

Т.Н. Модина¹,
д.м.н., профессор кафедры челюстно-
лицевой хирургии и стоматологии
Института усовершенствования врачей

А.К. Абдрахманов²,
заочный аспирант кафедры стоматологии
детского возраста

Е.В. Мамаева²,
д.м.н., профессор кафедры стоматологии
детского возраста

М.М. Сальникова³,
к.б.н., доцент кафедры зоологии и общей
биологии Института фундаментальной
медицины и биологии

Г.Ю. Яковлева³,
к.б.н., доцент кафедры микробиологии
Института фундаментальной медицины
и биологии

О.Н. Ильинская³,
д.б.н., профессор, зав. кафедрой
микробиологии Института
фундаментальной медицины и биологии

¹ НМХЦ им. Н.И. Пирогова

² Казанский ГМУ

³ Казанский (Приволжский) федеральный
университет

Кальцинированные нанообъекты в слюне пациентов с интактным пародонтом и при его патологии

Резюме. Сегодня современное оборудование и технологии позволяют увидеть то, что 50 лет назад даже не обсуждалось в научных кругах. Это открывает новые возможности для дальнейших исследований нового мира — мира нанообъектов, их свойств, поведения, способности строить вокруг себя кальций-фосфатный панцирь подобно жемчужине моллюска и влиять на этиологию и патогенез различных заболеваний, в том числе и стоматологических. Данное утверждение подогревает научный интерес и среди пародонтологов, где подобные «жемчужины моллюска» не только могут определяться в зубных отложениях и дентинных пульпах, но и оказывать влияние на патологические процессы в тканях пародонта.

Ключевые слова: нанообъекты, кальцификация

Summary. Modern equipment and technology today let us see what 50 years ago wasn't even being discussed in scientific community. It opens up new possibilities for further research of a new world—a world of nano objects, their characteristics, behavior, capability of building around them a calcium-phosphate shell like a mollusk's pearl and influence etiology and pathogenesis of different diseases, including stomatological ones. This statement heightens scientific interest also among periodontists, where such «mollusk's pearls» can not only be determined in dental deposits and pulp stones, but also influence pathological processes in periodontium tissues.

Key words: nano objects, calcification

Термин «нанобактерии» ввел в научный оборот Ричард Морита в 1988 г. [7]. Ряд исследователей склонны считать нанобактериями вещества химической природы, микрокристаллы апатита [26], наночастицы карбоната кальция [42] или комплексы минералов с фетуином [49]. Еще их называют «элементарные тела», «субъединицы», «фильтрующиеся формы», «мини-клетки», «каменные бактерии», «кальцинирующие наночастицы», уникальные «каменные» бактерии, «кальцийобразующие наночастицы», «кальцифицирующие наночастицы» [1, 5, 6, 8, 9, 13, 18, 43], «нанобы», «живые везикулы» [4]. Мы в своей работе будем использовать термин «нанообъекты».

Итак, нанообъекты — это сферические белковые образования размером 20–100 нм, которые в 100 раз мельче бактерий и некоторых вирусов [14], или же структуры овальной формы со сверхмалыми размерами (менее 100 нм). Эти образования относят к роду *Nanobacter* — чистые культуры трех штаммов ультрамикробактерий депонированы немецкой коллекцией микроорганизмов в качестве нового вида *Nanobacterium sanguineum* [32]. Основными признаками, по которым

идентифицируют нанообъекты, являются не только малый диаметр и овоидная форма, но и состав оболочки, наличие в ней углублений или отверстий [16]. В настоящее время общепринятым является взгляд на нанообъекты как на минералобелковые комплексы — биоморфные преципитаты с хлоридом бария и кремнием [33]. Однако вследствие разнообразия нанообъектов их принадлежность к живому миру не исключается.

Нанобактерии впервые были выделены в 1988 г. геологом Техасского университета Робертом Фолком, который при исследовании горячих сернистых источников обнаружил уникальные микроорганизмы наноразмерной овоидной и призматической форм. Вскоре финский биолог Олави Каяндер обнаружил в фильтрате выращиваемой им культуры странную бациллу размером от 0,2–0,5 до 2,0 мкм, заключенную в каменную скорлупу [38].

Эта форма жизни уникальна, она заключается в исключительно малых размерах клеток, сопоставимых с размером мельчайших вирусов, и в них физически не смогут разместиться молекулы и структуры, без

которых никакой обмен веществ и их размножение невозможны. Ведь известно, что молекулярные механизмы, способные обеспечить жизненные функции, нуждаются в пространстве определенного объема, а диаметр такой сферы, согласно всем расчетам, никак не может быть меньше 150 нм [15].

Однако, вопреки всему, они существуют, активно размножаясь в воде, горячих сернистых источниках, разлагающихся листьях, облаках, раковинах моллюсков, скорлупе яиц [32]. Группа геологов во главе с Филиппой Увинс из университета штата Квинсленд (Австралия) изучали образцы песчаника, добытые с глубины в 3–5 км ниже уровня морского дна у западного побережья континента. При этом на поверхности только что распиленных образцов породы ученые обнаружили миниатюрные узловатые нити длиной от 20 нм [50]. Исследование на идентификацию основных популяций фильтрующихся бактерий проводилось при анализе воды ряда рек и озер Швейцарии [55, 56], а также грунтовых вод урановой шахты [46] и торфа кислых сфагновых болот [12, 47]. Количественная оценка численности микроорганизмов, проникающих через бактериальные фильтры с порами 0,22 мкм, изучалась в пресноводных экосистемах водосбора Верхней Волги (малых кислотных озерах и сфагновом болоте) и водах Рыбинского водохранилища [11, 17].

Хотя до сих пор нет полной уверенности, что нанобъекты — это форма жизни, однако экспериментальные исследования и косвенные доказательства показали, что нанобактерии способны воспроизводить себя, вырабатывать ДНК и РНК. Известны работы по культивированию наночастиц с целью поиска присущего им уникального генетического кода, которые могут служить неопровержимым доказательством того, что «нанобактерии» на самом деле являются живыми [14]. Гипотеза, предполагающая живую природу нанобъектов, основана также на фактах обнаружения у них специфических антигенов [24, 25, 34, 35, 44, 50–52, 54, 61].

Согласно исследованиям нанобъекты имеют клеточноподобную структуру, являются хелатообразующими агентами, адаптируются к физиологическим условиям и обладают инфицирующей способностью [7]. Высказываются мнения о том, что наиболее вероятным путем попадания кальцинирующих наночастиц в организм человека с питьевой водой является желудочно-кишечный тракт, хотя и не исключены другие пути. Результаты исследования проб воды показали, что фильтрация, аэрация и хлорирование воды не приводят к эрадикации нанобактерий [6, 7].

Отмечено присутствие нанобъектов не только в природных геологических образцах, но и в биологических материалах человека (волосах, фекалиях, крови, желчных и почечных камнях и др.). По мнению отдельных авторов, нанобъекты отнюдь небезобидны и могут играть определенную роль в возникновении различных заболеваний [16, 20–23, 37, 48, 53, 58].

Так, исследователями из Финляндии, США, Великобритании, Германии, Австралии и других стран была установлена причастность нанобъектов к процессам

биоминерализации в организме человека при атеросклерозе, а именно к участию в кальцификации атеросклеротической бляшки [19, 25, 34, 44, 50, 51, 54, 61]. Нанобъекты были выявлены при камнеобразовании в почках [40] и желчном пузыре [57], узловом зобе и сахарном диабете, а также ревматоидном артрите [52], железодефицитных новообразованиях и даже при болезни Альцгеймера [37].

Идеи инфекционной природы старения стали, по мнению ряда авторов, дополняться еще одной разновидностью инфекции — нанобактерией, единственной представительницей класса хламидий, способной к оссификации органов и тканей [30] и к образованию атероматозных бляшек [5].

Никто не может со всей определенностью сказать, прав или нет Олави Каяндер, утверждающий, что все мы живем в окружении нанобактерий, обладающих необычными свойствами и непосредственно причастных ко многим заболеваниям человека, хотя до сих пор не считающимися инфекционными [31, 38]. По мнению отдельных исследователей, они являются этиологическими факторами патологии, ряд других авторов идентифицируют их как кофакторы, а критически настроенные ученые считают их лишь сопутствующими образованиями. Однако сам факт наличия «нано-нечто» не отрицает никто, что дополнительно подогревает интерес и способствует росту новых научных изысканий в этой области.

Э. Шабриер и соавт. [29] считают, что при определении «nanops» должны быть соблюдены 3 условия. Первое — это размер (200 нм в диаметре), что позволяет им быть фильтрующимися через поры размером 0,2 мкм. Второе — кальцинированный внешний вид. Третье — способность к саморепликации, без обнаруживаемых нуклеиновых кислот (ДНК или РНК). Исследования этих авторов показали, что эти частицы не способны к саморепликации, из чего был сделан вывод о том, что «nanop» — это кальций-фосфатный преципитат, содержащий белок.

Наличие четвертого условия отметил И.С. Барсков: исключительно низкая скорость роста нанобъектов, примерно в 10 000 раз меньше, чем скорость роста нормальных бактерий. Предполагается, что метаболизм нанобъектов сильно отличается от метаболизма других организмов и тесно связан с процессами биоминерализации, когда активные формы могут переходить в спящее состояние и подолгу находиться в самостоятельно образуемой ими оболочке из солей кальция [3]. Считают, что рост нанобъектов не связан с биосинтезом, а происходит при наличии в окружающей среде (организме) любых легкодоступных белков, которые способны скрепляться с кальцием и апатитом. Действительно, в нанобъектах присутствуют белки, в частности фетуин — мощный ингибитор скелетного отвердения и формирования апатита, на который и происходит иммунный ответ организма с выработкой антител (антифетуин) [3, 4, 13, 17, 31]. С другой стороны, имеются данные о размножении нанобъектов в присутствии витаминов, без них — рост прекращается [27].

По сравнению с вегетативными формами бактерий нанобъекты являются чрезвычайно устойчивыми к разрушению. Они не могут быть инактивированы такими средствами, как пенициллин, цефалоспорины, макролиды и большинством других антибиотиков, тепловой обработкой при 90°C, замораживанием, обезвоживанием, гамма-излучением до 150 мРад, другими бактериями или вирусами, алкоголем, перекисью, средствами на основе серебра, лактоферрина, иммунными ускорителями, иммуноглобулинами и т.д. Однако нанобъекты погибают при воздействии ЭДТА и антибиотиков группы тетрациклина [38, 39, 41, 50]. Отмечена также чувствительность к ампициллину, триметоприму, триметоприм-сульфаметоксазолу, нитрофурантоину, 5-фторурацилу, цитозин-арабинозиду, антимицину А, азиду натрия, цианистому калию, бифосфонатам, 6-аминокапроновой кислоте [45].

В современной литературе описаны основные методы обнаружения нанобъектов [10]. Это серологический и бактериологический методы [25, 59] с микроскопией после окрашивания, а также выявление нанобъектов с использованием сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии.

Так, анализ электронных снимков легочной ткани, пораженной туберкулезом, позволил авторам обнаружить колонии нанобъектов в участках оссификации ткани легочной паренхимы, обызвествленной плевры, в местах присутствия бациллы Коха с видимой кристаллизацией вокруг нее сурфактанта и появлением биоминерализации, что не исключает антагонизма *Mycobacterium tuberculosis* и нанобъектов, а также участия последних в процессе формирования петрификатов [5].

В.Т. Волков и соавт. на фотографиях гистологических образцов стромы измененного узла щитовидной железы, сделанных с помощью электронного микроскопа, отмечали колонии нанобъектов, окруженные плотной карбонат-апатитной оболочкой (данные дисперсного рентгеновского микроанализа) диаметром 0,8–1,6 мкм. Внутри минеральной оболочки определялась свернувшаяся нанобактерия, а вокруг нее — дочерние особи, не имеющие пока оболочки. У больных фолликулярным раком эти колонии были множественными [5].

Анализ электронных снимков желчных камней (смешанных и холестериновых) при обработке их молибдатом аммония у пациентов, страдающих калькулезным холециститом, позволил выявить множественные колонии овоидной формы диаметром 0,3–0,8 мкм [30]. Проведенная иммунофлюоресцентная микроскопия с использованием моноклональных антинанобактериальных антител подтвердила идентичность нанобъектов, возможно, участвующих в генезе сахарного диабета. Теми же методами исследования авторы выявили нанобъекты у больных при бронхолите и бронхолитиазе [5].

К сожалению, только несколько исследований, посвященных обсуждаемой проблеме, проведены в области стоматологии [22, 26, 28]. Олави Каяндер указал на присутствие колоний нанобактерий в кариозных зубах и зубном камне [38]. Учитывая сходство

естественного нанокристаллического апатита эмали и нанобъектов, Дж. Цзин и соавт. выдвинули гипотезу о том, что нанобактерии могут действовать на поверхности эмали так же, как и синтетические нанокристаллические апатиты в пробирке [36]. Было показано, что нанобъекты при воздействии на клетки десневого эпителия вызывают вакуолизацию и кальцификацию [59, 60], а на клетки пульпы зуба оказывают цитопатическое действие, вызывая появление камней, так называемых дентиклей, в пульпе [23].

Процессы формирования зубного камня возможно аналогичны эктопической кальцификации и могут быть связаны с нанобъектами [24, 25]. На сегодня фундаментальные результаты исследования нанобъектов в слюне и в зубном налете отсутствуют. Постулат «патологическое минералообразование» является важным фактором в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Поэтому дальнейшие научные разработки по нанобъектам и их роли в процессе формирования камней позволят ученым привнести изменения в создание новых индивидуальных и скрининговых программ лечения и реабилитации пациентов с учетом полученных результатов.

Задачи исследования: провести исследование слюны у пациентов с интактным пародонтом и воспалительными заболеваниями пародонта с помощью электронной микроскопии (метод негативного контрастирования) для выявления нанобъектов. В данной работе мы будем оперировать терминами «нанобъекты» и «наноформы».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе была проведена комплексная оценка состояния тканей пародонта у 17 пациентов в возрасте 18–19 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 [2]. Так, 5 пациентов были с интактным зубным рядом, интактным пародонтом и отсутствием склонности к минералообразованию, 12 пациентов — с воспалительными заболеваниями пародонта (хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический пародонтит легкой степени тяжести), имеющие повышенную склонность к образованию зубных отложений (над- и поддесневого зубного камня). У всех пациентов до профессиональной гигиены 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

Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета с использованием электронного микроскопа JEM 100С (Jeol, Япония). Съемку полученных образцов проводили на фототехническую пленку Agfa Orthochromatic и сканировали негативы на профессиональном сканере с разрешением 600 dpi. Микрофотографии обрабатывали с помощью программы AxioVision 48 (Carl Zeiss).

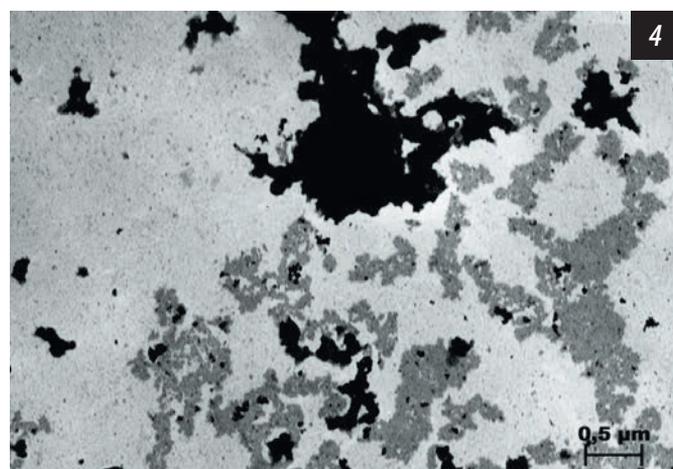
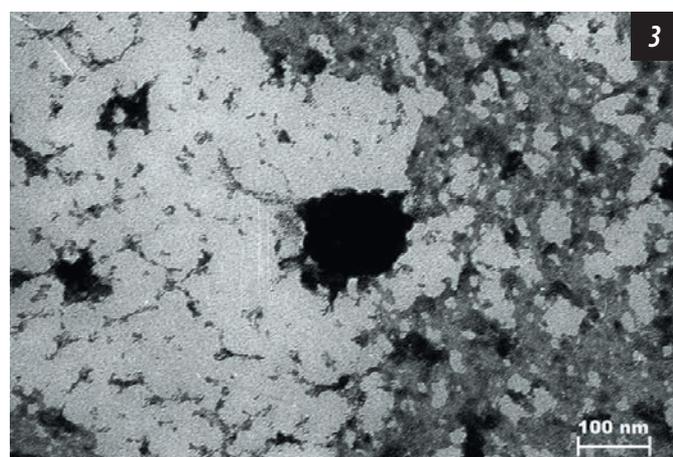
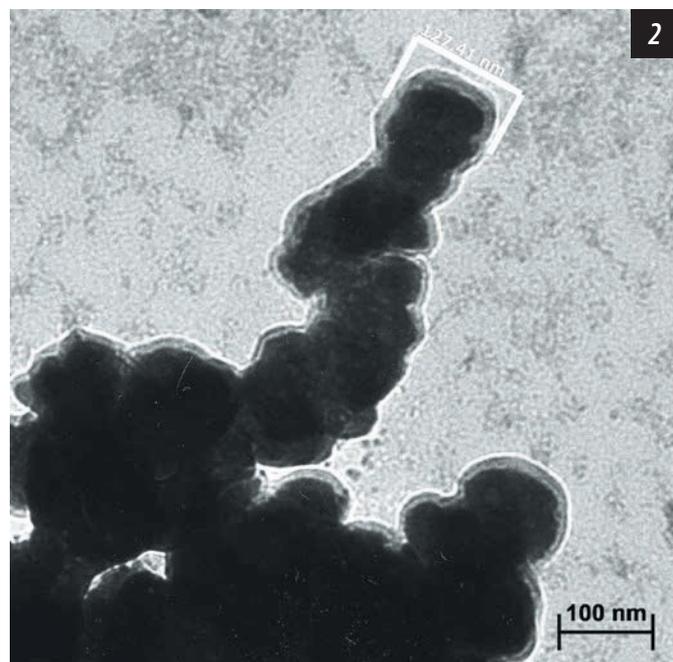
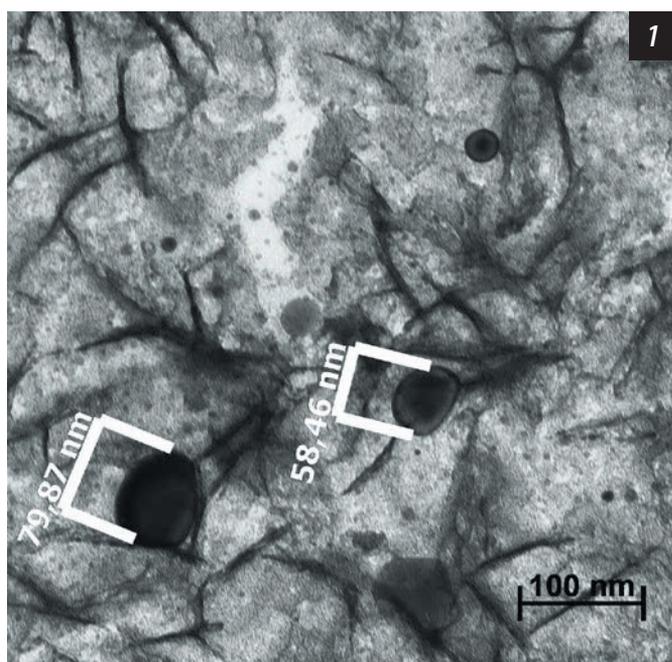
Исследование проводилось в соответствии с утвержденной инструкцией по экспериментам с участием человека в качестве объекта. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам электронной микроскопии слюны пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и повышенной склонностью к образованию зубных отложений (над- и поддесневого зубного камня) были выявлены одиночные и множественные, условно делящиеся нанобъекты округлой формы размером от 20 до 200 нм (рис. 1), многие из которых формировали конгломераты (рис. 2). С большой долей вероятности визуализация деления объектов позволяет отнести их к нанобактериям. Конгломераты, как и единичные нанобъекты, имели светлую оболочку из биополимеров, предположительно белков или полисахаридов. Также были зафиксированы и мелкие частицы неправильной формы, по-видимому, представляющие собой продукты разрушения наночастиц.

Было отмечено, что у 5 пациентов с интактным зубным рядом, здоровым пародонтом и отсутствием склонности к минералообразованию выявлялись лишь редко встречающиеся конгломераты, не имеющие выраженной светлой оболочки. А наличие отдельных нанобактерий с толстой оболочкой наблюдалось только

у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и повышенной склонностью к образованию зубных отложений (рис. 3, 4).



Мы не можем делать заключения о биохимическом составе нанообъектов и их оболочек по данным электронной микроскопии, однако наличие этих соединений в нанопорах, обнаруженных нами, еще предстоит доказать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Человек как живой организм является постоянным объектом исследований, в том числе и самых современных. Наш организм представлен сотнями триллионов клеток, среди которых лишь 10% приходится на собственно человеческие, а 90% — это клетки микроорганизмов, населяющие организм человека.

Бактерии действительно вездесущи: они населяют моря и океаны, атмосферу и недра нашей планеты. Есть виды, которые переносят экстремальный холод и жару, агрессивные среды и высокие дозы радиоактивности. Несмотря на микроскопические размеры бактерий, их суммарная биомасса во много раз превосходит биомассу всех остальных живых организмов на Земле, вместе взятых. В начале истории нашей планеты бактерии были ее единственными обитателями, но и сегодня они являются доминирующей формой жизни, во многом определяя экосистему Земли. В мире микроорганизмов сегодня предполагают наличие особой группы

наноорганизмов. Их размеры лежат в диапазоне от 20 до 150 нанометров, то есть миллиардных долей метра. Они существенно меньше, чем все известные сегодня бактерии, споры грибов или клетки любых тканей многоклеточных организмов. Возможно, что этот неведомый нам мир враждебен человеку и опасен для него.

В организмах людей, живущих на разных континентах, обнаружены нанобактерии. По утверждению многих ученых, участие нанобактерий в распространении многих заболеваний — факт, который научное сообщество медленно, но верно признает.

Сегодня современное оборудование и технологии позволяют увидеть то, что 50 лет назад даже не обсуждалось в научных кругах. Это открывает новые возможности для изучения нового мира — мира нанообъектов. Их особые свойства, способность строить вокруг себя кальций-фосфатный панцирь подобно жемчужине моллюска [12] и влиять на этиологию и патогенез различных заболеваний, в том числе и стоматологических, несомненно, должны стать предметом новых экспериментальных исследований. Полученные нами данные стимулируют научный интерес среди пародонтологов, поскольку так называемые жемчужины моллюска могут не просто определяться в зубных отложениях и дентинках, но и оказывать пока еще не установленное влияние на патологические процессы в тканях пародонта.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Пономарев А.П. и др. Морфология и свойства некоторых микроорганизмов, представителей нано- и микромира. — *Вестник ИМА*. — 2008; 3—4 (13): 23—9.
2. 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: 4—9.
3. Барсков В.С., Джамалов Р.Г., Овчинникова Е.А. Нанобактерии — новый экологический фактор и глобальный вызов. — Международный университет природы общества и человека «Дубна». — <http://hge.spbu.ru/download/nonob.pdf>.
4. Вайнштейн М.Б., Кудряшова Е.Б. О нанобактериях (обзор). — *Микробиология*. — 2000; 2: 163—74.
5. 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.
6. Вошула В.И., Владимирская Т.Э., Сузак Н.К. Морфологические изменения в почке при мочекаменной болезни. — *Медицина (Минск)*. — 2007; 3: 66—70.
7. Гарасько Е.В., Шияев Р.Р., Пономарев А.П. Кальцинирующие наночастицы в питьевой воде. — *Вестник ИМА*. — 2011; 2 (16): 15.
8. Друзьяк Н.Г. Вода здоровья и долголетия. — СПб.: Крылов, 2007. — 256 с.
9. Живаева Е.В., Крылова О.А., Быкова Л.П. Нанобактерии как новый этиологический агент. — *Успехи современного естествознания*. — 2011; 8: 103.
10. Кайдашев И.П. Кальцифицирующие наночастицы: современное состояние проблемы (обзор литературы). — *Журн НАМН України*. — 2013; 19 (3): 277—85.
11. Куличевская И.С., Белова С.Э., Комов В.Т., Дедыш С.Н., Заварзин Г.А. Анализ филогенетического состава бактериальных сообществ малых лесных озер и болот на водосборах Верхней Волги. — *Микробиология*. — 2011; 80 (4): 543—51.
12. Лысак Л.В., Лапыгина Е.В., Конова И.А., Звягинцев Д.Г. Численность и таксономический состав ультрамикробактерий в почвах. — *Микробиология*. — 2010; 79 (3): 428—32.
13. Мартел Я.Дж. Нанобактерии: взлет и падение. — *В мире науки*. — 2010; 3: 47—55.
14. Наночастицы почечных камней — нанобактерии или нет? Коммерческая биотехнология. — www.cbio.ru.
15. Пономарев А.П., Белик Е.В., Шияев Р.Р. Морфология и свойства некоторых микроорганизмов, представителей нано- и микромира. — *Вестник ИМА*. — 2008; 3 (13): 24.
16. Смирнов Д.Г., Волкова Н.Н. Нанобактерии как биоиндикатор экологического неблагополучия среды или заболевания человека. — *Известия Томского политехнического университета*. — 2006; 8 (309): 179.
17. Федотова А.В. Молекулярная идентификация фильтрующихся форм бактерий и архей ультрапресных вод: дис. ... к.б.н. — М., 2013. — 118 с.
18. Шияев Р.Р., Гарасько Е.В., Урусова Н.А. Современная трансфузиология и применение нанотехнологий для биологической безопасности. — *Вестник ИМА*. — 2009; 3 (14): 68.
19. Яруллина Д.Р. и др. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы. — *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки*. — 2010; 152 (кн. 1): 136—54.

20. **Agabobav R.M. et al.** Link between the early calcium deposition in placenta and nanobacteria-like infection. — *J Biosci.* — 2007; 6 (32): 1163—8.
21. **Akerman K.K., Kuikka J.T., Ciftcioglu N.** Radiolabeling and in vivo distribution of nanobacteria in rabbit. — *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* — 1997; 3111: 436—42.
22. **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; 64: 176—82.
23. **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): 371—6.
24. **Ciftcioglu N. et al.** Nanobacteria: an infectious caused for kidney stone formation. — *Kidney Int.* — 1999; 56: 1893—8.
25. **Ciftcioglu N., McKay D.S., Kajander E.O.** Association between nanobacteria and periodontal disease. — *Circulation.* — 2003; 108 (8): 58—9.
26. **Cisar J.O. et al.** An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization. — *PNAS.* — 2000; 97 (21): 11511—5.
27. **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; 4 (2): 41.
28. **Drancourt M., Jacomo V., Lepidi H. et al.** Attempted isolation of Nanobacterium sp. microorganisms from upper urinary tract stones. — *J Clin Microbiol.* — 2003; 41: 368—72.
29. **Chabrière E., Gonzalez D., Azza S., Durand P., Shiekh F.A., Moal V., Baudoin J.-P., Pagnier I., Raoult D.** Fetuin is the key for nanon self-propagation. — *Microbial Pathogenesis.* — 2014; 73: 25—30.
30. **Kajander E.O., Ciftcogly N. et al.** Bovine serum: discovery of nanobacteria. — *Mol Biol Cell.* — 1996; 7: 517.
31. **Kajander E.O., Kuronen I., Akerman K.K., Pelttari A., Ciftcioglu N.** Nanobacteria from blood: the smallest culturable autonomously replicating agent on Earth. — *In: Instruments, methods and missions for the investigation of extraterrestrial microorganisms.* — *SPIE.* — 1997; 3111: 420—8.
32. **Folk R.L.** Bacteria and nanobacteria revealed in hardgrounds, calcite cements, native sulfur, sulfide materials, and travertines (abstract). — *Geological Society of America Annual Meeting: program abstracts.* — 1992. — P. 104.
33. **García-Ruiz J.M., Melero-García E., Hyde S.T.** Morphogenesis of self-assembled nanocrystalline materials of barium carbonate and silica. — *Science.* — 2009; 323 (5912): 362—5.
34. **Hjelle J.T. et al.** Endotoxin and nanobacteria in polycystic kidney disease. — *Kidney Int.* — 2000; 57: 2360—74.
35. **Hudelst G. et al.** Presence of nanobacteria in psammoma bodies of ovarian cancer: evidence for pathogenetic role in intratumoral biomineralization. — *Histopathol.* — 2004; 45: 633—7.
36. **Jing J., Lu J., Hao Y., Han Y.** Nanobacteria's potential involvement in enamel repair in caries. — *Med Hypotheses.* — 2009; 73 (3): 359—60.
37. **Jelic T.M. et al.** Nanobacteria-associated calcific aortic valve stenosis. — *J Heart Valve Dis.* — 2007; 1 (16): 101—5.
38. **Kajander E.O.** Nanobacteria-propagating calcifying nanoparticles. — *Lett Appl Microbiol.* — 2006; 42: 549—52.
39. **Kutikhin A.G., Brusina E.B., Yuzhalin A.E.** The role of calcifying nanoparticles in biology and medicine. — *Int J Nanomedicine.* — 2012; 7: 339—50.
40. **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): 554—9.
41. **Maniscalco B.S., Taylor K.A.** Calcification in coronary artery disease can be reversed by EDTA-tetracycline long-term chemotherapy. — *Pathophysiol.* — 2004; 11 (2): 95—101.
42. **Martel J., Young J.D.** Purported nanobacteria in human blood as calcium carbonate nanoparticles. — *PNAS.* — 2008; 105 (14): 5549—54.
43. **McKay D.S. et al.** Search for past life on Mars: possible relic biogenic activity in Martian meteorite ALH84001. — *Science.* — 1996; 273: 924—30.
44. **Miller P.D.** A classification of marginal tissue recession. — *Int J Periodontics Restorative Dent.* — 1985; 5 (2): 8—13.
45. **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; 46 (7): 2077—86.
46. **Miyoshi T., Iwatsuki T., Naganuma T.** Phylogenetic characterization of 16S rRNA gene clones from deep-groundwater microorganisms that pass through 0.2-micrometer-pore-size filters. — *Appl Environ Microbiol.* — 2005; 71: 1084—8.
47. **Panikov N.S.** Contribution of nanosized bacteria to the total biomass and activity of a soil microbial community. — *Adv Appl Microbiol.* — 2005; 57: 243—96.
48. **Puskas L.G. et al.** Detection of nanobacteria-like particle in human arterosclerotic plaques. — *Acta Biol Hung.* — 2005; 56 (3—4): 233—45.
49. **Raoult D. et al.** Nanobacteria are mineralo fetuin complexes. — *PLoS Pathog.* — 2008; 4 (2): e41.
50. **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; 173 (2): 474—7.
51. **Sommer A.P., Milankovits M., Mester A.R.** Nanobacteria, HIV and magic bullets: update of perspectives. — *Chemotherapy.* — 2006; 52: 95—7.
52. **Tsurumotot T. et al.** Nanobacteria like particles in human arthritic synovial fluids. — *J Proteome. Res.* — 2006; 5: 1276—8.
53. **Uwins P.J.R., Webb R. I., Taylor A.P.** Novel nanoorganisms from Australian sanstones. — *Am Mineral.* — 1999; 83: 1541—50.
54. **Wang L. et al.** An animal model of black pigment gajj-stones caused by nanobacteria. — *Dig Dis So.* — 2006; 51: 1126—32.
55. **Wang Y., Hammes F., Boon N., Chami M., Egli T.** Isolation and characterization of low nucleic acid (LNA)-content bacteria. — *ISME J.* — 2009; 3: 889—902.
56. **Wang Y., Hammes F., Boon TV., Egli T.** Influence of size, shape, and flexibility on Bacterial passage through micropore membrane filters. — *Environ Sci Technol.* — 2008; 42: 6749—54.
57. **Wen Y. et al.** Detection of nanobacteria in serum, bile and gallbladder mucosa of patients with cholecystolithiasis. — *Chin Med J.* — 2005; 118 (5): 421—4.
58. **Wood H.M., Shoskes D.A.** The role of nanobacteria in urologic disease. — *World J Urol.* — 2006; 24 (1): 51—4.
59. **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; 15 (6): 13—8.
60. **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; 80 (9): 1462—70.
61. **Zhou H.D. et al.** Intracellular colocalization of Spelunky protein with nanobacteria in nasopharyngeal carcinoma epithelia HNEI cells depended on the bactericidal permeability increasing protein domain. — *Mol Immunol.* — 2006; 43: 1864—71.