

Кальцинированные нанообъекты в слюне пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

А.К. АБДРАХМАНОВ*, заочный аспирант

Т.Н. МОДИНА**, д.м.н., профессор

Е.В. МАМАЕВА*, д.м.н., профессор

Л.В. МАЛЮТИНА***, канд. биол. наук, доцент

О.Н. ИЛЬИНСКАЯ, д. биол. наук, профессор, зав. кафедрой

*Кафедра стоматологии детского возраста

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ

**Кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии

Институт усовершенствования врачей ФГБУ Национального Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

***Кафедра зоологии и общей биологии

****Кафедра микробиологии

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» / Институт фундаментальной медицины и биологии

The calcinated nano-objects in the saliva of patients with inflammatory periodontal diseases

A.K. ABDRAHMANOV, T.N. MODINA, E.V. MAMAEVA, L.V. MALUTINA, O.N. IL'INSKAJA

Резюме

Анализ результатов просвечивающей электронной микроскопии (метод негативного контрастирования) слюны пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта позволил обнаружить нанообъекты диаметром от 20 до 200 нм, окруженные оболочкой с видимой кристаллизацией. Наличие кальцинированных нанообъектов, визуально выявленных как одиночные, делящиеся и агрегированные формы, предполагает их участие в процессе минералообразования.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, минералообразование, кальцинированные нанообъекты, наноформы.

Abstract

Analysis of the results of transmission electron microscopy (negative contrast method) of saliva of patients with inflammatory periodontal diseases has allowed to detect nano-objects with a diameter from 20 to 200 nm, surrounded by a shell with a visible crystallization. The presence of the calcinated nano-objects visually identified as a single, dividing and aggregated form, suggests their participation in the process of mineral formation.

Key words: inflammatory periodontal disease, mineral formation, calcinated nano-objects, nanoforms.

Введение

Более двадцати лет в научном мире не утихают споры о существовании нанобактерий. В отличие от микроорганизмов, которые в огромном количестве населяют весь земной шар и без которых невозможны жизненные процессы, нанобактерии в 100 раз мельче бактерий, некоторых крупных вирусов и могут определяться только в электронномикроскопе. По мнению многих ученых, нанобактерии представлены в виде сферических структур овальной формы с наличием в оболочке углублений или отверстий [18] размером 20–200 нанометров.

Эти уникальные микроорганизмы были впервые выделены при исследовании горячих сернистых источников в 1988 году Robert F. Folk. Позже О. Kajander обнаружил в фильтрате выращиваемой им культуры «странную бацил-

лу» размером от 0,2–0,5 до 2,0 мкм, заключенную в «каменную скорлупу» [40].

Дальнейшие научные работы показали наличие нанообъектов не только в природных геологических образцах [5, 6], но и в биологических материалах человека (волосах, фекалиях, крови, желчных и почечных камнях и др.) [23, 24, 27, 29, 39, 46, 49, 56, 57, 53]. По мнению многих исследователей, они являются этиологическими факторами патологии, однако ряд авторов идентифицируют их как кофакторы, а критически настроенные ученые считают их лишь сопутствующими образованиями. Но сам факт наличия «нанонечто» не отрицает никто, что дополнительно подогревает интерес и способствует росту новых научных изысканий в этой области [18].

Исследователи из Финляндии (фирма Nanobac), США (НАСА, Калифорнийский университет, Университет Райса, клиника Кливленда, клиника при Университете Джорджа Вашингтона), Великобритании (Кардиффский университет), Германии (Ульмский университет), Австралии (Центр микроскопии и микроанализа) и другие установили причастность нанообъектов к процессам биоминерализации в организме человека. Так, нанобактерии были обнаружены в камнях почек [48] и желчном пузыре [56], при ревматоидном артрите [54] и болезни Альцгеймера [39]. Известно, что они причастны к атерогенезу (а именно к участию в кальцификации атеросклеротической бляшки) [4, 22, 30, 36, 44, 51, 52, 55, 54] и природе старения [28].

Чистые культуры трех штаммов ультрамикробактерий были депонированы немецкой коллекцией микроорганизмов в качестве нового вида *Nanobacterium sanguineum* [35], предком которого считают *Proteobacteria*. Несмотря на очень малые размеры, нанобактерии способны к воспроизведению, обладают не только классическими процессами репликации, транскрипции и трансляции, но и имеют специфические антигены [31, 36, 37, 44, 51, 52, 54, 55, 58].

Таким образом, на сегодняшний день нанобактерии представлены частицами с кальцинированной оболочкой, позволяющими проходить бактериальные фильтры и способностью к саморепликации [34]. Барсков И. С. отметил еще одно свойство — исключительно низкая скорость роста, примерно в 10 000 раз меньше, чем скорость роста «нормальных» бактерий. Показано, что метаболизм нанообъектов сильно отличается от метаболизма других организмов и тесно связан с процессами биоминерализации. Они могут переходить в «спящее» состояние и подолгу находиться в самостоятельно образуемой ими оболочке из солей кальция [2].

Работы многих исследователей показали, что увеличение размеров нанообъектов не связано с биосинтезом — рост наночастиц происходит при наличии в окружающей среде (организме) любых белков, которые способны сорбироваться на апатите. Присутствие в нанообъектах белков, в частности, фетуина, снижающих образование нерастворимых солей кальция, может вызывать иммунный ответ организма, связанный с выработкой антител (анти-фетуин) [45].

В литературе можно встретить такие названия, как «наночастицы карбоната кальция», «комплексы минералов с фетуином», «элементарные тела», «миниклетки», «каменные бактерии», «кальцинирующие наночастицы», «КНЧ — кальций образующие наночастицы», «КН — кальцифицирующие наночастицы», «нанобы», «живые везикулы» и, наконец, «минерало-белковые комплексы» [3, 4, 5, 8, 12, 14, 15, 21, 25, 42, 43, 50].

Нанобактерии чрезвычайно устойчивы к действию бактерицидных веществ — антибиотиков (пенициллин, цефалоспорины, макролиды и др.), этанола, перекиси, ионов серебра. Также отмечена устойчивость к биологическим агентам (вирусы и молекулы иммунной системы), теплу (до 196 F), замораживанию, обезвоживанию, гамма-излучению (до 150 мрад). Их рост *in vitro* угнетается при воздействии ЭДТА, 6-аминокапроевой кислоты, антибиотиков группы тетрациклина, ампициллина, триметропила, триметропим-сульфаметоксазола, нитрофурантоина, 5-фторурацила, цитозин аробинозида, антимицинаА, цитрата, бифосаната [40, 41, 51, 53, 9].

В современной литературе описаны различные методы обнаружения нанобактерий [10] — это серологический, бактериоскопический, бактериологический [31, 32], иммунофлюоресцентная микроскопия с использованием моноклональных анти-нанобактериальных антител. Анализ данных дисперсного рентгеновского микроанализа легочной ткани, пораженной туберкулезом, позволил авторам обнаружить колонии в участках оссификации, с видимой кристаллизацией, появлением биоминерализации, что не исключает их участия в процессе формирования петрификатов. В строме измененного узла щитовидной железы были отчетливо видны колонии, окруженные плотной карбонат-апатитной оболочкой диаметром 0,8–1,6 мкм, внутри которой находилась собственно нанобактерия, а вокруг нее — дочерние особи, не имеющие пока оболочки. У пациентов фолликулярным раком это были множественные колонии [4]. При калькулезном холецистите в желчных камнях (смешанных и холестериновых) также выявлены множественные колонии овоидной формы, диаметром 0,3–0,8 мкм [28].

Данные исследования не могут не волновать и стоматологов, тем более что мы практически каждый день общаемся с пациентами, у которых отмечается наличие камней в полости рта. На сегодняшний день только несколько работ посвящено обнаружению нанобактерий в стоматологических исследованиях [25, 26, 27]. Считают, что цитопатическое действие нанобактерий проявляется в отношении клеток пульпы зуба, что вызывает появление камней в пульпе [29]. Учитывая сходство естественного нанокристаллического апатита эмали и оболочки нанобактерий, выдвинута гипотеза о том, что последние на поверхности эмали ведут себя аналогично синтетическим нанокристаллическим апатитам в пробирке [47]. Было показано, что при воздействии на клетки десневого эпителия нанобактерии вызывают вакуолизацию и кальцификацию [33]. Процессы взаимодействия со слюной и формирования зубного камня при пародонтите возможно также связаны с нанообъектами и аналогичны эктопической кальцификации [31].

Таким образом, весьма вероятно, что нанобактерии образуют вокруг себя кальций-фосфатный панцирь, который растет подобно «жемчужине моллюска», провоцируя образование камней [15]. Данное предположение представляет особый интерес для пародонтологов, поскольку подобные «жемчужины моллюска» имеют отношение и к зубным отложениям.

Задачи исследования

Провести исследование слюны у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с помощью электронной микроскопии (метод негативного контрастирования) для выявления нанообъектов.

В данной работе мы будем оперировать терминами «нанообъекты» и «наноформы».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе была проведена комплексная оценка состояния тканей пародонта у 90 пациентов в возрасте от 18 до 19 лет. Основным критерием формирования групп явилась оценка состояния тканей пародонта, результаты которой заносились в разработанные вкладыши, с определением градаций оценки критериев объективного исследования и пародонтологического статуса [1]. Так, из 90 паци-

ентов 34 были с интактным пародонтом (группа 1), 30 из них с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (группа 2), и 26 пациентов с хроническим генерализованным пародонтизом легкой степени тяжести (группа 3).

На втором этапе методом рандомизации была сформирована группа из 12 человек, куда вошли пациенты из второй и третьей групп, имеющих повышенную склонность к образованию зубных отложений (над- и поддесневого зубного камня). У этой группы пациентов до профессиональной гигиены полости рта проводился забор проб слюны. В микроцентрифужные пробирки помещались отобранные образцы с добавлением глутарового альдегида. Осадок суспензии, полученный центрифугированием, промывали фосфатным буфером. Каплю осадка наносили на медные сетки, покрытые формваровой пленкой, контрастировали 2% водным раствором уранилацетата при комнатной температуре, промывали дистиллированной водой и просушивали.

Просвечивающая электронная микроскопия (метод негативного контрастирования) проводилась на базе ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» / Институт фундаментальной медицины и биологии, использовался электронный микроскоп JEM 100C («Jeol» Japan). Съемку полученных образцов проводили на фототехническую пленку AGFA ORTHOCHROMATIC. Для получения микрофотографий негативы сканировали на сканере EPSON PERFECTION 4990 PHOTO с разрешением 600 dpi. Микрофотографии обрабатывали с помощью программы Axio Vision Rel. 4.8 (Carl Zeiss).

Исследование проводилось в соответствии с утвержденной инструкцией по экспериментам с участием человека, в качестве субъекта. В соответствии с требованиями этического Комитета ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РТ (2016 г.) письменное информированное согласие было получено от всех исследованных пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате оценке уровня гигиены полости рта пациентов, участвовавших в проведенном нами исследовании, при диагнозе «интактный пародонт» индекс OHI-S составил $1,1 \pm 0,4$ баллов, при диагнозе «хронический генерализованный катаральный гингивит» — $1,6 \pm 0,2$ баллов, при диагнозе «хронический пародонтит легкой степени тяжести» — $2,60 \pm 0,08$ баллов. В двух последних группах выявлены над- и поддесневые зубные отложения. Данные факты подтвердили мнение большого числа авторов о неудовлетворительной гигиене полости рта как важного фактора риска

развития воспалительных заболеваний пародонта, а следовательно, и необходимости поиска новых технологических решений по определению их этиологии и патогенеза, созданию индивидуальных и скрининговых программ лечения и реабилитации пациентов [7, 11, 13, 16, 17, 19, 20].

По результатам электронной микроскопии (метод негативного контрастирования) слюны пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с повышенной склонностью к образованию зубных отложений (над- и поддесневого зубного камня) были выявлены нанообъекты округлой формы размером от 20 до 200 нм (рис. 1–3).

Выявленные формы были представлены не только одиночными, но и делящимися нанообъектами (рис. 2), многие из которых образовывали конгломераты (рис. 3), что с большой долей вероятности позволяет их отнести к нанобактериям. Конгломераты, как и единичные нанообъекты, имели светлую оболочку из биополимеров, предположительно белков или полисахаридов. Также были зафиксированы и мелкие частицы неправильной формы, по-видимому, представляющие собой продукты разрушения. По данным электронной микроскопии (метод негативного контрастирования), мы не можем сделать конкретные выводы о биохимическом составе нанообъектов и их оболочек, однако присутствие кальция и белков (альбумина, фетуина), характерных для нанобактерий, было установлено многими исследователями [2, 4, 10, 15, 45].

Заключение

Таким образом, у лиц с повышенной склонностью к образованию зубных отложений нами выявлены как одиночные нанообъекты размером от 20 до 200 нм, так и их группы, в которых можно заметить поделившиеся, но не разошедшиеся наноформы, способные к образованию конгломератов. Мы предполагаем, что обнаруженные нанообъекты могут влиять на процесс минералообразования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманов А. К., Мамаева Е. В., Яковлева Г. Ю., Ильинская О. Н. Ювенильный пародонтит — видовая принадлежность выделенных микроорганизмов // Стоматология детского возраста и профилактика. 2016. №3. С. 4–9.
2. Abdrahmanov A. K., Mamaeva E. V., Jakovleva G. Ju., Il'inskaja O. N. Juvenil'nyj parodontit — vidovaja prinadlezhnost' vydelennyh mikroorganizmov // Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika. 2016. №3. S. 4–9.
3. Барсков И. С., Джамалов Р. Г., Овчинникова Е. А. Нанобактерии — новый экологический фактор и глобальный вызов // Международный университет природы общества и человека «Дубна». — Режим доступа: <http://phge.spbu.ru/downloadnonob.pdf>.

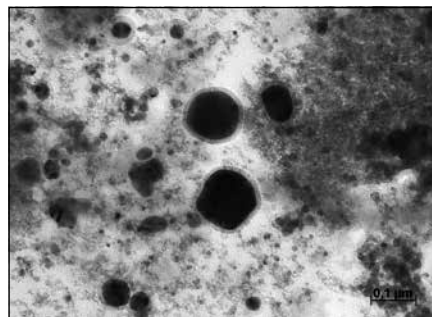


Рис. 1. Электроннограмма. Единичные нанообъекты округлой формы, со светлой оболочкой

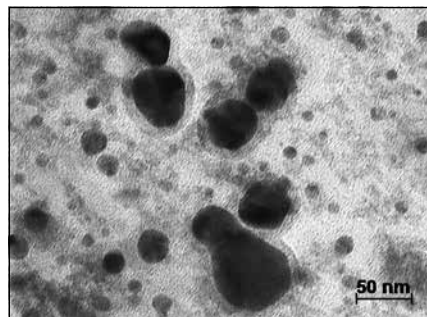


Рис. 2. Электроннограмма. Делящиеся нанообъекты, имеющие единую оболочку

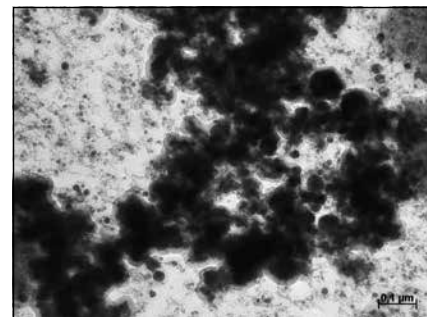


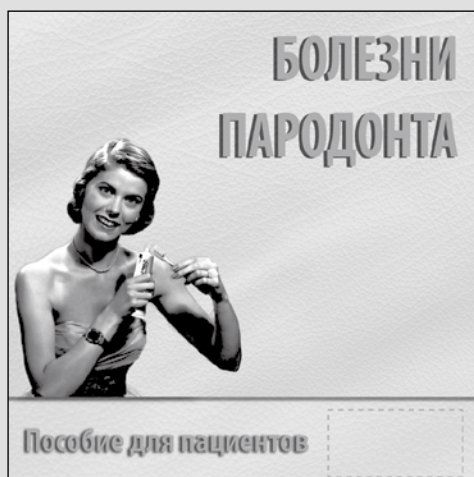
Рис. 3. Электроннограмма. Группы нанообъектов, образующие конгломераты

- Barskov I. S., Dzhamalov R. G., Ovchinnikova E. A. Nanobakterii — novyj ekologicheskij faktor i global'nyj vyzov / Mezhdunarodnyj universitet prirody obshhestva i cheloveka «Dubna». — Rezhim dostupa: <http://ge.spbu.ru/down-loadnodb.pdf>.
3. Вайнштейн М. Б., Кудряшова Е. Б. О нанобактериях (обзор) // Микробиология. 2000. №2. С. 163–174.
- Vajnshtejn M. B., Kudryashova E. B. O nanobakterijah (obzor) // Mikrobiologija. 2000. №2. S. 163–174.
4. Волков В. Т., Рихванов Л. П., Волкова Н. Н. Нанобактерия в питьевой воде — новейший биоминерализационный геоэкологический фактор / III Международный симпозиум «Биокостные взаимодействия: жизнь и камень». — СПб., 2007. — С. 102–105.
- Volkov V. T., Rihvanov L. P., Volkova N. N. Nanobakterija v pit'evoj vode — novejšij biomineralizacionnyj geoeologicheskij faktor / III Mezhdunarodnyj simpozium «Biokostnye vzaimodejstviya: zhizn' i kamen'». — SPb., 2007. — S. 102–105.
5. Вощула В. И., Владимирская Т. Э., Сугак Н. К. Морфологические изменения в почке при мочекаменной болезни // Медицина (Минск). 2007. №3. С. 66–70.
- Voshhula V. I., Vladimirskaia T. E., Sugak N. K. Morfologicheskie izmenenija v pochke pri mochekamennomj bolezni // Medicina (Minsk). 2007. №3. S. 66–70.
6. Гарасько Е. В., Шияев Р. Р., Пономарев А. П. Кальцинирующие наночастицы в питьевой воде // Вестник ИМА. 2011. №2 (16). С. 15.
- Garas'ko E. V., Shiljaev R. R., Ponomarev A. P. Kal'cinirujushhie nanochasticy v pit'evoj vode // Vestnik IMA. 2011. №2 (16). S. 15.
7. Дмитриева Л. А., Крайнова А. Г. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта // Пародонтология. 2004. №1 (30). С. 8–15.
- Dmitrieva L. A., Krajnova A. G. Sovremennye predstavlenija o roli mikroflory v patogeneze zabolevanij parodonta // Parodontologija. 2004. №1 (30). S. 8–15.
8. Друзьяк Н. Г. Вода здоровья и долголетия. — СПб.: Изд-во «Крылов», 2007. — 256 с.
- Druz'jak N. G. Voda zdorov'ja i dolgoletija. — SPb.: Izd-vo «Krylov», 2007. — 256 s.
9. Живаева Е. В., Крылова О. А., Быкова Л. П. Нанобактерии как новый этиологический агент // Успехи современного естествознания. 2011. №8. С. 103.
- Zhivaeva E. V., Krylova O. A., Bykova L. P. Nanobakterii kak novyj etiologicheskij agent // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. 2011. №8. S. 103.
10. Кайдашев И. П. Кальцифицирующие наночастицы: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Журн. НАМН Украины. 2013. Т. 19. №3. С. 277–285.
- Kajdashev I. P. Kal'cificirujushhie nanochasticy: sovremennoe sostojanie problemy (obzor literatury) // Zhurn. NAMN Ukraïni. 2013. T. 19. №3. S. 277–285.
11. Грудянов А. И., Зорина О. А., Кулаков А. А., Борискина О. А., Ребриков Д. В. Количественная оценка микробиоценозов полости рта при заболеваниях пародонта // Пародонтология. 2011. Т. 16. №2. С. 18–21.
- Grudjanov A. I., Zorina O. A., Kulakov A. A., Boriskina O. A., Rebrikov D. V. Kolichestvennaja ocenka mikrobiocenozov polosti rta pri zabolevanijah parodonta // Parodontologija. 2011. T. 16. №2. S. 18–21.
12. Мартел Я. Дж. Нанобактерии: взлет и падение // В мире науки. 2010. №3. С. 47–55.
- Martel Ja. Dzh. Nanobakterii: vzlet i padenie // V mire nauki. 2010. №3. S. 47–55.
13. Мелехов С. В., Колесникова Н. В., Овчаренко Е. С. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом // Пародонтология. 2013. №1 (73). Т. 18. С. 3–9.
- Melekov S. V., Kolesnikova N. V., Ovcharenko E. S. Sostojanie mestnogo immuniteta i mikrobiocenoza polosti rta u bol'nyh hronicheskim generalizovannym parodontitom // Parodontologija. 2013. №1 (73). T. 18. S. 3–9.
14. Пономарев А. П. и др. Морфология и свойства некоторых микроорганизмов, представителей нано- и микромира // Вестник ИМА. 2008. №3–4 (13). С. 23–29.
- Ponomarev A. P. i dr. Morfologija i svojstva nekotoryh mikroorganizmov, predstavitelej nano- i mikromira // Vestnik IMA. 2008. №3–4 (13). S. 23–29.
15. Наночастицы почечных камней — нанобактерии или нет? Коммерческая биотехнология. — Режим доступа: <http://www.cbio.ru>.
- Nanochasticy pochechnyh kamnej — nanobakterii ili net? Kommercheskaja biotehnologija. — Rezhim dostupa: <http://www.cbio.ru>.
16. Желудева И. В., Попова В. М., Максимовская Л. Н. и др. Определение микроорганизмов в клинических образцах при гингивите и пародонтите // Пародонтология. 2004. №4. С. 52–54.
- Zheludeva I. V., Popova V. M., Maksimovskaja L. N. i dr. Opredelenie mikroorganizmov v klinicheskikh obrazcah pri gingivite i parodontite // Parodontologija. 2004. №4. S. 52–54.
17. Орехова Л. Ю. Современные технологии бактериологического исследования пародонтальных пространств / Орехова Л. Ю., Жаворонкова М. Д., Суборова Т. Н. // Пародонтология. — 2013. — №2, Т. 18. — С. 9–13.
- Orehova L. Ju., Zhavoronkova M. D., Suborova T. N. Sovremennye tehnologii bakteriologicheskogo issledovanija parodontal'nyh prostranstv // Parodontologija. 2013. №2. T. 18. S. 9–13.
18. Смирнов Д. Г., Волкова Н. Н. Нанобактерии как биоиндикатор экологического неблагополучия среды или заболевания человека // Известия Томского политехнического университета. 2006. №8 (309). С. 179.
- Smirnov D. G., Volkova N. N. Nanobakterii kak bioindikator jeologicheskogo neblagopoluchija sredy ili zabolevanija cheloveka // Izvestija Tomskogo politehnicheskogo universiteta. 2006. №8 (309). S. 179.
19. Цепов Л. М. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии воспалительных генерализованных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2007. №4. С. 3–8.
- Cepov L. M. Mikroflora polosti rta i ee rol' v razvitii vospalitel'nyh generalizovannyh zabolevanij parodonta // Parodontologija. 2007. №4. S. 3–8.
20. Цепов Л. М., Голева Н. А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2009. №1. С. 7–12.
- Cepov L. M., Goleva N. A. Rol' mikroflory v vozniknovenii vospalitel'nyh zabolevanij parodonta // Parodontologija. 2009. №1. S. 7–12.
21. Шияев Р. Р., Гарасько Е. В., Урусова Н. А. Современная трансфузиология и применение нанотехнологий для биологической безопасности // Вестник ИМА. 2009. №3 (14). С. 68.
- Shiljaev R. R., Garas'ko E. V., Urusova N. A. Sovremennaja transfuziologija i primenenie nanotehnologij dlja biologicheskoy bezopasnosti // Vestnik IMA. 2009. №3 (14). S. 68.
22. Яруллина Д. Р. и соавт. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы // Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки. 2010. Т. 152. Кн 1. С. 136–154.
- Jarullina D. R. i soavt. Infekcionnaja priroda ateroskleroz: fakty i gipotezy // Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Serija «Estestvennye nauki». 2010. T. 152. Kn 1. S. 136–154.
23. Agabobav R. M. et al. Link between the early calcium deposition in placenta and nanobacteria-like infection // J. Biosci. 2007. №6 (32). P. 1163–1168.
24. Akerman K. K., Kuikka J. T., Ciftcioglu N. Radiolabeling and in vivo distribution of nanobacteria in rabbit // Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng. 1997. Vol. 3111. P. 436–442.
25. Cisar J. O. et al. An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization // PNAS. 2000. Vol. 97. №21. P. 11511–11515.
26. Drancourt M., Jacomo V., Lepidi H. et al. Attempted isolation of Nanobacterium sp. microorganisms from upper urinary tract stones // J. Clin Microbiol. 2003. №41. P. 368–372.
27. Barr S. C., Linke R. A., Janssen D. Detection of biofilm formation and nanobacteria under long-term cell culture conditions in serum samples of cattle, goats, cats and dogs // Am. J. Vet. Res. 2003. Vol. 64. P. 176–182.
28. Kajander E. O., Ciftcioglu N. et al. Bovine serum: discovery of nanobacteria // Molecular Biology of cell. 1996. Vol. 7. P. 517.
29. Bratos-Rezez M. A. et al. Association between self-replicating calcifying nanoparticles and aortic stenosis: a possible link to valve calcification // Eur. Heart J. 2008. №3 (29). P. 371–376.
30. Ciftcioglu N. et al. Nanobacteria: an infectious caused for kidney stone formation // Kidney Int. 1999. Vol. 56. P. 1893–1898.

31. Ciftcioglu N., McKay D. S., Kajander E. O. Association between nanobacteria and periodontal disease // *Circulation*. 2003. Vol. 108. №8. P. 58–59.
32. Yang F., Zeng J., Zhang W. et al. Evaluation of the interaction between calcifying nanoparticles and human dental pulp cells: a preliminary investigation // *Int. J. Nanomed.* 2010. Vol. 15. №6. P. 13–18.
33. Zhang S. M., Tian F., Jiang X. Q. et al. Evidence for calcifying nanoparticles in gingival crevicular fluid and dental calculus in periodontitis // *J. Periodontol.* 2009. Vol. 80. №9. P. 1462–1470.
34. Chabrière E., Gonzalez D., Azza S., Durand P., Farooq A. Shiekh, Moal V., Baudoin J.-P., Pagnier I., Raoult D. Fetuin is the key for nanon self-propagation // *Microbial Pathogenesis*. 2014. Vol. 73. P. 25–30.
35. Folk R. L. Bacteria and nanobacteria revealed in hardgrounds, calcite cements, native sulfur, sulfidated materials, and travertines (abstract) // *Geological Society of America Annual Meeting: Program Abstracts*. 1992. P. 104.
36. Hjelle J. T. et al. Endotoxin and nanobacteria in polycystic kidney disease // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57. P. 2360–2374.
37. Hudelist G. et al. Presence of nanobacteria in psammoma bodies of ovarian cancer: evidence for pathogenetic role in intratumoral biomineralization // *Histopathology*. 2004. Vol. 45. P. 633–637.
38. Miller-Hjelle M. A., Hjelle J. T., Kajander E. O. Inhibition of nanobacteria by antimicrobial drugs as measured by a modified microdilution method // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. Vol. 46. №7. P. 2077–2086.
39. Jelic T. M. et al. Nanobacteria-associated calcific aortic valve stenosis // *J. Heart Valve Dis.* 2007. №1 (16). P. 101–105.
40. Kajander E. O. Nanobacteria — propagating calcifying nanoparticles // *Lett Appl. Microbiol.* 2006. Vol. 42. P. 549–552.
41. Maniscalco B. S., Taylor K. A. Calcification in coronary artery disease can be reversed by EDTA-tetracycline longterm chemotherapy // *Pathophysiol.* 2004. Vol. 11. №2. P. 95–101.
42. Martel J., Young J. D. Purported nanobacteria in human blood as calcium carbonate nanoparticles // *PNAS*. 2008. Vol. 105. №14. P. 5549–5554.
43. McKay D. S. et al. Search for past life on Mars: possible biogenic activity in Martian meteorite ALH84001 // *Science*. 1996. Vol. 273. P. 924–930.
44. Miller V. M. et al. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287. №3. P. 1115–1124.
45. Raoult D., Drancourt M., Azza S., Nappes C., Guieu R., Rolain J.-M., Fourquet P., Campagna B., La Scola B., Mege J.-L., Mansuelle P., Lechevalier E., Berland Y., Gorvel J.-P., Renesto P. Nanobacteria are mineralo fetuin complexes // *PLoS Pathog.* 2008. Vol. 4 (2). P. 41.
46. Kajander E. O., Kuronen I., Акерман К. К., Peltari A., Ciftcioglu H. Nanobacteria from blood, the smallest culturable autonomously replicating agent on Earth // *Instruments, Methods and Missions for the Investigation of Extraterrestrial Microorganisms*; San Diego, CA; United States. 1997. Vol. 3111. P. 420–428.
47. Jing J., Lu J., Hao Y., Han Y. Nanobacteria's potential involvement in enamel repair in caries // *Medical Hypotheses*. 2009. Vol. 73. №3. P. 359–360.
48. Guo L. et al. Nanoindentation study of interfaces between calcium phosphate and bone in an animal spinal fusion model // *J. Biomed. Mater. Res.* 2001. №54 (4). P. 554–559.
49. Puskas L. G. et al. Detection of nanobacteria-like particle in human atherosclerotic plaques // *ACTA BIOL HUNG.* 2005. Vol. 56. №3–4. P. 233–245.
50. Raoult D. et al. Nanobacteria are mineralo fetuin complexes // *PLoS Pathog.* Vol. 4(2). — Режим доступа: e41. doi: 10.1371/journal.ppat.0040041.
51. Shoskes D. A., Thomas K. D., Gomez E. Anti-nanobacterial therapy for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostatic stones: preliminary experience // *J. Urol.* 2005. Vol. 173. №2. P. 474–477.
52. Sommer A. P., Milankovits M., Mester A. R. Nanobacteria, HIV and magic bullets: update of perspectives // *Chemotherapy*. 2006. Vol. 52. P. 95–97.
53. Kutikhin A. G., Brusina E. B., Yuzhalin A. E. The role of calcifying nanoparticles in biology and medicine // *Department of Epidemiology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation. International Journal of Nanomedicine*. 2012. Vol. 7. P. 339–350.
54. Tsurumoto T. et al. Nanobacteria like particles in human arthritic synovial fluids // *J. Proteome. Res.* 2006. Vol. 5. P. 1276–1278.
55. Wang L. et al. An animal model of black pigment gallstones caused by nanobacteria // *Dig. Dis. So.* 2006. Vol. 51. P. 1126–1132.
56. Wen Y. et al. Detection of nanobacteria in serum, bile and gallbladder mucosa of patients with cholecystolithiasis // *Chin. Med. J.* 2005. Vol. 118. №5. P. 421–424.
57. Wood H. M., Shoskes D. A. The role of nanobacteria in urologic disease // *World J. Urol.* 2006. Vol. 24. №1. P. 51–54.
58. Zhou H. D. et al. Intracellular colocalization of Spelunky protein with nanobacteria in nasopharyngeal carcinoma epithelia HNE1 cells depended on the bactericidal permeability increasing protein domain // *Mol. Immunol.* 2006. Vol. 43. P. 1864–1871.

Поступила 12.01.2017

*Координаты для связи с авторами:
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49*



«Болезни пародонта»
(пособие для пациентов)
Автор: А.Ю. Февралева

ООО «Поли Медиа Пресс» **КНИЖНАЯ ПОЛКА**

**представляет брошюру в помощь врачу при работе с пациентом
(издание четвертое)**

**48 страниц,
более 50 фотографий.**

Брошюра содержит страницу пациента, где размещаются график посещений, рекомендации и назначения врача. Врач наглядно может объяснить причины возникновения, профилактику и этапы лечения заболеваний пародонта.

**Издание максимально
повысит знания вашего пациента
о заболеваниях пародонта.**

**Заказ: (495) 781-2830, 956-93-70, (499) 678-26-58,
(903) 969-07-25, dostavka@stomgazeta.ru**