

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-139-147>



Патогенетические механизмы развития пенетрирующей формы болезни Крона (обзор литературы)

Белоус С.С., Выкова Б.А., Аносов И.С., Александров Т.Л., Чупина П.И., Коргунова М.В.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адилья, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ В обзоре литературы освещены патогенетические механизмы развития одного из наиболее тяжелых осложнений, возникающих на фоне хронического активного воспалительного процесса, обусловленного наличием болезни Крона — формирования межкишечных свищей. Дано представление о возможном вкладе в их развитие микробиологического и генетического фактора. Также дана оценка возможного влияния матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Одним из наиболее перспективных направлений в настоящее время считается механизм эпителиально-мезенхимального перехода, который способен объяснить формирование свищевой формы болезни Крона. Требуется дальнейшие исследования для выявления наиболее вероятной причины осложненного течения заболевания, что в перспективе позволит разработать подходы к патогенетической терапии у данной группы пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БК-ассоциированные свищи, эпителиально-мезенхимальный переход, пенетрирующая форма

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: источники финансирования отсутствуют

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белоус С.С., Выкова Б.А., Аносов И.С., Александров Т.Л., Чупина П.И., Коргунова М.В. Патогенетические механизмы развития пенетрирующей формы болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 4, с. 139–147. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-139-147>

Pathogenetic mechanisms of penetrating Crohn's disease (review)

Sofia S. Belous, Bella A. Vyкова, Ivan S. Anosov, Timofei L. Aleksandrov, Polina I. Chupina, Maria V. Korgunova

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT The review evaluates pathogenesis of intestinal fistulas in Crohn's disease (CD). An idea of the possible contribution of the microbiological and genetic factor is given. The possible effect of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors also assessed. One of the most promising areas which can explain development of intestinal fistulas in CD is epithelial-mesenchymal transition. Further research is required to identify the cause of the complicated CD, which in future will develop correct approaches to pathogenetic therapy.

KEYWORDS: CD-associated fistulas, epithelial-mesenchymal transition, penetrating form

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Belous S.S., Vyкова B.A., Anosov I.S., Aleksandrov T.L., Chupina P.I., Korgunova M.V. Pathogenetic mechanisms of penetrating Crohn's disease (review). *Koloproktologia*. 2024;23(4):139–147. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-139-147>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Белоус София Сергеевна, ФГБУ «НМИЦ имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саяма Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 199-66-19; e-mail: belous_ss@gncr.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Belous S.S., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str. 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: belous_ss@gncr.ru

Дата поступления — 16.08.2024

Received — 16.08.2024

После доработки — 09.09.2024

Revised — 09.09.2024

Принято к публикации — 01.11.2024

Accepted for publication — 01.11.2024

Болезнь Крона (БК) — воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся трансмуральным и прерывистым характером поражения, при котором в процесс может вовлекаться любой отдел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1,2]. Боль в животе, нарушение пассажа и диарея являются доминирующими симптомами, при этом между появлением симптомов и установлением диагноза БК довольно часто проходит существенный временной интервал [3]. Классическая БК была описана Crohn с соавт. [4] как воспалительный процесс, обязательно вовлекающий терминальный отдел подвздошной кишки, иногда с поражением слепой кишки. В настоящее время, согласно общепринятой Монреальской классификации, при БК может поражаться любой отдел ЖКТ [5]. При этом наблюдается тенденция к уменьшению частоты классической формы БК с поражением терминального отдела подвздошной кишки и постепенному увеличению числа пациентов с поражением толстой кишки, нередко в сочетании с локализацией трансмурального воспаления также и в тонкой кишке [6,7]. Помимо изменения локализации заболевания, увеличилась детская заболеваемость, а также частота установки диагноза в пожилом возрасте [6,8].

Медикаментозное лечение БК перешло от стратегии «step-up» в виде постепенного перехода от стероидов через иммуномодуляторы (например, азатиоприн, меркаптопурин и метотрексат) к биологическим препаратам (например, инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб и устекинумаб) [9,10] к стратегии «top-down» у отдельных пациентов [11,12]. Несмотря на огромное количество исследований, посвященных эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), непосредственные и отдаленные результаты лекарственной терапии у пациентов, страдающих БК, остаются неудовлетворительными, и достаточно часто возникает необходимость в хирургических вмешательствах [13–16]. Кроме того, длительная терапия дорогостоящими лекарственными препаратами оказывает высокую финансовую нагрузку на систему здравоохранения [17].

С увеличением количества распространенных форм БК возросло количество осложнений, к которым приводит длительно существующее воспаление в различных отделах кишечника (свищи, стриктуры, инфильтраты). Так, свищи возникают у 35–53% пациентов, страдающих БК, наиболее частыми из которых являются периаанальные свищи (возникают у 26% пациентов через 20 лет после постановки диагноза) [18–23,88]. Внутренние свищи выявляются реже, но все же отмечаются у 15% пациентов с длительностью анамнеза больше 20 лет [19].

Также в научной литературе имеются сообщения о более редких вариантах внутренних свищей, включая

свищи, идущие от кишечника к паренхиматозным органам (например, тонкокишечно-печеночные, тонкокишечно-селезеночные, тонкокишечно-овариальные) и даже ректо-эпидуральные свищи [24–26].

Патогенез формирования свищей при БК

Патогенез формирования свищей при БК в настоящее время недостаточно изучен. До сих пор не удалось воспроизвести *in vitro* модели тканей с клеточными изменениями, приводящими к формированию свищей, а возможности моделей *in vivo* крайне ограничены для изучения этого явления. Доступная литература описывает переход эпителиальных клеток кишечника (ЭКК) в мезенхимоподобные клетки, активацию матриксных металлопротеиназ (ММП) и сверхэкспрессию инвазивных молекул как один из возможных путей формирования свищей при БК [27,28]. Встречаются данные генетических исследований, которые предполагают влияние ряда полиморфизмов в различных генах на формирование свищевого фенотипа БК [29,30]. Вклад соматических мутаций в формирование этого аспекта БК неизвестен. Роль микробиоты или факторов окружающей среды также остается дискуссионной.

Гистопатогенез

Гистопатологическое исследование БК-ассоциированных свищей имеет важное значение в понимании механизмов их формирования. В рамках одного из исследований проводилась гистопатологическая оценка свищей, как связанных с БК, так и криптоглангулярного происхождения [31]. Все свищи, независимо от их происхождения, характеризовались наличием центрального дефекта, проникающего сквозь собственную пластинку слизистой оболочки и мышечную оболочку вплоть до подлежащих тканей. Они были окружены грануляционной тканью с гистиоцитами и плотной сетью капилляров. Содержимое просвета свища могло включать клеточный детрит, эритроциты или неспецифические воспалительные клетки [31]. Гранулемы периодически выявлялись в БК-ассоциированных свищах, однако они не специфичны для заболевания: например, гранулемы отсутствуют в большинстве БК-ассоциированных периаанальных свищей [32]. Хронический фиброз также периодически определялся и мог быть гистопатологическим признаком БК-ассоциированных свищей. Эпителий, выстилающий свищи, обычно происходит из тонкой или толстой кишки и состоит из уплощенных клеток, присутствующих в периаанальном или наружном свище. Не все свищи имеют эпителиальную выстилку; две трети из них неэпителиализованы. Неэпителиализованные БК-ассоциированные свищи выстланы мезенхимоподобными клетками, которые

также называют «переходными клетками», у которых сохранены щелевые соединения друг с другом (межклеточные контакты, обеспечивающие прямой перенос ионов и небольших молекул между соседними клетками). Этот тонкий слой переходных клеток (ПК) представляет собой эпителиальные клетки, которые, вероятно, претерпели трансформацию в мезенхимоподобные клетки. В некоторых участках формируется новая базальная мембрана с этими ПК, соединенными между собой межклеточными контактами по типу фибронексусов. На других участках ПК могут появляться более беспорядочно, без видимых щелевых соединений и на фрагментированной базальной мембране. Эти особенности свищей кажутся патогномоничными для БК по сравнению с контрольной группой [31]. В большинстве свищевых ходов наблюдается воспалительный процесс с признаками выраженного острого воспаления, по меньшей мере, у 56% пациентов. Популяции этих воспалительных клеток были изучены иммуногистохимически: у пациентов с БК-ассоциированными свищами внутренняя стенка густо инфильтрирована Т-клетками CD45RO+ и небольшим количеством макрофагов CD68+. В стенке наружного свища определяются CD20+В-клетки. В этом основное отличие от идиопатического свища, при котором макрофаги CD68+ определяются в толще всей стенки свища, а CD45RO+Т клетки инфильтрируют оставшиеся 2/3 стенки свища, также там выявляется значительно меньше В-клеток. Распространение иммунных клеток не зависит от локализации свищей или их глубины [31]. Maggi с соавт. выполнили фенотипические и функциональные исследования с анализом Т-клеток, выделенных из перианальных свищей при БК, в тканях, и циркулирующих Т-клеток периферической крови: CD4+CD161+Т-клетки с фенотипом Th17, Th1, Th17/1 в значительной степени инфильтрируют ткань свища по сравнению с их содержанием в периферической крови [33]. Дальнейшее исследование выявило значительные различия в субпопуляциях Т-клеток при свищевой форме БК по сравнению со здоровыми добровольцами из группы сравнения и пациентами с непенетрирующей формой БК. В частности, авторы обнаружили увеличение CD3+CD8-Т-клеток и снижение CD3+CD8+Т-клеток в периферической крови. В экспериментах по совместному культивированию обе субпопуляции Т-клеток секретируют большое количество ингибиторов TNF-а и IL-13, которые признаны ключевыми цитокинами в патогенезе свищевой формы БК.

Теория эпителиально-мезенхимального перехода

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) — это процесс, посредством которого эпителиальная клетка

дифференцируется в мезенхимоподобную, приобретая ее особенности и свойства. Эпителиальные клетки теряют свои определяющие характеристики, такие как полярность и адгезивность, и принимают мезенхимальный фенотип, характеризующийся снижением межклеточной адгезии и повышением миграционного потенциала [34,35]. ЭМП играет решающую роль в эмбриогенезе и развитии внутренних органов [36,37]. ЭМП связан со способностью мигрировать и проникать в глубокие слои тканей. В патогенезе заболеваний ЭМП может способствовать развитию рака и фиброза [38–40]. Также ЭМП играет ключевую роль в ремоделировании тканей в ответ на их повреждение, когда возникает необходимость в генерировании мезенхимальных клеток из эпителиальных. Эпителиоциты приобретают способность мигрировать в места повреждения посредством ЭМП. Избыточное отложение внеклеточного матрикса, секретируемого фибробластами, приводит к фиброзу тканей [41]. Переход от эпителиальной к мезенхимальной форме обусловлен широким рядом клеточных изменений, таких как экспрессия факторов транскрипции, цитокинов и регуляторных белков [42].

В настоящее время большое количество научных данных подтверждают теорию, что ЭМП способствует формированию свищей, связанных с БК [42–44]. Хроническое воспаление приводит как к снижению возможностей репарации эпителия, так и к уменьшению миграционной способности фибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, что способствует ухудшению заживления ран при свищевой форме БК [44–46]. В просвете свища внутренние эпителиальные клетки компенсируют функцию дефектных фибробластов путем их преобразования в транзиторные клетки, за счет чего происходит попытка восстановить кишечный эпителиальный барьер [31,47]. Транзиторные клетки образуют тонкий монослой, выстилающий свищ. Зона, в которой происходит преобразование внутренних эпителиоцитов в транзиторные клетки, называется «переходной зоной». Транзиторные клетки являются уникальными для БК-ассоциированных свищей. Находясь в «неэпителизованных» участках свища, транзиторные клетки экспрессируют эпителиальные маркеры цитокератина 8 и 20, определяющие их эпителиальное происхождение. При этом экспрессия маркеров эпителиальной адгезии, Е-кадгерина и b-катенина, снижается [43]. Оба белка облегчают межклеточную адгезию, следовательно, нарушение их регуляции позволяет клетке приобретать миграционные свойства, что и определяет основную роль ЭМП. Ранее проводимые исследования, оценивающие иммуногистохимические особенности свищей, связанных с БК, продемонстрировали наличие мощных

индукторов и маркеров ЭМП [43,48]. В6-интегрин избыточно вырабатывается в переходной зоне транзитными клетками в БК-ассоциированных свищах, эта сверхэкспрессия коррелирует с повышенной способностью к клеточной инвазии [43].

Выраженное воспаление кишечника приводит к секреции цитокинов TNF-а, IL-13 и трансформирующего фактора роста-бета (TGF-б). TGF-б является наиболее мощным индуктором ЭМП. Он приводит к увеличению количества факторов транскрипции внутренних эпителиальных клеток, связанных с ЭМП, таких как E26 (Ets-1, специфичные для трансформации эритробластов-1), транскрипционных факторов SNAI1 и SLUG/SNAI2. Транскрипционные факторы семейства SNAI1 сильно подавляет Е-кадгерин. Было показано, что SNAI1 высоко экспрессируется в ядрах транзитных клеток, выстилающих БК-ассоциированные свищи; SLUG /SNAI2, напротив, в основном присутствуют в ядрах клеток, расположенных вокруг свищевого хода [49]. Кроме того, Ets-1 активно экспрессируется в свищах, связанных с БК [44,50]. Ets-1 опосредует активацию б6-интегрина и, следовательно, усиливает клеточную инвазию во время ЭМП. Повышение экспрессии TGFб-1 и TGFб-2 также наблюдается в транзитных клетках, выстилающих БК-ассоциированные свищи, по сравнению с обычными эпителиальными клетками [42]. Усиление экспрессии Ets-1 также связано с экспрессией б6-интегрина [43,51]. Таким образом, с большой вероятностью можно предположить, что ЭМП в БК-ассоциированных свищах включает снижение экспрессии содержание Е-кадгерина и б-катенина, активацию TGF-б, индукцию факторов транскрипции ЭМП (SNAI1, SLUG и Ets-1) и сверхэкспрессию б6-интегрина в транзитных клетках. Все это приводит к усилению миграционного потенциала и повышению клеточной инвазивности. Эти особенности являются типичными для БК-ассоциированных свищей, независимо от их локализации [35].

Белок DKK-1 является важным фактором в регуляции миграции клеток благодаря своей способности блокировать миграцию интраэпителиальных клеток. DKK-1 активно вырабатывается в эпителиальных клетках, выстилающих БК-ассоциированные свищи, и слабо продуцируется у здоровых людей [52,53]. Результаты проведенных исследований предполагают, что DKK-1 может регулировать стимулируемую TGF-б секрецию IL-13 и, следовательно, процесс ЭМП во внутренних эпителиальных клетках [53]. В исследовании было продемонстрировано, что уровень метаболита сукцината и экспрессия его рецептора SUCNR1 была значительно выше в тканях БК-ассоциированного свища. SUCNR1 увеличивает экспрессию лигандов WNT-пути (один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток

и развитие злокачественных опухолей) и активирует передачу сигналов по нему, что, в свою очередь, индуцирует ЭМП во внутренних эпителиальных клетках [48].

Еще одна работа тех же авторов показывает, что активация ЭМП в свищевой ткани при БК обусловлена повышенным взаимодействием между лигандами WNT, WNT2b и рецептором FDZ4 по сравнению с группой контроля [52].

Цитокиновый профиль

Определение профиля цитокинов при БК-ассоциированных свищах может дать представление об их иммунопатогенезе. TNF индуцирует ЭМП в интраэпителиальных клетках и может индуцировать экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF) [50,54,55]. TNF и его рецептор TNF-R1 активно экспрессируется на выстилающих свищи трансформирующихся клетках, которые, наряду с интестинальными эпителиальными клетками, определяются в криптах у больных с БК [49]. Кроме того, как в интраэпителиальных клетках, так и в фибробластах собственной пластинки толстой кишки, TNF индуцирует б6-интегрин и транскрипционный фактор Ets-1, которые являются ключевыми медиаторами ЭМП [53]. Уровни TNF-а в сыворотке значительно коррелируют с наличием активной свищевой перианальной БК [56]. Подобно TNF, IL-13 и его рецептор IL-13R1 активно определяются в транзитных клетках, выстилающих ход свища и прилегающие к нему крипты. Это является характерным признаком, уникальным для БК-ассоциированных фистул, поскольку экспрессия IL-13 практически отсутствует в здоровом кишечнике, при язвенном колите и при несвищевой форме БК, независимо от активности воспаления. IL-13 активирует TNF-а, IL-12 и IL-6 в тканях свища [44]. Функционально IL-13 способствует активации генов, участвующих в клеточной инвазии (б6-интегрин и SLUG) в интраэпителиальных клетках модели ЭМП *in vitro*. Исследование, изучающее концентрацию цитокинов в тканях идиопатических и БК-ассоциированных свищей, продемонстрировало значительно более высокие концентрации IL-12 и более низкое соотношение 1RA/IL-1b в группе пациентов с БК (56). TGF-б, ключевой медиатор ЭМП, также локализуется в транзитных клетках, выстилающих свищевые ходы, и индуцирует выработку SNAI1 и IL-13 в *in vitro* моделях. Фибробласты собственной пластинки слизистой оболочки, полученные от пациентов со свищевой формой БК, продемонстрировали изменение своих функций при лечении TGF-б. Считается, что TGF-б и IL-13 обладают синергизмом в патогенетическом механизме формирования свищей [44]. Обилие этих цитокинов в слизистой оболочке свищевого

хода, прилегающих тканях и периферической крови подразумевает их участие в патогенезе свищевой формы БК. Более того, дополнительно определена значимость роли цитокинов в связи с клинической эффективностью антицитокиновых биологических агентов, таких как инфликсимаб (ингибитор TNF- α) при лечении свищевой формы БК [58].

Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы

Матриксные металлопротеиназы (MMP) могут способствовать разложению и ремоделированию тканей. Аномальный сбой в экстрацеллюлярном матриксе, вторичный по отношению к активности MMP, может привести к развитию рака или ВЗК. Повышенная активность MMP связана с иммунопосредованным повреждением тканей и обнаруживается при БК [59]. В экспериментальных моделях у мышей с воспроизведенной моделью колита демонстрируется значимость MMP в качестве фактора защиты против развития ВЗК [60–63]. Тканевые ингибиторы MMP являются естественными ингибиторами MMP, секретируются MMP-продуцирующими клетками [64]. Была выявлена повышенная экспрессия MMP-3 в БК-ассоциированных свищах по сравнению с контролем, независимо от активности воспалительного процесса. MMP-3 в основном локализовались в мононуклеарных клетках и фибробластах, MMP-9 — преимущественно в гранулоцитах и только в свищах на фоне активного воспаления [65]. MMP-3s и MMP-9 также были выявлены при идиопатических свищах. Повышенная выработка белка MMP-13 также обнаруживается в свищах, связанных с БК, но почти отсутствует в тканях при БК, не ассоциированных со свищами. Уровни белка, ингибирующие тканевые ингибиторы металлопротеиназы (молекулы TIMP-1, TIMP-2 и TIMP-3), соответственно низки в ткани свища, ассоциированного с БК [65]. Это свидетельствует о том, что MMP можно считать одним из медиаторов патогенеза формирования БК-ассоциированных свищей вследствие aberrантной деградации экстрацеллюлярного матрикса.

Генетические предпосылки развития свищевой формы БК

Полногеномные исследования выявили около 240 генов, связанных с патогенезом или риском развития БК [66–68]. Также был описан вклад генетической составляющей в развитие свищевого фенотипа [69–71]. Домен олигомеризации нуклеотидов 2 (NOD2) остается самым сильным генетическим предиктором развития БК, в том числе свищевой формы [71–74]. Hensckaerts с соавт. выявили независимые факторы, связанные с неперипанальной свищевой формой БК:

наличие хотя бы одного T-аллеля в полиморфизме (rs12704036) (отношение шансов (ОШ) = 1,74; 95% доверительный интервал (95% ДИ): 1,20–2,54), наличие любого варианта в гене *NOD2* (ОШ = 1,47; 95% ДИ: 1,01–2,15) и полиморфизма (rs4958847) в гене *IRGM* (ОШ = 9,22; 95% ДИ: 1,17–72,94). Наличие аллеля C в гене *CDKAL1* (rs6908425) (185/ 683 (27%) против 1/24 (4%), $p = 0,008$) и отсутствие любого варианта в гене *NOD2* (120/388 (31%) против 66/319 (21%), $p = 0,002$), было ассоциировано с перипанальным свищевым фенотипом БК [74]. И, наоборот, в другой работе было обнаружено, что наличие полиморфизма в гене *NOD2* (rs72796353) в значительной степени ассоциировано с развитием перипанальных свищей (ОШ = 5,27; 95% ДИ: 2,75–10,12) по сравнению с пациентами с диким типом гена *NOD2* [75]. Помимо полиморфизма в гене *NOD2*, риск развития пенетрирующей формы БК в значительной степени связан с носительством вариантного аллеля гена *PRDM1* (rs7746082), гена *LOC441108* и гена *IL23R*. Наличие вариантов в генах *ATG16L1* и *PRDM1* независимо связаны с более ранним дебютом пенетрирующей БК у пациентов в сравнение с наличием варианта в гене *IL23R*, который ассоциирован с более поздним дебютом [71]. Наличие варианта в гене *OCTN* ассоциировано с пенетрирующей формой БК как в корейской (ОШ = 4,24; 95% ДИ: 1,05–17,08), так и в бельгийской (ОШ = 1,47; 95% ДИ: 1,03–2,11) популяции [76,77]. Полиморфизм в гене *PUS10* обеспечивает протективный эффект в отношении развития перипанальной свищевой формы БК [71]. В рамках недавних исследований эпигенетический анализ выявил специфическую мукоза-ассоциированную кишечную сигнатуру метилирования ДНК при свищевой форме БК с поражением слизистой оболочки. Метилирование определенных участков ДНК, выявленных в пораженной слизистой оболочке, были ассоциированы с более активным апоптозом и усиленной выработкой IL-8 по сравнению с нормальной слизистой оболочкой кишечника [78]. Примечательно, что генетический вклад в формирование свищевой формы БК различен при образовании перипанальных и внутренних свищей. Однако, в целом, аллели риска, связанные со свищевой формой БК, кодируют белки, участвующие в регуляции микробиоты подвздошной кишки, адаптивного иммунитета или поддержание целостности эпителиального барьера кишечника.

Микробиологическое воздействие

Взаимодействие макроорганизма и микрофлоры при БК хорошо изучено, при этом роль кишечного микробиома в развитии БК-ассоциированных свищей изучена значительно меньше. Есть основания предполагать, что бактерии играют ведущую роль

в этиологии возникновения свищей, учитывая эффективную роль антибиотиков в их лечении, особенно при периаанальных свищах [68,79]. Небольшое количество исследований оценивало микробный состав в БК-ассоциированных свищевых ходах. В исследовании, включавшем 13 пациентов с БК-ассоциированными периаанальными свищами, West с соавт. продемонстрировали, что они, преимущественно, колонизированы грамположительными микроорганизмами [80]. Другое исследование показало, что грамположительных коринебактерий и грамотрицательных ахромобактерий было значительно больше в просвете периаанального свища относительно их содержания в образцах стула, что определялось с помощью секвенирования 16S рПНК [81]. Еще в одном исследовании, изучающем идиопатические и БК-ассоциированные периаанальные свищи, не удалось выявить никаких специфических бактерий, ассоциированных со слизистой оболочкой, несмотря на наличие в ней воспаления. Хотя авторы признали вероятность ошибки в формировании выборки, они также предполагают, что сформировавшиеся свищевые ходы, лишенные бактериальной колонизации, могут означать, что бактерии не имеют значения в возникновении свища [82]. Мурамилдипептид бактериальной клеточной стенки, для которого NOD2 является рецептором, индуцирует экспрессию молекул, имеющих отношение к ЭМП (TNF- α , TGF- β , SNAIL1, IL-13 и Ets-1) в интраэпителиальные клетки и фибробласты собственной пластинки слизистой оболочки устья свищей [84]. Кроме того, сообщалось, что некоторые кишечные патогены, такие как *Citrobacter rodentium* и *Escherichia coli*, могут спровоцировать возникновение ЭМП через активированные сигнальные пути, подразумевая, что внутрипросветные бактерии могут влиять на формирование свища, опосредованно влияя на ЭМП [83,84]. Имеются данные, определяющие роль микробиома при БК: Jain с соавт. продемонстрировали, что грибом *Debaryomyces hansenii* обогащены воспаленные ткани при БК, что нарушает заживление слизистой у экспериментальных мышей [85]. Такие изменения способности тканей к восстановлению могут вызывать формирование БК-ассоциированных свищей. Естественная конкуренция между грибами и бактериями в кишечнике нарушается при использовании антибиотиков. Вполне возможно, что при исчезновении некоторых бактерий может возникнуть нарушение заживления слизистой оболочки из-за беспрепятственного увеличения количества грибов в просвете кишечника, что может объяснить сохранение периаанальных свищей в некоторых случаях, несмотря на терапию антибактериальными препаратами. С развитием исследовательских технологий дальнейшая работа должна расширить

наше понимание потенциальной роли микробиома, включая микробиом в БК-ассоциированных свищах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ранее проведенных исследовательских работах периаанальные свищи, связанные с БК, были лучше изучены, главным образом из-за более легкого доступа к тканям этих свищей. При этом изучение внутренних межкишечных свищей, которые с течением времени стали все более актуальной проблемой за счет увеличения количества распространенных форм заболевания, становится актуальной задачей. Исследователи должны фенотипировать пораженные ткани и оценивать микроокружение БК-ассоциированных свищей, производя всесторонний анализ полученной информации. Это позволит определить пути, с помощью которых поражение будет воспроизведено на моделях *in vivo* и тщательно исследовано. Использование имеющихся знаний о фенотипических и молекулярных характеристиках идиопатических свищей позволит оценить различие и сходство путей их формирования с БК-ассоциированными свищами, что в будущем может стать основой для понимания патогенетических особенностей развития свищевой формы БК [65,86,87]. Дальнейшее изучение возможных причин их возникновения и развития позволит оптимизировать подходы к диагностике и лечению подобных пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Белоус С.С.

Сбор и обработка материалов: Белоус С.С.

Написание текста: Белоус С.С.

Редактирование: Выкова Б.А., Аносов И.С., Александров Т.Л., Чупина П.И., Коргунова М.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Sofia S. Belous

Processing of the material: Sofia S. Belous

Writing of the text and statistical data processing: Sofia S. Belous

Editing: Bella A. Vykova, Ivan S. Anosov, Timofei L. Aleksandrov, Polina I. Chupina, Maria V. Korgunova

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Белоус С.С. — к.м.н., гастроэнтеролог, старший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0003-1180-0524

Выкова Б.А. — к.м.н., гастроэнтеролог, заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0003-1697-4670

Аносов И.С. — к.м.н., заведующий отделом малоинвазивной проктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-9015-2600

Александров Т.Л. — к.м.н., гастроэнтеролог, научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-8803-7566

Чупина П.И. — хирург-колопроктолог, аспирант 2 года обучения, отделение хирургии воспалительных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ

колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0009-0009-6907-6912

Коргунова М.В. — ординатор 2 года обучения, отдел по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-7113-7942

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sofia S. Belous. — 0000-0003-1180-0524

Bella A. Vyкова — 0000-0003-1697-4670

Ivan S. Anosov — 0000-0002-9015-2600

Timofei L. Aleksandrov — 0000-0002-8803-7566

Polina I. Chupina — 0009-0009-6907-6912

Maria V. Korgunova — 0000 0001-7113-7942

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417–29. doi: [10.1056/NEJMra020831](https://doi.org/10.1056/NEJMra020831)
- Vind I, Riis L, Jess T, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1274–82. doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.00552.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00552.x)
- Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3458–62. doi: [10.1111/j.1572-0241.2000.03361.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03361.x)
- Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA*. 1932;193:1323–29. doi: [10.1001/jama.1932.02740680019005](https://doi.org/10.1001/jama.1932.02740680019005)
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749–53. doi: [10.1136/gut.2005.082909](https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909)
- Zhulina Y, Udumyan R, Henriksson I, et al. Temporal trends in non-stricturing and non-penetrating behaviour at diagnosis of Crohn's disease in Orebro, Sweden: a population-based retrospective study. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1653–60. doi: [10.1016/j.crohns.2014.07.006](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.07.006)
- Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990–2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol*. 2006;12:75–81. doi: [10.3748/wjg.v12.i1.75](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i1.75)
- Everhov AH, Halfvarson J, Myrelid P, et al. Incidence and treatment of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases at 60 years or older in Sweden. *Gastroenterology*. 2018;154:518–28.e15. doi: [10.1053/j.gastro.2017.10.034](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.034)
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:465–83. doi: [10.1038/ajg.2008.168](https://doi.org/10.1038/ajg.2008.168)
- Torres J, Mehandru S, Colombe LJF, et al. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741–55. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–95. doi: [10.1056/NEJMoa0904492](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904492)
- Larsen L, Drewes AM, Broberg MCH, et al. Changing infliximab prescription patterns in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study, 1999–2014. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:433–39. doi: [10.1093/ibd/izx038](https://doi.org/10.1093/ibd/izx038)
- Olivera P, Spinelli A, Gower-Rousseau C, et al. Surgical rates in the era of biological therapy: up, down or unchanged?

- Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:246–53. doi: [10.1097/MOG.0000000000000361](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000361)
- Eberhardson M, Soderling JK, Neovius M, et al. Anti-TNF treatment in Crohn's disease and risk of bowel resection—a population based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:589–98. doi: [10.1111/apt.14224](https://doi.org/10.1111/apt.14224)
- Eberhardson M, Myrelid P, Söderling JK, et al. Tumour necrosis factor inhibitors in Crohn's disease and the effect on surgery rates. *Colorectal Dis*. 2021. doi: [10.1111/codi.16021](https://doi.org/10.1111/codi.16021) [Epub ahead of print].
- Jeuring SF, van den Heuvel TR, Liu LY, et al. Improvements in the long-term outcome of Crohn's disease over the past two decades and the relation to changes in medical management: results from the population-based IBDL cohort. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:325–36. doi: [10.1038/ajg.2016.524](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.524)
- van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalization and surgery towards anti-TNF alpha therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014;63:72–9. doi: [10.1136/gutjnl-2012-303376](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303376)
- Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139:1147–1155.
- Schwartz DA, Loftus EV Jr., Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875–880.
- Maeda K, Okada M, Yao T, et al. Intestinal and extraintestinal complications of Crohn's disease: predictors and cumulative probability of complications. *J Gastroenterol*. 1994;29:577–582.
- Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21:525–7. doi: [10.1136/gut.21.6.525](https://doi.org/10.1136/gut.21.6.525)
- Schwartz DA, Loftus EV Jr., Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875–80. doi: [10.1053/gast.2002.32362](https://doi.org/10.1053/gast.2002.32362)
- Michelassi F, Stella M, Balestracci T, et al. Incidence, diagnosis, and treatment of enteric and colorectal fistulae in patients with Crohn's disease. *Ann Surg*. 1993;218:660–6. doi: [10.1097/0000658-199321850-00012](https://doi.org/10.1097/0000658-199321850-00012)
- Van Backer JT, Lee EC. Enterohepatic fistula in a Crohn's disease patient: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017;39:69–71.
- Saborit R, Roig A, Garcia Del Cano J, et al. Ovarian involvement in Crohn's disease: a rare complication. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:100–103.

26. West D, Russell TR, Brotman M. Rectalepidural fistula complicating Crohn's enterocolitis. *Dis Colon Rectum*. 1983;26:622–624.
27. Scharl M, Rogler G. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5:205–212.
28. Schuppan D, Freitag T. Fistulising Crohn's disease: MMPs gone awry. *Gut*. 2004;53:622–624.
29. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361:2033–2045.
30. Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, et al. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:825–830.
31. Bataille F, Klebl F, Rümmele P, et al. Morphological characterization of Crohn's disease fistulae. *Gut*. 2004;53:1314–1321.
32. Siegmund B, Feakins RM, Barmias G, et al. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO (II): pathophysiology of perianal fistulizing disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:377–386.
33. Maggi L, Capone M, Giudici F, et al. CD4 β CD161 β T lymphocytes infiltrate Crohn's disease-associated perianal fistulas and are reduced by anti-TNF- α local therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161:81–86.
34. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, et al. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol*. 2006;172:973–981.
35. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119:1420–1428.
36. Shook D, Keller R. Mechanisms, mechanics and function of epithelial-mesenchymal transitions in early development. *Mech Dev*. 2003;120:1351–1383.
37. Nieto MA, Huang RYJ, Jackson RA, et al. EMT: 2016. *Cell*. 2016;166:21–45.
38. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20:69–84.
39. LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med*. 2013;19:1047–1053.
40. Flier SN, Tanjore H, Kokkoto EG, et al. Identification of epithelial to mesenchymal transition as a novel source of fibroblasts in intestinal fibrosis. *J Biol Chem*. 2010;285:20202–20212.
41. Jiang H, Shen J, Ran Z. Epithelial-mesenchymal transition in Crohn's disease. *Mucosal Immunol*. 2018;11:294–303.
42. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361:2033–2045.
43. Bataille F, Rohrmeier C, Bates R, et al. Evidence for a role of epithelial mesenchymal transition during pathogenesis of fistulae in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1514–1527.
44. Scharl M, Frei S, Pesch T, et al. Interleukin-13 and transforming growth factor β synergize in the pathogenesis of human intestinal fistulae. *Gut*. 2013;62:63–72.
45. Leeb SN, Vogl D, Gunckel M, et al. Reduced migration of fibroblasts in inflammatory bowel disease: role of inflammatory mediators and focal adhesion kinase. *Gastroenterology*. 2003;125:1341–1354.
46. Brenmoehl J, Miller SN, Hofmann C, et al. Transforming growth factor β 1 induces intestinal myofibroblast differentiation and modulates their migration. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1431–1442.
47. Meier JK, Scharl M, Miller SN, et al. Specific differences in migratory function of myofibroblasts isolated from Crohn's disease fistulae and strictures. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:202–212.
48. Ortiz-Masià D, Gisbert-Ferrándiz L, Bauset C, et al. Succinate activates EMT in intestinal epithelial cells through SUCNR1: a novel protagonist in fistula development. *Cells*. 2020;9:1104.
49. Scharl M, Weber A, Fürst A, et al. Potential role for SNAIL family transcription factors in the etiology of Crohn's disease-associated fistulae. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1907–1916.
50. Frei SM, Pesch T, Lang S, et al. A role for tumor necrosis factor and bacterial antigens in the pathogenesis of Crohn's disease-associated fistulae. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2878–2887.
51. Bates RC, Bellovin DI, Brown C, et al. Transcriptional activation of integrin β 6 during the epithelial-mesenchymal transition defines a novel prognostic indicator of aggressive colon carcinoma. *J Clin Invest*. 2005;115:339–347.
52. Ortiz-Masià D, Salvador P, Macias-Ceja DC, et al. WNT2b activates epithelial mesenchymal transition through FZD4: relevance in penetrating Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14:230–239.
53. Frei SM, Hemsley C, Pesch T, et al. The role for dickkopf-homolog-1 in the pathogenesis of Crohn's disease-associated fistulae. *PLoS One*. 2013;8:e78882.
54. Sullivan DE, Ferris M, Pociask D, et al. Tumor necrosis factor- α induces transforming growth factor β 1 expression in lung fibroblasts through the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32:342–349.
55. Bates RC, Mercurio AM. Tumor necrosis factor- α stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids. *Mol Biol Cell*. 2003;14:1790–1800.
56. Ruffolo C, Scarpa M, Faggian D, et al. Cytokine network in chronic perianal Crohn's disease and indeterminate colitis after colectomy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:16–21.
57. Haddow JB, Musbahi O, MacDonald TT, et al. Comparison of cytokine and phosphoprotein profiles in idiopathic and Crohn's disease-related perianal fistula. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2019;10:42–53.
58. Plevris N, Jenkinson PW, Arnott ID, et al. Higher anti-tumor necrosis factor levels are associated with perianal fistula healing and fistula closure in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32:32–37.
59. von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2000;47:63–73.
60. Santana A, Medina C, Paz-Cabrera MC, et al. Attenuation of dextran sodium sulphate-induced colitis in matrix metalloproteinase-9 deficient mice. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6464–6472.
61. Castaneda FE, Walia B, Vijay-Kumar M, et al. Targeted deletion of metalloproteinase 9 attenuates experimental colitis in mice: central role of epithelial derived MMP. *Gastroenterology*. 2005;129:1991–2008.
62. Goffin L, Fagagnini S, Vicari A, et al. Anti-MMP-9 antibody: a promising therapeutic strategy for treatment of inflammatory bowel disease complications with fibrosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2041–2057.
63. de Bruyn M, Ferrante M. Failure of MMP-9 Antagonists in IBD: demonstrating the importance of molecular biology and well-controlled early phase studies. *J Crohns Colitis*. 2018;12:1011–1013.
64. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2000;18:1135–1149.
65. Kirkegaard T, Hansen A, Bruun E, et al. Expression and localisation of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fistulae of patients with Crohn's disease. *Gut*. 2004;53:701–709.
66. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474:307–317.
67. de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2017;49:256–261.
68. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119–124.
69. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, et al. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin*

Gastroenterol Hepatol. 2009;7:972–980.e2.

70. Latiano A, Palmieri O, Cucchiara S, et al. Polymorphism of the IRGM gene might predispose to fistulizing behavior in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:110–116.

71. Cleynen I, González JR, Figueroa C, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBD chip European Project. *Gut.* 2013;62:1556–1565.

72. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42:1118–1125.

73. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008;40:955–962.

74. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, et al. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:972–980.e2.

75. Schnitzler F, Friedrich M, Wolf C, et al. The NOD2 single nucleotide polymorphism rs72796353 (IVS4p10 A > C) is a predictor for perianal fistulas in patients with Crohn's disease in the absence of other NOD2 mutations. *PLoS One.* 2015;10:e0116044.

76. Park HJ, Jung ES, Kong KA, et al. Identification of OCTN2 variants and their association with phenotypes of Crohn's disease in a Korean population. *Sci Rep.* 2016;6:22887.

77. Vermeire S, Pierik M, Hlavaty T, et al. Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology.* 2005;129:1845–1853.

78. Li Y, Wang Z, Wu X, et al. Intestinal mucosa-derived DNA methylation signatures in the penetrating intestinal mucosal lesions of Crohn's disease. *Sci Rep.* 2021;11:9771.

79. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:39–49.

80. West RL, Van der Woude CJ, Endtz HP, et al. Perianal fistulas in

Crohn's disease are predominantly colonized by skin flora: implications for antibiotic treatment? *Dig Dis Sci.* 2005;50:1260–1263.

81. Haac BE, Palmateer NC, Seaton ME, et al. A distinct gut microbiota exists within Crohn's disease-related perianal fistulae. *J Surg Res.* 2019;242:118–128.

82. Tozer PJ, Rayment N, Hart AL, et al. What role do bacteria play in persisting fistula formation in idiopathic and Crohn's anal fistula? *Colorectal Dis.* 2015;17:235–241.

83. Cane G, Ginouvès A, Marchetti S, et al. HIF-1α mediates the induction of IL-8 and VEGF expression on infection with Afa/Dr diffusely adhering *E. coli* and promotes EMT-like behaviour. *Cell Microbiol.* 2010;12:640–653.

84. Chandrasekaran P, Roy B, Jakkula LU, et al. Utility of a bacterial infection model to study epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal epithelial transition or tumor genesis. *Oncogene.* 2014;33:2639–2654.

85. Jain U, Ver Heul AM, Xiong S, et al. *Debaryomyces* is enriched in Crohn's disease intestinal tissue and impairs healing in mice. *Science.* 2021;371:1154–1159.

86. Ratto C, Litta F, Lucchetti D, et al. Immunopathological characterization of cryptoglandular anal fistula: a pilot study investigating its pathogenesis. *Colorectal Dis.* 2016;18:0436–0444.

87. van Onkelen RS, Gosselink MP, van Meurs M, et al. Pro-inflammatory cytokines in cryptoglandular anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2016;20:619–625.

88. Аносов И.С., Ерышева Т.А., Хрюкин Р.Ю., и соавт. Мезенхимальные стволовые клетки в лечении свищей перинальной области при болезни Крона (систематический обзор литературы и метаанализ). *Колопроктология.* 2024;23(3). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111) / Anosov I.S., Eryshova T.A., Khryukin R.Yu., et al. Mesenchymal stem cells for perianal fistulizing Crohn's disease (systematic review and meta-analysis). *Koloproctologia.* 2024; 23(3). (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111)