



ZAGROŻENIA ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM ŻURAWINY W UROINFEKcjACH W CIĄŻY

The threats connected with cranberry use in urinary tract infections during pregnancy



Ewa Skopińska-Różewska¹, Barbara Joanna Bałań², Piotr Skopiński³, Marta Stelmasiak⁴, Sławomir Lewicki^{4,5}

1. Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii im. Generała Karola Kaczkowskiego, Polska
2. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych, Alergologii i Immunologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
3. Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
4. Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Polska
5. Zakład Biologii Molekularnej, Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Polskiej Akademii Nauk, Polska

Ewa Skopińska-Różewska – 0000-0001-7033-5867

Marta Stelmasiak – 0000-0002-4644-4147

Sławomir Lewicki – 0000-0002-0539-0680

Streszczenie: U kobiet w ciąży i karmiących poważnym problemem są infekcje dróg moczowych. Zazwyczaj leczy się je antybiotykami, które mają pewne skutki uboczne i mogą negatywnie wpływać na rozwijający się płód. Żurawina i jej ekstrakty są obecnie często polecane kobietom w okresie ciąży i laktacji jako terapia alternatywna bądź uzupełniająca do leczenia antybiotykami. Powszechnie uważa się, że stosowanie żurawiny w terapii przeciwbakteryjnej jest bezpieczne zarówno dla matki, jak i rozwijającego się płodu. W niniejszym artykule opisano potencjalnie niepożądane mechanizmy działania związków zawartych w żurawinie na rozwój płodu i noworodków, ze szczególnym uwzględnieniem jej potencjalnego antyangiogennego wpływu na płód.

Abstract: Urinary tract infections are a severe problem in pregnant and lactating women. They are usually treated with antibiotics, which have certain side effects and can negatively affect developing fetus. Cranberry and its extracts are often recommended for pregnant and lactating women as an alternative or complementary therapy to antibiotic treatment therapy. It is commonly believed that the use of cranberry in antibacterial treatment is safe for both mother and developing fetus. The article describes potentially undesirable mechanisms of action contained in cranberry's compounds on the development of fetus and newborns, emphasizing its potential anti-angiogenic effect on the fetus.

Słowa kluczowe: ciąża, angiogeneza, suplementacja, żurawina, okres karmienia piersią.

Key words: pregnancy, angiogenesis, cranberry, breastfeeding, supplementation.

DOI 10.53301/lw/144756

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.10.2021

Zaakceptowano do druku: 10.12.2021

Autor do korespondencji:

Sławomir Lewicki

Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu, Wydział Nauk

Medycznych i Nauk o Zdrowiu

e-mail: lewickis@gmail.com

tel: +48 261 816 108

Antybiotykoterapia w okresie ciąży

Poważnym problemem u kobiet w ciąży są infekcje dróg moczowych. Zazwyczaj leczy się je antybiotykami, które mają pewne skutki uboczne i mogą negatywnie wpływać na rozwijający się płód. FDA (ang. *Food and Drug Administration*) podzieliła powszechnie stosowane ludzkie antybiotyki na pięć kategorii określających ryzyko stosowania u kobiet w ciąży (A, B, C, D, X), przy czym tylko grupa A jest uważana za bezpieczną do stosowania w tym okresie [1]. Prowadzone przez nas od wielu lat badania na modelu ciężarnej myszy potwierdziły słuszność tego podziału. Zwierzęta urodzone przez matki karmione w ciąży antybiotykami, należącymi do grupy penicylin

i cefalosporyn (zaliczanych do grupy B), miały zmienioną reaktywność układu immunologicznego, wyrażającą się obniżeniem odporności komórkowej i nasileniem odporności humoralnej, co może w przyszłości prowadzić do zjawisk autoimmunologicznych. W związku z tym do leczenia infekcji u kobiet w ciąży próbuje się stosować naturalne produkty roślinne, ich preparaty czy ekstrakty.

Żurawina

Żurawina i jej ekstrakty są obecnie często polecane kobietom w okresie ciąży i laktacji jako terapia alternatywna bądź uzupełniająca do leczenia antybiotykami. Powszechnie uważa się, że stosowanie żurawiny w te-

rapii przeciwbakteryjnej jest bezpieczne. W badaniach przeprowadzonych na populacji ludzi w wieku podeszłym z nawracającymi zakażeniami układu moczowego nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ekstraktu z żurawiny [2]. Powszechnie zakłada się również, że preparaty uzyskane z żurawiny są bezpieczne zarówno dla matki, jak i rozwijającego się płodu. To twierdzenie nie jest poparte żadnymi mocnymi dowodami naukowymi.

Żurawina to grupa wiecznie zielonych krzewinek lub pnączy zwisających z podrodzaju *Oxycoccus* z rodzaju *Vaccinium*. Tradycyjnie żurawina była używana przez rdzennych Amerykanów jako źródło pożywienia oraz w medycynie do leczenia ran, zaburzeń układu moczowego, biegunki i cukrzycy. Unikalny zestaw związków występujących w owocach żurawiny może dawać synergiczne efekty zdrowotne. Żurawina jest doskonałym źródłem witamin A, C i B, błonnika i wielu makro i mikroelementów, w tym żelaza, wapnia, fosforu i potasu. Ponadto żurawina zawiera wiele substancji aktywnych tj. kwasy organiczne, polifenole roślinne (związki o właściwościach immunotropowych, antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych), terpeny oraz wiele innych, które przyczyniają się do niezwykłych właściwości tych owoców [3-14]. Żurawina zawiera 3 klasy flawonoidów (flawonole, antocyjany i proantocyjanidyny), katechiny, kwasy hydroksycynamonowe i inne kwasy fenolowe oraz triterpenoidy. Charakterystyka aktywnej pod-frakcji proantocyjanidyn ujawniła obecność dimerów i oligomerów katechiny-epikatechiny, monomerycznych katechin i glikozydów kwercetyny [15]. Główne antocyjany występujące w żurawinie to galaktozydy i arabinozydy cyjanidyny i peonidyny [16].

Działania antyoksydacyjne i antynowotworowe

Owoce i ich przetwory (soki, ekstrakty) wykazują wysokie właściwości antyoksydacyjne dzięki znacznej zawartości flawonoidów i kwasów fenolowych [17]. Wykazano, że żurawina hamuje oksydacyjne i zapalne uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, procesy oksydacyjne, w tym utlenianie lipoprotein o małej gęstości oraz oksydacyjne uszkodzenia neuronów sznurów podczas symulowanego niedokrwienia [18, 19].

Związki znalezione w żurawinie wykazywały wysoką aktywność przeciwnowotworową o różnych mechanizmach działania. Całkowity ekstrakt polifenolowy hamował proliferację linii komórkowych raka okrężnicy (HT-29, HCT-116, SW480, SW620), jamy ustnej (CAL27, KB) i raka prostaty (RWPE-1, RWPE-2, 22Rv1) [6]. Pentacykliczny kwas ursolowy triterpenoidowy, znajdujący się w skórce owoców żurawiny, hamował wzrost kilku linii komórek nowotworowych [7, 8]. Wykazano również, że kwas ursolowy hamował wzrost linii komórek nowotworowych HT-29 skuteczniej niż frakcja proantocyjanidyny z żurawiny. Dodatkowe hydroksycynamoniany triterpenowe (zidentyfikowane przez HPLC i NMR jako izomery cis-(1) i trans-(2) kwasu 3-Op-hydroksycynamoilo-ursolowego), wyizolowane z całych owoców żurawiny, wykazały wyższą aktywność antyproliferacyjną w linii komórkowej raka sutka MCF-7, raka szyjki macicy ME180 i linii komórek raka prostaty PC3 niż kwercetyna lub cyjanidyno-3-galaktozyd [8]. Resweratrol, galusan epigallokatechiny

i kwercetyna (główny flawonoid w owocach żurawiny) są zdolne do indukowania apoptozy w komórkach raka [9, 10]. Uważa się, że żurawina częściowo hamuje karcynogenezę, wpływając na ekspresję metaloproteinaz macierzy (MMP). MMPs biorą udział w proteolizie macierzy zewnątrzkomórkowej, co może prowadzić do progresji nowotworów [11]. Proantocyjanidyny, kwercetyna i kwas ursolowy zmniejszają zarówno ekspresję, jak i aktywność MMP [12].

Antyangiogenne działanie żurawiny

Duża grupa właściwości przeciwnowotworowych żurawiny związana jest z ich działaniem przeciwangiogenym. Badacze wielokrotnie udowodniali, że antocyjany, proantocyjanidyny, kwas ursolowy, kwercetyna i kwasy triterpenowe wykazują działanie antyangiogenne, hamują progresję i przerzuty nowotworu [13, 20-23]. Ekstrakt z żurawiny w ludzkich keratynocytach hamował ekspresję VEGF indukowaną przez nadtlenek wodoru lub TNF-alfa. Działanie antyangiogenne ekstraktu z żurawiny zaobserwowano również w badaniach linii komórek śródbłonka nowotworowego (EOMA) pochodzących z rozwijającego się naczyń u dzieci. Ekstrakt z żurawiny hamował transkrypcję produkowanego przez makrofagi czynnika MCP-1, który stymuluje angiogenezę. U myszy z czerniakiem kwas ursolowy obniżył poziom VEGF, tlenu azotu i cytokin prozapalnych oraz zwiększył poziom tkankowego inhibitora metaloproteinazy (TIMP1) i interleukiny 2 (IL-2) w surowicy [12].

Angiogeneza a polifenole

Kobiety w ciąży spożywają różnorodne produkty spożywcze zawierające znaczne ilości różnych polifenoli (owoce, warzywa, kakao, herbata, czekolada, kawa, różne herbaty owocowe i ziołowe, powszechnie obecne na rynku suplementy diety). Jednoczesne przyjmowanie tak wielu produktów roślinnych zawierających substancje antyangiogenne może niekorzystnie wpłynąć na rozwój płodu i powodować różne zaburzenia u dorosłego potomstwa. Angiogeneza jest ważną składową wielu zjawisk fizjologicznych, a wraz z waskulogenezą jest motorem rozwoju tkanek i narządów w życiu embrionalnym i płodowym. We wcześniejszych badaniach wykazaliśmy, że zarówno czyste związki: polifenole (katechiny, kwasy fenolowe i glikozydy, resweratrol), triterpenoidy (kwas ursolowy), jak i zawierające je rośliny (*Echinacea*, *Rhodiola*, *Cocoa*) oraz ich ekstrakty mają właściwości immunotropowe i antyangiogenne [24-26]. W opracowanym przez nas modelu ciężarnych myszy wykazaliśmy, że kwas kawowy, czekolada oraz znajdujące się w niej teobromina i katechiny (katechina, epikatechina i epigallokatechina) znacząco zaburzają angiogenezę u płodu i produkcję angiogennych cytokin (VEGF i bFGF). Zmiany te prowadziły do rozwoju dysfunkcji narządowych i wyrażały się u dorosłego potomstwa jako zaburzenia wzrostu kończyn oraz zmiany w nerkach (zmiany liczby i wielkości kłębuszków nerkowych, podwyższony poziom kreatyniny i mocznika w surowicy). Ponadto wstępne badania wykazały nieprawidłowości w odpowiedzi immunologicznej na antygeny u dorosłego potomstwa myszy karmionych w ciąży kawssem kawowym, czekoladą (zawierającą duże ilości katechin) lub teobrominą [27, 28]. U potomstwa tych matek stwierdziliśmy również zaburzenia mineralizacji kości

i ich wzrostu skutkujące skróceniem kończyn górnych i dolnych, a także wpływ na odpowiedź immunologiczną, zarówno komórkową, jak i humoralną. Ponadto dorosłe potomstwo myszy karmionych czekoladą wykazywało znaczne nieprawidłowości morfometryczne w budowie nerek i patologicznie wysokie stężenie kreatyniny w surowicy [29-32].

Żurawina w ciąży

Żurawina zawiera silne związki antyangiogenne należące do polifenoli (flawonoidy i kwasy fenolowe) oraz triterpenoidów (kwas ursolowy i jego pochodne) hamujące angiogenezę nowotworową. Istnieje prawdopodobieństwo, że zwiększone pobieranie tych substancji, zwłaszcza silnie stężonych ekstraktów, w okresie ciąży i laktacji może wpływać na angiogenezę embrionalną, płodową i poporodową, a później w okresie poporodowym na dojrzewanie i czynność narządów potomstwa. Sohn i wsp. [22] zaobserwowali, że kwasy ursolowy i oleanolowy hamują angiogenezę w modelu błony kosmówkowo-mocznikowej zarodków kurzych, co wyraźnie wskazywało, że związki aktywne żurawiny mogą wpływać na angiogenezę embrionalną, przynajmniej u ptaków. Wyniki te stanowiły przesłankę do przeprowadzenia kolejnych badań na modelu myszy ciężarnych i karmiących, którym podawano preparat handlowy zawierający skoncentrowany ekstrakt żurawiny amerykańskiej (*Vaccinium macrocarpon*), wiele związków antyangiogennych, pod kątem wpływu na rozwój i funkcjonowanie niektórych narządów (nerki i śledziona) ich potomstwa [33]. W powyższej pracy oceniono wpływ karmienia myszy ciężarnych i karmiących ekstraktem z żurawiny amerykańskiej (dawka dzienna 0,88 mg) na morfologię i niektóre parametry czynności śledziony i nerek ich dorosłego potomstwa. Sześć tygodni po porodzie u potomstwa wykonano morfometrię śledziony i nerek, analizę cytometryczną limfocytów śledziony, ocenę odpowiedzi humoralnej na SRBC (ang. *Sheep Red Blood Cells*) oraz badanie stężenia kreatyniny/mocznika w surowicy. Śledziony potomstwa z grupy eksperymentalnej E różniły się od śledziony potomstwa myszy kontrolnych mniejszą liczbą ośrodków limfatycznych i ich większą średnicą. Cytometria komórek śledziony od potomstwa matek E wykazała więcej limfocytów CD19+ i CD8+ niż w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano różnicy w odpowiedzi humoralnej na immunizację myszy przez czerwone krwinki owcy (SRBC) między potomstwem kontrolnym a potomstwem E. Zaobserwowano wzrost średnicy kłębuszków w nerkach grupy doświadczalnej w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zaobserwowano nieprawidłowości w stężeniu kreatyniny i mocznika w surowicy. Choć obserwowane różnice powyższych parametrów między grupą kontrolną a eksperymentalną nie były duże, należałoby zachować ostrożność w stosowaniu żurawiny i jej ekstraktów w czasie ciąży, dopóki nie zostaną przeprowadzone dalsze badania na ten temat.

Poza antyangiogennym działaniem żurawiny, niepokój mogą budzić ostatnie doniesienia o możliwym działaniu przeciwwkrzepliwym suplementów żurawinowych. W jednym z badań wykazano, że suplementacja żurawiną prowadziła do masywnych śródoperacyjnych krwotoków poprzez działanie podobne do aspiryny, polegające na blokowaniu płytek krwi [34].

Podsumowanie

Zarówno zawartość, jak i właściwości składników żurawiny, a także brak toksycznych związków sprawiają, że owoc ten jest „idealnym naturalnym suplementem” wspomagającym leczenie lub zastępującym leki. Panuje powszechne przekonanie, że terapia żurawiną jest korzystna dla matki i rozwijającego się płodu. Dugoua i wsp. [35] sugerują, że spożywanie żurawiny w ciąży jest bezpieczne, przy czym wskazali, że nie ma bezpośrednich dowodów na bezpieczeństwo tego stosowania. Nigdy jednak nie badano możliwych późnych efektów takiej terapii (zwłaszcza u potomstwa w jego dorosłym życiu), a przekonanie o jej bezpieczeństwie nie jest poparte żadnymi dowodami eksperymentalnymi. Potencjalnie negatywny wpływ żurawiny stosowanej w okresie laktacji jest również niezbadany. Istnieje także przekonanie, że stosowanie żurawiny działa profilaktycznie i chroni kobiety przed nawracającymi infekcjami dróg moczowych [36, 37], co dodatkowo może wydłużać czas suplementacji żurawiną u kobiet w ciąży. Jednakże, niektórzy autorzy nie wykazali skuteczności zastosowania tej terapii w profilaktyce i leczeniu infekcji dróg moczowych [38, 39].

Zaniechanie kontynuacji badań nad bezpieczeństwem stosowania żurawiny w okresie ciąży i laktacji może w przyszłości skutkować niewydolnością nerek dorosłych dzieci matek suplementowanych ekstraktami żurawinowymi w czasie ciąży, bez możliwości zrozumienia przyczyn tego zjawiska (długi odstęp czasu między leczeniem a jego konsekwencjami). Ponadto istnieje możliwość (sugerowana również przez nasze wcześniejsze publikacje) przesunięcia odpowiedzi immunologicznej w kierunku odpowiedzi humoralnej (Th2), co może zwiększać częstość występowania zjawisk autoimmunizacji i autoagresji. Kobiety ciężarne oraz karmiące dziecko piersią stosujące długotrwale żurawinę jako element profilaktyki, bądź wspomagająco przy leczeniu zakażeń układu moczowego, powinny być informowane o braku solidnych badań nad bezpieczeństwem spożywania znacznych ilości żurawiny w tym okresie oraz związanymi z tym możliwymi działaniami niepożądanymi.

Piśmiennictwo

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998
2. Macías Núñez JF, Pablos Hernández C, Cuadrado Blanco, i wsp. Cranberry dosed extract: An effective therapy for recurrent Escherichia coli cystitis in elderly patients. The GerHogar Cysticlean® study. Revista Colombiana de Nefrología. 2021; 8(1)
3. Piazza S, Fumagalli M, Khalilpour S, i wsp.. A Review of the Potential Benefits of Plants Producing Berries in Skin Disorders. Antioxidants (Basel). 2020; 9: 542. doi:10.3390/antiox9060542
4. Coleman CM, Ferreira D. Oligosaccharides and Complex Carbohydrates: A New Paradigm for Cranberry Bioactivity. Molecules. 2020; 25: 881. doi: 10.3390/molecules25040881
5. Wu X, Song M, Cai X i wsp. Chemopreventive Effects of Whole Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) on Colitis-Associated Colon Tumorigenesis. Mol Nutr Food Res. 2018; 62: e1800942. doi: 10.1002/mnfr.201800942

6. Seeram NP, Adams LS, Hardy ML, Heber D. Total cranberry extract vs. its phytochemical constituents: antiproliferative and synergistic effects against human tumor cell lines. *J Agric Food Chem.* 2004; 52: 2512–2517
7. Kondo M, MacKinnon SL, Craft CC, Matchett MD, Hurta RA, Neto CC. Ursolic acid and its esters: occurrence in cranberries and other *Vaccinium* fruit and effects on matrix metalloproteinase activity in DU145 prostate tumor cells. *J Sci Food Agric.* 2011; 91: 789–796
8. Murphy BT, MacKinnon SL, Yan X, i wsp. Identification of triterpene hydroxycinnamates with in vitro antitumor activity from whole cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*). *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 3541–3545
9. Singh CK, Chhabra G, Ndiaye MA, i wsp. Quercetin-Resveratrol Combination for Prostate Cancer Management in TRAMP Mice. *Cancers (Basel).* 2020; 12(8): 2141. doi:10.3390/cancers12082141
10. Berretta M, Bignucolo A, Di Francia R, i wsp. Resveratrol in Cancer Patients: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 2945. doi:10.3390/ijms21082945
11. Pupa SM, Menard S, Forti S and Tagliabue E. New insights into the role of extracellular matrix during tumor onset and progression. *J Cell Physiol* 2002; 192: 259–267
12. Neto CC, Krueger CG, Lamoureaux TL, Kondo M, Vaisberg AJ, Hurta RAR, Curtis S, Matchett MD, Yeung H, et al.(2006): MALDI-TOF MS characterization of proanthocyanidins from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*) that inhibit tumor cell growth and matrix metalloproteinase expression in vitro. *J Sci Food Agric.* 86: 18–25
13. Kim KK, Singh AP, Singh RK, i wsp. Anti-angiogenic activity of cranberry proanthocyanidins and cytotoxic properties in ovarian cancer cells. *Int J Oncol.* 2012; 40: 227–235
14. Skopińska-Różewska E, Sokolnicka I, Siwicki AK, i wsp. Dose-dependent in vivo effect of *Rhodiola* and *Echinacea* on the mitogen-induced lymphocyte proliferation in mice. *Pol J Vet Sci.* 2011; 14: 265–272
15. Neto CC, Krueger CG, Lamoureaux TL, i wsp. MALDI-TOF MS characterization of proanthocyanidins from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*) that inhibit tumor cell growth and matrix metalloproteinase expression in vitro. *J Sci Food Agric.* 2006; 86: 18–25
16. Fuleki T, Francis FJ. Quantitative methods for anthocyanins. Purification of cranberry anthocyanins. *J Food Sci.* 1968; 33: 266–269
17. Vinson JA, Su X, Zubik L, Bose P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: Fruits. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49: 5315–5321
18. Neto CC, Sweeney-Nixon MI, Lamoureaux TL, i wsp.. Cranberry phenolics: Effects on oxidative processes, neuron cell death and tumor cell growth. In Shahidi F, Ho C-T, editors. Symposium Series No. 909: Phenolic Compounds in Foods and Natural Health Products Columbus, OH: ACS Books; 2005, pp. 271–282
19. Yan X, Murphy BT, Hammond GB, i wsp. Antioxidant activities and antitumor screening of extracts from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*). *J Agric Food Chem.* 2002; 50: 5844–5849
20. Bagchi D, Sen CK, Bagchi M, Atalay M. Anti-angiogenic, antioxidant and anticarcinogenic properties of novel anthocyanin-rich berry extract formula. *Biochemistry (Mosc).* 2004; 69: 75–80
21. Donnini S, Finetti F, Lusini L, i wsp. Divergent effects of quercetin conjugates on angiogenesis. *Br J Nutr.* 2006; 95: 1016–1023
22. Sohn KH, Lee HY, Chung HY, i wsp. Anti-angiogenic activity of triterpene acids. *Cancer Lett.* 1995; 94(2): 213–218
23. Skopiński P, Zdanowski R, Bałan BJ, i wsp. Aloe arborescens and American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) extracts inhibit tumor-induced cutaneous angiogenesis in mice. *Centr Eur J Immunol.* 2013; 38: 480–485
24. Glinkowska G, Bałan B, Sommer E, i wsp. The effect of phenolic compounds of poplar leaves extract on cutaneous angiogenesis reaction induced in mice by human mononuclear leukocytes. *Acta Pol Pharm-Drug Res.* 1997; 54: 151–154
25. Siwicki AK, Skopinska-Różewska E, Hartwich M, i wsp. The influence of *Rhodiola rosea* extracts on non-specific and specific cellular immunity in pigs, rats and mice. *Centr Eur J Immunol.* 2007; 32: 84–91
26. Skopinski P, Skopinska-Różewska E, i wsp. Chocolate feeding of pregnant mice influences length of limbs of their progeny. *Pol J Vet Sci.* 2003; 6(3S): 57–59
27. Wasiutyński A, Siwicki AK, Bałan BJ, i wsp. Inhibitory effect of cocoa catechins on embryonic and tumor angiogenesis in mice. *Pol J Environm Studies.* 2005; 14(SII): 800–805
28. Skopiński P, Skopińska-Różewska E, Kamiński A, i wsp. Chocolate feeding of pregnant mice resulted in epigallocatechin-related embryonic angiogenesis suppression and bone mineralization disorder. *Pol J Vet Sci.* 2004; 7(3S) : 131–133
29. Patera J, Chorostowska-Wynimko J, Słodkowska J, Borowska A, Skopiński P, Sommer E, Wasiutyński A, Skopińska-Różewska E, (2006): Morphometric and functional abnormalities of kidneys in the progeny of mice fed chocolate during pregnancy and lactation. *Folia Histochem Cytobiol* 44: 207–211
30. Rogala E, Skopińska-Różewska, Wojtasik E i wsp. Caffeic acid feeding of pregnant mice influences the prenatal development of their offspring. *Pol J Vet Sci.* 2004; 7(3S): 101–103
31. Skopińska-Różewska E, Barcz E (2007): Wpływ substancji naturalnych i syntetycznych podawanych w okresie ciąży na rozwój układu odpornościowego potomstwa- badania na modelu ciężarnej myszy. W: Aktualne problemy immunodiagnostyki i immunotoksykologii, Red. A.K. Siwicki i E. Skopińska-Różewska, wyd. SPW EDYCJA, Olsztyn, str. 37–50
32. Skopinski P, Skopinska-Różewska E, Sommer E i wsp. The effect of some diet-derived angiogenesis inhibitors and sulindac sulfone on the ability of VEGF, bFGF and IL-18 to induce cutaneous neo-vascular response in mice. *Pol J Environm Studies.* 2005; 14(SII): 325–9
33. Bałan BJ, Lewicki S, Siwicki AK, i wsp. Morphometric abnormalities in spleen and kidney of the progeny of mice fed American cranberry extract (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Pol J Vet Sci.* 2017; 20: 57–65
34. Moroi MK, Loloi J, Songdej N. Cranberry supplementation as a cause of major intraoperative bleeding during vascular surgery due to aspirin-like platelet inhibition. *Blood Coagulation & Fibrinolysis,* 2020; 31(6), 402–404
35. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, i wsp. Safety and efficacy of cranberry (*vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* Winter 2008; 15: e80–86
36. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321
37. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol.* 2008; 180: 1367–1372
38. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009; 69: 775–807

-
39. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, i wsp. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing*. 2005; 34: 256-2561. doi: 10.1093/ageing/afi101