



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Носова А.О., Богословская Е.В., Шипулин Г.А.
Современные подходы и перспективы развития лабораторной диагностики кори
- 13 Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., Бажутова И.В.
Fusobacterium nucleatum: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза

Антимикробные препараты

- 19 Попов Д.А., Зубарева Н.А., Паршаков А.А.
Азтреонам: клинико-фармакологическая характеристика на современном этапе
- 26 Мишинова С.А., Сыраева Г.И., Колбин А.С., Полушин Ю.С., Вербицкая Е.В.
Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир
- 34 Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Скрябин В.Ю., Сычев Д.А.
Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор»
- 41 Стецюк О.У., Коваленко Т.Н., Андреева И.В., Белькова Ю.А.
Неизвестное об известном: комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом
- 56 Мустафин Р.Н.
Перспективы применения статинов в противовирусной терапии

Антибиотикорезистентность

- 68 Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старостенков А.А.
AMRexpert – онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Опыт работы

- 77 Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н.
Антистафилококковая активность и цитосовместимость лизостафина
- 84 Куркова А.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Портнягина У.С., Палютин Ш.Х., Решетько О.В., Журавлева М.В., Карпова О.Ю., Мягкова О.Г., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р.
Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19
- 93 Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д., Ржевцева Е.Д., Филина П.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Пунин А.А.
Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования
- 100 Жилинский М.Ю., Мухина Н.В., Комарова И.С., Рачина С.А., Черкасова Н.А., Борисов А.Б., Федина Л.В., Насрулова С.М.
Клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у пациента с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST
- 106 Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В., Зятьков И.Н., Минькович О.П., Ештокин Д.И.
Аспергиллома легкого после перенесенного COVID-19: клинический случай и обзор литературы

Fusobacterium nucleatum: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза

Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., Бажутова И.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Контактный адрес:

Карим Аскерович Каюмов
Эл. почта: up.games228@gmail.com

Ключевые слова: *Fusobacterium nucleatum*, колоректальный рак, канцерогенез.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Fusobacterium nucleatum является компонентом микрофлоры ротовой полости, а в клинической практике ассоциируется в первую очередь с заболеваниями пародонта. С 2011 г. научное сообщество подтверждает ассоциацию *F. nucleatum* с колоректальным раком (КРР), появляются работы, в которых описано ее выделение из образцов тканей опухоли. Исследования привели к обнаружению механизмов, благодаря которым эта бактерия может способствовать развитию, метастазированию КРР и химиорезистентности. С помощью своих белков адгезии (FadA и Fap2) *F. nucleatum* специфически прикрепляется к клеткам колоректальных карцином. После инвазии *F. nucleatum* индуцирует воспаление, активирует передачу сигналов β-катенина и создает благоприятное микроокружение для роста и развития опухоли. С недавнего времени подтверждается роль *F. nucleatum* в других видах онкологической патологии, таких как рак полости рта, рак головы и шеи, рак желудка, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак шейки матки и рак молочной железы. Понимание механизмов ассоциации *F. nucleatum* с онкологическими заболеваниями поможет найти новые подходы в лечении, профилактике и диагностике рака. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования корреляции между *F. nucleatum* и канцерогенезом с применением мультидисциплинарного подхода и врачей других специальностей.

Review

Fusobacterium nucleatum: from a classic periodontal pathogen to a complete participant of carcinogenesis

Kaiumov K.A., Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Bazhutova I.V.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Contacts:

Karim A. Kaiumov
E-mail: up.games228@gmail.com

Key words: *Fusobacterium nucleatum*, colorectal cancer, carcinogenesis.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Fusobacterium nucleatum is a component of the oral microflora, and in clinical practice it is associated primarily with periodontal diseases. Since 2011, the scientific community has confirmed the association of *F. nucleatum* with colorectal cancer (CRC) by seeding it from tumor tissue samples. Research has led to the discovery of mechanisms by which this bacterium may contribute to the development, metastasis of CRC and chemoresistance. With the help of its adhesion proteins (FadA and Fap2) *F. nucleatum* specifically attaches to colorectal carcinoma cells. Following invasion, *F. nucleatum* induces inflammation, activates β-catenin signaling, and creates a favorable microenvironment for tumor growth and development. Recently, the role of *F. nucleatum* in other types of oncological pathology, such as oral cavity cancer, head and neck cancer, gastric cancer, esophageal cancer, pancreatic cancer, cervical cancer and breast cancer, has been confirmed. Understanding the mechanisms of association of *F. nucleatum* with oncological diseases will help to find new approaches in the treatment, prevention and diagnosis of cancer. Thus, further studies of the correlation between *F. nucleatum* and carcinogenesis are needed, using a multidisciplinary approach and physicians from other specialties.

Введение

Fusobacterium nucleatum, ранее палочка Плаута – это неподвижные, облигатно-анаэробные, неспорообразующие, грамотрицательные палочки. Бактерии являются доминирующим видом верхних дыхательных путей и компонентом микрофлоры ротовой полости, обитая преимущественно в зубных биопленках. Род *Fusobacterium* относится к типу Fusobacteria, классу Fusobacteriia, порядок

Fusobacteriales, семейству Fusobacteriaceae. К порядку Fusobacteriales, кроме Fusobacteriaceae, также относится семейство Leptotrichiaceae. Вид *Leptotrichia buccalis* в литературе связывают с симптоматической бактериемией на фоне нейтропении [1–3].

Следует отметить, что представители родов *Leptotrichia* и *Fusobacterium*, ввиду морфологического

сходства, раньше принадлежали к одному семейству. В семействе *Leptotrichiaceae* выделяют еще один род, представляющий клинический интерес – *Sneathia*. Вид *Sneathia amnii* в литературе связывают с заболеваниями репродуктивной системы у женщин, преждевременными родами и мертворождением. На данный момент дальнейшее исследование этих бактерий ограничено из-за их сложного метаболизма, строгой анаэробности и особенностей культивирования [4–6]. К роду *Fusobacterium* относятся *F. canifelinum*, *F. equinum*, *F. gastroisuis*, *F. gonidiaformans*, *F. hwasookii*, *F. massiliense*, *F. mortiferum*, *F. naviforme*, *F. necrogenes*, *F. necrophorum*, *F. nucleatum*, *F. perfoetens*, *F. periodonticum*, *F. pseudoperiodonticum*, *F. russii*, *F. simiae*, *F. ulcerans*, *F. varium*, *F. watanabei*. Однако наибольший научный и практический интерес с точки зрения клинического значения следует уделить *F. nucleatum*. Для *F. nucleatum* описано пять подвигов: *F. nucleatum* subsp. *nucleatum*, *F. nucleatum* subsp. *polymorphum*, *F. nucleatum* subsp. *fusiforme*, *F. nucleatum* subsp. *vincentii* и *F. nucleatum* subsp. *animalis*.

Факторы патогенности и клиническое значение *F. nucleatum*

Одними из главных факторов патогенности *F. nucleatum* являются разнообразные адгезины, экспрессируемые на ее поверхности и позволяющие бактерии прикрепляться к клеткам хозяина и к другим бактериям. Например, такие белки, как RadD, Fap2, Aid1, FomA опосредуют межродовую коагрегацию с другими бактериями в зубных биопленках, в частности, хорошо изучена коагрегация с *Porphyromonas gingivalis* – одним из ведущих пародонтопатогенов [7]. Другой белок, FadA является ключевым в адгезии и инвазии *F. nucleatum* в эпителиальные и эндотелиальные клетки человека. Также *F. nucleatum* способна прикрепляться к полиморфноядерным лейкоцитам, макрофагам, лимфоцитам, фибробластам и клеткам HeLa. Являясь грамотрицательной бактерией, *F. nucleatum* содержит в своей стенке липополисахарид, который влияет на микроциркуляцию в капиллярах. Такие продукты метаболизма, как бутират, пропионат и ионы аммония способны подавлять пролиферацию различных клеток хозяина, например, фибробластов. Еще одним метаболитом *F. nucleatum* является сероводород, который может быть ответственен за неприятный запах изо рта [8].

Часть факторов патогенности можно выявить при культивировании *F. nucleatum* на плотных питательных средах. За счет того, что в процессе жизнедеятельности бактерии продуцируют преимущественно масляную кислоту, а также индол, культурам *F. nucleatum* характерен гнилостный запах. Данный факт имеет важное значение в связи с тем, что на кровяном агаре *F. nucleatum* дают полупрозрачные колонии без дополнительных особенностей.

Несмотря на то, что влияние *F. nucleatum* на организм человека варьирует от нейтрального до негативного, некоторые исследователи предполагают наличие и

полезных свойства у этих бактерий. Например, некоторые штаммы *F. nucleatum* способствуют секреции человеческого β -дефензина-2, пептида, активного в отношении бактерий, грибов и некоторых вирусов, тем самым защищая слизистую оболочку полости рта от патогенов, обеспечивая колонизационную резистентность [9–11]. Кроме того, *F. nucleatum* способна увеличивать секрецию нейтрофилами человека ингибиторов протеаз патогенных бактерий. Выделение таких протеаз является одним из факторов агрессии, например у *P. gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythensis* [9, 11, 12].

Если оценивать положительную роль *F. nucleatum* в других локусах организма человека, то следует отметить факт выделения в процессе ее метаболизма большого количество масляной кислоты, которая является энергетическим субстратом для колоноцитов слизистой оболочки кишечника [9]. Исходя из этого, нельзя однозначно говорить о *F. nucleatum* как о микробе, обладающим исключительно патогенными для человека свойствами.

Клиническое значение *F. nucleatum* обусловлено в первую очередь заболеваниями пародонта, включая легкие формы гингивита, острые и хронические формы периодонтита и эндодонтические инфекции. При этом присутствует положительная корреляция микроба с тяжестью заболевания [9, 13, 14]. Кроме заболеваний полости рта, *F. nucleatum* связана с неблагоприятными исходами беременности. Эти бактерии выделяются из амниотической жидкости при преждевременных родах и из пуповинной крови при раннем неонатальном сепсисе [9, 15–17]. В научной литературе *F. nucleatum* также упоминается в контексте этиологического компонента при болезни Альцгеймера, разрыве аневризмы головного мозга, атеросклерозе и сахарном диабете [18–20]. Кроме того, *F. nucleatum* ассоциируется с различными воспалительными процессами, такими как синусит, эндокардит, септический артрит, тонзиллит и абсцессы различной локализации [21–24]. Большинство штаммов *F. nucleatum* устойчивы к эритромицину и чувствительны к хлорамфениколу, клиндамицину, имипенему и метронидазолу.

F. nucleatum – этиологический агент в развитии колоректального рака

Колоректальный рак (КРР) является одной из самых распространенных причин онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Только за 2020 г. зарегистрировано около 1931000 новых случаев и около 935000 смертей, связанных с данной группой онкологической патологии. Заболеваемость в России на 2020 г. составила около 77000 новых случаев, что ставит рак толстой и прямой кишки на первое место по распространенности после рака молочной железы и рака легких [25]. В настоящее время вопрос об опосредованном бактериями КРР становится наиболее актуальным. Например, бактериемия и эндокардит, вызванные *Streptococcus gallolyticus*, являются показанием к колоноскопии для выявления злокачественных новообразований в толстой кишке [26, 27]. *Bacteroides*

fragilis индуцирует воспаление в толстой кишке и продуцирует токсин *Bacteroides fragilis* toxin, повреждающий ДНК и способствующий колоректальному канцерогенезу [28, 29].

В случае с *Fusobacterium* spp. различные исследования уже больше десяти лет дополняют научные данные, определяющие наличие прочной связи данной группы бактерий с различными заболеваниями кишечника. В 2003 г. выделенные от пациентов с язвенным колитом *Fusobacterium varium* вызвали на мышинной модели язвенные поражения толстой кишки [30]. В исследовании 2009 г. *F. nucleatum* и *F. necrophorum* присутствовали в пораженной слизистой оболочке у 62% пациентов с доказанным аппендицитом, положительно коррелируя с его тяжестью [31]. В 2011 г. *Fusobacterium* spp., преимущественно *F. nucleatum*, были выделены у 63,6% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, по сравнению с 26,5% у здоровых групп [32]. В этом же году геномное исследование микробного состава колоректальных карцином показало значительную обсемененность тканей опухоли представителями рода *Fusobacterium* [33]. С этого момента в научном сообществе начинает появляться все больше исследований, связывающих *Fusobacterium* spp. с КРР, подобно тому, как это было с *Helicobacter pylori* и раком желудка. Кроме того, в последнее время появляется все больше упоминаний *F. nucleatum* не только в контексте КРР, но и рака полости рта, рака головы и шеи, рака желудка, рака пищевода, рака поджелудочной железы, рака шейки матки и рака молочной железы. Важно отметить, что в отечественной литературе практически полностью отсутствуют исследования корреляции между *Fusobacterium* spp. и онкологической патологией. Учитывая это, необходимо повысить актуальность данной темы с целью возможного определения точной взаимосвязи и этиологии между *F. nucleatum* и злокачественными новообразованиями и использовать полученные данные в лечении, профилактике и прогнозировании онкологических заболеваний.

Механизмы формирования канцерогенеза, обусловленного *F. nucleatum*

Исследования *F. nucleatum* и ее онкогенности привели к обнаружению нескольких механизмов, благодаря которым эти бактерии способствуют развитию колоректальных опухолей. Начать стоит с того, что *F. nucleatum* способна прикрепляться как к раковым клеткам, так и к здоровым эпителиальным тканям, однако, адгезируясь на здоровых тканях, она вызывает лишь экспрессию воспалительных генов и синтез провоспалительных молекул. Исходя из этого, следует понимать, что *F. nucleatum* является так называемой «бактерией-пассажем» при КРР, то есть она не способствует образованию опухоли из здоровой ткани, а прикрепляется к уже сформировавшимся раковым клеткам. Для этого у *F. nucleatum* имеются два уже упомянутых нами ранее белка адгезии: FadA и Fap2, которые играют главную роль в специфиче-

ском прикреплении к клеткам колоректальных опухолей. FadA, являясь лигандом молекулы клеточной адгезии E-кадгерина, связывается с ней на поверхности клетки с последующей инвазией, однако E-кадгерин не является специфической молекулой для раковых клеток, поэтому трудно объяснить онкогенность *F. nucleatum* только связыванием FadA с E-кадгерином. Недавнее исследование показало, что белок аннексин A1, специфически секретлируемый в пролиферирующих клетках КРР, усиливает связывание FadA с E-кадгерином, образуя на мембране комплекс FadA/E-кадгерин/аннексин A1.

Когда аннексин A1 связывается с E-кадгерином на поверхности мембраны раковой клетки, снижение его концентрации в цитоплазме стимулирует компенсаторное увеличение экспрессии аннексина A1, что еще больше усиливает адгезию и инвазию *F. nucleatum*, создавая при этом «порочный» круг. Связывание с помощью другого белка адгезии Fap2 также специфично и происходит благодаря молекуле Gal-GalNAc (остатком сахара), которая сверхэкспрессируется на поверхности клеток КРР. Кроме участия в адгезии и инвазии, FadA, связываясь с E-кадгерином, активирует передачу сигналов β -катенина, что приводит к повышенной экспрессии различных генов, таких как Мус, циклин D1, NF- κ B, активируется сигнальный путь Wnt. Также FadA является основным стимулятором воспаления, создавая благоприятное микроокружение для роста и развития опухоли. Мы не будем останавливаться подробно на каждом механизме онкогенности *F. nucleatum*, опосредованном FadA. Нужно лишь отметить, что он играет ключевую роль в прогрессировании КРР. Кроме участия в росте и развитии колоректальных опухолей, все больше исследований подтверждают роль *F. nucleatum* в метастазировании КРР [34–37] и химиорезистентности [38–40]. Причины и механизмы такого влияния пока что малоизучены, сложны и разнообразны [8, 41–52].

Немаловажным является понимание механизма того, как *F. nucleatum*, которая в норме является компонентом оральной микрофлоры, попадает в клетки колоректальных опухолей. В исследованиях ДНК *F. nucleatum*, выделенных из образцов ткани КРР, сравнили с ДНК *F. nucleatum* из ротовой полости. Совпадающие образцы были обнаружены у 75% пациентов, что говорит о преимущественной колонизации клеток опухоли штаммами из полости рта пациентов с КРР [45]. Сейчас существует две основных теории транслокации *F. nucleatum* из ротовой полости в толстую кишку: транспорт микроба с кровью и через пищеварительный тракт, при проглатывании бактерий со слюной [42, 44, 53]. При этом в обоих случаях ключевым фактором будет специфическая адгезия к клеткам колоректальных опухолей, благодаря белкам FadA и Fap2.

Кроме исследования механизмов онкогенности *F. nucleatum*, для качественной диагностики ассоциированных с ней патологических процессов требуется и анализ методов выделения и индикации в клиническом материале данного микроба. Основным материалом для исследования являются образцы тканей опухоли, образцы слизи-

стой оболочки и образцы кала. Последний, несмотря на то что не требует для сбора инвазивных вмешательств, является неточным предиктором, поэтому для более точного и эффективного анализа предпочтительно использовать в качестве материала именно биоптаты тканей. Основными методами для анализа материала являются количественная ПЦР (qPCR), анализ последовательности 16S рРНК, флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) и бактериологический метод. Кроме того, такие новые методы, как капельная цифровая ПЦР (ddPCR) и флуоресцентная количественная ПЦР (FQ-PCR) в исследованиях *F. nucleatum* продемонстрировали наибольшую эффективность и точность [42, 43, 51].

Роль *F. nucleatum* в онкогенезе других локализаций

Влияние *F. nucleatum* на развитие и прогрессирование других видов рака сейчас является новым актуальным направлением в изучении онкогенности этих бактерий. В первую очередь, после КРР, это рак полости рта и рак головы и шеи, канцерогенез которых может быть опосредован адгезией, повреждением ДНК, эпителиально-мезенхимальным переходом и воспалением, вызванными *F. nucleatum* [8, 54]. Колонизация клеток рака молочной железы может быть опосредована связыванием Fap-2 с Gal-GalNAc, как при колоректальном раке. На мышинных моделях было продемонстрировано влияние *F. nucleatum* на рост и метастазирование рака молочной железы, которые могут быть связаны с подавлением иммунного ответа [55, 56]. Эти бактерии также обнаруживаются при раке шейки матки, а их инвазия коррелирует с прогнозом основного заболевания и его исходом [57]. Исследования *F. nucleatum* в контексте рака пищевода привели к обнаружению взаимосвязи с прогрессированием и метастазированием опухоли, а также с низкой выживаемостью пациентов и, вследствие этого, возможным использованием

этих бактерий в качестве прогностического маркера [58–60]. Также сообщалось о связи *F. nucleatum* с раком желудка [61–63], раком поджелудочной железы [64] и раком мочевого пузыря [65]. Все эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований канцерогенности *F. nucleatum* не только в ассоциации с КРР, но и в контексте других онкологических заболеваний.

Заключение

В научном сообществе постоянно появляется большое количество исследований, подтверждающие этиологическую взаимосвязь между бактериями и раком. Использование связанных с этим новых методов диагностики, поиск в терапии новых точек приложения, прогнозирование течения болезни и выживаемости онкологических больных может стать новым направлением в клинической и лабораторной медицине. *F. nucleatum*, на наш взгляд, на данный момент является одной из самых перспективных в этом плане бактерий. Исследования подтверждают ее роль в развитии и метастазировании КРР, а с недавнего времени новые научные данные говорят об ассоциации этой бактерии с другими видами рака. Потенциал *F. nucleatum* в качестве прогностического маркера и нацеленная на нее антибиотикотерапия смогут стать основой для поиска новых подходов в диагностике, лечении и профилактике онкологической патологии.

Однако, несмотря на большое количество научных данных, на сегодняшний день механизмы корреляции между *F. nucleatum* и канцерогенезом мало изучены. Таким образом, на основании вышеизложенных фактов, целесообразным является дальнейшее исследование *F. nucleatum* в контексте онкологических заболеваний с применением мультидисциплинарного подхода и привлечением бактериологов, онкологов и врачей других специальностей.

Литература

1. Tierra Rodríguez A.M., Raya Fernández C. Septic shock caused by *Leptotrichia buccalis* in a neutropenic patient secondary to chemotherapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020;38(1):41-42. DOI: 10.1016/j.eimc.2019.01.008
2. Bhally H.S., Lema C., Romagnoli M., Borek A., Wakefield T., Carroll K.C. *Leptotrichia buccalis* bacteremia in two patients with acute myelogenous leukemia. *Anaerobe*. 2005;11(6):350-353. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2005.04.001
3. Weinberger M., Wu T., Rubin M., Gill V.J., Pizzo P.A. *Leptotrichia buccalis* bacteremia in patients with cancer: report of four cases and review. *Rev Infect Dis*. 1991;13(2):201-206. DOI: 10.1093/clinids/13.2.201
4. Theis K.R., Florova V., Romero R., Borisov A.B., Winters A.D., Galaz J., et al. *Sneathia*: an emerging pathogen in female reproductive disease and adverse perinatal outcomes. *Crit Rev Microbiol*. 2021;47(4):517-542. DOI: 10.1080/1040841X.2021.1905606
5. Gruwier L., Sprengels A., Hulsbosch S., Vankeerberghen A., Cartuyvels R. *Sneathia amnii* bacteraemia and chorioamnionitis leading to second trimester abortion: a case report. *Access Microbiol*. 2021;3(12):000290. DOI: 10.1099/acmi.0.000290
6. Vitorino P., Varo R., Castillo P., Hurtado J.C., Fernandes F., Valente A.M., et al. *Sneathia amnii* and maternal chorioamnionitis and stillbirth, Mozambique. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(8):1614-1616. DOI: 10.3201/eid2508.190526
7. Copenhagen-Glazer S., Sol A., Abed J., Naor R., Zhang X., Han Y.W., et al. Fap2 of *Fusobacterium nucleatum* is a galactose-inhibitable adhesin involved in coaggregation, cell adhesion, and preterm birth. *Infect Immun*. 2015;83(3):1104-1113. DOI: 10.1128/IAI.02838-14
8. Chen Y., Huang Z., Tang Z., Huang Y., Huang M., Liu H., et al. More than just a periodontal pathogen – the research progress on *Fusobacterium nucleatum*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:815318. DOI: 10.3389/fcimb.2022.815318

9. Stokowa-Sottys K., Wojtkowiak K., Jagietto K. *Fusobacterium nucleatum* – friend or foe? J Inorg Biochem. 2021;224:111586. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111586
10. Signat B., Roques C., Poulet P., Duffaut D. *Fusobacterium nucleatum* in periodontal health and disease. Curr Issues Mol Biol. 2011;13(2):25-36. PMID: 21220789.
11. Allen-Vercoe E., Strauss J., Chadee K. *Fusobacterium nucleatum*: an emerging gut pathogen? Gut Microbes. 2011;2(5):294-298. DOI: 10.4161/gmic.2.5.18603
12. Curtis M.A., Aduse-Opoku J., Rangarajan M. Cysteine proteases of *Porphyromonas gingivalis*. Crit Rev Oral Biol Med. 2001;12(3):192-216. DOI: 10.1177/10454411010120030101
13. Brennan C.A., Garrett W.S. *Fusobacterium nucleatum* – symbiont, opportunist and oncobacterium. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):156-166. DOI: 10.1038/s41579-018-0129-6
14. Wong S.H., Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(11):690-704. DOI: 10.1038/s41575-019-0209-8
15. Han Y.W., Fardini Y., Chen C., Iacampo K.G., Peraino V.A., Shamoni J.M., et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*. Obstet Gynecol. 2010;115(2 Pt 2):442-445. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181cb9955
16. Han Y.W. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. Curr Opin Microbiol. 2015;23:141-147. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.013
17. Vander Haar E.L., So J., Gyamfi-Bannerman C., Han Y.W. *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: epidemiological and mechanistic evidence. Anaerobe. 2018;50:55-59. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.008
18. Piekut T., Hurta M., Banaszek N., Szejn P., Dorszewska J., Kozubski W., et al. Infectious agents and Alzheimer's disease. J Integr Neurosci. 2022;21(2):73. DOI: 10.31083/j.jin2102073
19. Pyysalo M.J., Pyysalo L.M., Pessi T., Karhunen P.J., Öhman J.E. The connection between ruptured cerebral aneurysms and odontogenic bacteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(11):1214-1218. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304635
20. Zhou J., Liu L., Wu P., Zhao L., Wu Y. *Fusobacterium nucleatum* accelerates atherosclerosis via macrophage-driven aberrant proinflammatory response and lipid metabolism. Front Microbiol. 2022;13:798685. DOI: 10.3389/fmicb.2022.798685
21. Shammas N.W., Murphy G.W., Eichelberger J., Klee D., Schwartz R., Bachman W. Infective endocarditis due to *Fusobacterium nucleatum*: case report and review of the literature. Clin Cardiol. 1993;16(1):72-75. DOI: 10.1002/clc.4960160116
22. Brook I., de Leyva F. Microbiology of tonsillar surfaces in infectious mononucleosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 1994;148(2):171-173. DOI: 10.1001/archpedi.1994.02170020057009
23. Marina M., Strong C.A., Civen R., Molitoris E., Finegold S.M. Bacteriology of anaerobic pleuropulmonary infections: preliminary report. Clin Infect Dis. 1993;16(Suppl. 4):S256-S262. DOI: 10.1093/clinids/16.supplement_4.s256
24. Roberts G.L. Fusobacterial infections: an underestimated threat. Br J Biomed Sci. 2000;57(2):156-162. PMID: 10912293.
25. Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/>. Accessed November 2022.
26. Soman R., Eashwernath R. Bacteremia due to *Streptococcus gallolyticus*: a name with an ominous significance? Indian J Crit Care Med. 2020;24(10):901-902. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23623
27. Thind S.K., Shibib D.R., Gentry C.A. The effect of nomenclature revision of *Streptococcus bovis* to *Streptococcus gallolyticus* on subsequent colon cancer screening. Open Forum Infect Dis. 2021;8(9):ofab426. DOI: 10.1093/ofid/ofab426
28. Cheng W.T., Kantilal H.K., Davamani F. The mechanism of *Bacteroides fragilis* toxin contributes to colon cancer formation. Malays J Med Sci. 2020;27(4):9-21. DOI: 10.21315/mjms2020.27.4.2
29. Haghi F., Goli E., Mirzaei B., Zeighami H. The association between fecal enterotoxigenic *B. fragilis* with colorectal cancer. BMC Cancer. 2019;19(1):879. DOI: 10.1186/s12885-019-6115-1
30. Ohkusa T., Okayasu I., Ogiwara T., Morita K., Ogawa M., Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. Gut. 2003;52(1):79-83. DOI: 10.1136/gut.52.1.79
31. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V., Theissig F., Rückert J.C., Ismail M., et al. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. Gut. 2011;60(1):34-40. DOI: 10.1136/gut.2009.191320
32. Strauss J., Kaplan G.G., Beck P.L., Rioux K., Panaccione R., Devinney R., et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(9):1971-1978. DOI: 10.1002/ibd.21606
33. Kostic A.D., Gevers D., Pedamallu C.S., Michaud M., Duke F., Earl A.M., et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. Genome Res. 2012;22(2):292-298. DOI: 10.1101/gr.126573.111
34. Lee J.B., Kim K.A., Cho H.Y., Kim D., Kim W.K., Yong D., et al. Association between *Fusobacterium nucleatum* and patient prognosis in metastatic colon cancer. Sci Rep. 2021;11(1):20263. DOI: 10.1038/s41598-021-98941-6
35. Xu C., Fan L., Lin Y., Shen W., Qi Y., Zhang Y., et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer metastasis through miR-1322/CCL20 axis and M2 polarization. Gut Microbes. 2021;13(1):1980347. DOI: 10.1080/19490976.2021.1980347
36. Chen S., Su T., Zhang Y., Lee A., He J., Ge Q., et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer metastasis by modulating KRT7-AS/KRT7. Gut Microbes. 2020;11(3):511-525. DOI: 10.1080/19490976.2019.1695494
37. Chen Y., Chen Y., Zhang J., Cao P., Su W., Deng Y., et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes metastasis in colorectal cancer by activating autophagy signaling via the upregulation of CARD3 expression. Theranostics. 2020;10(1):323-339. DOI: 10.7150/thno.38870
38. Yu T., Guo F., Yu Y., Sun T., Ma D., Han J., et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer

- by modulating autophagy. *Cell*. 2017;170(3):548-563. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.008
39. Ramos A., Hemann M.T. Drugs, bugs, and cancer: *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance in colorectal cancer. *Cell*. 2017;170(3):411-413. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.018
 40. Zhang S., Yang Y., Weng W., Guo B., Cai G., Ma Y., et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to 5-fluorouracil by upregulation of BIRC3 expression in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):14. DOI: 10.1186/s13046-018-0985-y
 41. Abed J., Emgård J.E., Zamir G., Faroja M., Almogy G., Grenov A., et al. Fap2 mediates *Fusobacterium nucleatum* colorectal adenocarcinoma enrichment by binding to tumor-expressed Gal-GalNAc. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):215-225. DOI: 10.1016/j.chom.2016.07.006
 42. Wang S., Liu Y., Li J., Zhao L., Yan W., Lin B., et al. *Fusobacterium nucleatum* acts as a pro-carcinogenic bacterium in colorectal cancer: from association to causality. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:710165. DOI: 10.3389/fcell.2021.710165
 43. Shang F.M., Liu H.L. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: a review. *World J Gastrointest Oncol*. 2018;10(3):71-81. DOI: 10.4251/wjgo.v10.i3.71
 44. Datorre J.G., de Carvalho A.C., Guimarães D.P., Reis R.M. The role of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinogenesis. *Pathobiology*. 2021;88(2):127-140. DOI: 10.1159/000512175
 45. Komiya Y., Shimomura Y., Higurashi T., Sugi Y., Arimoto J., Umezawa S., et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut*. 2019;68(7):1335-1337. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316661
 46. Chen S., Zhang L., Li M., Zhang Y., Sun M., Wang L., et al. *Fusobacterium nucleatum* reduces METTL3-mediated m6A modification and contributes to colorectal cancer metastasis. *Nat Commun*. 2022;13(1):1248. DOI: 10.1038/s41467-022-28913-5
 47. Meng Q., Gao Q., Mehrazarin S., Tangwanichgpong K., Wang Y., Huang Y., et al. *Fusobacterium nucleatum* secretes amyloid-like FadA to enhance pathogenicity. *EMBO Rep*. 2021;22(7):e52891. DOI: 10.15252/embr.202152891
 48. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W., Hao Y., Cai G., Han Y.W. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):195-206. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012
 49. Rubinstein M.R., Baik J.E., Lagana S.M., Han R.P., Raab W.J., Sahoo D., et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1. *EMBO Rep*. 2019;20(4):e47638. DOI: 10.15252/embr.201847638
 50. Hashemi Goradel N., Heidarzadeh S., Jahangiri S., Farhood B., Mortezaee K., Khanlarkhani N., et al. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: a mechanistic overview. *J Cell Physiol*. 2019;234(3):2337-2344. DOI: 10.1002/jcp.27250
 51. Li R., Shen J., Xu Y. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer. *Infect Drug Resist*. 2022;15:1115-1120. DOI: 10.2147/IDR.S357922
 52. Kong C., Yan X., Zhu Y., Zhu H., Luo Y., Liu P., et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes the development of colorectal cancer by activating a cytochrome P450/epoxyoctadecenoic acid axis via TLR4/Keap1/NRF2 signaling. *Cancer Res*. 2021;81(17):4485-4498. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0453
 53. Alon-Maimon T., Mandelboim O., Bachrach G. *Fusobacterium nucleatum* and cancer. *Periodontol* 2000. 2022;89(1):166-180. DOI: 10.1111/prd.12426
 54. He Z., Tian W., Wei Q., Xu J. Involvement of *Fusobacterium nucleatum* in malignancies except for colorectal cancer: a literature review. *Front Immunol*. 2022;13:968649. DOI: 10.3389/fimmu.2022.968649
 55. Parhi L., Alon-Maimon T., Sol A., Nejman D., Shhadeh A., Fainsod-Levi T., et al. Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat Commun*. 2020;11(1):3259. DOI: 10.1038/s41467-020-16967-2
 56. Van der Merwe M., Van Niekerk G., Botha A., Engelbrecht A.M. The onco-immunological implications of *Fusobacterium nucleatum* in breast cancer. *Immunol Lett*. 2021;232:60-66. DOI: 10.1016/j.imlet.2021.02.007
 57. Huang S.T., Chen J., Lian L.Y., Cai H.H., Zeng H.S., Zheng M., et al. Intratumoral levels and prognostic significance of *Fusobacterium nucleatum* in cervical carcinoma. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(22):23337-23350. DOI: 10.18632/aging.104188
 58. Li Z., Shi C., Zheng J., Guo Y., Fan T., Zhao H., et al. *Fusobacterium nucleatum* predicts a high risk of metastasis for esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):301. DOI: 10.1186/s12866-021-02352-6
 59. Yamamura K., Baba Y., Nakagawa S., Mima K., Miyake K., Nakamura K., et al. Human microbiome *Fusobacterium nucleatum* in esophageal cancer tissue is associated with prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016;22(22):5574-5581. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786
 60. Nomoto D., Baba Y., Liu Y., Tsutsuki H., Okadome K., Harada K., et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via the NOD1/RIPK2/NF- κ B pathway. *Cancer Lett*. 2022;530:59-67. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.01.014
 61. Şurlin P., Nicolae F.M., Şurlin V.M., Pătraşcu Ş., Ungureanu B.S., Didilescu A.C., et al. Could periodontal disease through periopathogen *Fusobacterium nucleatum* be an aggravating factor for gastric cancer? *J Clin Med*. 2020;9(12):3885. DOI: 10.3390/jcm9123885
 62. Hsieh Y.Y., Tung S.Y., Pan H.Y., Chang T.S., Wei K.L., Chen W.M., et al. *Fusobacterium nucleatum* colonization is associated with decreased survival of *Helicobacter pylori*-positive gastric cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2021;27(42):7311-7323. DOI: 10.3748/wjg.v27.i42.7311
 63. Boehm E.T., Thon C., Kupcinskas J., Steponaitiene R., Skieceviciene J., Canbay A., et al. *Fusobacterium nucleatum* is associated with worse prognosis in Lauren's diffuse type gastric cancer patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):16240. DOI: 10.1038/s41598-020-73448-8
 64. Udayasuryan B., Ahmad R.N., Nguyen T.T.D., Umaña A., Monét Roberts L., Sobol P., et al. *Fusobacterium nucleatum* induces proliferation and migration in pancreatic cancer cells through host autocrine and paracrine signaling. *Sci Signal*. 2022;15(756):eabn4948. DOI: 10.1126/scisignal.abn4948
 65. Bučević Popović V., Šitum M., Chow C.T., Chan L.S., Roje B., Terzić J. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):12157. DOI: 10.1038/s41598-018-29054-w