



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-...-...>



Хемомикробиомный анализ молекулы орнитина*

Торшин И. Ю.^{1,2}, Громова О. А.^{1,2}, Максимов В. А.³

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН (ФИЦ ИУ РАН) (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный Государственный Медицинский Университет» Минздрава России (163000, Архангельск, Троицкий пр., дом 51)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (ул. Баррикадная, д. 2, стр. 1, Москва 123995, Россия)

Для цитирования: Торшин И. Ю., Громова О. А., Максимов В. А. Хемомикробиомный анализ молекулы орнитина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): ...-... DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-...-...

Торшин Иван Юрьевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель

Максимов Валерий Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии

✉ Для переписки:

Громова Ольга Алексеевна
unesco.gromova@gmail.com

Резюме

Гепатопротекторные средства и молекулы-пребиотики, способствующие росту кишечной флоры, существенно различаются по воздействию на различных представителей микробиома человека. В настоящей работе представлены результаты сравнительного хемомикробиомного анализа орнитина и молекул сравнения (S-адеметионина, урсодезоксихолевой кислоты, лактулозы и фруктозы). Для каждой из исследованных молекул были получены оценки значений площади под кривой роста для репрезентативной выборки микробиоты человека, включившей 38 бактерий-комменсалов (в т.ч. бифидо- и лактобактерий) и значения минимальных ингибирующих концентраций (МИС) для 152 штаммов болезнетворных бактерий. Показано, что орнитин в меньшей степени, чем молекулы сравнения, стимулирует рост патогенных бактерий родов *Aspergillus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и грибов *Candida*. Орнитин также в меньшей степени стимулирует рост более агрессивных бактерий (уровень биобезопасности 2) и в большей степени — менее агрессивных бактерий (уровень биобезопасности 1). Стимулируя микроорганизмы-продуценты масляной и других короткоцепочечных жирных кислот, орнитин может улучшать профиль микробиоты кишечника.

* Иллюстрации к статье – на цветной вкладке в журнал.

Ключевые слова: гепатопротекторы, пребиотики, микробиота человека, хемоинформатика, интеллектуальный анализ данных

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-...-...>

Chemomicrobiome analysis of the ornithine molecule*

O. A. Gromova^{1,2}, I. Yu. Torshin^{1,2}, V. A. Maksimov³¹ Federal Research Center "Informatics and Control" RAS (FRC IU RAS) (Vavilovst., 44, building 2, Moscow 119333, Russia)² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Northern State Medical University" of the Ministry of Health of Russia (163000, Arkhangelsk, Troitsky pr., 51)³ Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" (Barrikadnayast., 2, building 1, Moscow 123995, Russia)

For citation: Gromova O. A., Torshin I. Yu., Maksimov V. A. Chemomicrobiome analysis of the ornithine molecule. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): ...-... (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-...-...

✉ **Corresponding author:****Olga A. Gromova**

unesco.gromova@gmail.com

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics; ORCID: 0000-0002-7663-710X**Ivan Yu. Torshin**, PhD in Chemistry, senior research fellow at the Institute of Pharmacoinformatics; ORCID: 0000-0002-2659-7998**Valery A. Maksimov**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dietetics and Nutritionology;

ORCID: 0000-0003-4120-1071

Summary

Hepatoprotectors and prebiotic molecules that promote the growth of intestinal flora differ significantly in their effects on different representatives of the human microbiome. This work presents the results of a comparative chemomicrobiomic analysis of ornithine and reference molecules (S-ademetionine, ursodeoxycholic acid, lactulose, and fructose). For each of the studied molecules, estimates of the values of the area under the growth curve were obtained for a representative sample of human microbiota, which included 38 commensal bacteria (including bifidobacteria and lactobacilli) and the values of the minimum inhibitory concentrations (MIC) for 152 strains of pathogenic bacteria. It has been shown that ornithine, to a lesser extent than the reference molecules, stimulates the growth of pathogenic bacteria of the genera *Aspergillus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* and *Candida fungi*. Ornithine is also less likely to stimulate the growth of more aggressive bacteria (Biosafety Level 2) and to a greater extent less aggressive bacteria (Biosafety Level 1). By stimulating butyric and other short-chain fatty acid-producing microorganisms, ornithine can improve the profile of gut microbiota.

Keywords: hepatoprotectors, prebiotics, human microbiota, chemoinformatics, data mining

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Орнитин – промежуточный продукт биосинтеза аргинина. Анализ более 20000 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям орнитина показал перспективность применения орнитина при гипераммониемии, стеатогепатозе, печеночной энцефалопатии, саркопении. Орнитин поддерживает гормональный баланс, способствуя выработке инсулина и соматотропного гормона. Фармакологические эффекты орнитина обусловлены, в частности, его участием в нейтрализации аммиака в цикле мочевины, метаболизме аминокислот, внутриклеточном синтезе белка, воспалении и в функционировании Т-клеточного иммунитета [1].

Помимо участия в цикле мочевины, орнитин также участвует в метаболизме многочисленных бактерий. Например, в бактерии *E.coli* орнитин синтезируется из L-глутамата и, одновременно, потребляется из окружающей бактерию среды [1].

Поэтому, оценка воздействий орнитина на микробиом человека и на болезнетворные бактерии является важной составляющей терапевтического действия данной молекулы.

Учёт воздействия лекарств на микробиоту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) важен для оценки баланса «эффективность-безопасность» препаратов, принимаемых *per os* длительными курсами (месяцы, годы). Наиболее негативное воздействие на микробиоту ЖКТ оказывают антибиотики, иммунодепрессанты, ряд противовирусных препаратов, ингибиторы протонных помп [2]. Наиболее позитивное воздействие на микробиоту оказывают пребиотики (молекулы, способствующие росту физиологической флоры ЖКТ) и микронутриентные препараты [3].

Хемомикробиомные скрининги препаратов, проводимые на основе современных информационных технологий анализа больших данных,

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

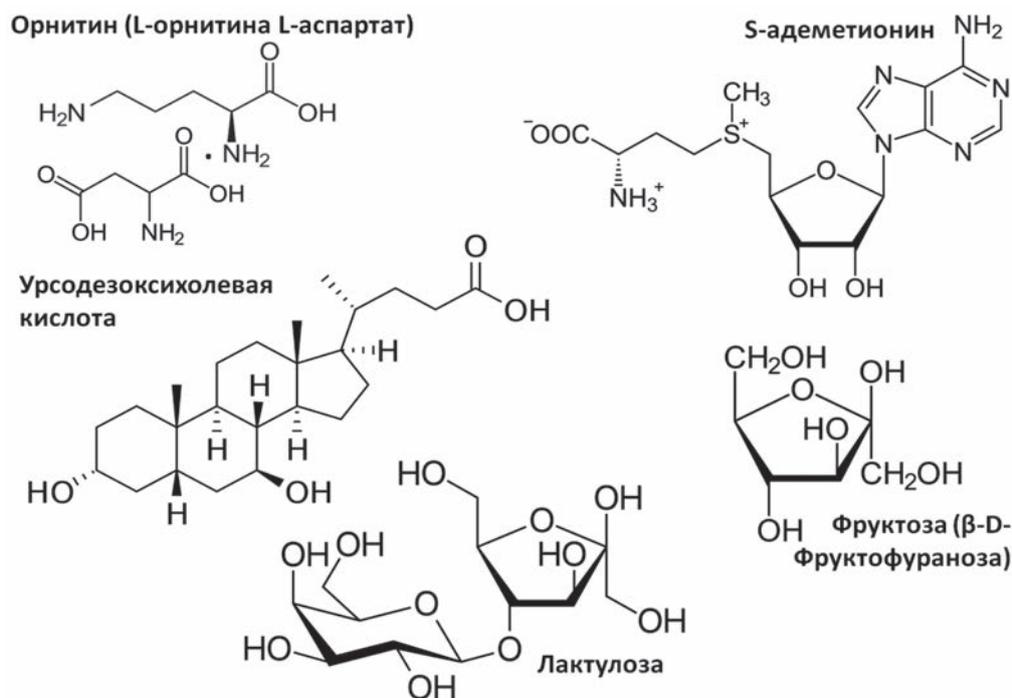


Рисунок 1.
Химические формулы молекул, для которых был проведен хеомикробиомный анализ.

позволяют оценивать эффекты веществ на различные типы бактерий-комменсалов в ЖКТ человека и на различные штаммы болезнетворных бактерий [4–6]. В настоящей работе представлены результаты сравнительного хеомикробиомного анализа орнитина и 4 молекул сравнения: двух

гепатопротекторов (S-адеметионин, урсодезоксихолевая кислота) и двух пребиотиков (лактулоза и фруктоза) [7]. Заметим, что лактулоза метаболизируется микробиотой толстой кишки и, подобно орнитину, стимулирует нейтрализацию аммиака [8].

Материалы и методы

В настоящей работе был проведен хеомикробиомный анализ молекулы орнитина в сравнении со структурами S-адеметионина, урсодезоксихолевой кислоты, лактулозы и фруктозы. Поскольку в водных растворах фруктоза существует в виде смеси таутомеров, в которой преобладает бета-D-фруктопираноза (80%) [9], в настоящем исследовании под «фруктозой» понимается именно бета-D-фруктопираноза (*рис. 1*).

Хеомикробиомный анализ основан на теории анализа размеченных графов [10], теории метрического анализа данных [11], комбинаторной теории разрешимости [12], топологической теории анализа плохо-формализованных задач [13] и новейших методов прогнозирования значений числовых переменных [14, 15]. Для каждого из веществ получены оценки значений площади под кривой роста для репрезентативной выборки микробиоты человека, включившей 38 бактерий-комменсалов (в т.ч. раз-

личные виды бифидо- и лактобактерий) и более 152 болезнетворных бактерий, которые более подробно описаны в работах [4–6, 16]. Выборка микробиома включает 21 род бактерий и представляет 78% микробиома ЖКТ. Большинство исследованных штаммов были комменсалами, обнаруженных при относительной численности 1% или более и распространенности не менее 50% в пробах фекалий от 30 здоровых добровольцев. На этой выборке штаммов микробиома для всех 5 молекул *на рис. 1* были оценены значения площади под кривой роста (AUC), значения стандартных отклонений значений AUC и значения P статистической достоверности отличий AUC от контроля (стандартная среда выращивания бактерий). На основании информации, извлеченной из баз данных Human Microbiome Project [17], iHMP [18], PubChem [19], были оценены значения минимальных ингибирующих концентраций (MIC) для 152 штаммов болезнетворных бактерий.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного нами хеомикробиомного анализа были получены прогнозы значений площади AUC под кривой роста. Для дальнейшего анализа были отобраны только те данные, которые соответствовали значениям AUC, статистически достоверно отличающимся от контрольных экспериментов ($P < 0.05$ при

сравнении со стандартной средой выращивания бактерий) и со значениями стандартных отклонений значений AUC, не превышающими погрешность метода (в среднем, 0.07 у.е. площади под кривой). Полученные результаты суммированы *на рис. 2* (эта, и последующие иллюстрации – на цветной вклейке в журнал).

Из результатов на рис. 2 очевидно, что все исследованные молекулы характеризовались схожими профилями воздействия на здоровую микрофлору человека и эффекты гепатопротекторов орнитина, S-адметионина и урсодезоксихолевой кислоты были сопоставимы с эффектами пребиотиков фруктозы и лактулозы.

В наибольшей степени (AUC=0.7–0.85) исследованные молекулы поддерживали рост полезных бактерий *Bacteroides uniformis* (деконъюгируют желчные кислоты), *Akkermansia muciniphila* (муцин-разлагающие бактерии, тормозят развитие воспаления), *Clostridium saccharolyticum* (метаболизует сахара для употребления другими представителями микробиома), *Bacteroides xyloxylosum* (расщепление ксилана и простых сахаров в КЦЖК), *Escherichia coli* (конкурент условно-патогенной микрофлоры, синтез КЦЖК). В наименьшей степени (AUC<0.10) исследованные молекулы поддерживали рост *Dorea formicigenerans* (ферментируют глюкозу с образованием этанола), *Roseburia hominis* (производит антимикробные пептиды), *Veillonella parvula* (антагонистическое действие на кариесогенную микрофлору). Важно отметить, что орнитин в наименьшей степени поддерживал рост *Clostridium perfringens* (вызывают анаэробную гангрену, антибиотико-ассоциированные диареи, некротический энтерит, AUC=0.08) по сравнению с S-адметионином (AUC=0.31) и урсодезоксихолевой кислотой (AUC=0.36).

При последующем рассмотрении результатов хеомикробиомного анализа мы использовали значения «уровня биобезопасности» (УББ), которые известны для всех исследованных штаммов микроорганизмов. Значения УББ приблизительно соответствуют различию между «патогенными» и «непатогенными» штаммами с практической точки зрения (а именно, необходимым мером безопасности при проведении экспериментов с данным штаммом).

Так, уровень биобезопасности 1 (УББ-1) соответствует микроорганизмам, которые не вызывают заболевания у здоровых людей и полностью соответствует стандартным правилам работы в лаборатории. УББ-1 используется для работы с микроорганизмами, которые не вызывают развитие инфекций у здоровых взрослых. Уровень

биобезопасности 2 (УББ-2) соответствует штаммам микроорганизмов с умеренной потенциальной опасностью (например, могут вызывать лёгкие формы заболеваний у людей при попадании в ЖКТ или в открытую рану, но практически не переносятся воздушно-капельным путём). При выполнении стандартных микробиологических процедур с возбудителями типа УББ-2 обязательно использование защитной маски, перчаток, халата; рекомендуется использование боксов биологической безопасности [20].

Диаграмма на рис. 3 наглядно иллюстрирует кардинальные отличия между воздействием орнитина и других молекул на исследованные штаммы микробиома. В среднем по исследованным штаммам бактерий, орнитин соответствовал меньший процент переработки более опасными бактериями (уровень УББ-2), чем менее опасными бактериями (уровень УББ-1). Этому выводу соответствует отрицательное значение наклона корреляционной прямой на прямой на рис. 3. Иначе говоря, другие исследованные молекулы (S-адметионин, урсодезоксихолевая кислота, лактулоза и фруктозы) в большей степени поддерживают рост бактерий-комменсалов с более высоким уровнем опасности (УББ-2).

То, что орнитин в меньшей степени способствует росту патогенной флоры, подтверждается результатами хеомикробиомного моделирования эффектов исследованных молекул у добровольцев с различными профилями микробиома. В среднем для пациентов с выраженным патогенным характером микробиоты (преобладание *Clostridium perfringens* и патогенных бактериоидов) отмечены достоверно меньшие доли остаточного (неметаболизированного) S-адметионина (30%±17%, рис. 4) и урсодезоксихолевой кислоты (10%±7%), чем для пациентов с физиологической микробиотой (S-адметионин – 50%±16%, P=0.057, урсодезоксихолевая – 18%±7%, P=0.062). В то же время, орнитин практически одинаково перерабатывался в этих двух подгруппах участников (патогенный микробиом – 40%±31%, здоровые добровольцы – 49%±18%, P=0.227). Иначе говоря, патогенные бактерии микробиома в большей степени потребляют S-адметионин и урсодезоксихолевую кислоту, чем орнитин.

Воздействие орнитина и других пребиотиков на рост патогенных штаммов

Хеомикробиомный анализ значений MIC исследованных молекул при воздействии на 152 штамма болезнетворных бактерий показал, что орнитин может тормозить рост некоторых болезнетворных организмов. Такие оценки были получены, в частности, для возбудителей аспергиллёза (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*), внутрибольничных инфекций (*Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) и для грибов (*Candida albicans*). Заметим, что исследованные штаммы перечисленных выше микроорганизмов характеризуются уровнем биобезопасности УББ-2.

Отметим, что в литературе известны отдельные примеры антибактериального действия орнитин-содержащих пептидов. Например,

производные дипептидов L-лизина и L-орнитина влияют на морфологию бактериальных клеток [21]. N-фосфоацетил-орнитин проявляется антибактериальный эффект против патогенных штаммов *E. coli* (за счёт ингибирования фермента орнитин карбамоилтрансферазы) [22].

В настоящем исследовании орнитин в несколько большей степени ингибировал рост различных штаммов патогенных бактерий, чем другие молекулы. Например, в среднем по 15 штаммам бактерий *Aspergillus flavus* и *Aspergillus niger*, вызывающих аспергиллёз и являющихся продуцентами афлатоксина, значение MIC составило 27.3 мкг/мл для орнитина и 30...39 мкг/мл для остальных молекул.

В среднем по 12 штаммам *Klebsiella pneumonia* (причина внутрибольничных инфекций, включая

пневмонию, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, бактериемию, менингит, абсцессы в печени у иммунокомпрометированных пациентов) МИС для орнитина составил 6.9 мкг/мл (остальные молекулы – 16...21 мкг/мл).

В среднем по 10 штаммам *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающим внутрибольничные инфекции (вентилятор-ассоциированная пневмония, сепсис) и характеризующихся резистентностью к антибиотикам, МИС для орнитина составил 6.2 мкг/мл (остальные молекулы – 9.4...11.4 мкг/мл). Известно, что поли-орнитиновые пептиды проявляют антимикробные свойства, разрушая биоплёнку *Pseudomonas aeruginosa* и способствуя лечению ожоговых ран [23].

В среднем по 24 штаммам *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, вызывающих внутрибольничные инфекции, кожные инфекции (угревая болезнь, целлюлит, карбункулы), пневмонию, менингит, эндокардит, бактериемии, МИС

для орнитина составил 3.7 мкг/мл, для остальных молекул – 5.0...7.1 мкг/мл. Пептиды малого размера проявляют антибактериальное действие против устойчивых к антибиотикам изолятов *S.aureus* [24].

В среднем по 12 штаммам грибов *Candida albicans* МИС для орнитина составил 17.8 мкг/мл, других молекул – 19.5–28.5 мкг/мл. Напомним, что *C.albicans* присутствует у 80% здоровых людей, не вызывая выраженной клинической симптоматики. Однако, на фоне иммунодефицита *C.albicans* вызывает кандидоз (молочница, больничные инфекции и др.).

Конечно, говорить о самостоятельном и выраженном антибактериальном действии орнитина не приходится: ведь установленные значения МИС достаточно велики – порядка 10–20 мкг/мл. Однако, эти эффекты орнитина, в принципе, могут способствовать элиминации антибиотик-резистентных штаммов рассмотренных патогенных микроорганизмов.

Заключение

Лечение различных заболеваний включает принимаемые внутрь фармакологические препараты которые, так или иначе, влияют на микробиоту. Многие препараты назначаются длительно, что неизбежно влияет на состав микробиоты. Поэтому оценка воздействия фармакологических препаратов на микробиоту – перспективное направление фармакологических исследований. Результаты хемомикробиомного анализа показали, что орнитин в меньшей степени, чем молекулы сравнения (S-адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, лак-

тулоза, фруктоза), стимулирует рост патогенных бактерий родов *Aspergillus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и грибов *Candida* и более агрессивных бактерий (уровень биобезопасности 2). Полученные результаты количественно обосновывают эффекты орнитина на конкретные штаммы позитивной, нейтральной и условно-патогенной микрофлоры ЖКТ. Стимулируя рост бактерий, продуцирующих масляную кислоту и другие КЦЖК, орнитин может поддерживать физиологическое состояние микробиоты кишечника, не вызывая привыкания.

Литература | References

- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Lazebnik L. B., Maksimov V. A. Systematic computer analysis of ornithine research to identify the most promising trends in therapeutic use – focus on liver function. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): 26–32. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-191–7–26–32.
Громова О.А., Торшин И.Ю., Лазебник Л.Б., Максимов В.А. Систематический компьютерный анализ исследований орнитина для выявления наиболее перспективных трендов терапевтического использования – акцент на функцию печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;191(7):26–32. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-191–7–26–32.
- Horvath A., Leber B., Feldbacher N., Steinwender M., Komarova I., Rainer F., Blesl A., Stadlbauer V. The effects of a multispecies synbiotic on microbiome-related side effects of long-term proton pump inhibitor use: A pilot study. *Sci Rep*. 2020 Feb 17;10(1):2723. doi: 10.1038/s41598–020–59550-x. PMID: 32066847.
- Gromova O.A., Rebrov V.G. Vitamins, macro- and microelements. Educational programs of the RIC of the UNESCO Institute of Micronutrients. Moscow. Geotar-Media, 2008, 954 p.
Громова О.А., Ребров В.Г. “Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО” ISBN: 978–5–9704–0814–8. М., Гэотар-Медиа, 2008, 954 с.
- Torshin I. Yu., Gromova O. A., Zakcharova I. N., Maksimov V. A. Hemomikrobiomny lactitol analysis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(4):111–121. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-164–4–111–121.
Торшин И.Ю., Громова О.А., Захарова И.Н., Максимов В.А. Хемомикробиомный анализ Лактитола. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;164(4):111–121. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-164–4–111–121.
- Torshin I. Yu., Galustyan A. N., Ivanova M. I., et al. Chemomicrobiome Analysis of Synergism of D-mannose and D-fructose in Comparison with Other Metabiotics. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(4): 8–18. Doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–8–18.
Торшин И.Ю., Галустян А.Н., Иванова М.И., Хаджидис А.К., Громова О.А. Хемомикробиомный анализ синергизма D-маннозы и D-фруктозы в сравнении с другими метабитами. *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 4. С. 8–18. Doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–8–18.
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Naumov A. V., Maksimov V. A. Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(3):270–282. (In Russ.) doi: 10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2020.049.

- Громова О. А., Торшин И. Ю., Наумов А. В., Максимов В. А. Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(3):270–282. doi: 10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2020.049.
7. Maguire A., Rugg-Gunn A. J. Xylitol and caries prevention – is it a magic bullet? *Br Dent J*. 2003 Apr 26;194(8):429–36. doi: 10.1038/sj.bdj.4810022. PMID: 12778091.
 8. Shawcross D. L., Jalan R. Treatment of hepatic encephalopathy: it's not lactulose. *BMJ*. 2004 Jul 10;329(7457):112; author reply 112. doi: 10.1136/bmj.329.7457.112. PMID: 15242927.
 9. Barclay T., Ginic-Markovic M., Johnston M. R., Cooper P., Petrovsky N. Observation of the keto tautomer of D-fructose in D(2) O using (1) H NMR spectroscopy. *Carbohydr Res*. 2012 Jan 10;347(1):136–41. doi: 10.1016/j.carres.2011.11.003. Epub 2011 Nov 12. PMID: 22129837.
 10. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit. Image Anal.* 25, 577–587 (2015). doi: 10.1134/S1054661815040252.
 11. Torshin I. Y., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognit. Image Anal.* 27, 16–28 (2017). doi: 10.1134/S1054661817010151.
 12. Torshin I. Y., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognit. Image Anal.* 27, 184–199 (2017). doi: 10.1134/S1054661817020110.
 13. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognit. Image Anal.* 26, 274–284 (2016). doi: 10.1134/S1054661816020255.
 14. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognit. Image Anal.* 26, 483–496 (2016). doi: 10.1134/S1054661816030202.
 15. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the procedures of generation of numerical features over the splits of a set of objects and the problem of prediction of numeric target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019; 29(2): 65–75. doi: 10.1134/S1054661819040175.
 16. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018 Mar 29;555(7698):623–628. doi: 10.1038/nature25979. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29555994.
 17. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):215–21. doi: 10.1038/nature11209. PMID: 22699610.
 18. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe*. 2014 Sep 10;16(3):276–89. doi: 10.1016/j.chom.2014.08.014. PMID: 25211071.
 19. Kim S., Chen J., Cheng T., et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8;47(D1): D1102–D1109. doi: 10.1093/nar/gky1033. PMID: 30371825.
 20. Barkham T. M. Laboratory safety aspects of SARS at Biosafety Level 2. *Ann Acad Med Singapore*. 2004 Mar;33(2):252–6. PMID: 15098644.
 21. Torshin I. Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In “Bioinformatics in the Post-Genomic Era” series, ISBN 1–60692–217–0.
 22. Cegielska A., Dabrowska M., Lammek B., Maćkiewicz Z., Taylor A., Kupryszewski G. Antibacterial peptide derivatives. Part VI. Derivatives of the L-lysine and L-ornithine dipeptides and their effect on the morphology of bacterial cells. *Mater Med Pol*. 1979 Oct-Dec;11(4):324–9. PMID: 122002.
 23. Penninckx M., Gigot D. Synthesis of a peptide form of N-delta-(phosphonoacetyl)-L-ornithine. Its antibacterial effect through the specific inhibition of Escherichia coli L-ornithine carbamoyltransferase. *J Biol Chem*. 1979 Jul 25;254(14):6392–6. PMID: 376531.
 24. Pan M., Lu C., Zheng M., Zhou W., Song F., Chen W., Yao F., Liu D., Cai J. Unnatural Amino-Acid-Based Star-Shaped Poly(L-Ornithine)s as Emerging Long-Term and Biofilm-Disrupting Antimicrobial Peptides to Treat Pseudomonas aeruginosa- Infected Burn Wounds. *Adv Healthc Mater*. 2020 Oct;9(19): e2000647. doi: 10.1002/adhm.202000647. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32893500.
 25. Lohan S., Monga J., Cameotra S. S., Bisht G. S. In vitro and in vivo antibacterial evaluation and mechanistic study of ornithine based small cationic lipopeptides against antibiotic resistant clinical isolates. *Eur J Med Chem*. 2014 Dec 17;88:19–27. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.06.039. PMID: 24961161.