

УДК 579.24

DOI: 10.31040/2222-8349-2026-0-2-71-76

**ВЛИЯНИЕ D-МАННОЗЫ НА АДГЕЗИВНУЮ СПОСОБНОСТЬ,
МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ
УРОПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ****© Н.И. Игнатова, М.С. Бирин, К.Ю. Гузенко,
А.А. Абидуллина, В.В. Елагин, О.С. Стрельцова**

Инфекции мочевыводящих путей, вызываемые уропатогенными бактериями, такими как *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, остаются глобальной проблемой здравоохранения в связи с ростом антибиотикорезистентности и способностью патогенов формировать биопленки. Одним из вариантов профилактики ИМП является антиадгезивная терапия. В качестве протекторного вещества в научной литературе все чаще рассматривается D-манноза, однако характер ее воздействия на уропатогенные микроорганизмы недостаточно изучен. В данной работе рассмотрено влияние D-маннозы (2 г/л) на адгезивную и метаболическую активность, а также на биопленкообразование клинических изолятов *E. coli* и *S. aureus* от пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Результаты демонстрируют разнонаправленные эффекты D-маннозы на уропатогенные микроорганизмы. Показано, что присутствие маннозы статистически значимо стимулировало скорость адгезии *E. coli* к пластику в первые 1.5 часа инкубации, однако к 3-м часам значения соответствовали контрольным. Влияние D-маннозы на адгезивную активность *S. aureus* к пластику было незначительным в течение всего периода инкубации и не отличалось от контроля. Адгезия бактериальных клеток обеих культур к фибробластам в присутствии маннозы возрастала на 50% через 3 часа инкубации. Также в присутствии маннозы отмечен рост метаболической активности *E. coli* и *S. aureus*, который, однако, сопровождался снижением биомассы для биопленок *E. coli* в 1.86 ± 0.3 раза и увеличением роста биомассы для *S. aureus* на $23.0 \pm 0.5\%$. Данный факт указывает на перспективность использования маннозы в профилактике инфекций мочевыводящих путей, вызванных *E. coli*. Однако ее применение требует осторожности и предварительного уточнения видовой принадлежности возбудителя.

Ключевые слова: уропатогенные бактерии, инфекции мочевыводящих путей, D-манноза, адгезия, биопленки, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

Введение. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – это воспалительные процессы, вызванные проникновением микроорганизмов в органы мочевыделительной системы и представляющие серьезную проблему [1]. Как правило, ИМП вызываются такими представителями собственной микрофлоры, как *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. За период с 1990 по 2021 гг. число зарегистрированных случаев

ИМП в мире увеличилось на 66.45%, достигнув 4.49 млрд [2]. Широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, обусловленное как горизонтальным переносом генов, так и спонтанными мутациями, трансформирует ИМП в угрозу для глобального здравоохранения [2]. Например, распространенность штаммов *E. coli*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра, превышает

ИГНАТОВА Надежда Ивановна – к.б.н., Приволжский исследовательский медицинский университет, e-mail: ignatova_n@pimunn.net

БИРИН Максим Сергеевич, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, e-mail: m.poluchowicz@yandex.ru

ГУЗЕНОК Кира Юрьевна, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, e-mail: guzenkkiroch@gmail.com

АБИДУЛЛИНА Алина Абдулхадировна, Приволжский исследовательский медицинский университет, e-mail: lina.abidullina@yandex.ru

ЕЛАГИН Вадим Вячеславович – к.б.н., Приволжский исследовательский медицинский университет, e-mail: elagin.vadim@gmail.com

СТРЕЛЬЦОВА Ольга Сергеевна – д.м.н., Приволжский исследовательский медицинский университет, e-mail: strelzova_uro@mail.ru

60% в некоторых регионах мира [3]. Кроме того, *S. aureus*-индуцированные инфекции подвержены потенциально опасным для жизни инвазивным осложнениям: бактериемия, сепсис, инфекционный эндокардит и др. [4].

Указанные тенденции усугубляются способностью уропатогенов формировать биопленки, персистировать внутри клеток уротелия и экспрессировать многочисленные факторы вирулентности. Эти особенности требуют проведения эффективной профилактики и поиска альтернативных способов лечения [5].

Таким образом, актуальным направлением исследований является разработка стратегий, направленных на подавление вирулентности уропатогенов без прямого бактерицидного действия. Антиадгезивная терапия, основанная на конкурентном ингибировании рецептор-лигандных взаимодействий, демонстрирует высокую специфичность [6]. Одним из примеров служит воздействие D-маннозы на уропатогенные штаммы *Escherichia coli*, ответственные за подавляющее большинство случаев неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Эти бактерии экспрессируют фимбрии типа I, на концах которых расположены лектиновые белки FimH, специфически связывающиеся с маннозосодержащими рецепторами уротелия мочевого пузыря. D-манноза, выступая структурным аналогом таких рецепторов, конкурентно ингибирует адгезию, связываясь с FimH [6]. Этот механизм препятствует фиксации бактерий на поверхности слизистой, что приводит к их элиминации с током мочи до формирования микроколоний.

Важным аспектом действия D-маннозы является ее влияние на биопленки – сложные бактериальные сообщества, погруженные в экзополисахаридный матрикс. Есть сведения, что D-манноза влияет на процесс формирования биопленок на этапе инициации, поскольку прикрепление к субстрату является необходимым условием для начала синтеза матрикса [6, 7]. Тем не менее, имеющиеся исследования не обеспечивают полноценной картины влияния D-маннозы на уропатогенные микроорганизмы. Открытым остается вопрос влияния маннозы на динамику адгезии и скорость биопленкообразования у клинических изолятов от пациентов с рецидивирующими ИМП.

Целью работы стала оценка влияния D-маннозы на уропатогенные микроорганизмы, изолированные от пациентов с рецидивирующими ИМП.

Материал и методы. В работе использовались культуры *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, выделенные от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. По 6 штаммов *E. coli* и *S. aureus* культивировали на питательном бульоне (Nutrient broth, HiMedia, India) 24 часа в термостате при 37°C. Суточные культуры доводили до оптической плотности 0.5 по стандарту МакФарланда.

В работе использовали раствор маннозы в питательном бульоне с конечной концентрацией 2 г/л, что соответствует оптимальной концентрации при использовании данного вещества в качестве профилактики ИМП [8, 9].

Для оценки влияния на биопленкообразование к суспензиям бактерий (0.5 по стандарту МакФарланда) добавляли раствор маннозы. После этого 200 мкл суспензии переносили в 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 90 или 180 минут. Суспензию бактериальных клеток, инкубированных в тех же условиях, но без добавления маннозы использовали в качестве контроля. После этого неадгезированные бактерии отмывали фосфатно-солевым буфером (PBS) (HiMedia, India), а оставшиеся клетки фиксировали 95% спиртом и окрашивали генцианвиолетом для оценки биомассы. Измерение оптической плотности, коррелирующей с биомассой, проводили на спектрофотометре для микропланшет (Synergy MX, BioTek, USA) на длине волны 540 нм.

Оценка метаболической активности производилась с использованием тетразолиевого красителя, который восстанавливается до формазана в метаболически активных клетках. Оставшиеся после промывки на планшете клетки инкубировали с раствором красителя на протяжении 3 часов. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре для микропланшетов на длине волны 560 нм после элюирования формазана диметилсульфоксидом.

Также оценивали количество бактерий, адгезированных на поверхности фибробластов при совместном культивировании на протяжении 1.5 или 3 часов. Для этого в лунки 96-луночного планшета, содержащего монослой фибробластов, вносили по 200 мкл суспензий бактериальных клеток с маннозой и без. Отмытые PBS биопленки фиксировались спиртом и окрашивались флуоресцентным красителем Hoechst (Invitrogen, USA). Количественный анализ бактерий проводили с использованием флуоресцентной микроскопии (Leica, Germany)

и последующей обработкой микрофотографий с подсчетом прикрепившихся бактериальных клеток.

Статистическая обработка результатов. Анализ экспериментальных данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 26. Данные представлены в виде гистограмм с обозначением стандартного отклонения для каждого среднего значения. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна-Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

Результаты и их обсуждение. В эксперименте установлено, что в присутствии D-маннозы в концентрации 2 г/л не наблюдалось статистически значимого изменения адгезии бактериальных клеток к пластику после 3-часовой инкубации, однако статистическая разница отмечалась для *E. coli* в первые 90 минут инкубации с маннозой (рис. 1, А). Для *E. coli* присутствие D-маннозы приводило к резкому увеличению количества адгезирован-

ных к пластиковой поверхности более чем на 50% в течение первых 1.5 часов, после чего значение скорости адгезии сравнялось с контрольным показателем к 3 часам. Для *S. aureus* присутствие маннозы не влияло на количество прикрепившихся клеток (рис. 1, Б).

Напротив, количество бактерий, прикрепившихся к фибробластам для обеих культур, было больше в среднем на 35% в присутствии D-маннозы к концу 3-х часов инкубации (рис. 1, В, Г). В течение первых 1.5 часов адгезия к фибробластам оставалась на уровне контроля, с последующим ростом адгезии к 3 часам.

Присутствие маннозы в питательном бульоне *E. coli* привело к увеличению метаболической активности в 1.43 ± 0.11 раза ($p \leq 0.05$). В случае с *S. aureus* усиление метаболической активности было пятикратным (рис. 2).

Оценка биопленкообразования показала, что добавление маннозы в систему снижает биомассу биопленки *E. coli* в 1.86 ± 0.3 раза ($p \leq 0.05$), но увеличивает для *S. aureus* в 1.23 ± 0.12 раза ($p \leq 0.05$) (рис. 3).

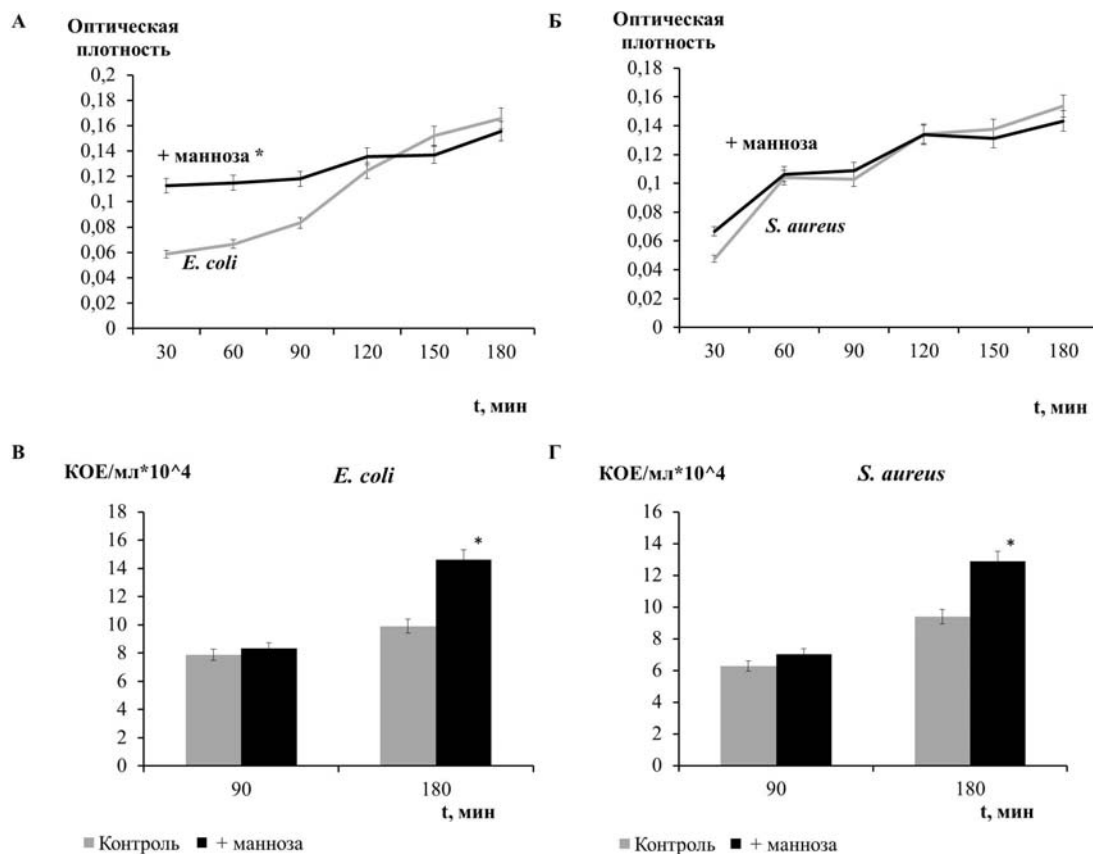


Рис. 1. Влияние маннозы на адгезию бактерий: А – адгезия *E. coli* к пластику; Б – адгезия *S. aureus* к пластику; В – адгезия *E. coli* фибробластам человека; Г – адгезия *S. aureus* к фибробластам, * – $p \leq 0.05$

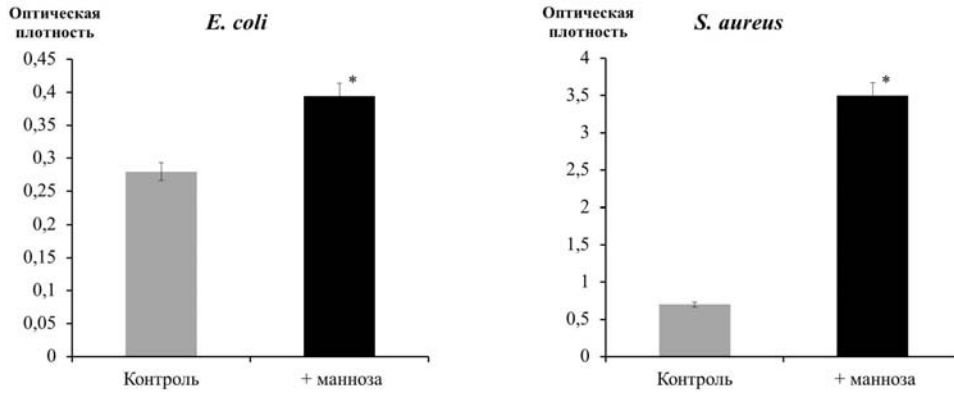


Рис. 2. Влияние маннозы на интенсивность метаболизма бактерий в биопленке, * – $p \leq 0.05$

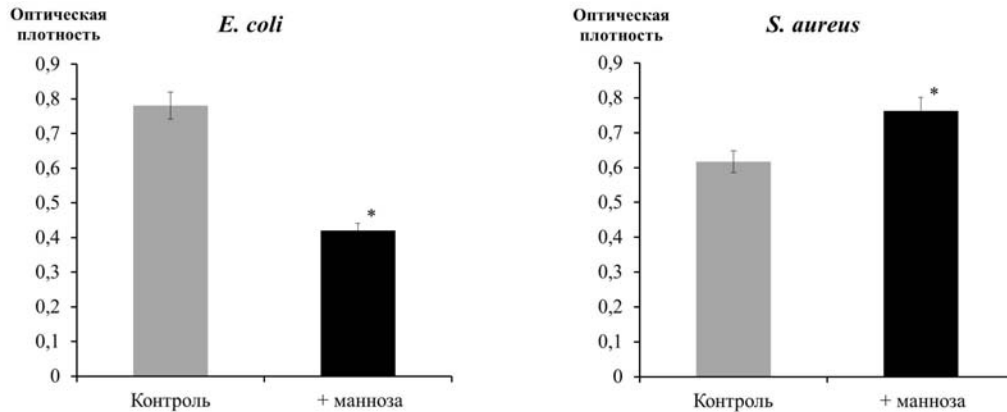


Рис. 3. Влияние маннозы на биомассу биопленки, * – $p \leq 0.05$

Результаты исследования демонстрируют, что влияние D-маннозы на микроорганизмы носит видоспецифичный и время-зависимый характер, что может быть связано с различиями в молекулярных механизмах их взаимодействия с сахаром. Для *E. coli* кратковременное увеличение скорости адгезии к пластику на 50% в первые 1.5 часа с последующей нормализацией к 3 часам позволяет предположить, что D-манноза активирует маннозо-чувствительные поверхностные структуры, такие как фимбрии тип 1. Эти адгезины, как известно, участвуют в прикреплении к рецепторам, содержащим маннозу, и их временная стимуляция может объяснить пиковое увеличение адгезии [10]. Однако возвращение показателей к контрольным значениям через 3 часа указывает на возможную регуляторную адаптацию бактерий – например, снижение экспрессии фимбрий или переключение на альтернативные адгезины, нечувствительные к маннозе [12].

Характерно, что при взаимодействии с фибробластами *E. coli* демонстрирует противоположную динамику: адгезия остается на уровне контроля в первые 1.5 часа, но возрастает на

50% к 3 часам. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что D-манноза может опосредованно влиять на клетки-хозяева, изменяя экспрессию их рецепторов, таких как интегрины или Toll-подобные рецепторы, которые участвуют в распознавании бактериальных патогенов. Альтернативное объяснение – модификация поверхности бактерий, делающая их более «узнаваемыми» для клеток хозяина. Разнонаправленное влияние на биопленкообразование у *E. coli* и *S. aureus* также указывает на видоспецифичные механизмы.

Метаболические изменения различаются между видами: так, увеличение активности метаболизма *E. coli* может быть связано с использованием D-маннозы в качестве дополнительного источника углерода через манноза-фосфотрансферазную систему (PTS) [12], что частично поддерживает энергетический метаболизм. В отличие от этого, пятикратное усиление метаболизма *S. aureus* выглядит аномальным и может отражать стрессовый ответ на присутствие сахара. Можно предположить, что D-манноза индуцирует у стафилококка активацию альтернативных путей гликолиза или реак-

цию на окислительный стресс, что приводит к резкому повышению продукции АТФ. Такая гиперактивация метаболизма теоретически может усиливать вирулентность патогена, например, через синтез токсинов или факторов устойчивости.

Важно подчеркнуть, что наблюдаемые эффекты могут иметь значимые практические последствия. Например, использование D-маннозы для профилактики инфекций мочевыводящих путей, вызванных *E. coli*, требует учета временного фактора: кратковременное увеличение адгезии к пластику (имитирующему катетеру) может повышать риск колонизации, тогда как отсроченное усиление прикрепления к клеткам хозяина – замедлять хронизацию инфекции. Для *S. aureus* сочетание гиперметаболизма и усиленного биопленкообразования ставит под вопрос безопасность применения D-маннозы в присутствии этого патогена, так как эти изменения потенциально повышают вирулентность.

Однако интерпретация данных ограничена условиями *in vitro*. В реальных физиологических условиях, где присутствуют иммунные клетки, факторы сыворотки крови и динамическое течение жидкости, эффекты D-маннозы могут существенно отличаться.

Заключение. Настоящее исследование демонстрирует, что влияние D-маннозы на ключевые вирулентные свойства уропатогенов является видоспецифичным и время-зависимым, что существенно усложняет прогнозирование ее эффектов *in vivo*. Для *E. coli* наблюдаемая двойственность влияния на адгезию, с потенциально неблагоприятным кратковременным усилением прикрепления к абиотическим поверхностям и отсроченной адгезией к клеткам хозяина. Данный факт указывает на сложные адаптивные механизмы бактерии и возможное опосредованное влияние на хозяина, что может нивелировать потенциальную пользу от выявленного значимого подавления биопленкообразования. Напротив, реакция *S. aureus* – характеризующаяся резкой гиперактивацией метаболизма и стимуляцией биопленкообразования – свидетельствует о выраженном стрессовом ответе, который теоретически способен повышать вирулентность и устойчивость патогена. Эти кардинальные различия подчеркивают невозможность экстраполяции эффектов D-маннозы, выявленных для представителей одного вида микроорганизмов, на представителей другого вида. С практической

точки зрения, полученные данные ставят под сомнение универсальную безопасность и эффективность D-маннозы для профилактики и терапии рецидивирующих ИМП: ее применение в контексте *E. coli* требует тщательного учета временного фактора из-за рисков, связанных с адгезией, в то время как при наличии *S. aureus* наблюдаемые эффекты могут нести потенциальный риск усиления инфекции. Таким образом, клиническое использование D-маннозы требует строгого учета этиологии ИМП и дальнейших углубленных исследований в физиологически релевантных моделях, включающих взаимодействие с иммунной системой хозяина.

Литература

1. Mwakyoma Adam A, Benson R. Kidenya, Caroline A. Minja, Martha F. Mushi, Alison Sandeman, Wilber Sabiti, Mathew T.G. Holden and Stephen E. Mshana. Comparison of Horizontal blaCTX-M Gene Transfer via Conjugation among Extended Spectrum β -Lactamases Producing *Escherichia coli* Isolates from Patients with Urinary Tract Infection, Their Animals, and Environment. Archives of molecular biology and genetics 2: 1–8, 2023. DOI: 10.33696/genetics.2.011
2. He Y., Zhao J., Wang L. et al. Epidemiological trends and predictions of urinary tract infections in the global burden of disease study 2021. Sci Rep 15, 4702, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-89240-5
3. Sayyed Salman, Hao Xu, Yunbo Chen J.Ji, Zhiying Liu and Yonghong Xiao. Characteristics and spatiotemporal changes in phenotypes and genotypes of extended spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* isolated from bloodstream infections in China from 2014 to 2021. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 24, 2025. DOI: 10.1186/s12941-025-00774-y
4. Kwiecinski J., Horswill A. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. Current opinion in microbiology, 53: 51-60, 2020. DOI: 10.1016/j.mib.2020.02.005
5. Moskvina Z.V., Boldyreva M.N., Rossolovskaja K.A., Spivak L.G. D-маннозы и проантоцианидинов клjukvy v profilaktike recidivov infekcii mochevyvodjashhих putej. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija 2024; 17(1):128-137.
6. Scribano D., Sarshar M., Prezioso C., Lucarelli M., Angeloni A., Zagaglia C., Palamara A.T., Ambrosi C. d-Mannose Treatment neither Affects Uropathogenic *Escherichia coli* Properties nor Induces Stable FimH Modifications. Molecules, 25, 2020. DOI: 10.3390/molecules25020316
7. Sarshar M., Behzadi P., Ambrosi C., Zagaglia C., Palamara A.T., Scribano D. FimH and Anti-Adhesive Therapeutics: A Disarming Strategy

Against Uropathogens. *Antibiotics*, 9, 2020. DOI: 10.3390/antibiotics9070397

8. Rodrigues D., Elimelech M. Role of type 1 fimbriae and mannose in the development of *Escherichia coli* K12 biofilm: from initial cell adhesion to biofilm formation. *Biofouling*, 25: 401–411, 2009. DOI: 10.1080/08927010902833443

9. Tevlin K.P., Khanaliev B.V., Tevlin D.K. Properties and safety of the combined dietary supplement Uronext in the complex treatment of acute (exacerbation of chronic) cystitis in women with bacterial vaginosis. *Consilium Medicum* 2021; 23(7):571–8 (In Russian).

10. Shormanov I.S., Solovyov A.S., Chirkov I.A., Shchedrov D.N., Krasnyak S.S., Shaderkin I.A. Opportunities of drugs based on D-mannose and herbal components in the treatment and prevention of recurrent

lower urinary tract infections in women. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports* 2022;12(1):13–20 (In Russian).

11. Young T., Liao W., Lee C., Mellody M., Wong G., Kasko A., & Weiss P. Selective Promotion of Adhesion of *Shewanella oneidensis* on Mannose-Decorated Glycopolymer Surfaces. *ACS applied materials & interfaces*. 2020. DOI:10.1021/acsami.0c04329

12. Dalldorf C., Hefner Y., Szubin R., Johnsen J., Mohamed E., Li G., Krishnan J., Feist A., Palsson B., & Zielinski D. Diversity of Transcriptional Regulatory Adaptation in *E. coli*. *Molecular Biology and Evolution*, 41, 2024. DOI: 10.1093/molbev/msae240

13. Jeckelmann J.M., Erni B. Transporters of glucose and other carbohydrates in bacteria. *Pflugers Arch*. 2020 Sep; 472(9):1129–1153. DOI: 10.1007/s00424-020-02379-0

D-MANNOSE EFFECTS ON ADHESION, METABOLIC ACTIVITY AND BIOFILM FORMATION OF UROPATHOGENIC MICROORGANISMS

© N.I. Ignatova¹, M.S. Birin², K.Yu. Guzenok², A.A. Abidullina¹, V.V. Elagin¹, O.S. Streltsova¹

¹Privolzhsky Research Medical University,
10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation

²Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky,
23, Gagarin av., Nizhny Novgorod, Russian Federation

Urinary tract infections (UTIs) caused by uropathogenic bacteria such as *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* remain a global health problem due to the increasing antibiotic resistance and the ability of pathogens to form biofilms. One of the options for the prevention of UTIs is anti-adhesive therapy. D-mannose is increasingly considered as a protective substance in the scientific literature, but effect on uropathogenic microorganisms has not been sufficiently studied. This paper examines the effect of D-mannose (2 g/l) on adhesive and metabolic activity, as well as on biofilm formation of clinical isolates of *E. coli* and *S. aureus* from patients with recurrent UTIs. The results demonstrate the multidirectional effects of D-mannose on uropathogenic microorganisms. It was shown that the presence of mannose significantly stimulated the rate of adhesion of *E. coli* to plastic in the first 1.5 hours of incubation, but by 3 hours the values corresponded to the control. The effect of D-mannose on the adhesive activity of *S. aureus* to plastic was insignificant during the incubation period and did not differ from the control. The adhesion of bacterial cells from both cultures to fibroblasts in the presence of mannose increased by 50% after 3 hours of incubation. Also, in the presence of mannose, an increase in the metabolic activity of *E. coli* and *S. aureus* was noted, which, however, was accompanied by a decrease in biomass for *E. coli* biofilms by 1.86±0.3 times and an increase in biomass growth for *S. aureus* by 23.0±0.5%. This fact indicates the promising use of mannose in the prevention of UTIs caused by *E. coli*. However, its use requires caution and preliminary clarification of the species of the pathogen.

Keywords: uropathogenic bacteria, urinary tract infections, D-mannose, adhesion, biofilms, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.