

ХИРУРГИЯ

УДК 616.34-007.272:616-008.8:615-37

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ. МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Б.В. Сигуа, Е.С. Ощепкова, П.А. Котков

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ. Патологическое спайкообразование в брюшной полости после хирургических вмешательств остается нерешенной проблемой, приводящей к кишечной непроходимости, хроническим болям и бесплодию. Несмотря на существующие методы профилактики, эффективное решение не найдено. Методы генной терапии представляют собой перспективные разработки, чей механизм действия основан на подавлении ключевых молекулярных механизмов фиброза и воспаления. Экспериментальные исследования демонстрируют перспективность данного направления, реализуемого благодаря целому ряду патогенетических механизмов. Например, подавление трансформирующего фактора роста β снижает активацию фибробластов, а активация антифибротических факторов способна уменьшать отложение коллагена и стимулировать фибринолиз. Редактирование генов модулирует воспаление и ангиогенез. Таким образом, генная терапия может стать прорывом в профилактике спаечной болезни, но требует дальнейших исследований для решения вопросов иммуногенности, контролируемой долговременной эффективности и других вопросов безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спаечная болезнь, внутрибрюшинные спайки, генная терапия, фиброз, воспаление

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сигуа Б.В., Ощепкова Е.С., Котков П.А. Генная терапия спаечной болезни. Миф или реальность? *Российский хирургический журнал*. 2025;3(3): 15–19. DOI: 10.18705/3034-7270-2025-1-3-15-19. EDN: LNVGKY

GENE THERAPY OF ADHESIVE DISEASE. MYTH OR REALITY?

B.V. Sigua, E.S. Oshchepkova, P.A. Kotkov

Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT. Pathological adhesion formation in the abdominal cavity following surgical interventions remains an unresolved problem, leading to intestinal obstruction, chronic pain, and infertility. Despite existing preventive methods, an effective solution has not yet been found. Gene therapy approaches represent promising developments that target key molecular mechanisms of fibrosis and inflammation. Experimental studies demonstrate the potential of this direction. Suppression of transforming growth factor β (TGF- β) reduces fibroblast activation. Activation of antifibrotic factors decreases collagen deposition and stimulates fibrinolysis. Gene editing modulates inflammation and angiogenesis. Thus, gene therapy could become a breakthrough in preventing adhesive disease but requires further research to address immunogenicity, controlled long-term efficacy, and other safety concerns.

KEYWORDS: pathological adhesion formation, gene therapy, fibrosis, inflammation

FOR CITATION: Sigua B.V., Oshchepkova E.S., Kotkov P.A. Gene therapy of adhesive disease. Myth or reality? *Russian Surgical Journal*. 2025;3(3): 15–19. DOI: 10.18705/3034-7270-2025-1-3-15-19 (In Russ.). EDN: LNVGKY

Образование патологических сращений в брюшной полости является наиболее частым осложнением после перенесенных хирургических

вмешательств [1]. Острая спаечная кишечная непроходимость остается одной из основных ургентных патологий и связана с высокими показателями

заболеваемости и смертности [2]. Следует отметить, что брюшинные спайки развиваются более чем у половины женщин после гинекологических операций и могут приводить к таким неблагоприятным последствиям, как хронические тазовые боли и бесплодие [3].

Существуют различные методы профилактики спайкообразования, включающие в себя минимизацию травматизации брюшины во время проведения оперативных вмешательств, применение барьерных противоспаечных средств и противовоспалительных препаратов, однако проблема далека от своего окончательного решения. Ввиду этого потребность в новых методах и подходах к профилактике образования патологических внутрибрюшных сращений не вызывает сомнений [4]. Трудности в поиске эффективных противоспаечных мер, помимо всего прочего, обусловлены физиологичной ролью интраабдоминальных сращений, являющихся естественной защитной реакцией организма и играющих важную роль в заживлении и восстановлении поврежденных тканей. Спайки, как часть воспалительного ответа, способствуют изоляции и предотвращению прогрессирования инфекционного процесса, в итоге локализуя его [5]. Поэтому при создании новых методов профилактики спайкообразования необходимо учитывать как позитивные, так и негативные последствия спаечного процесса.

Генная терапия является одним из перспективных, но слабо разработанных направлений в во-

просах профилактики патологического спайкообразования. Методы подавления молекулярных механизмов, воспалительных процессов, ключевых факторов фиброза и участие в регуляции angiогенеза являются основными актуальными аспектами в этом направлении.

Исследования на данную тему находятся на стадии экспериментальных разработок, но уже сейчас можно говорить об их высоком потенциале. Спаечные сращения образуются из-за высокой активности фибробластов, избыточного отложения коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса. Задача генной терапии сводится к воздействию на них продукцию посредством различных факторов (соединительнотканый фактор роста – TGF- β , трансформирующий фактор роста – CTGF, гены-супрессоры фиброза и др.) путем внесения изменений в генетический материал клеток макроорганизма (рис. 1). Возможно воздействие на разных уровнях: добавление «полезных» генов, исключение «вредных» генов или редактирование генома в целом (например, исправление мутации). Для транспортировки генетического материала используют векторы доставки, чаще вирусные (рис. 2) или невирусные методы (липосомы, наночастицы и т. д.). Вирусные векторы наиболее эффективны, но могут вызывать иммунный ответ, невирусные методы менее эффективны, но безопаснее. Выбор метода доставки и воздействия на геном выбираются в зависимости от целей конкретного исследования.

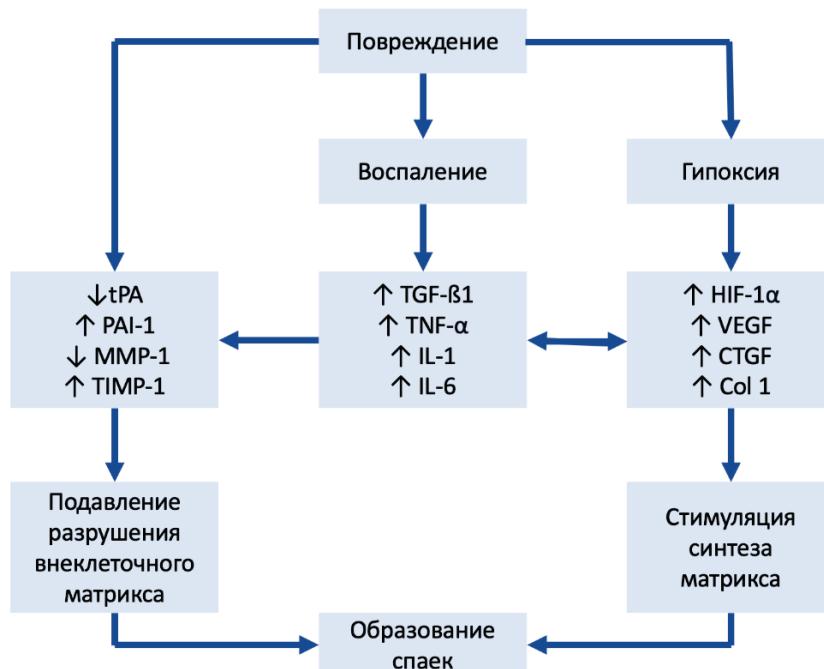


Рис. 1. Роль травмы, гипоксии и воспаления в образовании спаек

tPA – тканевой активатор плазминогена; PAI-1 – ингибиторы активатора плазминогена 1;

MMP – матриксная металлопротеиназа; TIMP – тканевые ингибиторы MMP; TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста- β ; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL – интерлейкин; HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α ;

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; CTGF – фактор роста соединительной ткани [6]

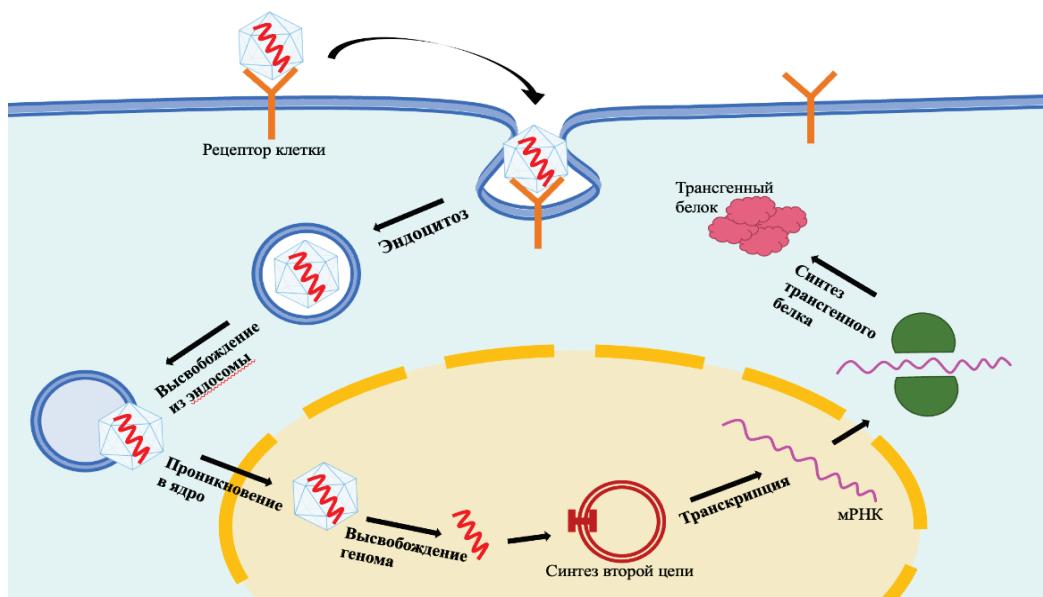


Рис. 2. Процесс переноса генетического материала в клетку с помощью вирусного вектора. Основные шаги в пути трансдукции (перенос генетического материала в клетку): капсид (белковая оболочка вируса, которая окружает и защищает его генетический материал) связывается с рецепторами на поверхности клеток, вызывая интернализацию (поглощение клеткой внешних частиц) вируса через эндоцитоз, который образует эндосомы (пузырек для транспортировки). После эндосомного выхода вирус транспортируется в ядро и развязывается. Одноцепочечный геном превращается в двухцепочечную ДНК. Далее начинается транскрипция вирусной РНК. мРНК, которая выходит из ядра, преобразуется в трансгенные белки [16]

Ряд авторов предлагают точечно воздействовать на ключевые молекулярные мишени, включающие цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6), факторы роста (TGF- β , VEGF) и другие медиаторы. Использование siRNA (small interfering RNA, малая интерферирующая РНК – короткие молекулы РНК, играющие ключевую роль в механизме подавления экспрессии генов) позволит подавлять экспрессию провоспалительных и профиброзных генов, а применение определенных олигонуклеотидов – блокировать активность перечисленных ключевых факторов. Благодаря этим воздействиям появляется возможность локального применения терапии, что снижает риск системных нежелательных эффектов и за счет изменения экспрессии генов дает долгосрочный эффект [6].

Одно из направлений генной терапии – исследование роли тканевого активатора плазминогена (tPA). tPA – фермент, способствующий растворению фибрина как ключевого компонента спайки. Исследование проводили на крысах, предварительно моделируя спаечный процесс, а для доставки гена использовали адено-вирусный вектор, который вводили в брюшную полость в виде раствора. tPA активировал плазминоген превращая его в плазмин, увеличивал фибринолитическую активность, что привело к значительному снижению спайкообразования по сравнению с контрольной группой, а локальное введение tPA в брюшную полость обеспечило высокую кон-

центрацию в области повреждения и долгосрочный эффект [7].

Исследование по подавлению сигнального пути TGF- β с помощью Smad7 позволяет использовать невирусный метод доставки генетического материала. TGF- β это сигнальный путь, который играет важную роль в процессе фиброза, а Smad7 – белок-ингибитор этого сигнального пути. Эксперимент проводили на крысах, моделируя спаечный процесс и используя невирусный метод доставки гена с помощью липосомы. Smad7 блокировал передачу сигналов через рецепторы TGF- β , предотвращая активацию фибробластов и отложение внеклеточного матрикса. В группе получавших Smad7 отмечалось уменьшение воспаления и снижение выраженности фиброзных изменений без негативного влияния на процессы заживления тканей [8].

Изучена роль гена SphK1 – фермента, участвующего в синтезе S1P, белка, который в свою очередь регулирует процесс воспаления, фиброза и ангиогенеза. Для доставки гена использовали адено-вирусный вектор, исследование проводили на крысах со смоделированным спаечным процессом. В группе получавших ген SphK1 отмечали значимый противовоспалительный и антифибротический эффект. Таким образом, увеличение уровня S1P через активацию SphK1 может стать перспективной стратегией в снижении патологического спайкообразования [9].

Помимо этого, проведены исследования влияния на образование послеоперационных спаек экспрессии гена фактора роста гепатоцитов (HGF), используя для доставки аденоизвестный вектор, который вводили в брюшную полость. HGF – цитокин, подавляющий активность TGF- β 1 (медиатор фиброза), снижающий уровень воспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6), обладающий противовоспалительным, антифибротическим и регенеративным свойствами. В эксперименте на крысах наблюдалось существенное снижение спайкообразования по сравнению с контрольной группой [10].

Также с целью предотвращения спаек использовались интерферирующие РНК, которые доставляли с помощью биогеля для подавления HIF-1 α . HIF-1 α – транскрипционный фактор, играет важное значение в реакции воспаления, процессе образования фиброзной ткани и ангиогенеза. Активируется в условиях гипоксии, его подавление приводит к снижению экспрессии воспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6). Исследование показывает эффективность данной методики в предотвращении образования патологических сращений в брюшной полости [11].

Изучено влияние на процесс образования спаек мутантной формы матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9). MMP-9 – фермент, участвующий в деградации внеклеточного матрикса, влияет на процесс заживления и спайкообразования. У крыс, получивших мутантную MMP-9, наблюдалось существенное снижение образования спаек, а данный метод описывают как способный локально воздействовать на область повреждения, что сводит к минимуму нежелательные эффекты [12].

Исследования, посвященные роли белка кальпонина-2 (Calponin 2, CNN2), проводили на мышах, предварительно удалив у них ген CNN2. Моделировали спаечный процесс в группе с удаленным геном и контрольной группе, оценивали уровни воспалительных цитокинов, гистологические изменения и образование спаек в целом. CNN2 участвует в регуляции сократительной активности клеток, влияет на передачу сигналов, связанных с воспалением и фиброзом. У мышей с нокаутом гена CNN2 наблюдалось значительное снижение послеоперационного спайкообразования, что отмечает важную роль CNN2 в адгезиогенезе [13].

Также изучено влияние редактирования гена CTGF для предотвращения фиброза. CTGF – белок, способный стимулировать пролиферацию фибробластов и отложение внеклеточного матрикса, играет важную роль в фиброзе и рубцевании. В эксперименте на кроликах редактировали ген CTG, используя систему CRISPR-Cas9, доставляемую с помощью аденоизвестного вектора (AAV). У кроликов, получивших AAV-CRISPR-Cas9, отмечалось снижение активности процес-

сов рубцевания и фиброза в области хирургического вмешательства [15]. Исследование показывает перспективность направления редактирования генов при помощи системы CRISPR-Cas9.

Таким образом, генная терапия обладает значительным потенциалом для предотвращения спайкообразования, может стать инновационным и даже революционным методом профилактики патологических сращений, особенно в комбинации с другими подходами (использованием барьерных противовоспалительных средств, активным внедрением малоинвазивных оперативных методик) [6].

Еще предстоит изучить и создать безопасные и эффективные системы доставки генетического материала (вирусные векторы, наночастицы), а также решить существующие проблемы, связанные с оценкой и предотвращением иммуногенности и неспецифического воздействия на гены в целом. Следует отметить, что невирусные методы доставки менее иммуногенны и более безопасны, в отличие от вирусных векторов [8]. В связи с этим рассматривают новые подходы к созданию материалов, которые бы могли быть модуляторами процесса спайкообразования и являться системой доставки генов. Биоактивные материалы могут высвобождать противовоспалительные или антифибротические агенты (например, TGF- β ингибиторы, siRNA), что потенциально позволит упростить доставку генов, обеспечить локальное и контролируемое высвобождение [14]. В завершение хотелось бы отметить: похоже, что генная терапия спаечной болезни из мифа может превратиться в реальность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Соответствие нормам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Пациентами подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований.

Compliance with ethical principles. The study was approved by the Local Ethics Committee. All patients signed informed consent for publication of data from the studies.

Список литературы / References

1. Tabibian N., Svehli E., Boyd A., et al. Abdominal Adhesions: A Practical Review of an Often Overlooked Entity. *Ann Med Surg*. 2017;15:9–13. DOI: 10.1016/j.amsu.2017.01.021.

2. Zins M., Millet I., Taourel P. Adhesive Small Bowel Obstruction: Predictive Radiology to Improve Patient Management. *Radiology*. 2020;296(3):480–492. DOI: 10.1148/radiol.2020192234.
3. Kim Y.I., Lee M., Kim S.I., et al. A Randomized Controlled Trial of Thermo-Sensitive Sol–Gel Anti-Adhesion Agent after Gynecologic Surgery. *J Clin Med.* 2020;9(7):2261. DOI: 10.3390/jcm9072261.
4. ten Broek R.P., Issa Y., van Santbrink E.J., et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5588. DOI: 10.1136/bmj.f5588.
5. Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M., et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg.* 2001;18(4):260–73. DOI: 10.1159/000050149.
6. Atta H.M. Prevention of peritoneal adhesions: a promising role for gene therapy. *World Journal of Gastroenterology.* 2011;17(46):5049–5058. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5049
7. Atta H.M., Al-Hendy A., El-Rehany M.A., et al. Adenovirus-mediated overexpression of human tissue plasminogen activator prevents peritoneal adhesion formation/reformation in rats. *Surgery.* 2009;146(1):12–7. DOI: 10.1016/j.surg.2009.02.018.
8. Guo H., Leung J.C., Cheung J.S., et al. Non-viral Smad7 gene delivery and attenuation of postoperative peritoneal adhesion in an experimental model. *Br J Surg.* 2009;96(11):1323–35. DOI: 10.1002/bjs.6722.
9. Guo Q., Li Q.F., Liu H.J., et al. Sphingosine kinase 1 gene transfer reduces postoperative peritoneal adhesion in an experimental model. *Br J Surg.* 2008;95(2):252–8. DOI: 10.1002/bjs.5890.
10. Liu H.J., Wu C.T., Duan H.F., et al. Adenoviral-mediated gene expression of hepatocyte growth factor prevents postoperative peritoneal adhesion in a rat model. *Surgery.* 2006;140(3):441–7. DOI: 10.1016/j.surg.2005.12.014.
11. Segura T., Schmokel H., Hubbell J.A. RNA interference targeting hypoxia inducible factor 1alpha reduces post-operative adhesions in rats. *J Surg Res.* 2007;141(2):162–70. DOI: 10.1016/j.jss.2006.07.045.
12. Atta H., El-Rehany M., Roeb E., et al. Mutant matrix metalloproteinase-9 reduces postoperative peritoneal adhesions in rats. *Int J Surg.* 2016;26:58–63. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.12.065.
13. Hsieh T.B., Feng H.Z., Jin J.P. Deletion of Calponin 2 Reduces the Formation of Postoperative Peritoneal Adhesions. *J Invest Surg.* 2022;35(3):517–524. DOI: 10.1080/08941939.2021.1880672.
14. Jie Liao, Xiaoming Li, Yubo Fan. Prevention strategies of postoperative adhesion in soft tissues by applying biomaterials: Based on the mechanisms of occurrence and development of adhesions. *Bioactive Materials.* 2023;26:387–412. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.02.026.
15. Lee E.J., Han J.C., Park D.Y., et al. Effect of connective tissue growth factor gene editing using adeno-associated virus-mediated CRISPR–Cas9 on rabbit glaucoma filtering surgery outcomes. *Gene Ther.* 2021;28:277–286. DOI: 10.1038/s41434-020-0166-4.
16. Zwi-Dantsis L., Mohamed S., Massaro G., Moeendarbary E. Adeno-Associated Virus Vectors: Principles, Practices, and Prospects in Gene Therapy. *Viruses.* 2025;17(2):239. DOI: 10.3390/v17020239.

Поступила 26.05.2025**Принята 10.06.2025****Опубликована 31.10.2025****Received 26.05.2025****Accepted 10.06.2025****Publication 31.10.2025****Авторы**

Сигуа Бадри Валериевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, dr.sigua@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4556-4913>

Ощепкова Екатерина Станиславовна – ассистент кафедры общей хирургии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, oes7952@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-6854-1167>

Котков Павел Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, kotkovdr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9762-9854>

Authors

Sigua Badri V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery, Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, dr.sigua@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4556-4913>

Oshchepkova Ekaterina S. – Assistant of the Department of General Surgery at the Institute of Medical Education, Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, oes7952@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-6854-1167>

Kotkov Pavel A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery at the Institute of Medical Education, Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, kotkovdr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9762-9854>