



*Ігор Миколайович СКРИПНИК,
доктор медичних наук, професор, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,
проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої медицини № 1
Полтавського державного медичного університету*

СУЧАСНА ФІТОТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ: ПРОТИСТОЯННЯ ДАВИДА ТА ГОЛІАФА

У світі стрімких технологічних проривів, надсучасних фармакологічних рішень і майже щорічного оновлення положень настанов з медикаментозного лікування різноманітних захворювань вибір на користь фітотерапії часто викликає поблажливу посмішку або скептичне зітхання. Типове уявлення про фітотерапію як застосування «трав'яних настоїв з бабусиної шафки» та поширені аргументи проти використання фітопрепаратів (неефективні, небезпечні, не мають переконливої доказової бази) давно втратили свою актуальність. Доказова база ефективності та безпеки фітозасобів шириться й міцніє, доводячи, що не лише новітні синтетичні препарати здатні гідно протистояти хворобам і не кожна «сучасна» проблема вимагає агресивно-новітнього втручання. Іноді оптимальне рішення давно поруч у вигляді відомої лікарської рослини.

Одним з яскравих прикладів успішного застосування фітотерапії в умовах сьогодення є метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) – захворювання, що набуває прогресивного поширення в усьому світі внаслідок змін способу життя та харчування, стрімкого розповсюдження метаболічних зрушень [2]. Хоча провідні міжнародні настанови ще не визначилися з препаратом, який доцільно застосовувати на перших стадіях розвитку хвороби, а фармацевтична промисловість продовжує активно працювати над розробленням спеціалізованих засобів для її лікування, фітотерапія вже сьогодні пропонує ефективну підтримку для пацієнтів з початковими стадіями МАСХП – зокрема, стандартизований екстракт листя артишоку.

Призначення артишоку при МАСХП може здатися зухвалим і навіть наївним кроком – наче відважний вихід маленького Давида, озброєного лише пращою, проти біблійного велетня. Приймаючи виклик від сучасного Голіафа – прогресивного багатофакторного захворювання, що часто розвивається безсимптомно, але має потужні довготривалі наслідки (стеатогепатит, фіброз, цироз,

гепатоцелюлярна карцинома, метаболічні й серцево-судинні ускладнення), та перебуваючи в оточенні потужних конкурентів – фармакологічних препаратів, артишок видається заздалегідь переможеним. Проте як у біблійній історії, так і в протистоянні з МАСХП ключове значення має не розмір зброї, а влучні та точні дії.

ПРАЦА АРТИШОКУ: ЩО ХОВАЄТЬСЯ ВСЕРЕДИНІ?

Праца, зброя артишоку, хоч і видається дещо скромною серед могутнього фармакологічного арсеналу, містить різноманітні потужні біоактивні речовини, які цілеспрямовано впливають на основні ланки патогенезу МАСХП. Цинарин – це головний «аргумент» листя артишоку, який стимулює жовчовиділення, покращуючи перетравлення жирів, і поліпшує ліпідний обмін [28]. Хлорогенова та кофейлхінінова кислоти, які належать до групи фенольних кислот, забезпечують антиоксидантну дію. Флавоноїди лютеолін і апігенін демонструють протизапальні та гепатопротекторні властивості,

пригнічують утворення вільних радикалів. Антиоксидант апігенін гальмує вироблення та секрецію фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-13 [7, 8], знижує експресію генів фактора росту епітелію судин й індукованого гіпоксією фактора [26], покращує ліпідний обмін, забезпечуючи гіпохолестеринемічний ефект [8].

В екстракті артишоку також виявлено інші біофлавоноїди: гесперидин, кверцетин, рутин і пребіотик інулін. Флавоноїд гесперидин забезпечує гіпохолестеринемічну, м'яку гіпотензивну, протизапальну, антисептичну та нейропротекторну дії [18]. Кверцетин, найактивніший флавоноїдний антиоксидант, протидіє окислювальному стресу, зменшує ферментативну активність ліпооксигенази та пригнічує активність запального процесу [11]. Калій, магній та органічні кислоти підтримують загальний гепатобіліарний тонус, сприяючи нормалізації внутрішньопечінкових процесів, детоксикації та відновленню гепатоцитів [14]. Завдяки синергічному впливу всіх компонентів екстракт листя артишоку чинить жовчогінну, гепатопротекторну, гіполіпідемічну, гіпоглікемічну, діуретичну, антиоксидантну, протиатеросклеротичну дії (рис. 1).

■ МАСХП: ВРАЗЛИВІ МІСЦЯ ВЕЛЕТНЯ ■

Мудрий воїн перед боєм вивчає противника, знаходячи його сильні сторони та вразливі місця, і тільки після цього завдає точного, цілеспрямованого удару. Аналізуючи положення настанови, підготовленої Європейською асоціацією з вивчення

печінки (EASL), Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) та Європейською асоціацією з вивчення ожиріння (EASO), кардіометаболічні зміни, системний характер уражень і прогресивний перебіг можна вважати «сильними» сторонами МАСХП [5]. Обмовимося, що далі, наводячи дані з літературних джерел, ми збережемо авторське використання термінів – неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) або МАСХП залежно від того, які діагностичні критерії використовували автори, та часу оприлюднення публікації.

Доведено, що тривалий перебіг НАЖХП асоційований з високою ймовірністю розвитку гепатоцелюлярної карциноми (2,39 випадку на 100 людино-років; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,40-4,08), холангіокарциноми (відносний ризик (ВР) 1,88; 95% ДІ 1,25-2,83), жовчнокам'яної хвороби (ВР 1,55; 95% ДІ 1,31-1,82) порівняно з особами без НАЖХП. Перебіг НАЖХП супроводжується зростанням ризику виникнення летальних і нелетальних серцево-судинних подій (відношення шансів (ВШ) 1,45; 95% ДІ 1,31-1,61), ішемічної хвороби серця, а також підвищенням ризику смерті від усіх причин (ВШ 1,34; 95% ДІ 1,17-1,54) та серцево-судинних захворювань (ВШ 1,30; 95% ДІ 1,08-1,56), на відміну від осіб, які не мають такої патології [15, 29]. Шлях до цих серйозних ускладнень МАСХП починається з маленьких і, на перший погляд, незначних змін: появи гіперліпідемії, надлишкової маси тіла, метаболічного синдрому, підвищення артеріального тиску та гіперглікемії натще [5]. Найлегше зупинити велетня тоді, коли він іще не набрав могутності

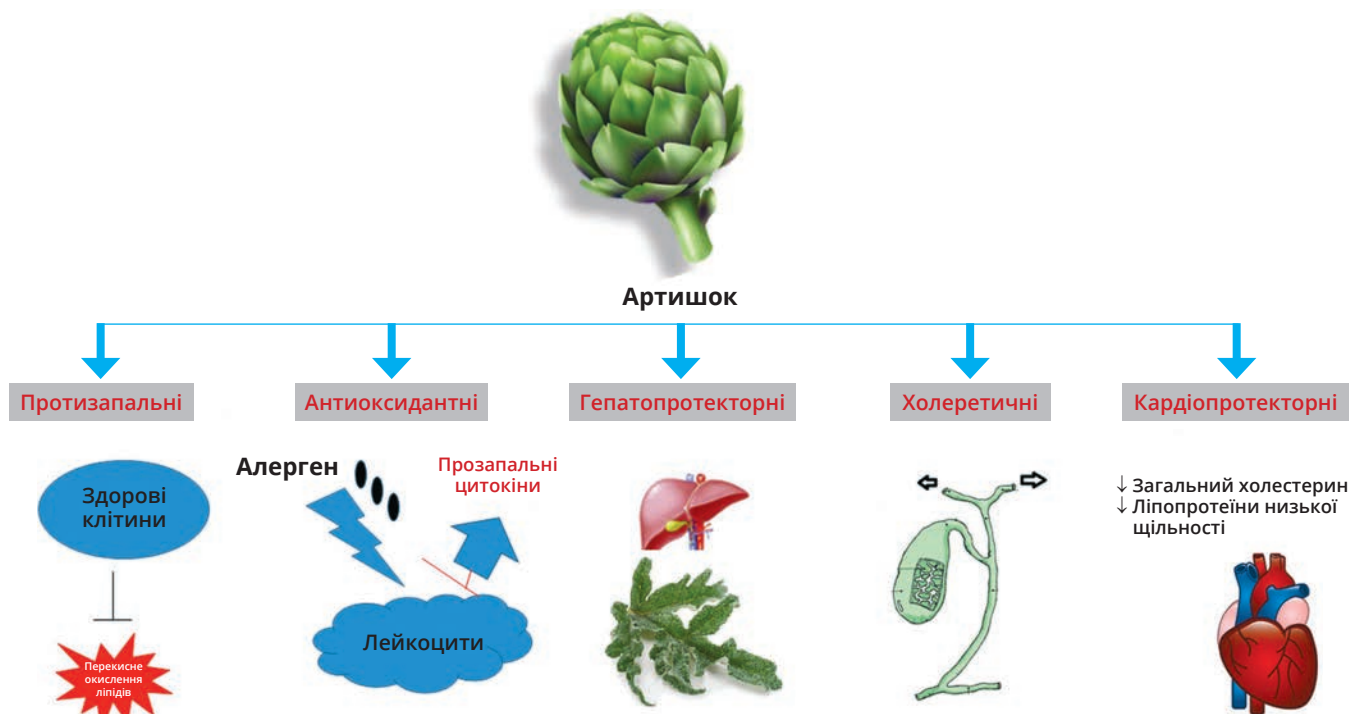


Рис. 1. Основний спектр фізіологічних властивостей екстракту артишоку [30]

та не перетворився на прогресивне полісистемне захворювання. Цієї мети можна досягти, зменшивши патогенетичний вплив основних кардіометаболічних факторів, тобто нормалізувавши ліпідний обмін і масу тіла, зменшивши артеріальний тиск й інсулінорезистентність і запобігши таким чином прогресуванню фіброзу та цирозу печінки. Саме з цієї метою сучасні настанови наполягають на раціоналізації раціону, активізації рухового режиму, але рекомендують розпочинати медикаментозну терапію тільки зі стадії метаболічно-асоційованого стеатогепатиту [5]. Дедалі більше експертів підкреслюють необхідність більш раннього початку медикаментозної терапії та пропонують доповнювати модифікацію способу життя прийманням біологічно активних речовин і фітопрепаратів, які довели свою здатність впливати на «слабкі» місця МАСХП, що формується, – дисліпідемію, хронічне запалення, надлишкову масу тіла, артеріальний тиск [14, 19].

ЕКСТРАКТ ЛИСТЯ АРТИШОКУ: СИЛЬНІ СТОРОНИ МАЛОГО РАТНИКА

Доказова база екстракту листя артишоку настільки широка, що дає змогу як приклади навести результати не тільки експериментальних випробувань або рандомізованих клінічних досліджень (РКД), але й систематичних оглядів і метааналізів.

□ Жовчогінна та гепатопротекторна властивості

Терапевтичний потенціал стандартизованого екстракту листя артишоку в нормалізуванні функціональних показників печінки розкривається в декількох метааналізах. У роботі A. Kamel, заснованій на аналізі 5 РКД, констатується вірогідне зниження активності цитолітичного синдрому у вигляді зменшення рівнів АЛТ (стандартизована середня різниця (ССР) 1,1; 95% ДІ 0,79-1,73; $p<0,001$) й АСТ (ССР 1,01; 95% ДІ 0,52-1,51; $p<0,001$) порівняно з контролем. Також доводиться достовірна холеретична й антихолестатична дія у вигляді вірогідного зниження лужної фосфатази (рис. 2).

Порівнявши ефективність різноманітних натуральних препаратів у нормалізації функціональних печінкових проб у разі НАЖХП, автори іншого метааналізу 37 РКД ($n=2509$) назвали найефективніший натуральний засіб: їм виявився артишок, який сприяв зниженню рівнів АСТ (площа під кривою сукупного ранжирування (SUCRA) – 99,1%) й АЛТ (SUCRA – 88,2%). Такі високі значення SUCRA підтверджують справді добру ефективність артишоку [14].

Ще один метааналіз не тільки демонструє зменшення АЛТ, АСТ на тлі застосування екстракту листя

артишоку ($p<0,05$ у всіх випадках), але й підкреслює його ефективність в осіб з надлишковою масою тіла й ожирінням ($p=0,025$) [17]. Автори метааналізу 7 РКД зазначають, що найбільша ефективність у нівелюванні цитолітичного синдрому зафіксована в дослідженнях, у яких використовували >500 мг артишоку, а тривалість приймання становила ≤ 8 тижнів [4].

□ Гіполіпідемічна активність

Сприятливий вплив артишоку на ліпідний обмін підкреслюється в різноманітних роботах з високим рівнем доказовості. Метааналіз даних 9 досліджень ($n=702$) довів достовірне зниження вмісту загального холестерину (ХС) (зважена середня різниця (ЗСР) -17,6 мг/дл; 95% ДІ від -22,0 до -13,3; $p<0,001$), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (ЗСР -14,9 мг/дл; 95% ДІ від -20,4 до -9,5; $p=0,011$) і тригліцеридів (ЗСР -9,2 мг/дл; 95% ДІ від -16,2 до -2,1; $p=0,011$) [24]. Особливий інтерес становлять дані мережевого метааналізу 131 РКД ($n=13\,062$), в якому порівнювали гіполіпідемічну активність 10 різних природних засобів. У цій роботі не тільки доведено, що артишок вірогідно знижує гіперхолестеринемію (середня різниця -0,39; 95% ДІ від -0,54 до -0,24), але й наголошено, що він входить у топ-3 природних сполук з найбільшою гіполіпідемічною активністю [20]. Розрахунок SUCRA також засвідчив вагомий вплив екстракту листя артишоку на вміст ХС ЛПНЩ (88,9%), тригліцеридів (97,3%), загального ХС (73,9%), ХС ліпопротеїнів високої щільності (74,9%) порівняно з плацебо [14].

Гіполіпідемічна активність артишоку нині не викликає ніяких сумнівів [9], його здатність нормалізувати ліпідний обмін доказово доведена з присвоєнням класу рекомендацій ІІа, рівня доказовості В; він також визнаний природною альтернативою статинам і рекомендований для проведення гіпохолестеринемічної терапії в пацієнтів з непереносимістю статинів [20]. Зважаючи на досить високу гіполіпідемічну активність, науковці рекомендують призначати артишок хворим на МАСХП з метою нормалізації ліпідного обміну [4].

□ Гіпоглікемічна дія

Об'єднаний систематичний огляд і метааналіз 9 РКД підтверджують здатність екстракту листя артишоку сприяти зниженню глікемії натще (ЗСР -5,28 мг/дл; 95% ДІ від -8,95 до -1,61; $p=0,005$) [10]. Його тривале застосування супроводжується тенденцією до зменшення рівня глікозильованого гемоглобіну (ЗСР -0,09; 95% ДІ від -0,20 до 0,02; $p=0,09$) і достовірним покращенням індексу НОМА-ІR (ЗСР -0,52, 95% ДІ від -0,85 до -0,19; $p=0,002$) [10].

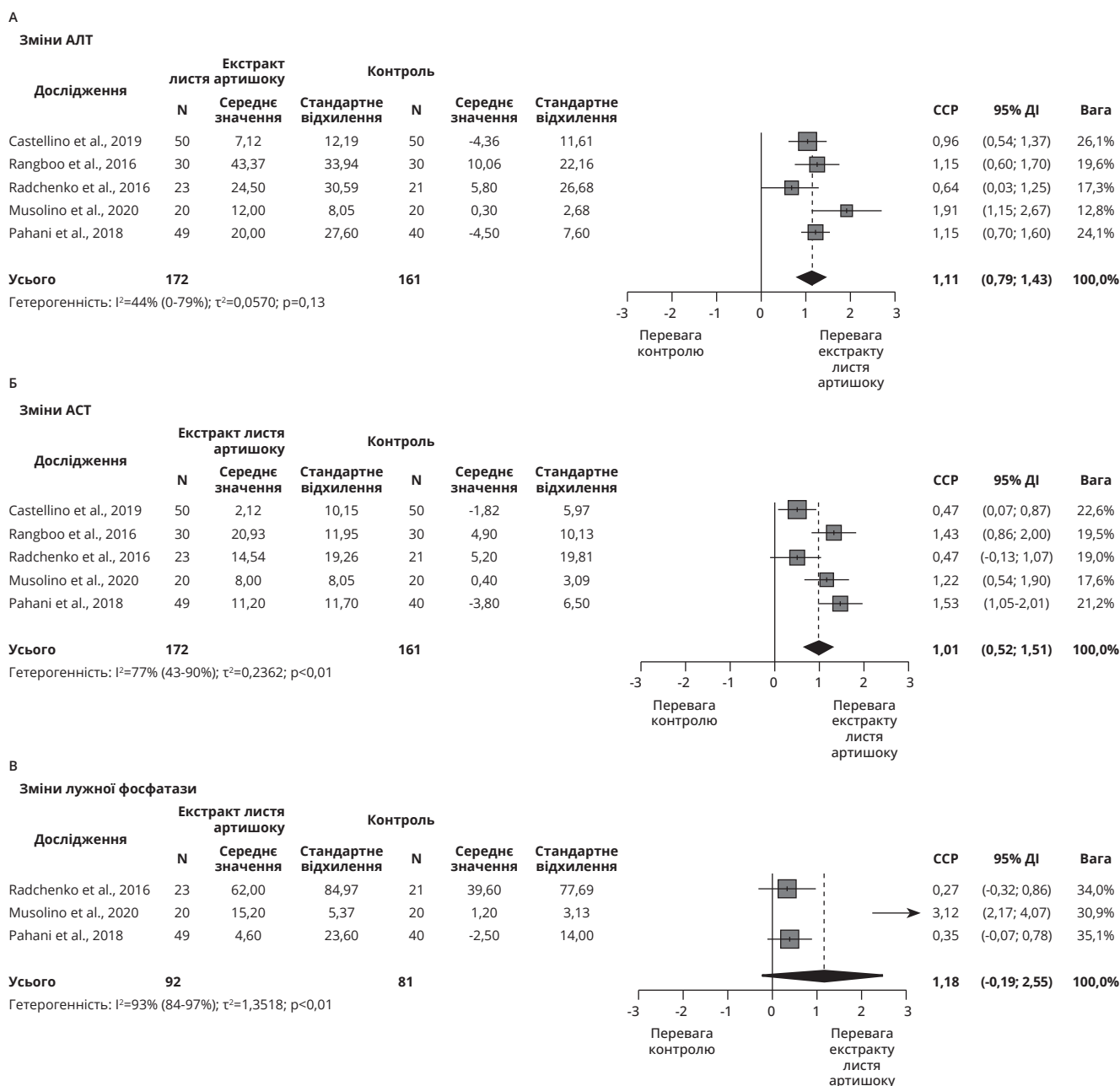


Рис. 2. Гепатопротекторна та холеретична активність екстракту листя артишоку [12]

Гіпотензивна дія

Систематичний огляд 7 досліджень ($n=472$) підкреслює гіпотензивні властивості артишоку: на тлі його застосування систолічний артеріальний тиск у середньому зменшується на -2,01 мм рт. ст. (95% ДІ від -3,78 до -0,24; $p=0,026$), діастолічний – на -1,45 мм рт. ст. (95% ДІ від -2,81 до -0,08; $p=0,038$) [3]. Значніший вплив на артеріальний тиск зафіксовано в дослідженнях, у яких тривалість терапії артишоком перевищувала 12 тижнів [16].

Антиоксидантні властивості

Вплив екстракту листя артишоку на окислювальний стрес досліджувався в різних експериментальних роботах. Вони довели зменшення активності

вільних радикалів і прооксидантів у гепатоцитах на тлі застосування артишоку [1, 22], зниження рівня мРНК прозапальних цитокінів та інгібування сигнальних шляхів апоптозу в культурі клітин НерG2 [13].

Систематичний огляд великої кількості експериментальних досліджень (23 випробування, проведені на тваринах, 14 – в умовах *in vitro*) підтвердив антиоксидантні властивості артишоку, застосування якого сприяло зростанню вмісту ферментів, що відіграють ключову роль у захисті клітин від окислювального стресу: супероксиддисмутази, каталази, глутатіону, глутатіонпероксидази, а також супроводжувалося зниженням концентрації малонового діальдегіду [25].

□ Антропометричні показники

Низка доказових даних констатує здатність екстракту листя артишоку сприятливо впливати на масу тіла та деякі інші антропометричні показники. Метааналіз 10 РКД свідчить, що в загальній популяції приймання артишоку супроводжується зменшенням окружності талії (ЗСР -1,11 см; 95% ДІ від -2,08 до -0,14), а в осіб з артеріальною гіпертензією також асоціюється з достовірним зниженням маси тіла (ЗСР -2,34 кг; 95% ДІ від -3,11 до -1,57) [6, 14]. Крім цього, артишок покращує настрій, демонструючи антидепресивні властивості [27] та полегшуючи нормалізацію маси тіла.

□ Покращення ультразвукової картини печінки

Здатність артишоку впливати на стан пацієнтів з МАСХП (n=90) аналізувалася в подвійно сліпому РКД [21]. Хворих на МАСХП рандомізували для приймання артишоку (600 мг на добу; n=49) або плацебо (n=41) протягом 2 місяців. Призначена терапія сприяла вірогідному збільшенню печінкового венозного кровотоку, зменшенню діаметра ворітної вени та розміру печінки, зниженню рівнів АЛТ й АСТ, загального білірубіну (в усіх випадках $p < 0,001$), поліпшенню співвідношення АСТ/АЛТ й індексу фіброзу APRI (в усіх випадках $p < 0,01$). Науковці підтвердили також покращення ліпідного обміну на тлі приймання артишоку: зафіксовано зниження вмісту загального ХС, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів (у всіх випадках $p = 0,01$). Застосування артишоку сприяло позитивним змінам в ехоструктурі печінки: зменшенню вираженості стеатозу, збільшенню кровотоку в печінковій вені ($p < 0,001$), зменшенню діаметра ворітної вени ($p < 0,001$) та розміру печінки ($p < 0,001$). Позитивний вплив артишоку на ультразвукову картину печінки, активність печінкових проб, ліпідний обмін дали змогу дослідникам вважати його «багатонадійним рослинним засобом для ведення хворих на МАСХП» [21].

СТАНДАРТИЗАЦІЯ: ЩЕ ОДНА СИЛЬНА СТОРОНА ПРИРОДНОГО РАТНИКА

Запорукою успіху фітотерапії є застосування стандартизованих екстрактів. Стандартизація забезпечує відтворюваність кінцевого продукту незалежно від партії лікарського засобу. Залежно від багатьох параметрів, як-от вік рослини, час збирання врожаю, стан ґрунту, погодні умови тощо, вміст активних речовин у сировині може значно коливатися. Використання різних рослин з різними фітохімічними профілями призведе до отримання партій лікарських засобів, які суттєво відрізнятимуться за концентрацією активних речовин і, відповідно,

матимуть абсолютно різні терапевтичні ефекти [23]. Під час стандартизації екстракт, отриманий із сировини, або розбавляють, або концентрують, доки певна фітохімічна речовина чи група фітохімічних речовин не досягне потрібної, стандартної концентрації в екстракті. Саме завдяки стандартизації лікар і пацієнт можуть бути впевнені, що застосовують препарат з постійним складом і незмінною терапевтичною ефективністю, на відміну від нестандартизованих фітопрепаратів [23].

Як юний пастух роками вчиться влучати в ціль за допомогою пращі, так і екстракт листя артишоку, який презентує компанія Mayoly-Spindler під торговою назвою Хофітол, також проходить своєрідне «тренування» в лабораторії. Концентрацію найважливіших активних речовин артишоку (цинарин, хлорогенова кислота, флавоноїди) ретельно перевіряють і створюють препарат з постійним, точним, вивіреним умістом. Завдяки такій стандартизації екстракт листя артишоку (Хофітол) незалежно від партії випуску чинить стійкий і цілеспрямований терапевтичний ефект: активує холерез, зменшує явища дисліпідемії та вираженість запально-цитолітичного синдрому, сприяє нормалізації глікемії, артеріального тиску й маси тіла.

ВИСНОВКИ

МАСХП, немов сучасний Голіаф, щороку набирає сил і стрімко поширюється в усьому світі. Швидке розповсюдження, невинна прогресія, ризик фіброзу та цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми, летальних і нелетальних серцево-судинних подій роблять МАСХП справжньою загрозою здоров'ю мільйонів людей. З огляду на багатофакторність цієї хвороби триває пошук універсальних способів лікування. Нині провідні місця в лікуванні МАСХП займають модифікація способу життя, раціоналізація дієти й активізація рухового режиму. Деякі науковці пропонують доповнювати зазначені дії сучасним фітопрепаратом – стандартизованим екстрактом листя артишоку (Хофітол). Завдяки своїм активним сполукам – цинарину, хлорогеновій кислоті, лютеоліну, апігеніну – Хофітол набуває властивостей біблійного Давида, посилюючи захист від провідних етіопатогенетичних чинників МАСХП (ліпідний дисбаланс, інсулінорезистентність, окислювальний стрес, хронічне запалення, порушення жовчовиділення). Застосування екстракту листя артишоку (Хофітол) у лікуванні МАСХП є науково обґрунтованим: його ефективність підтверджена даними доказової медицини високої якості, включно з РКД, систематичними оглядами та метааналізами. Найдоцільнішим вважають призначення артишоку на ранніх стадіях розвитку хвороби, коли фітотерапія може бути найефективнішою.

ХОФІТОЛ

ЕКСТРАКТ З ЛИСТЯ АРТИШОКУ

**ОРИГІНАЛЬНИЙ ФРАНЦУЗЬКИЙ
ПРЕПАРАТ, ЩО МАЄ:**

- ◆ **жовчогінну¹**
- ◆ **гепатопротекторну¹**
- ◆ **ліпідознижуючу²**
- ◆ **гіпоглікемічну³**
- ◆ **та сечогінну дію¹**



ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Даний промоматеріал призначений лише для лікарів, працівників фармацевтичної галузі та для використання на медичних і фармацевтичних конференціях. Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Хофітол. 2. Bundy R et al. Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 2008. 3. Rondanelli M et al. Metabolic management in overweight subjects with naive impaired fasting glycaemia by means of a highly standardized extract from *Cynara scolymus*: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Phytother Res* 2014. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Хофітол. Форма: таблетки та розчин оральний. Склад: 1 таблетка містить екстракту *Cynara scolymus* 200 мг; магнію тригідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк, магію стеарат. 100 мл розчину містять екстракту *Cynara scolymus* 10-20:1 20 г, етанол 96 %, спиртова настоянка цедри апельсина, гліцерин, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат. Фармакотерапевтична група: засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів. Код АТХ A05A X. Фармакодінаміка: чинить жовчогінну, гепатопротекторну, сечогінну дію, знижує вміст сечовини в крові. Фармакокінетика: дія препарату є сукупною дією компонентів, проведення кінетичних спостережень неможливе. Показання: покращення жовчогінної та діуретичної функції при хворобах печінки, жовчовивідних шляхів та нирок - цироз печінки, хронічний некалькульозний холецистит, дискінезія жовчних шляхів, хронічний нефрит, хронічна ниркова недостатність. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів, гепатит, непрохідність жовчних або сечовивідних шляхів, холангіт, емпієма жовчного міхура, гострі захворювання печінки та нирок, тяжка печінкова недостатність. Особливості застосування: з обережністю при захворюваннях, що можуть вести до непрохідності жовчних шляхів та при тяжких захворюваннях печінки. Препарат містить сахарозу. Розчин містить етанол. У період вагітності та годування груддю тільки за призначенням лікаря. Спосіб застосування. Таблетки з 12 років по 1 – 2 таб. 3 р. на добу; дітям 6 – 12 років – по 1 таб. 3 р. на добу. Розчин дорослим по 1 чайній ложці (5 мл) 3 р. на добу; дітям з 12 років – ½-1 чайну ложку розвести у 1 столовій ложці води, приймати 3 р. на добу. Курс визначає лікар індивідуально. Побічні реакції: діарея, спазми в животі, розлади шлунка, нудота, печія. Категорія відпуску без рецепта. Виробник: лабораторія Галенік Вернін, Майолі Спіндлер, Роза-Фітофарма, Франція. Хофітол розчин: РП № UA/8704/02/01 необмежений з 17.10.2019. Хофітол таблетки: РП № UA/8704/01/01 необмежений з 02.10.2019. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Затверджено: липень 2025 р. СНО23-07/25. ТОВ "МайоліУкраїна": вул. Б. Хмельницького, 52, оф. 109, м. Київ, 01030. Тел.: +380 44 237 70 75. Електронна адреса: info@mayoly.com

1. Acquaviva R., Malfa G.A., Santangelo R., et al. Wild artichoke (*Cynara cardunculus* subsp. *sylvestris*, Asteraceae) leaf extract: phenolic profile and oxidative stress inhibitory effects on HepG2 cells. *Molecules*. 2023; 28 (6): 2475. doi: 10.3390/molecules28062475.
2. Amangurbanova M., Huang D., Nouredin N., et al. A prospective study on the prevalence of MASLD in patients with type 2 diabetes and hyperfer-ritinaemia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2025; 61 (3): 456-464. doi: 10.1111/apt.18377.
3. Amini M.R., Sheikhhossein F., Alvani M., et al. Anti-hypertensive effects of artichoke supplementation in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr. Res.* 2022; 11 (3): 214-227. doi: 10.7762/cnr.2022.11.3.214.
4. Amini M.R., Sheikhhossein F., Talebyan A., et al. Effects of artichoke supplementation on liver enzymes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr. Res.* 2022 Jul 25; 11 (3): 228-239. doi: 10.7762/cnr.2022.11.3.228.
5. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): executive summary. *Diabetologia*. 2024; 67 (11): 2375-2392. doi: 10.1007/s00125-024-06196-3.
6. Hemati N., Venkatakrishnan K., Yarmohammadi S., et al. The effects of supplementation with *Cynara scolymus* L. on anthropometric indices: a systematic review and dose-response meta-analysis of clinical trials. *Complement. Ther. Med.* 2021; 56: 102612. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102612.
7. Hirano T., Higa S., Arimitsu J., et al. Flavonoids such as luteolin, fisetin and apigenin are inhibitors of interleukin-4 and interleukin-13 production by activated human basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004; 134 (2): 135-140. doi: 10.1159/000078498.
8. Hu Y., Xie Y., Sun Y., et al. Anti-inflammatory effects of apigenin on LPS-induced mastitis in lactating SD rats through inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Cytokine*. 2025; 191: 156944. doi: 10.1016/j.cyt.2025.156944.
9. Hu Z., Li Y., Yao N., et al. Apigenin attenuates the atherosclerotic lesions through enhancing selective autophagy/lipophagy and promoting RCT process. *Pharm. Biol.* 2025; 63 (1): 387-401. doi: 10.1080/13880209.2025.2509020.
10. Jalili C., Moradi S., Babaei A., et al. Effects of *Cynara scolymus* L. on glycemic indices: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement. Ther. Med.* 2020; 52: 102496. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102496.
11. Jiang L., Yi R., Chen H., et al. Quercetin alleviates metabolic-associated fatty liver disease by tuning hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammation. *Anim. Biotechnol.* 2025; 36 (1): 2442351. doi: 10.1080/10495398.2024.2442351.
12. Kamel A.M., Farag M.A. Therapeutic potential of artichoke in the treatment of fatty liver: a systematic review and meta-analysis. *J. Med. Food*. 2022; 25 (10): 931-942. doi: 10.1089/jmf.2022.0025.
13. Lee M., Kim D., Park S.J., et al. Artichoke extract directly suppresses inflammation and apoptosis in hepatocytes during the development of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Med. Food*. 2021; 24 (10): 1058-1067. doi: 10.1089/jmf.2021.K.0069.
14. Liu H., Li Y., Jin Y., et al. Effects of different natural products in patients with non-alcoholic fatty liver disease – a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother. Res.* 2024; 38 (7): 3801-3824. doi: 10.1002/ptr.8182.
15. Mantovani A., Csermely A., Petracca G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 6 (11): 903-913. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
16. Moradi M., Sohrabi G., Golbidi M., et al. Effects of artichoke on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Complement. Ther. Med.* 2021; 57: 102668. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102668.
17. Moradi S., Shokri-Mashhadi N., Saraf-Bank S., et al. The effects of *Cynara scolymus* L. supplementation on liver enzymes: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75 (11): e14726. doi: 10.1111/ijcp.14726.
18. Ogunro O.B. An updated and comprehensive review of the health benefits and pharmacological activities of hesperidin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2025; 772: 151974. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.151974.
19. Olas B. An overview of the versatility of the parts of the globe artichoke (*Cynara scolymus* L.), its by-products and dietary supplements. *Nutrients*. 2024; 16 (5): 599. doi: 10.3390/nu16050599.
20. Osadnik T., Goławski M., Lewandowski P., et al. A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid profile in adults. *Pharmacol. Res.* 2022; 183: 106402. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106402.
21. Panahi Y., Kianpour P., Mohtashami R., et al. Efficacy of artichoke leaf extract in non-alcoholic fatty liver disease: a pilot double-blind randomized controlled trial. *Phytother. Res.* 2018; 32 (7): 1382-1387. doi: 10.1002/ptr.6073.
22. Porro C., Benameur T., Cianciulli A., et al. Functional and therapeutic potential of *Cynara scolymus* in health benefits. *Nutrients*. 2024; 16 (6): 872. doi: 10.3390/nu16060872.
23. Roman M. The benefits and pitfalls of standardizing botanical extracts. 2001. Available at: <https://www.supplysidesj.com/supplement-regulations/the-benefits-and-pitfalls-of-standardizing-botanical-extracts>.
24. Sahebkar A., Pirro M., Banach M., et al. Lipid-lowering activity of artichoke extracts: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018; 58 (15): 2549-2556. doi: 10.1080/10408398.2017.1332572.
25. Salekzamani S., Ebrahimi-Mameghani M., Rezazadeh K. The antioxidant activity of artichoke (*Cynara scolymus*): a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Phytother. Res.* 2019; 33 (1): 55-71. doi: 10.1002/ptr.6213.
26. Shi Z.D., Liu Y., Tao Z.Q., et al. Apigenin inhibits recurrent bladder cancer progression by targeting VEGF- β . *Cancer Lett.* 2025; 620: 217676. doi: 10.1016/j.canlet.2025.217676.
27. Wang Q., Lu Y., Mi X., et al. Antidepressant activity of flavones from traditional Chinese medicine: a meta-analysis. *Pharm. Biol.* 2025; 63 (1): 156-169. doi: 10.1080/13880209.2025.2467374.
28. Xia N., Pautz A., Wollscheid U., et al. Artichoke, cynarin and cyanidin downregulate the expression of inducible nitric oxide synthase in human coronary smooth muscle cells. *Molecules*. 2014; 19 (3): 3654-3668. doi: 10.3390/molecules19033654.
29. Xiao J., Ng C.H., Chan K., et al. Hepatic, extra-hepatic outcomes and causes of mortality in NAFLD – an umbrella overview of systematic review of meta-analysis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2023; 13 (4): 656-665. doi: 10.1016/j.jceh.2022.11.006.
30. Zayed A., Serag A., Farag M. *Cynara cardunculus* L.: outgoing and potential trends of phytochemical, industrial, nutritive and medicinal merits. *Journal of Functional Foods*. 2020; 69. doi: 10.1016/j.jff.2020.103.