



Обзор

Полифенолы черники в профилактике инфекции мочевых путей: перспективы на будущее

А.И. Малявин¹, Л.Е. Белый²¹ ГУЗ «Городская поликлиника №4», Ульяновск, Россия;² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

✉ lbely@yandex.ru

Аннотация

Учитывая растущую резистентность микробной флоры к антибиотикам и широкий спектр побочных эффектов антибиотикотерапии, профилактическое назначение антибиотиков при инфекции мочевых путей должно быть последним средством после исчерпания всех иных профилактических мер. Эти меры должны включать устранение возможных факторов риска, поведенческие модификации, а также различные варианты неантимикробной профилактики. Активно разрабатывается антиадгезивная стратегия, реализуемая путем использования химических соединений, предотвращающих адгезию бактерий к уротелию. Одним из вариантов этой стратегии является применение клюквы, богатой полифенолами, обладающими антиадгезивным потенциалом. Практический интерес могут представлять и другие растения – представители рода *Vaccinium*, например черника, широко используемая в пищевой и фармацевтической промышленности, что требует изучения ее фитохимического состава и антиадгезивных возможностей. Сегодня проведено значительное количество исследований *in vitro*, демонстрирующих как антиадгезивный, так и антимикробный потенциал экстрактов из листьев и ягод черники. Экстракты из черники подавляли патогены, выделенные из образцов мочи, включая штаммы *Escherichia coli*. Экстракт черники ингибировал образование биопленки и бактериальную адгезию при тестировании полирезистентных изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* и *Staphylococcus aureus*. Полифенолы, содержащиеся в дикорастущей чернике, инактивируют не только *E. coli*, но и целый ряд как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, повреждая их клеточную мембрану, вызывая высвобождение белка и нуклеиновых кислот, снижая активность ряда микробных ферментов. Антоцианы черники могут снижать уровень аденозинтрифосфатазы в микробной клетке, увеличивая отток аденозинтрифосфата из цитоплазмы, что оказывает негативное влияние на энергетический метаболизм. Фитохимические вещества, содержащиеся в ягодах черники, могут оказывать влияние на транскрипцию генов в микробной клетке, что снижает адаптационный потенциал микроорганизмов, а также может вести к восстановлению чувствительности микроорганизмов к тем или иным антибиотикам. Существует необходимость проведения дальнейших клинических исследований, оценивающих эффективность применения черники и продуктов из нее в качестве варианта неантимикробной профилактики инфекции мочевых путей.

Ключевые слова: черника, экстракты черники, инфекция мочевых путей, проантоцианидины, антоцианы, полифенолы, уропатогенная кишечная палочка.

Для цитирования: Малявин А.И., Белый Л.Е. Полифенолы черники в профилактике инфекции мочевых путей: перспективы на будущее. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 69–75. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00437

Review

Blueberry polyphenols for prevention of urinary tract infection: future perspectives

Anton I. Maliavin¹, Lev E. Belyi²¹ City Polyclinic №4, Ulyanovsk, Russia;² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

✉ lbely@yandex.ru

Abstract

Prophylactic administration of antibiotics for urinary tract infections should be the last resort after all other preventive measures have been exhausted. This is due to the resistance of microbial flora to antibiotics, a lot of side effects of antibiotic therapy. Non-antimicrobial prevention should include the elimination of possible risk factors, behavioral modifications, as well as various options for non-antimicrobial prevention. An anti-adhesive strategy is being actively developed when various chemicals prevent the adhesion of bacteria to the urothelium. One of the variants of this strategy is the use of cranberries. Cranberries contain polyphenols with anti-adhesive potential. Other plants, representatives of the genus *Vaccinium*, may also be of practical interest. Blueberries are widely used in the food and pharmaceutical industries, which requires studying their phytochemical composition and anti-adhesive capabilities. Today, a significant number of *in vitro* studies have been conducted demonstrating both the anti-adhesive and antimicrobial potential of extracts from blueberry leaves and berries. Extracts from blueberries suppressed pathogens from urine samples, including *Escherichia coli* strains. Blueberry extract inhibited biofilm formation and bacterial adhesion when testing polyresistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus*. Blueberry polyphenolic compounds inactivate *E. coli* and other gram-positive and gram-negative bacteria. Phytochemicals from blueberries damage the bacterial cell membrane, causing the release of protein and nucleic acids from the microbial cell, reducing the activity of some microbial enzymes. Blueberry anthocyanins can reduce the level of ATPase in the microbial cell, increasing the outflow of ATP from the cytoplasm, which has a negative effect on energy metabolism. Phytochemicals contained in blueberries can affect the transcription of genes in a microbial cell, which reduces the adaptive potential of microorganisms, and can also lead to the restoration of the sensitivity of microorganisms to certain antibiotics. There is a need for further clinical studies evaluating the effectiveness of the use of blueberries and blueberry products as an option for non-antimicrobial prevention of urinary tract infection.

Keywords: blueberries, blueberry extracts, urinary tract infection, proanthocyanidins, anthocyanins, polyphenols, uropathogenic *Escherichia coli*.

For citation: Maliavin A.I., Belyi L.E. Blueberry polyphenols for prevention of urinary tract infection: future perspectives. *Clinical review for general medicine*. 2024; 5 (6): 69–75 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00437

Введение

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является третьим наиболее распространенным типом инфекции у человека после респираторных и желудочно-кишечных инфекций [1]. Распространенность ИМП особенно высока среди женщин. Чаще речь идет об остром неосложненном цистите, который определяется как острый, спорадический или рецидивирующий цистит, возникающий только у небеременных женщин без известных соответствующих анатомических и функциональных аномалий мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний [2]. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев цистита, однако это не создает полной эпидемиологической картины, поскольку установлено, что от 40,0 до 50,9% женщин в случае развития дизурии не обращаются за медицинской помощью [3].

Особого внимания требуют женщины с рецидивирующей ИМП, которая определяется как 2 эпизода ИМП за 6 мес или 3 эпизода ИМП за 12 мес. Среди молодых женщин, перенесших острый неосложненный цистит, инфекция приобретает рецидивирующий характер в 22,9–28,5% случаев [4]. По итогам проспективного исследования 1140 женщин, обратившихся за урологической помощью, В. Naуlen и соавт. сообщают, что рецидивирующая ИМП имела место у 19% пациенток [4]. К факторам риска рецидивирующей ИМП относят частые половые контакты, возникновение первого эпизода ИМП в возрасте до 15 лет и наличие ИМП в семейном анамнезе [5].

Причины рецидивирования кроются в особенностях патогенеза ИМП. Изначально происходит колонизация входа во влагалище и наружного отверстия уретры уропатогенной микробной флорой из кишечника, а затем и колонизация слизистой оболочки мочевого пузыря. Следующим обязательным этапом патогенеза ИМП является адгезия уропатогенов к эпителиальным клеткам мочевого пузыря. Адгезия *Escherichia coli* к уротелию осуществляется с помощью особых органелл, называемых фимбриями [6]. У женщин с рецидивирующими ИМП имеет место усиленная адгезия *E. coli* к урогенитальным эпителиальным клеткам по сравнению со здоровыми [7], кроме этого, существует положительная корреляция между анамнестическим указанием на ИМП у родственников женского пола первой степени родства и риском ИМП, что указывает на генетический компонент повышенной восприимчивости к инфекции [8].

Традиционно ИМП считались внеклеточными инфекциями, и если адгезированные микроорганизмы располагаются экстрацеллюлярно, мочевыводящие пути обладают способностью быстро очищаться от них, поскольку слизистая оболочка мочевого пузыря обладает врожденным иммунитетом [9]. Однако в ряде исследований продемонстрировано, что уропатогенная *E. coli* может проникать и размножаться в клетках мочевого пузыря с образованием внутриклеточных

бактериальных сообществ [10, 11]. Эффективным способом борьбы с внутриклеточными бактериальными сообществами является эксфолиация уротелия. Так, D. Rosen и соавт. обнаружили внутриклеточные бактериальные сообщества в эксфолиированных уротелиальных клетках у 18% женщин, перенесших острый цистит [12]. Однако чтобы пережить эксфолиацию и внедриться в подлежащий слой уротелия, уропатогенная *E. coli* может покидать инфицированные клетки до завершения эксфолиации, тем самым обеспечивая длительную микробную персистенцию. Иными словами, после перенесенного эпизода ИМП слизистая мочевого пузыря может стать местом хронической бактериальной колонизации, тем самым предопределяя рецидивирующее течение ИМП [6, 9].

Профилактика ИМП. Современные тренды

В настоящее время антибиотики по-прежнему являются краеугольным камнем лечения ИМП. Однако достаточно частой является ситуация, когда после завершения курса антимикробной терапии у женщины сохраняются симптомы или в течение ближайших 2 нед возникает рецидив инфекции, что диктует необходимость принятия превентивных профилактических мер. Исторически в качестве основного метода профилактики рецидивирующей ИМП опять же использовались антибиотики [13]. Однако большинство экспертов сходятся во мнении, что профилактическое назначение антибиотиков должно быть последним средством после исчерпания всех иных профилактических мер [2, 14–16]. Это связано как с широким спектром побочных эффектов антимикробных препаратов, так и с растущей резистентностью к антибиотикам, что затруднит лечение ИМП в будущем [13, 17]. Учитывая вышеизложенное, в качестве профилактических стратегий необходимо обсуждать устранение возможных факторов риска, использовать поведенческие модификации, а также различные варианты неантимикробной профилактики (фитотерапевтические средства, лиофилизированный лизат *E. coli*, инстилляции в полость мочевого пузыря стерильных вязкоэластичных протекторов, содержащих гиалуроновую кислоту) [16, 18]. Перспективным направлением профилактики ИМП является так называемая антиадгезивная стратегия, реализуемая путем использования химических соединений, предотвращающих адгезию бактерий к уротелию [19].

Антиадгезивная стратегия профилактики ИМП

Барьерная функция уротелия, а также его высокая эластичность поддерживаются благодаря плотным соединениям и уникальным апикальным мембранам поверхностных зонтичных клеток, которые покрыты своеобразными мембранными структурами – уротелиальными бляшками, организованными из белков-уроплакинов [20]. В дополнение к уроплакинам протеогликаны и связанные с мембраной или секретируемые гликозамино-

гликаны образуют слой слизи, который защищает уротелий от патогенов или вредных химических веществ в моче [21]. Полисахаридные группы всех этих макромолекул, расположенных на клеточных поверхностях, являются главными регуляторами межклеточных взаимодействий [22]. Один из ключевых патогенетических механизмов ИМП заключается в способности уропатогенной *E. coli* присоединяться к уроплакинам. Адгезия активирует сигнальные каскады, вызывающие перестройку актина, что в конечном итоге приводит к интернализации бактерий в зонтичные клетки эпителия [23].

Большинство уропатогенных штаммов *E. coli* экспрессируют многочисленные фимбрии (адгезины), которые рассеяны по поверхности бактериальной клетки. Приоритетное значение имеют две группы фимбрий: так называемые фимбрии типа 1, связывающиеся с маннозными группами уроплакина 1А на поверхности уротелия, и Р-фимбрии, связывающиеся на поверхности уротелия с α -D-Gal(1,4)- β -D-Gal, дисахаридом галактозы. Фимбрии типа 1 опосредуют начальные фазы мочевого инфекции, в то время как Р-фимбрии в большей степени участвуют в процессе внутриклеточной инвазии, а также обеспечивают иной, независимый от маннозы механизм адгезии [5]. Очевидно, что присутствие в моче веществ, конкурентно ингибирующих адгезию микробной клетки к уротелию, позволит снизить риски очередного эпизода ИМП.

Одним из вариантов реализации антиадгезивной стратегии профилактики ИМП стало применение клюквы. Установлено, что клюква богата полифенолами, особенно проантоцианидинами, антоцианами и флавонолами, а также фенольными кислотами и бензоатами [24]. В качестве защитного механизма обсуждается способность полифенолов клюквы препятствовать бактериальной адгезии к уротелию [25]. В последние десятилетия антиадгезивный эффект связывали с присутствием в клюкве в первую очередь проантоцианидинов типа А. Однако это открытие было опровергнуто получением доказательств ограниченного всасывания проантоцианидинов и их интенсивного метаболизма кишечной микробиотой с образованием биоактивных фенольных метаболитов [26]. Уровень проантоцианидинов в моче после приема клюквы оказался низким [27]. В то же время исходные фенольные компоненты клюквы и фенольные катаболиты кишечного микробного происхождения (например, фенолы, валеролактон и фенольные кислоты) обладают антиадгезивным потенциалом. Способностью ингибировать адгезию *E. coli* к уротелию, реализуемой с помощью Р-фимбрий, обладают такие метаболиты, как катехол, ванилиновая кислота, фенилуксусная кислота [28]. Аналогичный антиадгезивный эффект присущ как полученным из клюквы, так и обнаруженным в моче после употребления клюквы и/или продуктов из клюквы гиппуровой, 3,4-дигидроксифенилуксусной и дигидрокофеиновой кислотам [25].

Р. Di Martino и соавт. в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании из-

учали эффективность употребления клюквенного сока по сравнению с плацебо в отношении наличия *in vitro* бактериальной антиадгезивной активности в моче здоровых добровольцев. Шесть уропатогенных штаммов *E. coli* (все шесть экспрессировали пили типа 1; у трех был детектирован ген Р-фимбрий *papC*), выделенные от пациентов с симптоматической ИМП, были выращены в образцах мочи и протестированы на их способность прикрепляться к клеточной линии мочевого пузыря Т24 *in vitro*. Имело место дозозависимое снижение бактериальной адгезии, связанное с потреблением клюквы. Ингибирование адгезии наблюдалось независимо от наличия генов, кодирующих Р-фимбрии, и фенотипов устойчивости к антибиотикам [29].

Н. Liu и соавт. представили результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого пилотного исследования, в котором здоровые испытуемые использовали жевательную резинку с клюквой (одну – утром, вторую – вечером) или плацебо. Жевательная резинка с клюквой содержала экстракт плодов клюквы, концентрат яблочного сока, яблочное пюре и пектин. Жевательная резинка-плацебо была изготовлена из концентрата яблочного сока, яблочного пюре и пектина. Антиадгезионную активность в отношении Р-фимбрий *E. coli* тестировали путем оценки способности образцов мочи испытуемых подавлять агрегацию устойчивых к маннозе эритроцитов человека с клиническим изолятом *E. coli*. Активность в отношении фимбрий 1-го типа *E. coli* изучали путем флуоресценции меченых *E. coli*, внесенных в клеточную линию Т24. Антиадгезивная активность мочи в отношении Р-фимбрий после употребления жевательной резинки с клюквой была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо и сохранялась в течение суток. Антиадгезивный эффект *ex vivo* в отношении фимбрий 1-го типа также был достоверно сильнее ($p < 0,05$), но возникал спустя 3 ч после употребления жевательной резинки и сохранялся лишь на протяжении 6 ч [28].

Несколько метаанализов продемонстрировали, что потребление продуктов, содержащих клюкву, может снизить частоту ИМП [30–32]. Так, Z. Fu и соавт. выполнен метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у женщин с риском ИМП (1498 участниц). В пяти исследованиях использовали клюквенный сок, в одном исследовании – сок и таблетки из концентрата клюквенного сока, в последнем исследовании – капсулы с экстрактом плодов клюквы в виде порошка. Результаты продемонстрировали, что употребление клюквы снижает риск ИМП на 26% [30].

Обсуждая эффективность клюквы в профилактике ИМП, важно помнить о том, что сегодня в качестве средств неантимикробной профилактики применяются два совершенно разных биологических вида клюквы. Первый – *Vaccinium macrocarpon* (крупноплодная клюква), выращиваемая на Северо-Американском континенте и коммерческих хозяйствах Европы. Второй – *Vaccinium oxycoccus* (мелкоплодная клюква), произрас-

тающая в дикой природе в Европе и европейской части России [33].

Полифенолы черники в профилактике ИМП

Почему с целью профилактики ИМП изначально среди множества представителей рода *Vaccinium* семейства вересковых была выбрана именно клюква? Очевидно, это связано с популярностью в прошлом так называемой теории подкисления мочи. Кислый вкус клюквы обусловлен высоким содержанием хинной кислоты, в результате потребления которой в моче создаются высокие концентрации гиппуровой кислоты [34]. Снижение pH мочи создает неблагоприятную среду для уропатогенных бактерий. Однако эта теория не выдержала критики [35], поскольку позднее выяснилось, что при приеме обычных количеств продуктов из клюквы наблюдалось лишь кратковременное снижение pH мочи [36]. Несостоятельность теории подкисления мочи должна усилить практический интерес к другим представителям рода *Vaccinium*, например чернике. Черника миртолистная (*Vaccinium myrtillus*) – низкорослый кустарник, произрастающий в центральной и северной частях Европы. Кустарник также можно найти в некоторых регионах Азии и Северной Америки, где он носит название «голубика» – черника щитковая (*Vaccinium corymbosum* L.) [37]. Черника широко используется в пищевой промышленности для производства сиропов, соков, джемов, наполнителей, пищевых красителей, в фармацевтической промышленности – в виде биологически активных добавок [38].

Более четверти века назад I. Ofek и соавт., оценив антимикробный эффект семи соков (черничного, клюквенного, грейпфрутового, гуавового, мангового, апельсинового и ананасового), пришли к заключению, что все протестированные соки подавляли активность фимбрий 1-го типа уропатогенной *E. coli*. Однако антиадгезивная активность всех соков была связана с содержанием фруктозы и, за исключением клюквенного и черничного соков, исчезала после диализа [39]. К этому времени уже было известно о способности фруктозы блокировать бактериальные адгезины, хотя фруктоза обладала в десять раз меньшей активностью, чем D-манноза [40]. По мнению авторов, результаты позволяют предположить, что как клюквенный, так и черничный соки содержат высокомолекулярный компонент, который избирательно ингибирует маннозрезистентные адгезины уропатогенной *E. coli*. Иными словами, заявленный положительный эффект клюквенного и черничного соков в профилактике рецидивирующих ИМП может быть обусловлен присутствием в соке как чувствительных, так и устойчивых к маннозе антиадгезивных агентов [39].

Подобно клюкве, черника богата антоцианами, но их эффективность в качестве средства профилактики или лечения ИМП в настоящее время изучена недостаточно [41]. Черника (*Vaccinium myrtillus* L.) представляет собой богатейший природный источник антоцианов (300–700 мг/100 г свежих плодов), но содержание мо-

жет варьировать в зависимости от степени спелости, почвенно-климатических условий и сорта [37]. A. Cerezo и соавт. указывают, что черника щитковая (*Vaccinium corymbosum* L.) характеризуется значительно более высокой концентрацией (32–407 мг/100 г сырой массы) и разнообразием антоцианов по сравнению с клубникой, виноградом и малиной (27–48 мг/100 г сырой массы) [42]. В клюкве концентрация антоцианов значительно варьирует. Так, в дикорастущей клюкве концентрация антоцианов составляет 13 мг/100 г сырой массы, тогда как, например, в сорте клюквы Franklin – 227 мг/100 г сырой массы [43].

B. Ștefănescu и соавт. проведено исследование антимикробной активности экстракта, полученного из листьев дикой черники, произрастающей в различных районах северо-запада Румынии, по отношению к шести бактериальным штаммам: *Staphylococcus aureus* (ATCC 49444), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Rhodococcus equi* (ATCC 6939), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (DSMZ 2026), *E. coli* (ATCC 25922). Все протестированные микроорганизмы были получены из лаборатории пищевой биотехнологии. Исследуемый экстракт обладал антибактериальной активностью в отношении всех бактериальных штаммов. Наилучшая антибактериальная активность экстракта была зарегистрирована в отношении *S. aureus* – минимальная ингибирующая концентрация 0,06 мг/мл и минимальная бактерицидная концентрация 0,12 мг/мл, для *E. coli* – минимальная ингибирующая концентрация 0,24 мг/мл и минимальная бактерицидная концентрация 0,48 мг/мл [44].

Антимикробное действие экстрактов четырех сортов черники (*Vaccinium corymbosum* L.) было изучено в отношении *Listeria monocytogenes* и *Salmonella enteritidis*. Все четыре экстракта проявляли дозозависимый ингибирующий эффект в отношении обеих бактерий. По мнению авторов, противомикробный эффект был связан с присутствием таких фенольных соединений, как хлорогеновая кислота, кверцетин, эллаговая кислота и кверцетин-3-галактозид [45].

S. Silva и соавт. оценили влияние экстракта черники на рост, адгезию и образование биопленки нескольких эталонных штаммов и полирезистентных изолятов *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* и *S. aureus*. Экстракт черники подавлял рост лишь *S. aureus* и *E. coli*, однако ингибирование образования биопленки и бактериальной адгезии определялось при тестировании всех вышеперечисленных микроорганизмов [46].

Очевидно, что для клинической урологии в большей степени представляет интерес оценка антибактериальной активности антоцианов черники против штаммов бактерий, связанных с ИМП, а не только против патогенов пищевого происхождения. Лишь несколько исследований *in vitro* были посвящены изучению влияния экстрактов черники на уропатогенные штаммы, выделенные из мочи пациентов с ИМП.

В исследовании M. Marhova, E. Kaunagova изучалось влияние водного экстракта черники на некоторые ви-

рулентные свойства уропатогенных штаммов *E. coli* и *P. mirabilis*, выделенных из мочи пациентов с рецидивирующей ИМП. Культивирование штаммов в присутствии экстракта черники приводило к снижению подвижности уропатогенов, что, по мнению авторов, вероятно является результатом образования комплекса между флагеллином бактериальной клетки и фитохимическими веществами экстракта [47].

В другом исследовании А. Segezo и соавт. тестировали *in vitro* антимикробную активность экстрактов ягод, полученных из четырех сортов черники: Snowchaser, Star, Stella Blue и Cristina. Штаммы 6 уропатогенных бактерий были выделены из мочи пациентов с ИМП: *E. coli*, *Providencia stuartii*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *Micrococcus spp.* Экстракты ингибировали все протестированные штаммы, минимальная ингибирующая концентрация варьировала от 0,4 мг/мл (для экстракта Stella Blue против *P. aeruginosa*) до 9,5 мг/мл (для всех экстрактов против *K. pneumoniae*) [42].

Антибактериальной активностью обладают не только экстракты из ягод черники. D. Vučić и соавт. изучены *in vitro* антимикробные эффекты водного, этанолового и этилацетатного экстрактов из плодов и листьев *Vaccinium myrtillus L.* в отношении 30 штаммов как грамположительных, так и грамотрицательных патогенных бактерий. Экстракты из *Vaccinium myrtillus L.* подавляли патогены, выделенные из образцов мочи, включая штаммы *E. coli*, *E. faecalis* и *Proteus vulgaris*. Значения минимальной ингибирующей концентрации находились в диапазоне от 5 до 40 мг/мл [48].

Очевидно, что выраженность антимикробного действия экстрактов из листьев и ягод черники зависит не только от количественного содержания антоцианов, но и от их качественного состава. Так, B. Schmidt и соавт. разделяли экстракты *Vaccinium angustifolium Ait.* на фракции, богатые проантоцианидинами, с помощью жидкостной вакуумной и открытой колоночной хроматографии. Оказалось, что антиадгезивная активность коррелировала с содержанием проантоцианидинов в разных фракциях и биологической активностью как в антипролиферативном, так и в антиадгезионном тестах. Две фракции, содержащие проантоцианидины в форме олигомеров, катехиновые единицы которых связаны через атомы углерода в 4 и 8-м положениях, ингибировали адгезию уропатогенной *E. coli* [49]. P. Pertuzatti и соавт. проанализировали антоциановый спектр десяти сортов черники и оценили их антимикробную активность *in vitro* в отношении *E. coli* ATCC 11775. Было установлено, что все сорта черники проявляли антимикробную активность и имели схожий состав антоцианов: дельфинидин, цианидин, петунидин, пеонидин и мальвидин [50].

Наряду с антиадгезивной активностью экстрактам из ягод семейства *Vaccinium* присуща способность микробного ингибирования, и черника не является исключением.

Механизм микробного ингибирования подразумевает два вида воздействия на микробную клетку: прямое

и опосредованное [51]. Первое есть не что иное, как воздействие фитохимических веществ на клеточную мембрану бактерий, что приводит к инактивации важнейших ферментов. Второе подразумевает ряд фитохимических реакций, оказывающих влияние на геном либо ограничивающих доступность питательных веществ.

О прямом воздействии фитохимических веществ, содержащихся в чернике, свидетельствуют результаты ряда исследований [52, 53]. Так, в исследовании A. Lacombe и соавт. было продемонстрировано, что полифенолы, обнаруженные в дикорастущей чернике, инактивируют *E. coli* O157:H7, повреждая ее клеточную мембрану [52]. В работе X. Sun и соавт. изучены ингибирующие возможности антоцианов дикой черники в отношении *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *S. enteritidis* и *Vibrio parahaemolyticus*. Через 2 ч после обработки были обнаружены признаки повреждения клеточной мембраны бактерий: высвобождение белка и нуклеиновых кислот, снижение активности ряда микробных ферментов [53]. Об утечке клеточного содержимого из микробной клетки после обработки фракциями фенолов, антоцианов и проантоцианидинов, полученных из экстракта черники, сообщается и в других исследованиях [54, 55]. Кроме того, антоцианы черники могут снижать уровень аденозинтрифосфатазы в микробной клетке, увеличивая отток аденозинтрифосфата из цитоплазмы, что оказывает негативное влияние на энергетический метаболизм [42].

Способность микроорганизмов противостоять изменяющимся условиям окружающей среды определяется транскрипцией генов, на которую, судя по всему, могут оказывать влияние фитохимические вещества, содержащиеся в ягодах растений рода *Vaccinium* [56].

Так, после обработки экстрактом черники различных штаммов *V. parahaemolyticus* экспрессия гена *ef-Tu*, кодирующего фактор элонгации EF (необходим для синтеза белка в рибосомах), была снижена в 1,1–3,3 раза [57]. Применение фенольных экстрактов черники приводило к восстановлению чувствительности к метициллину метициллин-резистентного *S. aureus* путем подавления экспрессии устойчивости к метициллину (*mecA*) и эффлюксной помпы (*norA*, *norB*, *norC*, *mdeA*, *sdgM* и *sepA*) [58].

Заключение

На основании анализа современной литературы можно констатировать, что применение полифенолов, содержащихся в экстрактах растений – представителей рода *Vaccinium*, является перспективным направлением так называемой биомеханической профилактики ИМП, целью которой является создание препятствия для адгезии уропатогенной флоры к уротелию. Существующие метаанализы рандомизированных контролируемых исследований демонстрируют, что клюква и продукты, содержащие клюкву, могут снижать вероятность рецидивов ИМП. Учитывая, что в биологической систематике биологические виды клюквы и черники принадлежат к одному роду, а результаты иссле-

дований демонстрируют схожие по качественным и количественным характеристикам спектры полифенолов в составе этих растений, необходимо изучение возможности применения плодов и листьев черники в антиадгезивной профилактике ИМП. Полученные научные данные указывают на возможность полифенолов черники оказывать антмикробный и антиадгезивный эффект в отношении большинства традиционных уропатогенов.

На сегодняшний день существует необходимость проведения клинических исследований, доказывающих целесообразность применения полифенолов черники в профилактике ИМП, аналогичных выполненным исследованиям, касающихся клюквы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Najar MS, Saldanha CL, Banday KA. Approach to urinary tract infections. *Indian J Nephrol* 2009;19(4):129-39. DOI: 10.4103/0971-4065-59333
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023.
- Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии*. 2018;6(2):30-7. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37
- Rafalsky V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of uncomplicated outpatient urinary tract infections in the Russian Federation. *Urology Herald*. 2018;6(2):30-7. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37 (in Russian).
- Haylen BT, Lee J, Husselbee S et al. Recurrent urinary tract infections in women with symptoms of pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(7):837-42. DOI: 10.1007/s00192-009-0856-3
- Nicolosi D, Tempera G, Genovese C, Furneri PM. Anti-adhesion activity of A2-type proanthocyanidins (a cranberry major component) on uropathogenic *E. coli* and *P. mirabilis* strains. *Antibiotics (Basel)* 2014;3(2):143-54. DOI: 10.3390/antibiotics3020143
- Beerepoot M, Geerlings S. Non-antibiotic prophylaxis for urinary tract infections. *Pathogens*. 2016;5(2):36. DOI: 10.3390/pathogens5020036
- Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of in vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1981;304(18):1062-6. DOI: 10.1056/NEJM198104303041802
- Scholes D, Hawn TR, Roberts PL et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol* 2010;184(2):564-9. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.139
- Перепапова Т.С., Волкова Е.М. К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(3):100-5.
- Перепапова Т.С., Волкова Е.М. Apropos of pathogenesis of recurrent lower urinary tract infections. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology*. 2015;(3):100-5 (in Russian).
- Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001;69(7):4572-9. DOI: 10.1128/IAI.69.7.4572-4579.2001
- Justice SS, Hung C, Theriot JA et al. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(5):1333-8. DOI: 10.1073/pnas.0308125100
- Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4(12):e329. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040329
- Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(2):265.e1-265.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.048
- Betschart C, Albrich WC, Brandner S et al. Guideline of the Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (SSGO) on acute and recurrent urinary tract infections in women, including pregnancy. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20236. DOI: 10.4414/sm.w.2020.20236
- Kranz J, Schmidt S, Lebert C et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients: Part 1. *Urol Int* 2018;100(3):263-70. DOI: 10.1159/000486138
- Цистит у женщин. Клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/14_2
- Cystitis in women. Clinical recommendations. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/14_2 (in Russian).
- De Nunzio C, Bartoletti R, Tubaro A et al. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Uncomplicated Cystitis: State of the Art and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)* 2021;10(4):373. DOI: 10.3390/antibiotics10040373
- Перепапова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Федеральные клинические рекомендации*. 2020.
- Перепапова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical guidelines*. 2020 (in Russian).
- Белый Л.Е. Перспективы применения D-маннозы в профилактике и лечении инфекции мочевых путей у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2023;(5):21-8. DOI: 10.18565/aig.2022.295
- Belyi L.E. Prospects for using D-mannose in the prevention and treatment of urinary tract infection in women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2023;(5):21-8. DOI: 10.18565/aig.2022.295 (in Russian).
- Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н. и др. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря – ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(2):16-21. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21
- Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasyanova A.N. et al. Protective factors of the urinary bladder mucous membrane – the key to new approaches of urinary tract infection therapy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):16–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21 (in Russian).
- Lilly JD, Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;171(6):493-6.
- Schnaar RL. Glycobiology simplified: diverse roles of glycan recognition in inflammation. *J Leukoc Biol* 2016;99(6):825-38. DOI: 10.1189/jlb.3RI0116-021R
- Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections – a narrative review. *Nutr J* 2022;21(1):18. DOI: 10.1186/s12937-022-00769-x
- Pappas E, Schaich KM. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49(9):741-81. DOI: 10.1080/1040839080214537
- González de Llano D, Liu H et al. Some New Findings Regarding the antiadhesive activity of cranberry phenolic compounds and their microbial-derived metabolites against uropathogenic bacteria. *J Agric Food Chem* 2019;67(8):2166-74. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b05625
- Feliciano RP, Boeres A, Massaccesi L et al. Identification and quantification of novel cranberry-derived plasma and urinary (poly)phenols. *Arch Biochem Biophys* 2016;599:31-41. DOI: 10.1016/j.abb.2016.01.014
- Peron G, Pellizzaro A, Brun P et al. Antiadhesive Activity and Metabolomics Analysis of Rat Urine after Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) Administration. *J Agric Food Chem* 2017;65(28):5657-67. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b01856

28. Liu H, Howell AB, Zhang DJ, Khoo C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess bacterial anti-adhesive activity in human urine following consumption of a cranberry supplement. *Food Funct* 2019;10(12):7645-52. DOI: 10.1039/c9fo01198f
29. Di Martino P, Agniel R, David K et al. Reduction of Escherichia coli adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol* 2006;24(1):21-7. DOI: 10.1007/s00345-005-0045-z
30. 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
31. Tambunan MP, Rahardjo HE. Cranberries for women with recurrent urinary tract infection: A meta-analysis. *Med J Indonesia* 2019;(28):268. DOI: 0.13181/mji.v28i3.3299
32. Xia JY, Yang C, Xu DF et al. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One* 2021;16(9):e0256992. DOI: 10.1371/journal.pone.0256992
33. Nemzer BV, Al-Taher F, Yashin A et al. Cranberry: Chemical Composition, Antioxidant Activity and Impact on Human Health: Overview. *Molecules* 2022;27(5):1503. DOI: 10.3390/molecules27051503
34. Fellers CR. Nutritive Value of Cranberries. *Am J Public Health Nations Health* 1933;23(1):13-8. DOI: 10.2105/ajph.23.1.13
35. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub4
36. McLeod DC, Nahata MC. Methenamine therapy and urine acidification with ascorbic acid and cranberry juice. *Am J Hosp Pharm* 1978;35(6):654.
37. Martău GA, Bernadette-Emőke T, Odocheanu R et al. Vaccinium Species (Ericaceae): Phytochemistry and Biological Properties of Medicinal Plants. *Molecules* 2023;28(4):1533. DOI: 10.3390/molecules28041533
38. Дубкова Н.З., Тухбиева Э.Х. Технология получения порошка из ягод черники. *Техника и технология пищевых производств*. 2010;2(17):65-8. Dubkova N.Z., Tuhbieva E.H. Technology of the blueberry powder production. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2010;2(17):65-8 (in Russian).
39. Ofek I, Goldhar J, Sharon N. Anti-Escherichia coli adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *Adv Exp Med Biol* 1996;408:179-83. DOI: 10.1007/978-1-4613-0415-9_20
40. Old DC. Inhibition of the interaction between fimbrial haemagglutinins and erythrocytes by D-mannose and other carbohydrates. *J Gen Microbiol* 1972;71(1):149-57. DOI: 10.1099/00221287-71-1-149
41. Jepson RG, Craig JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(6):738-45. DOI: 10.1002/mnfr.200600275
42. Cerezo AB, Cătunescu GM, González MM et al. Anthocyanins in blueberries grown in hot climate exert strong antioxidant activity and may be effective against urinary tract bacteria. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(6):478. DOI: 10.3390/antiox9060478
43. Debnath SC, An D. Antioxidant properties and structured biodiversity in a diverse set of wild cranberry clones. *Heliyon* 2019;5(4): e01493. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01493
44. Ștefănescu BE, Călinoiu LF, Ranga F et al. Chemical Composition and Biological Activities of the Nord-West Romanian Wild Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Leaves. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(6):495. DOI: 10.3390/antiox9060495
45. Shen X, Sun X, Xie Q et al. Antimicrobial effect of blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) extracts against the growth of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enteritidis*. *Food Control* 2014; 35(1):159-65. DOI: 10.1016/j.foodcont.2013.06.040
46. Silva S, Costa EM, Mendes M et al. Antimicrobial, antiadhesive and antibiofilm activity of an ethanolic, anthocyanin-rich blueberry extract purified by solid phase extraction. *J Appl Microbiol* 2016;121(3):693-703. DOI: 10.1111/jam.13215
47. Marhova M, Kaynarova E. Effect of blueberry extract on pathogenic strains *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. Proceedings of the Balkan Scientific Conference of Biology in Plovdiv (Bulgaria) from 19th till 21st of May 2005 (Eds B. Gruev, M. Nikolova and A. Donev), 2005; p. 21-7.
48. Vučić DM, Petkovi MR, Rodi-Grabovac BB et al. Antibacterial and antioxidant activities of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) *in vitro*. *African Journal of Microbiology Research* 2013;(7):5130-6. DOI: 10.5897/AJMR2013.2524
49. Schmidt BM, Howell AB, McEniry B et al. Effective separation of potent antiproliferation and antiadhesion components from wild blueberry (*Vaccinium angustifolium* Ait.) fruits. *J Agric Food Chem* 2004;52(21):6433-42. DOI: 10.1021/jf049238n
50. Pertuzatti PB, Barcia MT, Rebello LPG et al. Antimicrobial activity and differentiation of anthocyanin profiles of rabbiteye and highbush blueberries using HPLC-DAD-ESI-MSn and multivariate analysis. *Journal of Functional Foods*. 2016;26:506-16. DOI: 10.1016/j.jff.2016.07.026
51. Gyawali R, Ibrahim SA. Impact of plant derivatives on the growth of foodborne pathogens and the functionality of probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012;95(1):29-45. DOI: 10.1007/s00253-012-4117-x
52. Lacombe A, Tadepalli S, Hwang CA, Wu VC. Phytochemicals in low-bush wild blueberry inactivate *Escherichia coli* O157:H7 by damaging its cell membrane. *Foodborne Pathog Dis* 2013;10(11):944-50. DOI: 10.1089/fpd.2013.1504
53. Sun XH, Zhou TT, Wei CH et al. Antibacterial effect and mechanism of anthocyanin rich Chinese wild blueberry extract on various foodborne pathogens. *Food Control* 2018;94:155-61. DOI: 10.1016/j.foodcont.2018.07.012
54. Salaheen S, Jaiswal E, Joo J et al. Bioactive extracts from berry byproducts on the pathogenicity of *Salmonella typhimurium*. *Int J Food Microbiol* 2016;237:128-35. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.08.027
55. Zhou TT, Wei CH, Lan WQ et al. The effect of Chinese wild blueberry fractions on the growth and membrane integrity of various foodborne pathogens. *J Food Sci* 2020;85(5):1513-22. DOI: 10.1111/1750-3841.15077
56. Wu VC, Qiu X, de los Reyes BG et al. Application of cranberry concentrate (*Vaccinium macrocarpon*) to control *Escherichia coli* O157:H7 in ground beef and its antimicrobial mechanism related to the downregulated *slp*, *hdeA* and *cfa*. *Food Microbiol* 2009;26(1):32-8. DOI: 10.1016/j.fm.2008.07.014
57. Sun XH, Hao LR, Xie QC et al. (2020). Antimicrobial effects and membrane damage mechanism of blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) extract against *Vibrio parahaemolyticus*. *Food Control* 2020;(111): 107020. DOI: 10.1016/j.foodcont.2019.107020
58. Salaheen S, Peng M, Joo J et al. Eradication and Sensitization of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* to Methicillin with Bioactive Extracts of Berry Pomace. *Front Microbiol* 2017;8:253. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00253

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Маливин Антон Иванович – канд. мед. наук, врач-уролог, ГУЗ ГП №4. E-mail: a_maliavin@mail.ru; ORCID: 0009-0009-8886-3217

Бельй Лев Евгеньевич – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии, ФГБОУ ВО УлГУ. E-mail: lbely@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0908-1321

Поступила в редакцию: 08.04.2024

Поступила после рецензирования: 19.04.2024

Принята к публикации: 25.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anton I. Maliavin – Cand. Sci. (Med.), urologist, City Policlinic No 4. E-mail: a_maliavin@mail.ru; ORCID: 0009-0009-8886-3217

Lev E. Belyi – Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. E-mail: lbely@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0908-1321

Received: 08.04.2024

Revised: 19.04.2024

Accepted: 25.04.2024