

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-310

## ПОТЕНЦИАЛ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОВ КАК ИНСТРУМЕНТА ГЕННОЙ ТЕРАПИИ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА<sup>\*</sup>

### POTENTIAL OF ADENO-ASSOCIATED VIRUSES AS A TOOL FOR GENE THERAPY OF ESOPHAGEAL STRICTURES

М. А. Водопетова, В. С. Глазьева, А. В. Раднаева, Н. А. Александрушкина, П. И. Макаревич

Центр регенеративной медицины МНОИ МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

M. A. Vodopetova, V. S. Glazieva, A. V. Radnaeva, N. A. Alexandrushkina, P. I. Makarevich

*Center for Regenerative Medicine, Lomonosov Moscow State University*

✉ glazievavalentina@mail.ru

#### Аннотация

Исследование направлено на оценку перспективности аденоассоциированных вирусов (ААВ) для трансдукции стромальных клеток пищевода с целью профилактики послеоперационных стриктур. Проведена оценка эффективности различных серотипов ААВ в трансдукции первичной культуры стромальных клеток пищевода крысы и выявлена максимальная эффективность серотипа ААВ6. Отработана методика интрамурального введения ААВ в стенку пищевода для исследований *in vivo*.

#### Abstract

This study aims to assess the feasibility of utilizing adeno-associated viruses (AAVs) for transducing esophageal stromal cells to prevent esophageal stricture formation. The transduction efficiency of various AAV serotypes was evaluated in a rat esophageal stromal cell culture model with AAV6 maximal transduction efficiency. A methodology for the intramural delivery of AAV vectors into the esophageal wall was established for subsequent *in vivo* investigation.

У человека в основе восстановления большинства тканей после повреждения лежит фибропролиферативное перерождение тканей, при котором специализированные клетки пораженного органа замещаются соединительно-тканными элементами. Это может приводить к прогрессирующему фиброзу, необратимой утрате физиологических функций и в итоге вызывать жизнеугрожающую органную недостаточность. В этом свете особую актуальность приобретает проблема фиброзной трансформации и рубцовых изменений полых органов, где они вызывают нарушение проходимости за счет формирования стеноза.

В частности, послеоперационные стриктуры пищевода, формирующиеся как следствие фиброзных изменений в зоне повреждения, часто возникают после радикальных хирургических вмешательств (таких как эзофагэктомия или резекция слизистой оболочки) либо в результате химических поражений. Современные подходы к лечению носят преимущественно симптоматический характер и включают баллонную дилатацию, стентирование или повторные оперативные вмешательства, ни один из которых не гарантирует стойкого клинического эффекта.

В данном контексте особое значение приобретает разработка патогенетически обоснованных методов предотвращения фиброзных изменений, и генная терапия может рассматриваться как одно из наиболее перспективных направлений. Важно отметить, что такой подход обладает двойным потенциалом: с одной стороны, он углубляет фундаментальные представления о молекулярных основах фиброгенеза, с другой — выявляет новые молекулярные мишени для терапевтического вмешательства.

Целью нашего исследования стала оценка перспективности аденоассоциированных вирусов (ААВ) как инструмента для трансдукции стромальных клеток пищевода для создания подходов к генной терапии и профилактике стриктур. В настоящее время ААВ являются одной из наиболее эффективных платформ для доставки генетического материала, что подтверждается успешной трансдукцией различных типов тканей. Хотя известны методы доставки ААВ в стенку кишечника, исследования по пищеводу ограничены, особенно в отношении трансдукции стромальных клеток.

Нами была успешно выделена первичная культура стромальных клеток пищевода крысы, после чего проведена их трансдукция *in vitro* различными серотипами аденоассоциированного вируса (ААВ6, ААВ8, ААВ9), несущего ген зеленого флуоресцентного белка (GFP). Проведенный сравнительный анализ трансдукционной эф-

\* Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2025-487).

фективности выявил наиболее перспективный серотип вируса — ААВ6, показавший успешную доставку и экспрессию GFP в культуре. Также нами было отработано интрамуральное введение ААВ в стенку пищевода животным для дальнейшего исследования трансдукции *in vivo*.

В дальнейшем планируется оценка функциональной активности трансдифференцированных клеток как в норме, так и в условиях моделируемой патологии. Полученные результаты могут лежать в основу новых подходов к исследованию патогенеза структур полых органов и разработке терапии.