





# Сучасна гепатопротекція: нарративний огляд підходів і перспективи використання біотехнологічних препаратів

Ф. В. Гладких  \*1,2,В,С,Е, І. В. Белочкіна  2,В,С, І. В. Кошурба  2,3,4,А,В,С,Д, М. О. Чиж  2,В,Е,Ф

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, <sup>2</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, <sup>3</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, <sup>4</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

печінка, гепатопротекція, клітинна терапія, кріоекстракт плаценти, кріоконсервування, мезенхімальні стовбурові клітини.

## Key words:

liver, hepatoprotection, cell therapy, placenta cryoextract, cryopreservation, mesenchymal stem cells.

Надійшла до редакції /  
Received: 11.05.2023

Після доопрацювання /  
Revised: 30.05.2023

Схвалено до друку /  
Accepted: 12.06.2023

**Конфлікт інтересів:**  
відсутній.

**Conflicts of interest:**  
authors have no conflict  
of interest to declare.

**\*E-mail:**  
fedir.hladkykh@gmail.com

Поширеність гострих і хронічних захворювань печінки зростає в усьому світі, впливає на якість життя та може стати причиною небезпечних ускладнень, що загрожують життю. Майже 50,0 % усіх випадків гострої печінкової недостатності зумовлені лікарськими засобами, а загальна смертність при медикаментозних ураженнях печінки сягає 5,0–11,9 %.

Госпітальна захворюваність на хвороби органів травлення в Україні у 2020 році становила 430 593 випадки серед дорослого населення, із них 11 976 – летальні.

**Мета роботи** – охарактеризувати сучасні підходи до гепатопротекції та перспективи біологічної терапії за даними відкритих джерел інформації.

**Матеріали та методи.** Підбір публікацій, у яких наведено відомості про сучасні підходи до лікування захворювань печінки, здійснено за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection і Google Scholar.

**Результати.** Пацієнти з хронічним захворюванням печінки мають ризик виникнення позапечінкових ускладнень, пов'язаних із цирозом печінки та портальною гіпертензією, а також органоспецифічних ускладнень певних захворювань цього органа. Ці ускладнення можуть погіршити якість життя, а також підвищити захворюваність, смертність до та після трансплантації печінки.

При хронічному ураженні печінки токсичними речовинами частіше визначають розвиток жирової дистрофії на тлі змін сполучної тканини – неспецифічний реактивний гепатит.

Гепатопротектори – фармакотерапевтична група лікарських засобів, що запобігають руйнуванню клітинних мембран і стимулюють регенерацію гепатоцитів. Згідно з анатомо-терапевтичною класифікацією лікарських засобів (АТС-класифікація), гепатопротектори посідають місце в групі лікарських препаратів, що впливають на травну систему і метаболізм (А), призначені для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів (А05). Один із перспективних напрямів біологічної терапії в пацієнтів з патологією печінки – застосування засобів, отриманих з фетоплацентарного комплексу.

**Висновки.** Клітинна терапія у клінічно значущих обсягах є актуальним напрямом сучасної гепатології. Найперспективнішими напрямками біологічної терапії в клінічній гепатології є застосування мезенхімальних стовбурових клітин і засобів, одержаних із фетоплацентарного комплексу, а також генна терапія.

**Сучасні медичні технології. 2023. № 3(58). С. 58-65**

## Modern hepatoprotection: a narrative review of existing approaches and prospects for the use of biotechnological drugs

F. V. Hladkykh, I. V. Bielochkina, I. V. Koshurba, M. O. Chyzh

The prevalence of acute and chronic liver diseases is increasing worldwide, which affects the quality of life and can lead to dangerous, life-threatening complications. Almost 50.0 % of all cases of acute liver failure are caused by drugs, and the overall mortality due to drug-induced liver injury reaches 5.0–11.9 %. In 2020, the hospital incidence of diseases of the digestive organs in Ukraine amounted to 430,593 cases among the adult population, of which 11,976 were fatal.

**The aim of the study:** to characterize modern approaches to hepatoprotection and prospects of biological therapy based on data from open sources of information.

**Materials and methods.** Publications were selected based on the PubMed, ClinicalKey Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar databases, which covered information about modern approaches to the treatment of liver diseases.

**Results.** Patients with chronic liver disease are at risk of extrahepatic complications related to liver cirrhosis and portal hypertension, as well as organ-specific complications of certain liver diseases. These complications can impair the quality of life and increase morbidity and mortality before and after liver transplantation. With chronic damage to the liver by toxic substances, the development of fatty dystrophy against the background of connective tissue changes in the form of nonspecific reactive hepatitis is more often observed. Hepatoprotectors are a pharmacotherapeutic group of heterogeneous drugs that prevent the destruction of cell membranes and stimulate the regeneration of hepatocytes. According to the Anatomical Therapeutic and Chemical classification of drugs (ATC classification), hepatoprotectors take their place in the group of drugs affecting the digestive system and metabolism (A), intended for the treatment of diseases of the liver and biliary tract (A05). One of the promising directions of biological therapy in patients with liver pathology is the use of means obtained from the fetoplacental complex.

**Conclusions.** Cell therapy in clinically significant volumes is an actual area of modern hepatology. The most promising directions of biological therapy in clinical hepatology are the use of mesenchymal stem cells, agents obtained from the fetoplacental complex, and gene therapy.

**Modern medical technology. 2023;(3):58-65**

Поширеність гострих і хронічних захворювань печінки зростає в усьому світі, впливає на якість життя та може стати причиною небезпечних ускладнень, що загрожують життю. На тлі пандемії неалкогольної жирової хвороби печінки останнім часом спостерігають зростання випадків виявлення гепатопатій, пов'язаних з алкоголем, й обидва ці захворювання не виліковуються медикаментами, крім контролю факторів ризику.

Сучасна пандемія гострої респіраторної хвороби (COVID-19), яку спричиняє коронавірус SARS-CoV-2, вплинула на частоту виникнення хронічних захворювань печінки, включаючи медикаментозні гострі гепатити, крім того, почастишали випадки розвитку хронічного гепатиту [1].

Важливо, що при одночасному застосуванні кількох лікарських засобів (так зване явище поліпрагмазії) зростає ймовірність медикаментозного ураження печінки. Так, під час приймання шістьох і більше препаратів частота гепатотропних побічних ефектів сягає 80,0 % [2,3,4]. Ураження печінки медикаментами посідає друге місце після токсичних гепатитів, спричинених етиловим або метиловим спиртами та сурогатами алкоголю. Майже 50,0 % усіх випадків гострої печінкової недостатності зумовлені лікарськими засобами, а загальна смертність при медикаментозних ураженнях печінки сягає 5,0–11,9 % [2,3,4].

Згідно з висновками дослідження Global Burden of Disease (Глобальний тягар захворювань), в Україні хвороби органів травлення є третьою з п'яти основних причин смерті, а смертність від неї – однією з найвищих у світі [5]. За даними Державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України», госпітальна захворюваність на хвороби органів травлення (K00–K93, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб XI перегляду) в Україні у 2020 році становила 430 593 випадки серед дорослого населення, із них 11 976 – летальні.

## Мета роботи

Охарактеризувати сучасні підходи до гепатопротекції та перспективи біологічної терапії за даними відкритих джерел інформації.

## Матеріали і методи дослідження

Підбір публікацій, які були опубліковані у 2013–2023 рр. та в яких наведено відомості про патогенез і підходи до лікування найпоширеніших захворювань печінки, здійснено за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar.

Під час першого етапу здійснили пошук фахових джерел, використовуючи такі ключові слова, як «захворювання печінки», «гепатопротектор», «біологічна терапія», «криоконсервованний екстракт плаценти». На другому етапі переглянуто резюме статей і виключено публікації, що не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі детально вивчено повні тексти обраних статей для перевірки відповідності критеріям включення до списку літератури і релевантності досліджень.

## Результати

Захворювання печінки вражають понад 10,0 % населення планети, є однією з п'яти найпоширеніших причин смерті в усьому світі (табл. 1) [6,7]. Неалкогольна жирова хвороба – найпоширеніша патологія печінки з частотою 40,0 %, наступними є вірусні гепатити В, С та ураження печінки алкоголем, частота яких становить 30,0 %, 15,0 % та 11,0 % випадків відповідно серед усіх хворих із гепатопатіями [7]. Вірусні й алкогольні захворювання печінки, медикаментозні ураження, аутоімунний гепатит і первинний біліарний цироз можуть з часом прогресувати до термінальних стадій захворювання печінки, що стали однією з головних причин смерті в усьому світі [8].

У період 2007–2017 рр. стандартизована за віком поширеність хронічних захворювань печінки зросла на 10,4 % з 1,5 млрд випадків у 2017 році [1]. За даними S. Scaglione et al., хронічні захворювання печінки щорічно спричиняють цироз у 633 тис. пацієнтів із поширеністю від 4,5 % до 9,0 % у всьому світі [9]. Декомпенсація виникає майже у 20,0–25,0 % пацієнтів із цирозом печінки, що становить 150–200 тис. пацієнтів на рік [8]. Декомпенсований цироз є чотирнадцятою за поширеністю причиною смертей дорослих у світі (призводить до 1 млн смертей на рік) та четвертою у Центральній Європі (170 тис. смертей на рік) [10,11].

Таблиця 1. Глобальна епідеміологія хронічних захворювань печінки [8]

Захворювання печінки	Захворюваність (млн)	Поширеність (%)	Поточна оцінка (млн)	Майбутня оцінка 2030 р. (млн)
Вірусний гепатит В	4,5–6	3,6	240	120
Вірусний гепатит С	3–4	2,5	170	85
Алкогольна хвороба печінки	16,6	4,5	–	19,3
Неалкогольна жирова хвороба печінки	13,6	5–8	570	16,2
Неалкогольний стеатогепатит	2,5	<4	145	3,8

Пацієнти з хронічним захворюванням печінки мають ризик виникнення позапечінкових ускладнень, пов'язаних із цирозом печінки та портальною гіпертензією, а також органоспецифічних ускладнень певних захворювань цього органа. Ці ускладнення можуть погіршити якість життя, а також підвищити захворюваність, смертність до та після трансплантації печінки [12]. Відомо, що у пацієнтів із цирозом печінки зростає частота ускладнень кровотечі, уповільненого загоєння та рецидивів виразки порівняно з загальною популяцією [13]. За даними P. Kamalarn et al., поширеність пептичної виразки у пацієнтів із цирозом печінки, за даними ендоскопічних скринінгових досліджень, становила майже 5,0–20,0 % порівняно з 2,0–4,0 % у загальній популяції [14]. Окиснювальний стрес, який спричиняє пошкодження тканин шлунка при цирозі, може бути одним із компонентів, що зумовлює виникнення виразкової кровотечі [15]. Дослідження засвідчили, що виразкова хвороба була причиною кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту майже у 10,0 % пацієнтів із цирозом [16].

Згідно з висновками Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», в абсолютних числах, відповідно до оціночних даних, в Україні станом на 01.01.2021 р. вірусним гепатитом С інфіковано 1 342 418 осіб, вірусним гепатитом В – 559 341 особу. У листопаді 2019 року Україна приєдналася до Глобальної стратегії з елімінації вірусних гепатитів В та С, ухваливши Державну стратегію протидії інфікування вірусом імунодефіциту людини / синдромом набутого імунодефіциту людини, туберкульозу та вірусного гепатиту до 2030 року. У рамках цієї Стратегії визначено ключові цілі та завдання, спрямовані на елімінацію вірусних гепатитів як загрози громадському здоров'ю. Згідно з цілями Стратегії, до 2030 року 90,0 % осіб з вірусними гепатитами мають бути виявлені та проліковані. Зазначимо, що більше ніж половина хворих на вірусні гепатити є особами репродуктивного віку, і це зумовлює ще більший економічний і соціальний тягар, оскільки внаслідок вертикального шляху передачі від матері до плода зростає кількість новонароджених з гострими та хронічними формами вірусних гепатитів [17, 18, 19].

Нині спостерігають неухильне зростання частоти розвитку хімічних гепатозів, що виникають внаслідок кумуляції в організмі різних ксенобіотиків. Деякі продукти побутової хімії, алкоголь, промислові отрути (хлоровані вуглеводні, похідні бензолу), деякі лікарські засоби (ізоніазид, німесулід, парацетамол, кардорон тощо), отруйні рослини (гайовий самосил, хелідоній зооглея тощо), гриби (зелений мухомор) та інші речовини можуть мати гепатотоксичні ефекти [20]. Ге-

патотоксичні речовини можуть спричинити токсичний гепатит незалежно від шляху їх надходження (через інгаляцію, парентерально або всередину через систему травлення), оскільки печінка відповідає за метаболізм майже всіх ксенобіотиків. Залежно від інтенсивності надходження гепатотоксичних речовин може відбуватися масивний некроз гепатоцитів. Це зумовлює виникнення гострої печінкової недостатності, або може розвинути хронічна інтоксикація з поступовими дегенеративними змінами, особливо при хронічних вірусних гепатитах, коли компенсаторні здатності організму поступово виснажуються. При хронічному ураженні печінки токсичними речовинами частіше спостерігають виникнення жирової дистрофії на тлі змін сполучної тканини – неспецифічний реактивний гепатит [2,21].

Наведені факти визначають необхідність пошуку нових резервів, а також методів корекції, спрямованих на підтримку структурної цілісності та функціональної стабільності печінки [20].

Гепатопротектори – фармакотерапевтична група лікарських засобів (ЛЗ), що запобігають руйнуванню клітинних мембран і стимулюють регенерацію гепатоцитів. В Україні досі немає єдиної схваленої класифікації гепатопротекторів.

До гепатопротекторів належать речовини різної хімічної будови, з-поміж яких умовно розрізняють 6 груп [22]:

- 1) гепатопротектори рослинного походження (легалон, силімар, карсил, росилімар, гепабене, біеносилімі, сибектан, фосфонціале, гепафор, артихол тощо);
- 2) фосфоліпідні препарати (ессенціале, резалют, фосфоглів, еслівер, фосфонціале, ліволін, еслідин, вітрум ейконал, сикод тощо);
- 3) похідні амінокислот (L-орнітин-L-аспартат, глутамін-аргінін, адеметіонін, метіонін тощо);
- 4) препарати урсодезоксихолевої кислоти (грінтерол, укрлів, урослів, урсофальк, урсохол тощо);
- 5) селеновімісні засоби (селеназа, лівонорм, детоксил тощо);
- 6) препарати інших груп (токоферолу ацетат, кислота аскорбінова тощо).

За провідним механізмом дії розрізняють гепатопротектори: антиоксиданти; засоби, що стимулюють репарацію мембран гепатоцитів; стимулятори регенерації паренхіми печінки.

Згідно з анатомо-терапевтичною класифікацією ЛЗ (АТС-класифікація), гепатопротектори належать до групи лікарських препаратів, що впливають на травну систему та метаболізм (А), призначені для лікування захворювань

печінки і жовчовивідних шляхів (A05) [22]. Назва групи – «препарати, застосовувані при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини» (A05B). До цієї групи «гепатотропних засобів» (A05BA) належать: A05BA01 – Аргініну глутамат, A05BA03 – Силімарин, A05BA04 – Цитіолон, A05BA05 – Епомедіол, A05BA06 – Орнітину оксоглурат, A05BA07 – Тидіацинку аргінін, A05BA08 – Гліциризинова кислота, A05BA09 – Метадоксин, A05BA10 – Фосфоліпіди.

ЛЗ з кодом A05BA02 –  $\alpha$ -ліпоєва кислота виключено з групи гепатотропних засобів через його більшу значущість як препарату, що призначений для боротьби з ускладненнями цукрового діабету. Нині ця сполука індексується в АТС під кодом A16AX01 – «Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Різні речовини, що впливають на систему травлення та метаболізм» [22].

Деякі з добре відомих гепатопротекторів були поміщені в інші, часом зовсім несподівані вузли АТС-класифікації. Так, незамінна амінокислота метіонін наведена в групі V03AB – антидоти (V03AB26), її хімічна сполука з аденозилом – адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін, S-аденозилметіонін) наведена в групі «Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Амінокислоти та їх похідні». Конкретна вказівка на натуральні фосфоліпіди є тільки в групі засобів, що впливають на дихальну систему, а саме у розділі R07AA «Інші засоби, що діють на респіраторну систему – Легеневі сурфактанти».

ЛЗ, які містять есенціальні фосфоліпіди та доволі поширені в Україні, як повноцінний препарат свого місця в АТС-класифікації не мають, однак їх враховують у статистиках країн, де ця речовина зареєстрована та дозволена до медичного застосування під універсальним кодом A05BA50 – «Різні гепатотропні препарати».

Причину подібної «мозаїчності» розташування ЛЗ гепатопротекторної дії в АТС-класифікації можна пояснити відсутністю єдиного міжнародно визнаного підходу до визначення цієї групи, а також розмаїттям показань до застосування [22].

Сучасна пандемія важкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого COVID-19, вплинула на поширеність гострих медикаментозних гепатитів і хронічних захворювань печінки. Є низка діагностичних і терапевтичних засобів для лікування фіброзу печінки, портальної гіпертензії, гепатоцелюлярної карциноми тощо. Втім, незважаючи на суттєві досягнення в хірургічному й фармакологічному лікуванні, гострі та хронічні захворювання печінки можуть призвести до незворотного її пошкодження, зрештою – до печінкової недостатності.

Найкращим варіантом лікування пацієнтів із термінальною стадією захворювання печінки вважають трансплантацію. Однак необхідна кількість донорських органів значно перевищує кількість наявних трансплантатів, тому визначають істотний дефіцит органів.

Усе більшу роль у відновленні функції органів відіграє клітинна терапія, що може бути інтегрована в протоколи трансплантації [23]. Привертають увагу лінії нестобурових клітин, що виявляють і в печінці плода, і в дорослому організмі – гепатобласти, вони можуть диференціюватися в холангіоцити і гепатоцити. Гепатобластам належить провідна роль у регенеративному потенціалі печінки після пошкодження.

Доведено їхню ефективну дію, яку вважали можливою лише через нішу резидентних стовбурових клітин у печінці, на зразок того, як гемопоетичні стовбурові клітини є резидентними стовбуровими клітинами в кістковому мозку [24].

Нині визначають велику потребу в клітинній терапії, яку можна було б розширити в клінічно значущих обсягах для послаблення фіброзної реакції, пов'язаної з цирозом печінки. Один із типів таких клітин – мезенхімальні стромальні клітини (МСК). Дослідники доклали чимало зусиль для використання потенціалу диференціювання МСК для заміни пошкоджених гепатоцитів. Суттєвого прогресу досягнуто за наслідками відкриття К. Takahashi та S. Yamanaka методу зворотної диференціації соматичних клітин у стан індукованої плюрипотентної стовбурової клітини [25]. Як відомо, МСК мають власну імуномодельовальну дію, сприяючи активації Т-клітин, здатні пригнічувати проліферацію клітинних популяцій, як-от природні кілери (NK-клітини) та макрофаги, через міжклітинний контакт і секретовані цитокіни. Встановлено, що вони деактивують зірчасті клітини печінки та на експериментальних моделях здатні уповільнювати фіброзне прогресування цирозу. Дослідили різні методи біотехнологічного лікування уражень печінки, починаючи від трансплантації аутологічних МСК до доставки генів і модифікації клітин та отримання моноклональних антитіл. Нещодавні доклінічні й клінічні досягнення біологічної терапії в лікуванні фіброзу печінки та діагностичних заходах є перспективними для продовження та наступного розвитку досліджень у цьому напрямі [26].

Один із перспективних аспектів біологічної терапії в пацієнтів із патологією печінки – застосування засобів, що отримані з фетоплацентарного комплексу та містять низку біологічно активних речовин. Такі засоби характеризуються антиоксидантною, протизапальною, імуномодельовальною діями й уповільнюють старіння [27]. Одним із таких препаратів є кріоекстракт плаценти (КЕП) людини.

Shen L. H. et al. встановили: екстракт плаценти може покращити морфологію та функцію печінки. З одного боку, він може зменшити інтерстиціальне відкладення колагену в печінці, ліпогенез та інфільтрацію клітин запалення, а також полегшити перебіг фіброзу; з іншого боку, він може запобігти гепатоцелюлярній дегенерації шляхом поглинання активних форм кисню й інгібування запальної продукції цитокінів, наступної оптимізації апоптозу та некрозу гепатоцитів, сприяє регенерації гепатоцитів. Це зумовлює перспективність засобу для захисту печінки [27].

Науковці Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України розробили методику тривалого зберігання КЕП у низькотемпературному середовищі. Доведено, що КЕП має широкий спектр біологічної активності: протизапальну, антиоксидантну, імуномодельовальну, репаративну, нефропротекторну, метаболітотропну, остеотропну, кардіопротекторну тощо [29,30,33].

Відомо, що плацента є природним «депо» та продуцентом майже усього спектра біологічно активних речовин, що забезпечують ріст і внутрішньоутробний розвиток плода. Вона також забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксичну функцію

й виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів тощо [28,31,32].

У тканинах плаценти визначають високу активність низки ферментів: дихальних (моноамінооксидаза, система цитохромоксидаз), каталази, нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфат-діафори, сукцинатдегідрогенази, системи гістамін – гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестрерази, факторів згортання крові й фібрinolізу тощо. У плаценті відбувається синтез білків, що належать до класу інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-2. Одна з їхніх функцій – індукція гуморальних факторів неспецифічної резистентності, а секретований клітинами трансформувальний фактор росту стимулює репарацію шляхом активації МСК і процесів неоваскуляризації [34,35,36].

Препарати плаценти містять низку факторів росту: гепатоцитів (hepatocyte growth factor – HGF), інсуліноподібний (insulin-like growth factor – IGF), фібробластів (fibroblast growth factor – FGF), епідермальний (epidermal growth factor – EGF), нервів (nerve growth factor – NGF), колоніестимулювальний (colony stimulating factor – CSF) тощо [28,29].

Фактор росту нервів є ключовим у відновленні нервової тканини. NGF – глікопротеїн, який залучається до специфічних рецепторів на поверхні нервових клітин, що активує різноманітні сигнальні шляхи. Це призводить до збільшення проліферації та міграції нервових клітин, а також збільшення синаптичних зв'язків між ними. Гепатоцитарний фактор росту відіграє важливу роль у регулюванні різних процесів у тканинах, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. HGF також може стимулювати регенерацію нервових тканин і зменшувати запалення. Інсуліноподібний фактор росту впливає на клітинний ріст і розмноження, збільшення продукції білків і стимулювання регенерації тканин. IGF може також допомагати відновленню нервових тканин і сприяти розвитку синапсів. Фібробластовий фактор росту регулює різні процеси регенерації тканин, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. FGF також може знижувати запалення та покращувати загоєння ран. Епідермальний фактор росту має важливе значення для регулювання процесів репарації тканин, зокрема для відновлення епітелію та регенерації нервових тканин [37,38].

Плацента є також джерелом системних білкових і стероїдних гормонів, цитомединів, імунних факторів та інших біоактивних речовин, що можуть впливати на стан шлункової секреції. Наприклад, естрогени, прогестерон та інші стероїдні гормони, які є в плаценті, можуть впливати на рівень секреції шлункового соку. Також вона містить імунні фактори, як-от імуноглобуліни, що можуть зменшувати запальні процеси в шлунку та покращувати його функцію, а також більшість компонентів, що містяться в крові (глюкоза, амінокислоти, ліпіди тощо). Відомо, що ці компоненти можуть підтримувати метаболічну активність тканин і стимулювати ріст клітин [39,40,41].

У низці досліджень [42,44,45] наведено експериментальні дані, що підтверджують: застосування КЕП чинить виразну гепатозахисну дію на моделях гострих токсичних уражень печінки. Профілактичне введення КЕП призвело до зниження вмісту реактантів із 2-тіобарбітуровою кислотою ( $p < 0,01$ ) на 35,6 %, зниження рівнів аланінамінотрансферази й аспартат-

амінотрансферази ( $p < 0,001$ ) на 56,0 % та 48,6 % відповідно, зниження на 37,8 % рівня  $\gamma$ -глутамілтранспептидази та підвищення рівня енергетичного заряду в гомогенатах тканин печінки ( $p = 0,02$ ) на 18,2 % щодо показників щурів із тетраклорметановим гепатитом без лікування. Лікувально-профілактичне введення КЕП супроводжувалось зниженням вмісту реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою ( $p < 0,001$ ) на 43,8 %, зниженням рівнів аланінамінотрансферази ( $p < 0,001$ ) у 2,4 раза та аспартатамінотрансферази ( $p < 0,001$ ) на 45,3 %, зниженням рівня загального білірубину ( $p < 0,001$ ) на 53,5 % щодо параметрів тварин із Д-галактозаміновим гепатитом без лікування [43]. КЕП у лікувальному режимі сприяв зростанню антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки ( $p < 0,01$ ) у 2,3 раза, а також зниженню активності аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази ( $p < 0,001$ ) на 44,0 % і 29,6 % відповідно, зниженню рівня прямого білірубину ( $p < 0,001$ ) на 52,5 % у периферичній крові щодо показників тварин із парацетамол-індукованим гепатитом без лікування.

Встановлено, що застосування КЕП на тлі комбінованого нарізного введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу в щурів із хронічним етанол-тетраклорметановим ураженням печінки призводило до ослаблення гепатотоксичної дії протитвиразкових засобів. Це підтверджено зниженням активності аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази ( $p < 0,05$ ) на 30,0 % та 49,2 % відповідно та зменшенням концентрації загального білірубину ( $p < 0,01$ ) на 41,7 % щодо показників тварин з таким самим ураженням печінки, яким вводили наведені протитвиразкові препарати, що було нижчим ( $p < 0,001$ ) на 25,5 % за показники тварин із ураженням печінки, яким не вводили медикаментозні засоби [42,44].

Інший напрям біотехнологічної стратегії гепатопротекції – терапія на основі мезенхімальних стромальних клітин. Відомо, що при захворюваннях печінки МСК мігрують до уражених тканин, зазнають гепатогенної диференціації, пригнічують вивільнення факторів запалення та посилюють проліферацію клітин печінки *in vivo* [46,47]. Проте використання МСК має певні недоліки. Так, відомо про проблеми, пов'язані з утворенням ектопічної тканини, інфузійною токсичністю, спричиненою клітинами, що осідають у легеневій мікроциркуляторній системі, і клітинним відторгненням або небажаним приживленням. Разом із тим, застосування отриманих із МСК екзосом продемонструвало високу ефективність на різноманітних тваринних моделях захворювань печінки, включаючи медикаментозний гепатит, фіброз печінки та гепатоцелюлярну карциному [48,49,50].

Досліджували використання імунних клітин, як-от НК-клітин і Т-клітин, для захисту печінки. Встановили, що інфузія Т-клітин здатна зменшити запалення у печінці та покращити її функцію [51]. Т-клітини можуть прямо атакувати та знищувати вірусні й інфіковані клітини печінки шляхом відповіді на специфічні антигени на їхній поверхні. Крім того, Т-клітини можуть продукувати цитокіни, що стимулюють імунну відповідь і допомагають знищити інфекційний агент [52].

Нині активно вивчають можливості генної терапії для захисту печінки, що полягає у векторному введенні генетичних матеріалів у гепатоцити. Дослідження, що показали можливість використання векторів-вірусів для передачі генів,

які кодують протизапальні білки, є дуже перспективними для розвитку генної терапії в лікуванні захворювань печінки [53,54,55,56]. Такі білки можуть допомогти зменшити запалення, що зумовлене інфекційними агентами або токсинами, та покращити функцію печінки. Це доведено в експерименті на тваринах. Один із прикладів застосування такого методу – використання векторів-аденовірусів для передачі гена, що кодує білок ІЛ-10, який є потужним протизапальним агентом.

Крім того, генна терапія може бути використана для відновлення пошкоджених генів, що кодують клітинні функції, як-от метаболізм токсинів або вироблення жовчі. Наприклад, генетичні дефекти, що зумовлюють дефіцит оксиду нітрогену (NO), можуть спричинити пошкодження печінки, а використання вектора-вірусу для доставки гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у печінку мишей із генетичною недостатністю eNOS зумовило збільшення секреції NO та покращення функції печінки [56,57,58]. Застосування генної терапії для захисту органа має потенціал для лікування різних захворювань: гепатиту, цирозу тощо.

Отже, нині активно вивчають і вже застосовують різні клітинні підходи до гепатопротекції, що ґрунтуються на застосуванні різних типів клітин і генної терапії.

## Висновки

1. Біологічна терапія – перспективний напрям сучасної гепатопротекції. Нині визначають велику потребу в клітинній терапії, яку можна було б розширити в клінічно значущих обсягах. Одним із найперспективніших напрямів біологічної терапії в гепатології вважають застосування мезенхімальних стовбурових клітин і засобів, одержаних із фетоплацентарного комплексу, а також генну терапію.

2. Як потенційний гепатопротективний засіб перспективним є кріоекстракт плаценти, що є високоактивним модулятором фізіологічних функцій і має широкий спектр біологічної активності: протизапальну, антиоксидантну, імуномодельовальну, репаративну, нефропротекторну, метаболітотропну, остеотропну, кардіопротекторну й інші дії.

## Відомості про авторів:

Гладких Ф. В., PhD, молодший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків; молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини відділу радіології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-7924-4048

Белочкіна І. В., канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків.

ORCID ID: 0000-0003-0090-2971

Кошурба І. В., аспірант, відділ експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків; медичний директор з неонатологічної допомоги, КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр»; асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці.

ORCID: 0000-0002-4595-9245

Чиж М. О., канд. мед. наук, старший дослідник, зав. відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків.

ORCID ID: 0000-0003-0085-296X

## Information about the authors:

Hladkykh F. V., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv; Junior Researcher, Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Bielochkina I. V., PhD, Senior Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv.

Koshurba I. V., MD, PhD-student, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv; Medical Director for Neonatology, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Chyzh M. O., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv.

## References

- Ray G. Management of liver diseases: Current perspectives. *World J Gastroenterol.* 2022;28(40):5818-26. doi: 10.3748/wjg.v28.i40.5818.
- Garcia-Cortes M, Garcia-Garcia A. Management of pharmacologic adverse effects in advanced liver disease. *Clinical Drug Investigation.* 2022;42(Suppl. 1):33-8. doi: 10.1007/s40261-022-01150-w.
- Hamilton LA, Collins-Yoder A, Collins RE. Drug-induced liver injury. *AACN Advanced Critical Care.* 2016;27(4):430-40. doi: 10.4037/aacnacc2016953.
- Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, Craxi A. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(1 Suppl):112-21.
- Safiri S, Kolahi AA, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):185. doi: 10.1186/s13045-021-01202-2.
- Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E, Pryke R, Hutchinson SJ, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet.* 2022;399(10319):61-116. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01701-3.
- Muriel P. The liver: general aspects and epidemiology. In: Muriel P., editor. *Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants.* Elsevier; Waltham, MA: 2017. pp. 3-22.
- Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:2-6. doi: 10.1111/liv.13682.
- Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(8):690-6. doi: 10.1097/MCG.000000000000208.
- Marcellin P, Pequegnot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol.* 2008;48(2):200-7. doi: 10.1016/j.jhep.2007.09.010.
- Lewis DR, Chen HS, Cockburn MG, Wu XC, Stroup AM, Midthune DN, et al. Early estimates of SEER cancer incidence, 2014. *Cancer.* 2017;123(13):2524-34. doi: 10.1002/cncr.30630.
- Goldberg DS, Fallon MB. The Art and Science of Diagnosing and Treating Lung and Heart Disease Secondary to Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2118-27. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.024.

- [13] Yang TJ, Dhanasekar K, Bhandari R, Muraleedharan D, Chirindoth SS, Kaur H, et al. Association of Helicobacter Pylori With Development of Peptic Ulcer Disease Among Cirrhotic Patients: An Evidence From Population-Based Study. *Cureus*. 2021;13(11):e19315. doi: 10.7759/cureus.19315.
- [14] Kamalaporu P, Sobhonslidsuk A, Jatchavala J, Atisook K, Rattanasiri S, Pramoolsinsap C. Factors predisposing to peptic ulcer disease in asymptomatic cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(12):1459-65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02507.x.
- [15] Kirchner GI, Beil W, Bleck JS, Manns MP, Wagner S. Prevalence of Helicobacter pylori and occurrence of gastroduodenal lesions in patients with liver cirrhosis. *Int J Clin Exp Med*. 2011;4(1):26-31.
- [16] D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38(3):599-612. doi: 10.1053/jhep.2003.50385.
- [17] Chemych MD, Lyshnevskaya AH, Ivakhiv OL. [Chronic viral hepatitis in Ukraine. Peculiarities of their course. Problems]. In: *Problems of infectious diseases in the practice of an internist: modern aspects: materials of the All-Ukrainian scientific and practical conference [Internet]; 2019 May 29-30; Sumy: Sumy State University; 2019 [cited 2023 May 12]; p. 141-5. Ukrainian. Available from: <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/75221>*
- [18] Raiian MV, Chumachenko TO, Makarova VI, Semishev VI. [Acute hepatitis of unknown etiology: the task of epidemiological surveillance in Ukraine in modern conditions]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2022;7(37):21-6. Ukrainian. doi: 10.26693/jmbs07.03.021.
- [19] Babinets LS. [Current provisions of the European (Finnish) clinical protocol for the management of patients with viral hepatitis in the practice of primary doctors and lecturers]. *Modern gastroenterology*. 2020;(6):52-9. Ukrainian. doi: 10.30978/MG-2020-6-52.
- [20] Cavalieri ML, D'Agostino D. Drug-, herb- and dietary supplement-induced liver injury. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(6):397-403. doi: 10.5546/aap.2017.eng.e397.
- [21] Palmer M, Regev A, Lindor K, Avigan MI, Dimick-Santos L, Treem W, et al. Consensus guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury occurring during clinical trials in adults with chronic cholestatic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):90-109. doi: 10.1111/apt.15579.
- [22] Czigan Z, Tolba RH. New Frontiers in organ preservation and hepatoprotection. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4379. doi: 10.3390/ijms23084379.
- [23] Hofmann J, Hackl V, Esser H, Meszaros AT, Fodor M, Öfner D, et al. Cell-Based Regeneration and Treatment of Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10276. doi: 10.3390/ijms221910276.
- [24] Miyajima A, Tanaka M, Itoh T. Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming. *Cell Stem Cell*. 2014;14(5):561-74. doi: 10.1016/j.stem.2014.04.010.
- [25] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
- [26] Neshat SY, Quiroz VM, Wang Y, Tamayo S, Doloff JC. Liver Disease: Induction, Progression, Immunological Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6777. doi: 10.3390/ijms22136777.
- [27] Shen LH, Fan L, Zhang Y, Zhu YK, Zong XL, Peng GN, et al. Protective Effect and Mechanism of Placenta Extract on Liver. *Nutrients*. 2022;14(23):5071. doi: 10.3390/nu14235071.
- [28] Holtsev AN, Yurchenko TN, editors. [Placenta: cryopreservation, clinical use]. Kharkiv: Brovyn AV; 2013. 268 p. Russian.
- [29] Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *J Med Ther*. 2017;1(3):1-6. doi: 10.15761/JMT.1000118.
- [30] Devarampati LJ, Koduganti RR, Savant S, Gullapelli P, Manchala S, Mydukuru A. Role of Placental Extracts in Periodontal Regeneration: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(6):e26042. doi: 10.7759/cureus.26042.
- [31] Takagi K, Okabe S, Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn J Pharmacol*. 1969;19(3):418-26. doi: 10.1254/jjp.19.418.
- [32] Shepitko KV. Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019;19(4):56-61. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61.
- [33] Repin MV, Marchenko LM, Govorukha TP, Vaskovich AM, Stroka VI, Kondakov II, et al. [Effect of preliminary introduction of placental cryoextracts of various origins on morphofunctional state of rats' kidneys in acute renal failure]. *Eksperimentalna ta klinichna medytsyna*. 2017;(2):37-43. Ukrainian.
- [34] Hladkykh FV. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021;35(2):89-94. doi: 10.2478/cipms-2022-0017.
- [35] Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022;39(1):48-56. doi: 10.5937/afmna39-33036.
- [36] Hladkykh FV, Chyzh MO. [Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract]. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2023;64(1):84-94. Ukrainian. doi: 10.25040/ntsh2021.01.08.
- [37] Hladkykh FV, Koshurba IV, Chyzh MO. [Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryopreserved placenta extract in acute and chronic lesions of the stomach]. *Modern Medical Technology*. 2023;(1):62-8. Ukrainian. doi: 10.34287/MMT.1(56).2023.10.
- [38] Chyzh MO, Belochkina IV, Hladkykh FV. [Cryosurgery and physical medicine in treatment of cancer]. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(2):127-49. Ukrainian. doi: 10.46879/ukroj.2.2021.127-49.
- [39] Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Problems of cryobiology and cryomedicine*. 2021;31(4):364-7. doi: 10.15407/cryo31.04.364.
- [40] Koshurba I, Hladkykh F, Chyzh M, Marchenko M, Belochkina I. [The characteristic of the gastric secretion after gastric cryodestruction and cryopreserved placenta extract administration]. *Innov Biosyst Bioeng*. 2023;7(1):42-51. Ukrainian. doi: 10.20535/ibb.2023.7.1.280183.
- [41] Hladkykh FV. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response - an experimental study. *Ceska Slov Farm*. 2021;70(5):179-85. doi: 10.5817/CSF2021-5-179.
- [42] Chyzh MO, Koshurba IV, Marchenko MM, Hladkykh FV, Belochkina IV. [Gender determinism of the effect of placenta cryoextract on the hepatotropic effects of esomeprazole, clarithromycin and metronidazole in chronic liver damage]. *Modern Medical Technology*. 2023;(1):55-61. Ukrainian. doi: 10.34287/MMT.1(56).2023.9.
- [43] Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Belochkina IV. [Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in Case of D-galactosamine hepatitis]. *Innov Biosyst Bioeng*. 2022;6(2):64-7. Ukrainian. doi: 10.20535/ibb.2022.6.2.264774.
- [44] Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. [Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract: the role of sex factors in lipoperoxidation]. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2022;68(5):25-32. Ukrainian. doi: 10.15407/fz68.05.025.
- [45] Koshurba IV. [Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl4-induced liver damage]. *Modern Medical Technology*. 2022;(3):46-54. Ukrainian. doi: 10.34287/MMT.3(54).2022.9.
- [46] Hu C, Wu Z, Li L. Mesenchymal stromal cells promote liver regeneration through regulation of immune cells. *Int J Biol Sci*. 2020;16(5):893-903. doi: 10.7150/ijbs.39725.
- [47] Lou G, Chen Z, Zheng M, Liu Y. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases. *Exp Mol Med*. 2017;49(6):e346. doi: 10.1038/emm.2017.63.
- [48] Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev*. 2013;22(6):845-54. doi: 10.1089/scd.2012.0395.
- [49] Hu C, Wu Z, Li L. Pre-treatments enhance the therapeutic effects of mesenchymal stem cells in liver diseases. *J Cell Mol Med*. 2020;24(1):40-9. doi: 10.1111/jcmm.14788.
- [50] Berardis S, Dwivshi Sattwika P, Najimi M, Sokal EM. Use of mesenchymal stem cells to treat liver fibrosis: current situation and future prospects. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):742-58. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.742.
- [51] Liu F, Endo Y, Romantseva T, Wu WW, Akue A, Shen RF, et al. T cell-derived soluble glycoprotein GPIba mediates PGE2 production in human monocytes activated with the vaccine adjuvant MDP. *Sci Signal*. 2019;12(602):eaat6023. doi: 10.1126/scisignal.aat6023.
- [52] Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut*. 2012;61(12):1754-64. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301073.

- [53] Moscoso CG, Steer CJ. The Evolution of Gene Therapy in the Treatment of Metabolic Liver Diseases. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):915. doi: 10.3390/genes11080915.
- [54] Torres JL, Novo-Veleiro I, Manzanedo L, Alvela-Suárez L, Macías R, Laso FJ, et al. Role of microRNAs in alcohol-induced liver disorders and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(36):4104-18. doi: 10.3748/wjg.v24.i36.4104.
- [55] Weber M, Mera P, Casas J, Salvador J, Rodríguez A, Alonso S, et al. Liver CPT1A gene therapy reduces diet-induced hepatic steatosis in mice and highlights potential lipid biomarkers for human NAFLD. *FASEB J*. 2020;34(9):11816-37. doi: 10.1096/fj.202000678R.
- [56] Logan GJ, de Alencastro G, Alexander IE, Yeoh GC. Exploiting the unique regenerative capacity of the liver to underpin cell and gene therapy strategies for genetic and acquired liver disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;56:141-52. doi: 10.1016/j.biocel.2014.10.023.
- [57] Wan T, Zhong J, Pan Q, Zhou T, Ping Y, Liu X. Exosome-mediated delivery of Cas9 ribonucleoprotein complexes for tissue-specific gene therapy of liver diseases. *Sci Adv*. 2022;8(37):eabp9435. doi: 10.1126/sciadv.abp9435.
- [58] Villiger L, Grisch-Chan HM, Lindsay H, Ringnald F, Pogliano CB, Al-legri G, et al. Treatment of a metabolic liver disease by in vivo genome base editing in adult mice. *Nat Med*. 2018;24(10):1519-25. doi: 10.1038/s41591-018-0209-1.