

УДК 616-092+616.61+617-089.844+577.12+615.373.3+616.36

© В.А. Белоглазов, А.В. Климчук, 2014.

## ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА АРТИШОКА И ЛАКТУЛОЗЫ НА АНТИЭНДОТОКСИНОВЫЙ ИММУНИТЕТ И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

**В.А. Белоглазов, А.В. Климчук***Кафедра внутренней медицины №2 (зав.кафедрой – проф. В.А. Белоглазов), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.*

### EFFECT OF ARTICHOKE LEAF EXTRACT AND LACTULOSE ON ENDOTOXIN IMMUNITY AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON HEMODIALYSIS

V.A. Biloglazov, A.V. Klimchuk

#### SUMMARY

Endotoxemia in patients with chronic kidney disease on hemodialysis is associated with systemic inflammation and increased mortality. Source endotoxin in these patients is their intestines too. The aim of our study was to investigate the influence of drugs lactulose and dry extract of artichoke leaves (*cynarascolumus*) on humoral and cellular antiendotoxin immunity and C-reactive protein levels in these patients. 32 patients were examined, which are divided into three groups: 1 - control group (n = 12), 2 - group treated with 5 ml of lactulose morning fasting for 3 months (n = 10), 3 - group treated with 0.2 g of dry extract of artichoke leaves 3 times a day for 3 months (n = 10). In patients treated with lactulose, no significant changes humoral antiendotoxin immunity and cellular C-reactive protein. No differences of these indicators and the control group of patients. In the group of patients treated with dry artichoke extract, we observed a significant reduction in antiendotoxin IgG from  $0,839 \pm 0,119$  to  $0,672 \pm 0,091$ , a decrease of CD14 on monocytes  $37,53 \pm 0,27$  to  $37,14 \pm 0,27$  and reduced C-reactive protein from 21.75 (12,6-36,8) to 14,275 (5,84-19,02). Additionally, there is a significant decrease in C-reactive protein compared to the control group at the end of treatment courses.

### ВПЛИВ СУХОГО ЕКСТРАКТУ АРТИШОКУ І ЛАКТУЛОЗИ НА АНТИЕНДОТОКСИНОВИЙ ІМУНІТЕТ І СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК НА ГЕМОДІАЛІЗІ

В.О. Білоглазов, А.В. Клімчук

#### РЕЗЮМЕ

Ендотоксемія у хворих з хронічною хворобою нирок на гемодіалізі асоціюється з системним запаленням і підвищенням смертності. Одним з джерел ендотоксину у цих хворих є кишечник. Метою нашого дослідження було вивчення впливу препаратів лактулози і сухого екстракту листя артишоку польового (*cynarascolumus*) на показники гуморального і клітинного антиендоксинових імунітету і рівень С-реактивного білка у цієї категорії пацієнтів. Було обстежено 32 пацієнта, які розділені на три групи: 1 - контрольна група (n = 12), 2 - група, отримувала 5 мл лактулози вранці натщесерце протягом 3 місяців (n = 10), 3 - група, для отримання 0,2 г сухого екстракту листя артишоку 3 рази на день протягом 3 місяців (n = 10). У групі пацієнтів, що приймали лактулозу, не відбулося достовірних змін гуморального, клітинного антиендоксинового імунітету та рівня С-реактивного білка. Немає відмінностей цих показників і з контрольною групою хворих. У групі пацієнтів, які отримували сухий екстракт артишоку, ми спостерігали достовірне зниження антиендоксинового IgG від  $0,839 \pm 0,119$  до  $0,672 \pm 0,091$ , зниження CD14 на моноцитах від  $37,53 \pm 0,27$  до  $37,14 \pm 0,27$  і зниження С-реактивного білка від 21,75 (12,6-36,8) до 14,275 (5,84-19,02). Крім цього, у цих хворих присутній достовірне зниження рівня С-реактивного білка в порівнянні з контрольною групою по закінченню тримісячного курсу прийому сухого екстракту листя артишоку польового.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, хроническое воспаление, эндотоксин, антиэндотоксиновый иммунитет, С-реактивный белок, сухой экстракт артишока, лактулоза.

Общепризнано, что пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) подвергаются значительной эндотоксинемии. Циркуляторная эндотоксинемия увеличивается с ростом стадии ХБП и её резкий рост наблюдается с началом гемодиализа (ГД). Индуцированный ГД системный циркуляторный стресс и рецидивирующая мукозальная и мезентериальная

ишемия могут вести к увеличению транслокации эндотоксина (ЭТ) из кишечника. Известно, что эндотоксинемия у больных ХБП на ГД ассоциируется с системным воспалением, нарушением питания и снижением выживания этих пациентов [17]. Однако, антиэндотоксиновые антитела могут блокировать негативное влияние ЭТ, если иммунный ответ

адекватен ЭТ нагрузке, а дефицит этих антител (равно как и иных факторов антиэндотоксиновой защиты) может быть причиной развития эндотоксиновой агрессии и при относительно невысоких концентрациях ЭТ в общем кровотоке [10]. Исследования продемонстрировали корреляцию между наличием антител к ЭТ и выживаемостью пациентов с грамнегативным сепсисом [21]. Проводимое нами ранее исследование динамики концентрации антиэндотоксиновых антител за четыре года пребывания на ГД больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности продемонстрировало, что зарегистрированный у большинства этих пациентов повышенный уровень антиэндотоксинового IgG явился благоприятным прогностическим признаком для четырехлетней выживаемости. В то время как у пациентов накануне летального исхода наблюдался не отличающийся от показателей нормы уровень антиэндотоксинового IgG и значительно повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), превышающий показатели и нормы, у больных со 100% выживаемостью в течение этого периода наблюдения [2].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния препаратов лактулозы и сухого экстракта артишока на показатели гуморального и клеточного антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) и маркеры системного воспаления у пациентов с ХБП на ГД.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях отделения интенсивной нефрологии и диализа КРУ «КТМО Университетская клиника» г. Симферополя нами изначально было выделено 36 больных с ХБП V стадии, пролонгированной ГД, и разделены методом простой рандомизации в соотношении 1:1:1 на три группы по 12 человек: 1 – контрольная группа, 2 – группа, для приема препарата лактулозы. 3 – группа, для получения сухого экстракта листьев артишока. С началом приема препаратов из 2 и 3 группы выбыло по 2 человека, которые отказались от их приема из-за побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота, метеоризм, диарея, однократная рвота. Таким образом, в исследовании приняли участие 32 больных с ХБП V стадии, пролонгированной ГД, средний возраст равнялся  $45,4 \pm 2$ . В группе обследованных было 17 женщин и 15 мужчин. Все пациенты получали сеансы программного гемодиализа 3 раза в неделю, длительность сеанса составляла 4-5 часов. Диализ проводился на аппаратах «искусственная почка» АК-95 (Швеция) и «TINA» (США) с использованием бикарбонатного буфера. Использовался диализатор GFS-16, мембрана – гемофан фирмы «Gambo» (Швеция). Кровь из вены брали непосредственно перед проведением процедуры ГД. Контрольную группу составили 38 практически здоровых людей, соответствующих больным ХБП по возрастному диапазону и половому распределению. Пациенты были разделены на три группы.

Первая группа больных с ХБП на ГД являлась контрольной и состояла из 12 пациентов. Вторую группу вошло 10 пациентов, получавших 5 мл лактулозы 1 раз в день утром натощак в течение 3 месяцев. Группа состояла из 6 женщин и 4 мужчин, средний возраст равнялся  $48 \pm 4,4$ . Третью группу вошло 10 пациентов, получавших сухой экстракт артишока (*synarascolumus*) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 месяцев. Группа состояла из 6 женщин и 4 мужчин, средний возраст равнялся  $44,9 \pm 3,5$ . У пациентов всех групп исследования проводилось в два этапа: 1 этап – до начала приема препаратов пациентами второй и третьей групп, 2 этап – через 3 месяца после начала приема препаратов пациентами второй и третьей групп.

Уровни сывороточных антиэндотоксиновых антител классов А, М и G (соответственно анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG) и концентрацию СРБ в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА) с использованием протоколов, разработанных в отделе клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» [3,6]. Уровни анти-ЭТ-IgM, анти-ЭТ-IgG и анти-ЭТ-IgA выражали в условных единицах оптической плотности конечного продукта ферментативной реакции после проведения тИФА (усл. ед. опт.плотн.), которую определяли с помощью иммуноферментного анализатора StatFax 2100 (AwarenessTech. Inc., USA) при длине волны 492 нм для разведения тестируемой сыворотки крови 1:50. Концентрацию СРБ выражали в мг/л.

Экспрессию эндотоксин-связывающих рецепторов (ЭТ-Р) разных типов на моноцитах и гранулоцитах периферической крови изучали методом проточной лазерной цитофлюорометрии с помощью проточного лазерного цитофлуориметра PASIII (Partec GmbH, Munster, Germany) и технологии двухцветного иммунофлуоресцентного анализа, которая была разработана нами ранее [4]. Для определения уровня экспрессии эндотоксин-связывающего рецептора CD14 использовали моноклональные антитела к CD14, конъюгированные с фикоэритрином PE (анти-CD14-PE IO Test T; Immunotech Coulter Co., France). Для выявления пула эндотоксин-связывающих рецепторов (ЭТ-Р), находящихся в функционально активном состоянии и способных непосредственно взаимодействовать с ЭТ, в качестве флуоресцентного зонда применяли конъюгат липополисахарида (эндотоксина) *Escherichiacoli* K235 с флуоресцеинизитиоцианатом (ЭТ-ФИТЦ) [5]. Для сбора и анализа результатов использовали программное обеспечение PartecFloMax V. 2.4d (Partec GmbH, Munster, Germany). Уровень экспрессии CD14 и ЭТ-Р на моноцитах и гранулоцитах выражали в условных единицах флуоресценции (усл. ед. флуор.).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионной программы «MedStat» (серийный № MS0011ДНПТОВ «Альфа», г. Донецк) для параметрических и непараметрических критериев.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные влияния препаратов лактулозы и сухого экстракта артишока на показатели гуморального и клеточного АЭИ и уровень СРБ у пациентов с ХБП на ГД представлены в таблице.

Как видно из приведенных нами результатов исследования у пациентов контрольной группы за 3 месяца наблюдения достоверно снизился уровень анти-ЭТ-IgA от 0,18(0,138-0,284) до 0,116(0,108-0,206) усл.ед.опт.плот, а уровень анти-ЭТ-IgM достоверно возрос от 0,191(0,11-0,239) до 0,232(0,177-0,278). Необходимо отметить, что эти изменения находятся в диапазоне нормы для этих показателей. Уровень анти-ЭТ-IgG за 3 месяца у больных контрольной группы достоверно не изменился, но его уровень на 1 и на 2 этапе исследования превышал показатели здоровых доноров. Не произошло в этой группе пациентов за указанный период изменений показателей клеточного АЭИ, но стоит отметить, что уровни CD14 и ЭТ-Р на моноцитах на 1 и 2 этапе исследования превышали показатели нормы, а CD14 и ЭТ-Р на гранулоцитах нет. Уровень СРБ за период исследования у больных контрольной группы достоверно вырос от 6,205(4,44-15,71) до 22,75(13,8-68,35) и превышал показатели здоровых доноров на всех этапах исследования.

В группе пациентов, в течение 3 месяцев принимавших 5 мл лактулозы в день, не произошло достоверных изменений гуморального, клеточного АЭИ и уровня СРБ. Нет различий этих показателей и с контрольной группой больных.

В группе пациентов, получавших сухой экстракт артишока, через 3 месяца после начала приема препарата мы наблюдали следующие изменения: достоверное снижение анти-ЭТ-IgG от 0,839±0,119 до 0,672±0,091, CD14 на моноцитах от 37,53±0,27 до 37,04±0,22 и СРБ от 21,75(12,6-36,8) до 14,275(5,84-19,02). Кроме этого, присутствует достоверное снижение уровня СРБ по сравнению с контрольной группой на 2 этапе исследования, не смотря на то, что на 1 этапе СРБ был достоверно выше, чем в этой группе.

При сравнении же показателей АЭИ пациентов второй и третьей групп с показателями здоровых доноров, следует отметить, что уровни анти-ЭТ-IgG, CD14 и ЭТ-Р на моноцитах, СРБ на 1 и 2 этапе исследования, также как в контрольной группе, достоверно превышали показатели здоровых доноров.

Как известно, уровень эндотоксинемии зависит не только от количества высвобождаемого эндотоксина (например, при повышенном разрушении кишечной микрофлоры), но и от нарушения кишеч-

ного барьера и недостаточности барьерной функции печени. Также к факторам риска развития системной эндотоксинемии относится замедление и застой портального кровотока, болезни печени и любые патологические процессы, сопровождающиеся шунтированием портального кровотока и угнетением функциональной активности системы фиксированных макрофагов печени (клеток Купфера). А кроме этого, к ним относятся и снижение скорости кровотока в мезентериальных венах [8,9,10], иммунодефицитные состояния, приводящие к снижению АЭИ и недостаточность ЭТ-выделяющих органов и в первую очередь почек [7].

Проведенные ранее исследования показали, что в условиях экспериментальной уремии происходит нарушение кишечного барьера и развивается бактериальная транслокация [12], а также наблюдается нарушение функции макрофагов печени [18]. Дуплеровские ультразвуковые исследования, проведенные у пациентов с ХБП на ГД, продемонстрировали наличие острых и выраженных изменений не только мезентеральной, но и печеночной циркуляции (увеличение диаметра и уменьшение скорости и объема кровотока), а также в других сосудистых бассейнах. Авторами было установлено, что эти изменения являются обратимыми [14].

Существуют данные, что дисфункция кишечного барьера у пациентов с ХБП на диализе играет определенную роль в развитии системного воспаления, являясь одним из источников ЭТ и других продуктов метаболизма, населяющих его бактерий [13,19]. Исходя из этого, кажется обоснованным, применение у данной категории пациентов пребиотиков, нормализующих флору кишечника и уменьшающих количество грамотрицательных бактерий, являющихся источником ЭТ, за счет стимуляции роста и жизнедеятельность бифидо- и лактобактерий. С этой целью вторая группа пациентов нашего исследования получала в течение 3 месяцев 5 мл пребиотиклактолозу ежедневно утром натощак. Как видно из полученных нами результатов у этих больных отсутствует какая-либо динамика показателей гуморального, клеточного АЭИ и уровня СРБ. Возможно, причина этого низкая, субтерапевтическая доза препарата. Но стоит заметить, что отсутствие отрицательной динамики, которая наблюдается у пациентов контрольной группы (снижение уровня анти-ЭТ-IgA и повышение уровня анти-ЭТ-IgM, хотя и остающиеся в пределах нормы, повышение уровня СРБ), дают основание полагать, что эти факты нуждаются в дальнейшем изучении, возможно с использованием пребиотиков в более высоких терапевтических дозах.

Обращает на себя внимание положительная динамика показателей гуморального, клеточного анти-эндотоксинового иммунитета и уровня СРБ пациентов, получавших сухой экстракт листьев артишока





полевого (*cynarascolymus*).

Как известно, наличие в листьях артишока полевого фенольного соединения - динарина, фенокислот, биофлавоноидов, аскорбиновой кислоты, витаминов В1 и В2 и инулина, обуславливает его желчегонное, мочегонное, гепатопротекторное действие. Препарат повышает способность гепатоцита вырабатывать коэнзимы, что улучшает обмен холестерина, липидов и метаболизм кетоновых тел. Кроме этого он способствует выведению мочевины и токсинов, нормализации обмена веществ [1].

Сухой экстракт листьев артишока полевого подтвердил свои гипополипидемические свойства [20] и содержание множества активных веществ с антиоксидантными свойствами. Благодаря наличию в его основе полифенольных соединений он *in vitro* продемонстрировал свои защитные свойства против свободных радикалов окислительного стресса, индуцированного медиаторами воспаления в культивируемых эндотелиальных клетках и моноцитах [22]. В научных экспериментах *in vivo* также было продемонстрировано наличие антиоксидантной активности экстракта листьев артишока полевого. Эксперимент на крысах, находящихся на высокохолестериновой диете, показал, что сухой экстракт листьев артишока снижает сыровоточный уровень липидов и индуцированный гиперхолестеринемией прооксидантный статус в сердечной и печеночной ткани [1-6]. Низкие концентрации артишока предотвращают химически индуцированные геномные повреждения клетках млекопитающих, что также связывают с содержанием в нем антиоксидантных соединений [15].

Наблюдаемое нами достоверное снижение у пациентов третьей группы анти-ЭТ-IgG, CD14 на моноцитах и СРБ, хотя они и остаются значительно выше нормы, мы связываем не только с антиоксидантными свойствами этого препарата, но и с его гепатопротекторным эффектом, улучшающим барьерную функцию печени для ЭТ. Кроме этого, наличие в сухом экстракте листьев артишока инулина, являющегося пребиотиком, может способствовать улучшению микрофлоры кишечника пациентов с ХБП на ГД и уменьшать количество ЭТ, поступающего из этого источника. Из выше сказанного следует, что этот препарат может, как улучшать печеночный барьер для ЭТ, так и уменьшать его количество, поступающее из кишечника, и в тоже время оказывать антиоксидантное воздействие.

Таким образом, дальнейшие поиски методов коррекции системного воспаления, вероятно, должны включать в себя средства снижающие воздействие ЭТ микрофлоры кишечника на организм пациентов с ХБП с ГД.

#### ВЫВОДЫ

1. Применение в течение 3 месяцев лактулозы у больных ХБП на ГД привело к стабилизации по-

казателей системного воспаления (по уровню СРБ) и АЭИ, в то время как в контрольной группе мы наблюдали повышение изначально повышенного уровня СРБ, снижение уровня анти-ЭТ-IgA и увеличение уровня анти-ЭТ-IgM, хотя и остающихся в пределах нормы. Изначально повышенные уровни анти-ЭТ-IgG, CD14 и ЭТ-Р на моноцитах у пациентов контрольной группы не изменились.

2. Применение в течение 3 месяцев препарата сухого экстракта листьев артишока полевого у больных ХБП на ГД ассоциировано со снижением системного воспаления (по уровню СРБ) и положительной динамикой АЭИ, проявляющейся в снижении анти-ЭТ-IgG и CD14 на моноцитах, что свидетельствует об уменьшении антигена (эндотоксиновой) нагрузки у этих пациентов.

3. Симультанная терапия, направленная на снижение эндотоксиновой агрессии у больных ХБП на ГД требует дальнейшего исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артiхол: iнструкцiя для клiнiчного застосування препарату / Затверджена 22.01.09 р. Наказ МОЗ України №31.

2. Белоглазов В.А. Динамика показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и уровень С-реактивного белка у больных хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе, при четырехлетнем наблюдении. / Белоглазов В.А., Климчук А.В., Гордиенко А.И. с соавторами. // Нефрология и диализ. – 2013 - №2 – с.140-143.

3. Гордiєнко А.І. Високочутливий iмуноферментний метод кiлькiсного визначення змiсту С-реактивного бiлка в кровi. / Гордiєнко А.І., Бiлоглазов В.О., Бакова А.А. // Інформаційний лист про нововведення в системi охорони здоров'я №139.- К., УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ, 2010.- 4 с.

4. Гордiєнко А.І. Метод визначення ендотоксин-зв'язуючих рецепторiв на моноцитах i гранулоцитах периферичної кровi. / Гордiєнко А.І., Бiлоглазов В.О., Хiмiч Н.В. // Інформаційний лист про нововведення в системi охорони здоров'я №122.- К., УКРМЕДПАТЕНТ ІНФОРМ, 2010.- 4 с.

5. Гордиенко А.И. Улучшенный метод получения флуоресцентного зонда для определения липополисахарид-связывающих рецепторов методом проточной лазерной цитофлуориметрии. / Гордиенко А.И. // Таврический медико-биологический вестник. - 2007. - 10, №4. - С. 156-160.

6. Гордiєнко А.І. Патент 70193 А. Спосiб визначення антигену до липополiсахаридiв грамнегативних бактерiй. / Гордiєнко А.І., Бiлоглазов В.О. // Заявл. 29.12. 2003; Опубл. 15.09. 2004. - Бюл. №9

7. Мешков М.В. Почки человека как важный эндотоксин-выделяющий орган. / Мешков М.В., Аниховская И.А., Савельев А.А. с соавт. // Бюлл. ВНЦ РАМН. – 2005. – № 1. – С. 26.

8. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIR – синдром и полиорганная недостаточность, как звенья одной цепи. / Яковлев М.Ю. // Бюлл. ВНИЦ РАМН. – 2005. – № 1. – С. 15-18.
9. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казан.мед. журн. – 1988. – № 5. – С. 127-128.
10. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека./ Яковлев М.Ю. // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. – № 4. – С. 98-109.
11. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных./ Яковлев М.Ю. // Успехи совр. биол. – 2003. – Т. 123. – № 1. – С. 31-40.
12. de Almeida Duarte J.B. Bacterial translocation in experimental uremia./ de Almeida Duarte J.B., de Aguilar-Nascimento J.E., Nascimento M., et al. // Urol Res. -2004 - №32(4) – p.266-270.
13. Eberhard Ritz. Intestinal-Renal Syndrome: Mirage or Reality? /Eberhard Ritz // Blood Purif. - 2011 - №1(1-3) – p.70-6.
14. Ergun T. Doppler ultrasound evaluation of morphological and hemodynamical changes of hepatic and mesenteric structures in end-stage renal disease patients on regular hemodialysis. / Ergun T, Lakadamyali H. // IntUrolNephrol. - 2010- № 42(1) – p.205-210.
15. Jacociunas L.V. Protective activity of *Cynarascolymus L.* leaf extract against chemically induced complex genomic alterations in CHO cells./ Jacociunas L.V., de Andrade H.H., Lehmann M., et al. // Phytomedicine. - 2013 - Sep 15;20(12) – p.1131-1134.
16. Kucukgergin C. Effect of artichoke leaf extract on hepatic and cardiac oxidative stress in rats fed on high cholesterol diet./Kucukgergin C., Aydin A.F., Ozdemirler-Erata G., et al. // Biol Trace Elem Res. - 2010 - №135 – p.264-274.
17. McIntyre C. W. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. / McIntyre C. W. Harrison L.E., Eldehni M.T., et al. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011 - № 6(1) – p.133-141.
18. Nisbeth U. Endotoxemia in chronic renal failure. / Nisbeth U., Hallgren R., Eriksson O., et al. // Nephron. – 1987 - №45(2) – p.93-97.
19. Poesen R. The colon: an overlooked site for therapeutics in dialysis patients. /Poesen R., Meijers B., Evenepoel P., et al. // Semin Dial. – 2013 - №26(3) – p.323-332.
20. Wider B. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. / Wider B., Pittler M.H., Thompson-Coon J., et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2009 - №7;(4) – p.335-341.
21. Xiaoyuan Wang. Endotoxins: Structure, Function and Recognition./Xiaoyuan Wang, Peter J. Quinn. // Springer Science+BusinessMedia - 2010 – 415p.
22. Zapolska-Downar D. Protective properties of artichoke (*Cynarascolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. / Zapolska-Downar D., Zapolski-Downar A., Naruszewicz M., et al. // Life Sci. – 2002 - № 1;71(24) – p.2897-2908.