быть достигнут употреблением одного саше Экоцистина в сутки. При лечении цистита рекомендуется принимать раствор Экоцистина на ночь, сразу после опорожнения мочевого пузыря. Такой режим приема обеспечивает повышенные концентрации D-маннозы и инулина в моче, которые воздействуют на уротелий в течение более длительного времени, чем днем. Назначение Экоцистина на ночь также будет способствовать более эффективному оздоровлению микробиоты кишечника. При лечении тяжелых форм цистита, дозировка Экоцистина может быть увеличена до 2-4 саше в сутки. БАД Экоцистин рекомендуется назначать после проведения беседы с пациентом о питании и о питьевом режиме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в настоящей работе результаты систематического анализа 33 064 исследований указали на важность D-маннозы для гликозилирования белков, поддержки иммунной, сердечно-сосудистой, мочевыводящей и других систем организма. Нарушения обмена D-маннозы – неотъемлемый компонент патогенеза аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета 1-го типа, болезни Крона, ревматоидного артрита и др.). Кроме этого, нарушения уровней и активности D-манноза-зависимых белков ассоциированы с повышенным риском бактериального цистита и опухолевых патологий. Бактериостатические, противовоспалительные и противоопухолевые эффекты D-маннозы усиливаются пребиотиком (метабиотиком) инулином. В сочетании с инулином D-манноза тормозит рост патогенных бактерий и, одновременно, поддерживает рост полезной микробиоты кишечника. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Medus ML, Gomez GE, Zacchi LF, Couto PM, Labriola CA, Labanda MS, 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.
2. Rushforth K. Trees of Britain and Europe. (Collins Wild Guide). HarperCollins Pub Ltd; 1999. 1333p
3. Postma P.W., Lengeler J.W., Jacobson G.R. Phosphoenolpyruvate: carbohydrate phosphotransferase systems of bacteria. *Microbiol Rev* 1993;57(3):543-94.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Галустян А.Н., Сорокин А.И., Иванова М.И. Хемомикробиомный анализ синергизма D-маннозы и D-фруктозы в сравнении с молекулами других метаболитов. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология* 2020;(2): [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Galustyan A.N., Sorokin A.I., Ivanova M.I. Chemomicrobiome analysis of the synergism of D-mannose and D-fructose compared with molecules of other metabolites. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya = Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology* 2020;(2): (In Russian)].
5. Dalziel M, Crispin M, Scanlan CN, Zitzmann N, Dwek RA. Emerging principles for the therapeutic exploitation of glycosylation. *Science* 2014;343(6166):1235681. doi: 10.1126/science.1235681.
6. 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 Репродукция* 2019;13(2):119-131. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. A systematic analysis of studies on D-mannose and the prospects for its use in recurrent urinary tract infections in women of reproductive age. *Akusherstvo Ginekologiya Reproduktsiya. = Obstetrics Gynecology Reproduction*. 2019; 13 (2): 119-131. doi: 10.17749 / 2313-7347.2019.13.2.119-131.]
7. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Franco C Di, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *J Clin Urol* 2014;7(3): 208-213. doi: 10.1177/2051415813518332
8. Torshin IY, Rudakov KV. 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* 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* 2015;25(4):577-587.
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* 2016; 26(2):274-284.
11. Красняк С.С. Неантибактериальная терапия и профилактика острого и рецидивирующего цистита: существующие варианты и перспективы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(1):136-143. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143. [Krasnyak S.S. Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends. *Experimental and clinical urology* 2020;(1):136-143 (In Russian)].
12. Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Громова О.А., Калачева А.Г., Рудаков К.В. 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. [Torshin IYu, Gusev EI, Gromova OA, Kalacheva AG, Rudakov KV. International experience in studying effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: the influence on cognitive abilities and some mental disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2011;111(11 Pt 1):79-86. (In Russian)].
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Грустливая У.Е., Керимкулова Н.В., Гришина Т.Р., Гусев Е.И. Перспективы использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(1):101-105. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Grustlivaia UE, Kerimkulova NV, Grishina TR, Gusev EI. The perspective lines of using standardized forms of omega-3 polyunsaturated fatty acids in neurology. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;112(1):101-5. (In Russian)]

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

14. Kondrashova MN, Doliba NM. Polarographic observation of substrate-level phosphorylation and its stimulation by acetylcholine. *FEBS Lett.* 1989;243(2):153-5. doi: 10.1016/0014-5793(89)80119-x.
15. Vlahopoulos S, Gritzapis AD, Perez SA, Cacoullos N, Papamichail M, Baxevanis CN. 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.
16. Ribeiro LZ, Tripp RA, Rossi LM, Palma PV, Yokosawa J, Mantese OC, et al. Serum mannose-binding lectin levels are linked with respiratory syncytial virus (RSV) disease. *J Clin Immunol* 2008;28(2):166-73. doi: 10.1007/s10875-007-9141-8.
17. Chong WP, To YF, Ip WK, Yuen MF, Poon TP, Wong WH, et al. Mannose-binding lectin in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005;42(5):1037-45. doi: 10.1002/hep.20891.
18. Li TP, Guan SH, Wang Q, Chen LW, Yang K, Zhang H. Soluble mannose receptor as a predictor of prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2019;25(37):5667-5675. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5667.
19. Arboleda Alzate JF, Rodenhuis-Zybert IA, Hernández JC, Smit JM, Urquijo-Inchima S. Human macrophages differentiated in the presence of vitamin D3 restrict dengue virus infection and innate responses by downregulating mannose receptor expression. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(10):e0005904. doi: 10.1371/journal.pntd.0005904.
20. Mu J, Hirayama M, Sato Y, Morimoto K, Hori K. A Novel high-mannose specific lectin from the green alga *hHalimeda renshii* exhibits a potent anti-influenza virus activity through high-affinity binding to the viral hemagglutinin. *Mar Drugs* 2017;15(8). pii: E255. doi: 10.3390/md15080255.
21. Zhang W, Bouwman KM, van Beurden SJ, Ordonez SR, van Eijk M, Haagsma HP, et al. Chicken mannose binding lectin has antiviral activity towards infectious bronchitis virus. *Virology* 2017;509:252-259. doi: 10.1016/j.virol.2017.06.028.
22. Ferrannini E, Bokarewa M, Brembeck P, Baboota R, Hedjazifaz S, Andersson K, et al. Mannose is an insulin-regulated metabolite reflecting whole-body insulin sensitivity in man. *Metabolism* 2020;102:153974. doi: 10.1016/j.metabol.2019.153974.
23. Lee SJ, Evers S, Roeder D, Parlow AF, Risteli J, Risteli L, et al. Mannose receptor-mediated regulation of serum glycoprotein homeostasis. *Science* 2002;295(5561):1898-901.
24. Szolnoky G, Bata-Csörgő Z, Kenderessy AS, Kiss M, Pivarsci A, Novák Z, 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.
25. Gazi U, Martinez-Pomares L. Influence of the mannose receptor in host immuneresponses. *Immunobiology* 2009;214(7):554-61. doi: 10.1016/j.imbio.2008.11.004.
26. Swale A, Miyajima F, Kolamunnage-Donna R, Roberts P, Little M, Beeching NJ, et al. Serum mannose-binding lectin concentration, but not genotype, is associated with *Clostridium difficile* infection recurrence: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;59(10):1429-36. doi: 10.1093/cid/ciu666.
27. Farrokhi M, Dabirzadeh M, Dastravan N, Etemadifar M, Ghadimi K, Saadatpour Z, et al. Mannose-binding lectin mediated complement pathway in autoimmune neurological disorders. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016;15(3):251-6.
28. Zhang WF, Li ZT, Fang JJ, Wang GB, Yu Y, Liu ZQ, et al. Effect of mannose on the lung function of rats with acute pancreatitis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018;32(3):627-633.
29. Gan J, Dou Y, Li Y, Wang Z, Wang L, Liu S, et al. Producing anti-inflammatory macrophages by nanoparticle-triggered clustering of mannose receptors. *Biomaterials* 2018;178:95-108. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.015.
30. Tanino T, Egawa K. Suppression of natural cytotoxicity in tumor-bearing mice and inhibition of the suppression by D-mannose. *Jpn J Exp Med* 1985;55(4):155-60.
31. Liu DR, Guan QL, Gao MT, Jiang L, Kang HX. Mannose receptor as a potential biomarker for gastric cancer: a pilot study. *Int J Biol Markers* 2017;32(3):e278-e283. doi: 10.5301/ijbm.5000244. PMID: 28085174.
32. Gu J, Liang D, Pierzynski JA, Zheng L, Ye Y, Zhang J, et al. D-mannose: a novel prognostic biomarker for patients with esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2017;38(2):162-167. doi: 10.1093/carcin/bgw207.
33. Fukuda H, Matsuzawa T, Abe Y, Endo S, Yamada K, Kubota K, et al. Experimental study for cancer diagnosis with positron-labeled fluorinated glucose analogs: [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-mannose: a new tracer for cancer detection. *Eur J Nucl Med* 1982;7(7):294-7. doi: 10.1007/BF00253423.
34. Furumoto S, Shinbo R, Iwata R, Ishikawa Y, Yanai K, Yoshioka T, et al. In vitro and in vivo characterization of 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-mannose as a tumor-imaging agent for PET. *J Nucl Med* 2013;54(8):1354-61. doi: 10.2967/jnumed.112.113571.
35. Li T, Dong ZR, Guo ZY, Wang CH, Zhi XT, Zhou JW, et al. Mannose-mediated inhibitory effects of PA-MSHA on invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma via EGFR/Akt/1?B?/NF-?B pathway. *Liver Int* 2015;35(4):1416-29. doi: 10.1111/liv.12644.
36. Fondy TP, Emlich CA. Haloacetamido analogues of 2-amino-2-deoxy-D-mannose. Syntheses and effects on tumor-bearing mice. *J Med Chem* 1981;24(7):848-52. doi: 10.1021/jm00139a016.
37. Ferrannini E, Bokarewa M, Brembeck P, Baboota R, Hedjazifaz S, Andersson K, et al. Mannose is an insulin-regulated metabolite reflecting whole-body insulin sensitivity in man. *Metabolism* 2020;102:153974. doi: 10.1016/j.metabol.2019.153974.
38. Gonzalez PS, O'Prey J, Cardaci S, Barthelet VJA, Sakamaki JJ, Beaumatin F, et al. Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy. *Nature* 2018;563(7733):719-723. doi: 10.1038/s41586-018-0729-3.
39. Singh J, Rivenson A, Tomita M, Shimamura S, Ishibashi N, Reddy BS. *Bifidobacterium longum*, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of color carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1997;18(4):833-41. doi: 10.1093/carcin/18.4.833.
40. Yin Y, Wang RR, Wang Y, Wang JJ, Xu GX. Preparation of selenium-enriched *Bifidobacterium longum* and its effect on tumor growth and immune function of tumor-bearing mice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(8):3681-6. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.8.3681.
41. Xu J, Chen D, Liu C, Wu XZ, Dong CX, Zhou J. Effect of inulin-type fructans in patients undergoing cancer treatments: A systematic review. Structural characterization and anti-tumor effects of an inulin-type fructan from *Atractylodes chinensis*. *Int J Biol Macromol* 2016;82:765-71. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.10.082. PMID: 26522246.
42. Taper HS, Roberfroid MB. Inhibitory effect of dietary inulin or oligofructose on the development of cancer metastases. *Anticancer Res* 2000;20(6B):4291-4.
43. Thøgersen R, Gray N, Kuhnle G, Van Hecke T, De Smet S, Young JF, et al. Inulin-fortification of a processed meat product attenuates formation of nitroso compounds in the gut of healthy rats. *Food Chem* 2020;302:125339. doi: 10.1016/j.foodchem.
44. Mazraeh R, Azizi-Soleiman F, Jazayeri SMHM, Noori SMA. Effect of inulin-type fructans in patients undergoing cancer treatments: A systematic review. *Pak J Med Sci* 2019;35(2):575-580. doi: 10.12669/pjms.35.2.701.
45. Becerril-Alarcón Y, Campos-Gómez S, Valdez-Andrade JJ, Campos-Gómez KA, Reyes-Barretero DY, Benítez-Arciniega AD, et al. Inulin supplementation reduces systolic blood pressure in women with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Cardiovasc Ther* 2019;2019:5707150. doi: 10.1155/2019/5707150.
46. Аполихина И.А., Саидова А.С. Гиперактивный мочевого пузыря. *Акушерство и гинекология* 2019;(S3/1):15-18. [Apolikhina I.A., Saidova A.S. Overactive bladder. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology* 2019;(S3/1):15-18. (In Russian)]
47. Сычева Е.Г., Аполихина И.А. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами. *Акушерство и гинекология* 2015;(4):75-79. [Sycheva E.G., Apolikhina I.A. Correction of estrogen-deficient conditions in women with urogenital disorders. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology* 2015;(4):75-79. (In Russian)]
48. 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. Репродукция* 2019;13(2):119-131. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. A systematic analysis of studies on D-mannose and the prospects for its use in recurrent urinary tract infections in women of reproductive age. *Akusherstvo Ginekologiya Reproduktsiya = Obstetrics Gynecology Reproduction* 2019;13(2):119-131. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131. (In Russian)]
49. Kranjcek 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.
50. Piotrowski M, Wultańska D, Obuch-Woszczatynski P, Pituch H. Fructooligosaccharides and mannose affect *Clostridium difficile* adhesion and biofilm formation in a concentration-dependent manner. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(10):1975-1984. doi: 10.1007/s10096-019-03635-7.

Сведения об авторах:

Торшин И.Ю. – к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с. Институт Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Scopus Author ID 7003300274, Author ID 54104

Torshin I.Yu. – PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences, ty135@ccas.ru, ORCID 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018

Аполихина И.А. – заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации, профессор кафедры акушерства, гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова», Минздрава России, apolikhina@inbox.ru, AuthorID 261593

Apolikhina I.A. – head of the department of aesthetic gynecology and rehabilitation, professor, department of obstetrics, gynecology, neonatology, anesthesiology and reanimatology, Federal State Budgetary Institution Scientific Center AG and P named after V. I. Kulakova, Ministry of Health of Russia, apolikhina@inbox.ru, apolikhina@inbox.ru, ORCID 0000-0002-4581-6295

Громов А.Н. – в.н.с. ФИЦ ИУ РАН, gromlogin@gmail.com, AuthorID 15082

Gromov A.N. – PhD in Applied Mathematics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences, gromlogin@gmail.com, ORCID 0000-0001-7507-191X

Громова О.А. – д-р мед. наук, проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, unesco.gromova@gmail.com, pharmacoinformatics.ru; http://bigdata-mining.ru в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ, Россия, РИНЦ SPIN-код: 6317-9833, AuthorID 94901

Gromova O.A. – Professor, Doctor of Medical Sciences, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences, unesco.gromova@gmail.com, ORCID 0000-0002-7663-710X

Вклад авторов:

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Authors' contributions:

All authors made an equal contribution to the writing of the article.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-07-00944

Financing. This work was supported by the RFBR grant No. 18-07-00944

Статья поступила: 15.04.20

Received: 15.04.20

Принята к публикации: 04.05.2020

Accepted for publication: 04.05.2020