экспериментальная гастроэнтерология
experimental gastroenterology

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-95-104

Хемомикробиомный анализ лития аскорбата и других органических солей лития*

Торшин И. Ю.[1], Громова О. А.[1], Лазебник Л. Б.[2]

[1] Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН (ФИЦ ИУ РАН), Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42, корп. 2

[2] Московский государственный медико- стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Для цитирования: Торшин И. Ю., Громова О. А., Лазебник Л. Б. Хемомикробиомный анализ лития аскорбата и других органических солей лития. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 95–104. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-95-104

✉ *Для переписки:* **Громова Ольга Алексеевна** *unesco.gromova@gmail.com*

Торшин Иван Юрьевич, к.ф-м.н., к.х.н., с.н.с.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель; в.н.с.
Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., проф., профессор кафедры поликлинической терапии, президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), чл. Президиума Национальной Медицинской Палаты, член правления Московского научного общества терапевтов

Резюме

* Иллюстрации 2–4 – на цветной вклейке в журнал (стр. IV–V).

Соли лития используются в медицине как нормотимические средства. Важным аспектом действия любых лекарств, в т.ч. солей лития, является их воздействие на микробиоты (микробиом) человека. В настоящей работе представлены результаты сравнительного хемомикробиомного анализа органических солей лития: аскорбата, комената, никотината, оксибутирата, аспартата и оротата лития, проведенного с использованием современных технологий анализа «больших данных».

Для каждой из исследованных солей лития были получены оценки значений площади под кривой роста (AUC) для репрезентативной выборки микробиоты человека, включившей 38 бактерий-комменсалов (в т.ч. различные виды бифидо- и лактобактерий) и значения минимальных ингибирующих концентраций (MIC) для 120 болезнетворных бактерий. В среднем по репрезентативной выборке микробиоты аскорбат лития в несколько большей степени поддерживал рост всех бактерий-комменсалов (AUC=0.57±0.15), чем коменат (AUC=0.47±0.17), никотинат (AUC=0.45±0.22), оксибутират лития (AUC=0.22±0.17), аспартат лития (AUC=0.31±0.14) и оротат лития (AUC=0.50±0.21). В случае болезнетворных микроорганизмов, значения MIC были достоверно ниже для аскорбата (4.50±3.69 мкг/мл), чем для комената (6.31±5.58 мкг/мл), никотината (10.98±9.37 мкг/мл), оксибутирата (7.45±4.73 мкг/мл), аспартата (6.37±4.71 мкг/мл) и оротата лития (7.27±5.81 мкг/мл).

Таким образом, аскорбат лития более эффективно способствует поддержке бактерий-комменсалов положительной микробиоты, чем три другие соли лития и характеризуется определёнными антибактериальными свойствами против патогенных бактерий. В то же время, повсеместно используемый карбонат лития, не содержащий никаких фрагментов органических молекул, не будет оказывать никакого положительного действия на состояние микробиоты.

EDN: UNDZOW

Ключевые слова: нормотимики, пребиотические эффекты, микробиом человека, площадь под кривой роста, хемоинформатика, интеллектуальный анализ данных, аскорбат лития

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-95-104

Chemomicrobiome analysis of lithium ascorbate and other organic lithium salts*

I. Yu. Torshin[1], O. A. Gromova[1], L. B. Lazebnik[2]

[1] Federal Research Center "Computer Science and Control" (FRC IU RAS), Institute of Pharmacoinformatics, Russia, Moscow, st. Vavilova, 42, bldg. 2

[2] Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Moscow State Medical University, Russia, Moscow, st. Delegatskaya, 20, bldg. 1

For citation: Torshin I. Yu., Gromova O. A., Lazebnik L. B. Chemomicrobiome analysis of lithium ascorbate and other organic lithium salts. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;205(9): 95–104. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-95-104

✉ *Corresponding author:*
Olga A. Gromova
unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, Ph.D., Ph.D., Senior Researcher; *ORCID: 0000–0002–2659–7998*, *WoS ID: C-7683–2018*

Olga A. Gromova, Doctor of Medical Sciences, Prof., Leading Researcher, Scientific Supervisor; senior researcher; *ORCID: 0000–0002–7663–710X*, *WoS ID: J-4946–2017*

Leonid B. Lazebnik, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (NOGR); member. Of the Presidium of the National Medical Chamber, member of the board of the Moscow Scientific Society of internal medicine; *Scopus Author ID: 7005446863*, *ORCID: 0000–0001–8736–5851*

Summary

Lithium salts are used in medicine as normotimics. An important aspect of the action of any medicine, incl. lithium salts is their effect on the human microbiota (microbiome). This work presents the results of a comparative chemomicrobiome analysis of organic lithium salts: ascorbate, comenate, nicotinate, oxybutyrate, aspartate and lithium orotate, carried out using modern technologies for the analysis of "big data".

For each of the studied lithium salts, estimates of the values of the area under the growth curve (AUC) were obtained for a representative sample of human microbiota, which included 38 commensal bacteria (including various species of bifidobacteria and lactobacilli) and the values of the minimum inhibitory concentrations (MIC) for 120 pathogenic bacteria. On average, over a representative sample of microbiota, lithium ascorbate supported the growth of all commensal bacteria to a somewhat greater extent (AUC = 0.57 ± 0.15) than comenat (AUC = 0.47 ± 0.17), nicotinate (AUC = 0.45 ± 0.22), lithium oxybutyrate (AUC = 0.22 ± 0.17), lithium aspartate (AUC = 0.31 ± 0.14) and lithium orotate (AUC = 0.50 ± 0.21). In the case of pathogens, MIC values were significantly lower for ascorbate (4.50 ± 3.69 μg/ml) than for comenat (6.31 ± 5.58 μg/ml), nicotinate (10.98 ± 9.37 μg/ml), oxybutyrate (7.45 ± 4.73 μg/ml), aspartate (6.37 ± 4.71 μg/ml) and lithium orotate (7.27 ± 5.81 μg/ml).

Thus, lithium ascorbate is more effective in supporting commensal bacteria of a positive microbiota than the other three lithium salts and is characterized by certain antibacterial properties against pathogenic bacteria. At the same time, the ubiquitous lithium carbonate, which does not contain any fragments of organic molecules, will not have any positive effect on the state of the microbiota.

* Illustrations 2–4 are on the colored inset of the Journal (p. IV–V).

Keywords: normotimics, prebiotic effects, human microbiome, area under the growth curve, chemoinformatics, data mining, lithium ascorbate

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Соли лития, которые используются для лечения психических заболеваний, существенно отличаются по своим фармакокинетическим и другим биологическим свойствам [1, 2]. Неорганические соли (хлорид, карбонат), вследствие сравнительно малых размеров аниона, в принципе не могут проявлять высокоспецифичных взаимодействий с белками протеома или с другими макромолекулами или оказывать существенное воздействие на микробиом. В отличие от неорганических солей, соли с *органическими анионами* (аскорбат, никотинат, оксибутират и др.), способные к более специфическим взаимодействиям с белками [3], обеспечивают более эффективный транспорт ионов лития внутрь клеток [4], что повышает их терапевтическую эффективность [5].

Приём внутрь тех или иных препаратов, в т.ч. солей лития приводит к неизбежному воздействию на микробиом человека. Анионы органических кислот, образующие соли лития, могут существенно различаться по воздействию на различных представителей микробиоты человека. Например, аскорбиновая кислота способствует выживанию положительной флоры и подавляет развитие патогенной и условно-патогенной флоры [6]. Воздействие аскорбиновой кислоты

осуществляется, в частности, посредством торможения образования бактериальных пленок, т.е. колоний бактерий с усиленной выживаемостью и резистентностью к антибиотикам [7].

Систематического сравнительного анализа воздействия различных органических анионов в составе солей лития на микробиом человека не было проведено. Хотя такого рода систематический анализ может быть проведен посредством роботизированных скринингов [8], данная экспериментальная процедура практически недоступна для подавляющего большинства исследователей. Соответственно, систематические анализы литературы [9] не позволяют сделать выводы о сравнительной эффективности различных молекул. Поэтому, практически важную альтернативу представляют собой хемомикробиомные скрининги [10], проводимые посредством методов современной информатики на основании нахождения молекул с известными свойствами, структурно схожих с исследуемой молекулой.

В настоящей работе представлены результаты сравнительного хемомикробиомного анализа аскорбата, комената, никотината, оксибутирата, аспартата и оротата лития, проведенного с использованием современных технологий машинного обучения. Анализ основан на хемоинформационном подходе [11], разрабатываемом в научной школе акад. РАН Ю. И. Журавлёва. На основании теории анализа размеченных графов [12, 13], теории метрического анализа данных [14, 15], комбинаторной теории разрешимости [16, 17], топологической теории анализа плохо-формализованных задач [18] и новейших методов прогнозирования значений числовых переменных [19] нами разработан уникальный метод хемомикробиомного анализа, т.е. моделирования эффектов молекул-лигандов на микробиом человека [10]. Для каждой из исследованных солей лития были получены оценки значений площади под кривой роста для репрезентативной выборки микробиоты человека, включившей 38 бактерий-комменсалов (в т.ч. различные виды бифидо- и лактобактерий) и более 20 болезнетворных бактерий.

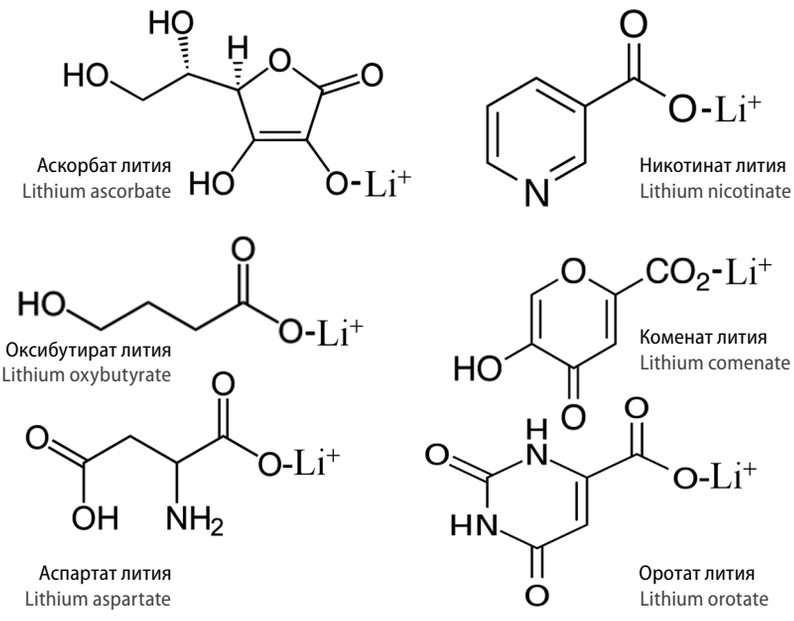
Материалы и методы

В настоящей работе был проведен сравнительный хемомикробиомный анализ четырёх солей лития (*рис. 1*). Хемомикробиомный анализ – одна из составляющих *хемоинформатики* – области исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязи типа «химическая структура» – «свойство вещества» исследуются методами современной информатики. Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемой и, соответственно, предположить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемой молекулы на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких по структуре [11].

При проведении хемомикробиомного анализа моделировалось воздействие исследованных молекул в концентрации 1 ммоль/л (что приблизительно соответствует приёму долей грамма солей лития взрослым пациентом) на каждый из изученных микроорганизмов. В результате хемомикробиомного анализа прогнозировались (1) значения площади под кривой роста (AUC) до момента перехода роста колонии в стационарную фазу, (2) значения стандартных отклонений значений AUC, (3) значения P статистической достоверности отличий AUC от контроля (стандартная среда выращивания бактерий) и (4) значения MIC, минимальных ингибирующих концентраций.

Рисунок 1. Химические формулы солей лития, исследованных в ходе хемомикробиомного анализа.

Figure 1. Chemical formulas of lithium salts studied in the course of chemomicrobiome analysis.



Для адекватного представления микробиома ЖКТ человека мы использовали выборку повсеместно распространенных видов кишечных бактерий (*таблица 1*), описанную в работах [8, 10]. Данная выборка репрезентативна и включает виды представителей микробиоты с учетом их распространенности в различных популяциях человека, численности в кишечнике и филогенетического разнообразия. Выборка включает 38 видов бактерий и 21 родов и, в целом, 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 здоровых добровольцев с трех континентов. В репрезентативную выборку были включены патобионты *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium nucleatum*, энтеротоксигенный штамм *B. fragilis*, пробиотики (бифидо- и лактобактерии) и два вида клостридий-комменсалов (*C. ramosum* и *C. saccharolyticum*). Все 38 видов бактерий были найдены в ЖКТ здоровых добровольцев [8]. Также отметим, что исследованные бактерии-комменсалы существенно различаются по эффектам биохимического воздействия на организм человека (*таблица 1*).

Помимо анализа эффектов воздействия исследуемых веществ на микробиом человека, также были оценены эффекты на выборку из 140 бактерий, включающей пробиотические бактерии (роды *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и др.) и болезнетворные микроорганизмы родов *Candida*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus* и др. Оценивались значения AUC и MIC. Данные по 140 микроорганизмам были извлечены из ресурса PubChem [20].

Таблица 1. Бактерии-комменсалы человека, воздействие на рост которых оценивалось в ходе хемомикробиомного анализа. «Гр.» – грамм-положительные («+») или грамм-отрицательные («–»). Строки в таблице упорядочены по латинским названиям бактерий.
Table 1. Human commensal bacteria whose growth effects have been assessed by chemomicrobiome analysis. "Gr." – gram-positive ("+") or gram-negative ("–"). The rows in the table are sorted by the Latin names of bacteria.

Микроорганизм Microorganism	**Описание** Description	**Гр.**	**Штамм** Strain
Bacteroides caccae	Микробиом кишечника, некоторые штаммы – патогенны	–	DSM 1447
Bacteroides fragilis	Микробиом ЖКТ, участвует в газообразовании, гнойно-воспалительные заболевания после травм	–	DSM 20083
Bacteroides ovatus	расщепление пищевых волокон, продуцент янтарной и фенилуксусной кислот, осложения при попадании в другие органы	–	DSM 20219
Bacteroides thetaiotaomicron	гидролизует амилозу, амилопектин, пуллулан, мальтоолигосахариды, поддерживает барьерную функцию слизистой кишечника, некоторые штаммы – оппортунистические	–	DSM 25238
Bacteroides uniformis	Микробиом тонкого кишечника, деконъюгируют желчные кислоты	–	DSM 15670
Bacteroides vulgatus	Микробиом толстой кишки, продуцируют пропионат, участвуют в биосинтезе витаминов K, B6, B12	–	DSM 2544
Bacteroides xylanisolvens	Расщепление ксилана и простых сахаров, продуцируют ацетат и пропионат	–	ATCC 27758
Bifidobacterium adolescentis	До 85% микробиома, всасывание и гидролиз жиров, вырабатывают уксусную, молочную, янтарную кислоты, витамины группы B.	+	DSM 3992
Bifidobacterium longum	Участвуют в биосинтезе витаминов, входят в состав многих препаратов пробиотиков	+	ED1a
Bilophila wadsworthia	Микробиом ЖКТ, ассоциировано с выраженным газообразованием, избыток при тяжелом аппендиците	–	IAI1
Blautia obeum	Микробиом толстого кишечника (5%), продуцирует уксусную кислоту, аутоиндуктор-2, ограничивает колонизацию холерных вибрионов	+	DSM 3376
Clostridium bolteae	Клостридии продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты: масляную, изомасляную, валериановую, капроновую, изовалериановую, изокапроновую	+	DSM 17629
Clostridium difficile	Инфекции, вызванные токсикогенными штаммами C.difficile, являются основной причиной диареи в больницах.	+	19495
Clostridium perfringens	Могут вызывать анаэробную гангрену, анитибиотико-ассоциированные диареи, некротический энтерит.	+	DSMZ 18205
Clostridium ramosum	Микробиом кишечника, способствует усилению усвоения углеводов и жиров.	+	DSM 16839
Clostridium saccharolyticum	Метаболизирует различные сахара для употребления другими представителями микробиоты ЖКТ	+	DSM 14610
Collinsella aerofaciens	Ферментируют глюкозу, маннозу, галактозу, фруктозу, мальтозу и лактозу, продуцируют этанол, муравьиную и молочную кислоты.	+	ATCC 27255
Coprococcus comes	Микробиом ЖКТ	+	ATCC 29149
Dorea formicigenerans	Ферментируют глюкозу с образованием этанола, муравьиной, уксусной, молочной кислот, CO2, H2.	+	ATCC 27756
Eggerthella lenta	Нормальная микрофлора ЖКТ, leконъюгирует желчные кислоты, участвуют в смешанных инфекциях	+	DSM 19024
Escherichia coli	Конкурент условно-патогенной микрофлоры, абсорбируют в кишечнике кислород, вырабатывают витамины группы B, уксусную, муравьиную, молочную, янтарную кислоты), всасывание железа, кальция, магния.	1	HM-20

таблица 1, продолжение
table 1, continuation

Микроорганизм Microorganism	Описание Description	Гр.	Штамм Strain
Eubacterium eligens	Типичная нормофлора ЖКТ, метаболизируют углеводы и пептоны с накоплением короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – масляной, уксусной, муравьиной, используемых энтероцитами, могут синтезировать витамин B12, аминокислоты	+	ATCC 43860
Eubacterium rectale	Микробиота толстой кишки, основной продуцент масляной кислоты, переработка клетчатки	+	DSM 2151
Fusobacterium nucleatum	Бактерии зубного налета, запускают воспалительные процессы, приводящие к образованию атеросклеротических бляшек, артриту и др.	–	ATCC-8483
Lactobacillus paracasei	Молочнокислые бактерии, используемые как пробиотики	+	ATCC SD5275
Odoribacter splanchnicus	Модулируют концентрацию глюкозы и АД, вырабатывают масляную кислоту, метаболизируют желатин.	–	DSM 2079
Parabacteroides distasonis	Метаболизируют целлобиозу, глюкозу, лактозу, D-маннозу, D-мелецитозу, D-рафинозу, L-рамнозу, сахарозу, ксилозу. определенные штаммы патогенны при ранениях	–	DSM 6597
Parabacteroides merdae	Продуцируют внеклеточные ферменты, которые способствуют расщеплению сложных полисахаридов (целлюлоза, гемицеллюлоза, мукополисахариды)	–	HM-715
Prevotella copri	Переработка углеводов, вытеснение патогенных бактерий. Выделены при анаэробных инфекциях дыхательных путей.	–	HM-722
Roseburia hominis	Регулирует иммунитет, производя антимикробные пептиды, поддерживая барьерную функцию и регулируя Т-лимфоциты	+	ATCC 49260
Roseburia intestinalis	Продуцируют масляную к-ту, снижены при ожирении, глюкозотолерантности, болезни Паркинсона	+	-
Ruminococcus bromii	Переработка пищевых крахмалов и усвоение других растительных полисахаридов, один из доминантных видов бактерий толстой кишки	+	DSM 756
Ruminococcus gnavus	Продуцирует антибактериальный руминококцин A, действующий против патогенных клостридий	+	DSMZ 1402
Ruminococcus torques	Нормальный компонент микробиоты кишечника (0.5%)	+	DSM 3979
Streptococcus salivarius	Регулирует воспалительный ответ, продуцируют бактериоцины против бактерий зубного налёта. Некоторые штаммы считаются оппортунистическими патогенами	+	DSM 2243
Veillonella parvula	Пародонтопатогенная бактерия, оказывает антагонистическое действие на кариесогенную микрофлору	–	DSM 15643

Хемомикробиомный анализ

Результаты экспериментов по оценке воздействия различных молекул на рост бактерий, которые размечаются в базах данных Human Microbiome Project [21], iHMP [22], PubChem [20] и др. представлены в виде таблиц. Столбцы такой таблицы **T** соответствуют микроорганизмам, а строки – веществам, воздействующим на соответствующий микроорганизм. В клетках таблицы содержатся значения площади под кривой роста (AUC) при воздействии соответствующего вещества. Таким образом, *j*-ая строка таблицы **T** описывает «профиль» воздействия *j*-ой молекулы на различных представителей микробиома.

Таблица **T** представляет собой исходную выборкой информации для обучения алгоритмов хемомикробиомного анализа, в которой *i*-ый столбец таблицы соответствует эффектам воздействия исследованных молекул на *i*-ого представителя микробиома. Столбец $\mathrm{g_i} = (\mathrm{X}_{ij}, \Delta_{ij})^T$ таблицы $\mathbf{T} = ((\mathrm{X}_{ij}, \Delta_{ij})), i = 1, ..., N,\ j = 1, ..., n$, соответствующий *i*-ому микроорганизму, содержащит информацию о структуре каждой *j*-ой воздействующей молекулы (хемограф X_{ij}) и значение площади под кривой AUC при воздействии данной молекулы, $\Delta_{ij} \in R$. Хемограф (χ-граф) – особая разновидность графа (т.е. математического объекта, являющегося совокупностью множества вершин и множества ребер – связей между вершинами). Хемографом называется конечный, связный, неориентированный, размеченный граф без петель, с кликовым числом не превышающим три.

Данные, представленные в столбцах $\mathrm{g_i}$ таблицы **T**, обрабатываются методами хемоинформационного анализа, основанными на комбинаторной теории разрешимости [23, 24]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным математическим инструментом для исследования признаковых описаний объектов [25]. В применении к анализу хемографов, практически важны *теорема о полноте кортежей инвариантов произвольного хемографа* [12] и *теорема соответствия критерия полноты инварианта критерию*

разрешимости/регулярности [13] на основании которых становиться возможным определение и настройка («обучение») функций расстояния между хемографами.

Функция расстояния между хемографами d_χ над бинарными χ-инвариантами определяется как

$$d_\chi(\mathrm{X}_1,\mathrm{X}_2)=\frac{1}{|\chi|}\sum_{k=1}^{|\chi|}\omega_k\hat{\imath}[k]\hat{\beta}[\mathrm{X}_1]\chi\oplus\hat{\imath}[k]\hat{\beta}[\mathrm{X}_2]\chi,$$

где χ – множество элементарных χ-инвариантов (всех возможных фрагментов химических структур), $\hat{\imath}[]\chi$ – кортеж-инвариант (список фрагментов структур, применимый к структуре любой молекулы), $\hat{\beta}[\mathrm{X}_j]$ – способ вычисления бинарных признаковых описаний для хемографа X_j, соответствующих фрагментам молекулярной структуры из множества χ, ω_k – вес *k*-го признака. Приведённое выше выражение, отражающее *«химическое расстояние»* между двумя произвольными молекулами X_1 и X_2, является основой хемоинформационного анализа вообще и хемомикробиомного анализа, в частности.

Расстояние d_χ является настраиваемой метрикой, т.к. содержит произвольно настраиваемые параметры – веса ω_k. Для набора данных, заданных *i*-ым столбцом (g_i) таблицы T микробиомного эксперимента, настройка вектора параметров (ω_k) может осуществляться теми или иными методами машинного обучения. Мы используем метод хемометрического анализа, который подразумевает использование процедуры согласования пар метрик, одной из которых является *«химическое расстояние»* d_χ, а второй – метрика d_Δ, вычисляемая на основе значений площади под кривой Δ_{ij}, представленных в столбце g_i. Согласование заключается в подборе таких значений весов ω_k, при которых различия между значениями согласуемой пары метрик, d_χ и d_Δ, минимально.

Задача машинного обучения для согласования метрик формулируется как

$$\arg\min_{(\omega_k)}\left[\mathrm{L}(d_\chi(\mathrm{X}_{ij},\mathrm{X}_{ij}),d_\Delta(\Delta_{ij},\Delta_{ij}))\right],\ i=1,\ldots,N,\ j=1,\ldots,n,$$

где L – используемая функция потерь (дисперсия, стандартное отклонение и т.п.). Соответственно, в результате обучения алгоритма «химическое расстояние» $d_\chi(\mathrm{X}_{i1},\mathrm{X}_{i2})$ между парой молекул X_{i1} и X_{i2} соответствует различию в значения в значениях площади под кривой Δ_{i1} и Δ_{i2}, отражаемых метрикой $d_\Delta(\Delta_{i1},\Delta_{i2})$ с точностью до линейного преобразования y_i, т.е. $d_\Delta(\Delta_{i1},\Delta_{i2})=y_i(d_\chi(\mathrm{X}_{i1},\mathrm{X}_{i2}))=a_{\chi\to\Delta}d_\chi(\mathrm{X}_{i1},\mathrm{X}_{i2})+b_{\chi\to\Delta}$.

В целом, на первом этапе хемомикробиомного анализа для *i*-го микроорганизма, описываемого столбцом g_i таблицы T, проводится «обучение» алгоритмов для вычисления химических расстояний d_χ. На втором этапе, для исследуемой молекулы X рассчитываются расстояния $d_\chi(\mathrm{X},\mathrm{X}_{ij})$ до всех хемографов X_{ij} столбца $\mathrm{g}_\mathrm{i}=(\mathrm{X}_{ij},\Delta_{ij})^T$ и, по формуле $d_\Delta=y_i(d_\chi)$, вычисляются оценки расстояний d_Δ от искомого значения Δ_X до известных значений Δ_{ij} столбца g_i. Затем, для каждой j-ой молекулы по формуле $\Delta_{Xj}=d^{-1}(d_\Delta,\Delta_{ij})$ вычисляются оценки искомого значения площади под кривой роста микроорганизма, образующие множество чисел $A=\{\Delta_{X_1},\Delta_{X_2},\ldots\Delta_{Xj},\ldots,\Delta_{Xn}\}$, к которому применяется оператор $\hat{\varphi}(x)$ для формирования эмпирической функции распределения (э.ф.р.), так что $\hat{\varphi}(x)A=\sup\left|\{B\subseteq A\mid\forall a\in B:a\le x\}\right|/\left|A\right|,\ x\in R$. С использованием полученной э.ф.р. $\hat{\varphi}(x)A$ искомое значение площади под кривой Δ_X вычисляется как математическое ожидание $\hat{\varphi}(x)A$, а точность вычисления Δ_X – как стандартное отклонение $\hat{\varphi}(x)A$. Представленные далее в таблицах и рисунках оценки площади под кривой были получены как математическое ожидание и дисперсия соответствующей эмпирической функции распределения. Аналогичным образов проводится оценка значений статистической достоверности (P) и стандартных значений площади под кривой.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного нами хемомикробиомного 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, 0.2 у.е. площади под кривой). Полученные результаты суммированы *на рис. 2*.

В среднем по репрезентативной выборке микробиоты человека аскорбат лития в несколько большей степени поддерживал рост всех бактерий-комменсалов положительной микробиоты (AUC=-0.57±0.15), чем коменат (AUC=0.47±0.17), никотинат (AUC=0.45±0.22), аспартат (AUC=0.31±0.14) и оротат лития (AUC=0.50±0.21). Оксибутират лития был наименее «дружелюбен» по отношению к микробиоте человека: среднее значение AUC по исследованным представителям микробиома человека составило всего 0.22±0.17.

Результаты хемомикробиомного анализа солей лития на выборке из 140 пробиотических и болезнетворных микроорганизмов подтверждают результаты анализа репрезентативной выборки микробиоты. В ходе анализа данных выборки

оценивались отличия в значениях констант MIC, минимальных ингибирующих концентраций роста бактерий (*рис. 3*).

Результаты хемомикробиомного анализа пробиотических бактерий (*рис. 3А*) показали, что значения MIC были достоверно выше для аскорбата лития (46.1±32.7 мкг/мл), чем для комената (23.4±15.2 мкг/мл), никотината (19.8±14.0 мкг/мл), оксибутирата (29.4±22.7 мкг/мл), аспартата (31.0±25.4 мкг/мл), оротата (24±13.8 мкг/мл) лития. Иначе говоря, торможение метаболизма пробиотических бактерий происходило при более высоких концентрациях аскорбата лития, чем остальных солей (что соответствует более благоприятному эффекту аскорбата лития на бактерии-пробиотики и, соответственно, положительную микробиоту).

В случае болезнетворных микроорганизмов, достоверные различия между исследованными солями лития были найдены для 8 из 125 исследованных болезнетворных бактерий (*рис. 3Б*). В среднем по 8 видам болезнетворных бактерий, значения MIC были достоверно ниже для аскорбата (4.50±3.69 мкг/мл), чем для комената (6.31±5.58 мкг/мл), никотината (10.98±9.37 мкг/мл), оксибутирата (7.45±4.73 мкг/мл), аспартата (6.37±4.71 мкг/мл) и оротата лития (7.27±5.81 мкг/мл). Таким образом, ингибирование болезнетворных микроорганизмов происходило при более низких концентрациях аскорбата лития, чем других солей лития.

Таким образом, аскорбат лития характеризуется определёнными антибактериальными свойствами против патогенных бактерий и, наоборот, более эффективно способствует поддержке бактерий-комменсалов и пробиотических бактерий, чем остальные три соли лития. Рассмотрим более подробно эффекты исследованных солей лития на такие аспекты функционирования микробиоты как синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), регуляцию врожденного иммунитета, процессов воспаления и вытеснение патогенных микроорганизмов.

Оценки влияния органических солей лития на синтез короткоцепочечных жирных кислот

КЦЖК (масляная, уксусная, муравьиная и др.) используются как источник энергии энтероцитами и колоноцитами, увеличивая выработку энергии и деление клеток ЖКТ. Хемомикробиомный анализ показал, что аскорбат лития и, в меньшей степени, коменат и никотинат лития, способствуют росту бактерий-продуцентов КЦЖК – эубактерий, непатогенных клостридий и бактероидов. Например, *эубактерии* составляют значительную часть от всех населяющих желудочно-кишечный тракт микроорганизмов, важны для метаболизирования углеводов и накопления КЦЖК. Аскорбат и коменат лития способствовали росту исследованных штаммов *E. eligens* (AUC=0.68, другие соли – 0.21…0.47) и *E. rectale* (AUC=0.40…0.44, другие соли – 0.30…0.41). *E. rectale* входят в состав микробиоты толстой кишки и являются основными продуцентами масляной кислоты (наряду с *E. ramulus, E. hallii, R. faecis, R. cecicola, F.prausnitzii и Coprococcus*).

Непатогенные клостридии входят в состав нормальной микрофлоры кишечника (толстого, подвздошная кишка, прежде всего), кожи и полости рта человека и продуцируют КЦЖК (масляную, изомасляную, валериановую, капроновую, изовалериановую, изокапроновую). Аскорбат лития способствовал росту *C. bolteae* (AUC=0.58, остальные соли – 0.26…0.44) и *C. ramosum* (AUC=0.45, остальные соли – 0.22…0.33), которые способствуют усилению усвоения углеводов и жиров [26].

Бактероиды – нормальные обитатели кишечника, составляют 1..3% от всей микробиоты человека и способствуют расщеплению длинных цепей углеводов пищевых волокон с образованием КЦЖК. Аскорбат лития поддерживал рост *B. ovatus*, которые расщепляют пищевые волокна с образованием янтарной и фенилуксусной кислот (AUC=0.73, другие соли – 0.01…0.50) и *B. thetaiotaomicron* (AUC=0.53, остальные соли – 0.14…0.32), которые гидролизуют амилозу, амилопектин, мальтоолигосахариды и поддерживают барьерную функцию слизистой кишечника [27].

Регулирование воспаления

Помимо синтеза КЦЖК, исследованные представители микробиоты человека проявляют и более специфические эффекты. Например, стимулирование роста *A. muciniphila* (AUC для аскорбата, комената, никотината, оротата – 0.73…0.74, аспартата – 0.57, оксибутирата – 0.28) может оказывать противовоспалительное действие. Показана обратная зависимость между степенью колонизации ЖКТ *A. muciniphila* и такими воспалительными состояниями ЖКТ, как аппендицит и воспалительное заболевание кишечника [28]. Снижение уровней *A. muciniphila* коррелирует с увеличением тяжести аппендицита [29]. Показана взаимосвязь между распространенностью *A. muciniphila*, чувствительностью к инсулину и более здоровым метаболическим статусом у взрослых с избыточной массой тела и ожирением [30].

Вытеснение патогенных микроорганизмов посредством поддержки роста положительной микробиоты

Стимулирование роста определенных бактерий-комменсалов способствует вытеснению патогенных микроорганизмов. Например, *B. obeum DSM 25238* (аскорбат лития AUC=0.58, другие соли – 0.24…0.50) – один из основных компонентов микробиома толстого кишечника человека (5%), который *ограничивает колонизацию холерных вибрионов*. Данный эффект осуществляется за счет повышения экспрессии luxS синтазы аутоиндуктора 2 (AI-2), который усиливает формирование бактериальных пленок нормальной микробиоты, предотвращает адсорбцию холерных вибрионов и подавляет оперон tcp холерных вибрионов, участвующий в синтезе холерного токсина [31].

Поддержка роста бактерий *R. gnavus* (аскорбат лития – AUC=0.60, другие соли – 0.14…0.39) способствует повышению синтеза антибактериального руминококцина-А, который тормозит рост патогенных клостридий [32]. Поддержка роста *S. parasanguinis* солями лития (аскорбат, коменат, никотинат, оротат – значения AUC в диапазоне 0.71…0.73, оксибутират AUC=0.37, аспартат – AUC=0.02) важно для поддержания здорового состояния микробиома полости рта. *S. parasanguinis* является одним из основных ранних колонизаторов зубных поверхностей в полости рта человека [33]. Белковые структуры на поверхности бактерий *S. parasanguinis*, включая фимбрии, позволяют бактериям прилипать к эмали зубов и играют важную роль в формировании биопленок, защищают зубы от одонтопатогенных бактерий [34]. В то же время, аскорбат лития в меньшей степени поддерживает рост условно-патогенных *Veillonella parvula* (AUC=0.57, другие соли – 0.59…0.85), найденных на спинке языка, в зубном налёте и присутствующих при воспалительных процессах в пародонте.

Заключение

Обострения биполярных расстройств, для лечения которых используются соли лития, ассоциированы с обострением аутоинтоксикации, зависимой от состояния микробиома. Биполярное и другие нервно-психические расстройства, как правило, сопровождаются специфическими изменениями пейзажа микробиоты ЖКТ, что усугубляет нарушения процессов синтеза нейромедиаторов [35]. И наоборот, пробиотики (например, *B. longum R0175A*) существенно снижают психический стресс и подавляют тревожное поведение [36]. Кроме того, приём многих лекарственных препаратов, используемых для лечения биполярного расстройства [37], оказывает резко негативное влияние на состояние микробиоты ЖКТ пациентов. Поэтому, лекарства, действующие на биополярное расстройство и, одновременно, улучшающие пейзаж микробиоты ЖКТ в сторону психического здоровья, имеют безусловное преимущество.

Соли лития, использующиеся для лечения биполярного расстройства, существенно отличаются по токсичности. Например, карбонат лития гораздо более токсичен при приёме внутрь (LD50=430 мг/кг, крысы), чем аскорбат лития (LD50=6334 мг/кг, крысы). Кроме того, аскорбат лития отличается низким кумулятивным эффектом [38]. В настоящей работе показано, что аскорбат лития может также способствовать поддержке положительной микробиоты ЖКТ. Сравнение эффектов аскорбата, комената, никотината, оксибутирата лития на репрезентативную выборку микробиоты методом хемомикробиомного анализа позволило получить оценки значений площади под кривой роста для 38 организмов-комменсалов и вычислить профили воздействия этих солей на микробиоту (*рис. 4*). Затем, были проведены оценки «расстояний» между профилями. Анализ профилей на Рис. 4 показал, что аскорбат лития, коменат лития и оротат лития были гораздо ближе по своим эффектам к стандартному пребиотику D-фруктозе (расстояние от профиля D-фруктозы – 4.5…4.6 у.е.), чем никотинат, оксибутират и аспартат лития (расстояние от профиля D-фруктозы – 5.0…6.0 у.е.).

Отметим, что карбонат лития, который повсеместно используется в психиатрии для лечения биполярного расстройства, не содержит органических фрагментов молекул, поэтому хемомикробиомное моделирование эффектов этой соли приводит к близким к нулю значениям AUC для всех бактерий, т.е. карбонат-анион не будет оказывать никакого положительного действия на состояние микробиоты. Среди исследованных органических анионов, в среднем по выборке положительной микробиоты, аскорбат лития в большей степени поддерживал рост исследованных бактерий-комменсалов (AUC=0.57±0.15), чем оротат (AUC=0.50±0.21), коменат (AUC=0.47±0.17), никотинат (AUC=0.45±0.22), аспартат (AUC=0.31±0.14) и оксибутират лития (AUC=0.22±0.17). Кроме того, именно аскорбат лития способствовал более эффективному подавлению роста болезнетворных микроорганизмов (MIC=4.50±3.69 мкг/мл, другие соли – MIC=6.3…11 мкг/мл). Таким образом, применение аскорбата лития пациентами с биполярным расстройством может не только способствовать достижению нормотимии, но и оздоровлению микробиоты пациентов.

Литература | References

1. Ostrenko K. S., Gromova O. A., Pronin A. V., et al. Neuroprotective and adaptogenic effects of lithium ascorbate: studies in in vivo models and in vitro. *Problems of the biology of productive animals*. 2017(3):-37–47. (In Russ.)

   Остренко К. С., Громова О. А., Пронин А. В., Торшин И. Ю., Хаспеков Л. Г., Стельмашук Е. В., Александрова О. П., Галочкина В. А., Галочкин В. А. Нейропротекторный и адаптогенный эффекты аскорбата лития: исследования на invivo моделях и invitro. Проблемы биологии продуктивных животных. 2017. № 3. С. 37–47.

2. Pronin A. V., Gromova O. A., Torshin I. Yu., Grishina T. R. Dynamics of distribution of lithium in different tissues after oral administration of lithium citrate in rats. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(4):-16–23. (In Russ.)

   Пронин А. В., Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р. Динамика распределения лития в различных тканях после перорального приёма цитрата лития у крыс. Фармакокинетика и фармакодинамика № 4. 2017 С. 16–23

3. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Mayorova L. A., Volkov A. Yu. Targeted proteins involved in the neuroprotective effects of lithium citrate. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):78–83. (In Russ.) doi: 10.14412/2074–2711–2017–1–78–83

Торшин И. Ю., Громова О. А., Майорова Л. А., Волков А. Ю. О таргетных белках, участвующих в осуществлении нейропротекторных эффектов цитрата лития. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9. № 1. С. 78–83.

4. Pronin A. V., Gromova O. A., Torshin I. Yu., Stelmashuk E. V., Aleksandrova O. P., Genrikhs E. E., Khaspekov L. G. Neuroprotective properties of lithium salts during glutamate-induced stress. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):111–119. (In Russ.) doi: 10.14412/2074–2711–2017–3–111–119

   Пронин А. В., Громова О. А., Торшин И. Ю., Стельмашук Е. В., Александрова О. П., Генрихс Е. Е., Хаспеков Л. Г. О нейропротективных свойствах солей лития в условиях глутаматного стресса. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9. № 3. С. 111–119.

5. Pronin A. V., Gromova O. A., Sardaryan I. S., et al. Adaptogenic and neuroprotective effects of lithium ascorbate. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2016;116(12):86–91. doi: 10.17116/jnevro201611612186–91

   Пронин А. В., Громова О. А., Сардарян И. С., и др. Адаптогенные и нейропротективные свойства аскорбата лития. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 12. С. 86–91.

6. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Garasko E. V. Physiological and molecular mechanisms of the topical effect of ascorbic acid on the vaginal flora. *Gynecology*. 2010;12(5): 9–15. (In Russ.)

   Громова О. А., Торшин И. Ю., Гарасько Е. В. Физиологические и молекулярные механизмы топического воздействия аскорбиновой кислоты на вагинальную флору. Гинекология. 2010. Т. 12. № 5. С. 9–15.

7. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Garasko E. A. Molecular mechanisms of destruction of bacterial films with topical application of ascorbic acid. *Gynecology*. 2010;12(6):12–17. (In Russ.)

   Громова О. А., Торшин И. Ю., Гарасько Е. А. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты. Гинекология. 2010; 12(6):12–17.

8. 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.

9. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Maximov V. A., Gromov A. N., Rudakov K. V. Systematic analysis of lactitol studies. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(2):131–142. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-162–2–131–142.

   Громова О. А., Торшин И. Ю., Максимов В. А., Громов А. Н., Рудаков К. В. Систематический анализ исследований лактитола. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 131–142. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-162–2–131–142.

10. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Zakcharova I. N., Maximov 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.

11. Torshin I. Yu., Sardaryan I. S., Gromova O. A., Rastashansky V. A., Fedotova L. E. Chemoreactome modeling the effects of anions of lithium salts ascorbate, nicotinate, hydroxybutyrate komenata and lithium carbonate. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(3):47–57. (In Russ.)

    Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Громова О. А., Расташанский В. А., Федотова Л. Э. Хемореактомное моделирование эффектов аскорбата, никотината, оксибутирата, комената и карбоната лития. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 3. С. 47–57.

12. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2014;(24):11–23. doi: 10.1134/S1054661814010209.

13. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On the Application of the Combinatorial Theory of Solvability to the Analysis of Chemographs: Part 2. Local Completeness of Invariants of Chemographs in View of the Combinatorial Theory of Solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2014;24(2):196–208. doi: 10.1134/S1054661814020151.

14. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2016;26(2):274–284. doi: 10.1134/S1054661816020255.

15. 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*. 2016;(26):483–496. doi: 10.1134/S1054661816030202

16. 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 Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16–28.

17. Torshin I. Yu., 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 Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184–199.

18. Torshin I. Yu, Rudakov K. V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577–587.

19. 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.

20. 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

21. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):215–21. doi: 10.1038/nature11209. PMID: 22699610

22. 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.

23. Torshin I. Y. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and*

Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2010;20(3):386–395.

24. Torshin I. Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2011;21(4):-652–662.
25. Torshin I. Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013;23(2):319–327.
26. Mohandas R., Poduval R. D., Unnikrishnan D., Corpuz M. Clostridium ramosum bacteremia and osteomyelitis in a patient with infected pressure sores. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2001 Jan 1;10(2):123–124. doi: 10.1097/00019048–200102000–00010
27. Shipman J. A., Cho K. H., Siegel H. A., Salyers A. A. Physiological characterization of SusG, an outer membrane protein essential for starch utilization by Bacteroides thetaiotaomicron. *J Bacteriol*. 1999 Dec;181(23):7206–11. PMID: 10572122
28. Caesar R., Tremaroli V., Kovatcheva-Datchary P., Cani P. D., Backhed F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab*. 2015 Oct 6;22(4):658–68. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.026.
29. Dao M. C., Everard A., Aron-Wisnewsky J., et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016 Mar;65(3):426–36. doi: 10.1136/gutjnl-2014–308778.
30. van Passel M. W., Kant R., Zoetendal E. G., et al. The genome of Akkermansia muciniphila, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes. *PLoS One*. 2011 Mar 3;6(3): e16876. doi: 10.1371/journal.pone.0016876.
31. Hsiao A., Ahmed A. M., Subramanian S., Griffin N. W., Drewry L. L., Petri W. A. Jr, Haque R., Ahmed T., Gordon J. I. Members of the human gut microbiota involved in recovery from Vibrio cholerae infection. *Nature*. 2014 Nov 20;515(7527):423–6. doi: 10.1038/nature13738.
32. Dabard J., Bridonneau C., Phillipe C., et al. A new lantibiotic produced by a Ruminococcus gnavus strain isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol*. 2001 Sep;67(9):4111–8. doi: 10.1128/aem.67.9.4111–4118.2001.
33. Kolenbrander P. E., Palmer R. J. Jr, Rickard A. H., Jakubovics N. S., Chalmers N. I., Diaz P. I. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol*. 2000. 2006;42:47–79. doi: 10.1111/j.1600–0757.2006.00187.x.
34. Corby P. M., Lyons-Weiler J., Bretz W. A., et al. Microbial risk indicators of early childhood caries. *J Clin Microbiol*. 2005 Nov;43(11):5753–9. doi: 10.1128/JCM.43.11.5753–5759.2005.
35. Oleskin A. V., El-Registan G.I., Shenderov B. A. Intermicrobial chemical interactions and microbiota-host dialogue: the role of neurotransmitters. *Microbiology*. 2016; 85(1):3–25. (In Russ.) doi: 10.7868/S0026365616010080.

    Олескин А. В., Эль-Регистан Г.И., Шендеров Б. А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота–хозяин: роль нейромедиаторов. Микробиология, 2016, 85(1):3–25. doi: 10.7868/S0026365616010080.
36. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*. 2011;(33):574–581.
37. Mosolov S. N., Kostyukova E. G., Ushkalova A. V., Shafarenko A. A., Alfimov P. V. Biological therapy algorithms for bipolar disorder. *Modern therapy of mental disorders*. 2013;4:31–39. (In Russ.)

    Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Ушкалова А. В., Шафаренко А. А., Алфимов П. В. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства. Современная терапия психических расстройств, 2013, 4:31–39
38. Ostrenko K. S., Sardaryan I. S., Gromova O. A., Koloskov E. M., Pronin A. V., Torshin I. Yu. Determination of acute toxicity and adverse effects of high doses of prolonged use of lithium ascorbate on Wistar rats. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(4):43–54. (In Russ.)

    Остренко К. С., Сардарян И. С., Громова О. А., Колоскова Е. М., Пронин А. В., Торшин И. Ю. Определение острой токсичности и негативного воздействия высоких доз аскорбата лития при длительном применении на крысах линии вистар. Фармакокинетика и фармакодинамика, 2016, 4: 43–54.

К статье

Хемомикробиомный анализ лития аскорбата и других органических солей лития (стр. 95–104)

To article

Chemomicrobiome analysis of lithium ascorbate and other organic lithium salts (p. 95–104)

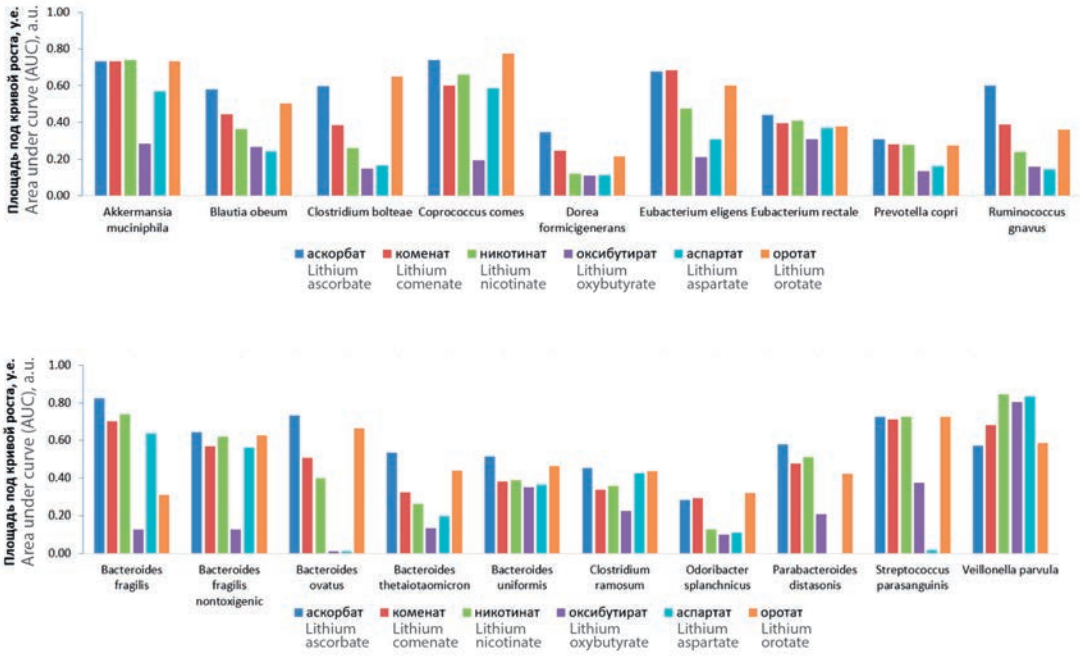


Рисунок 2.
Значения площади под кривыми роста бактерий-комменсалов, достоверно отличающиеся от контроля, полученные в результате проведения хемомикробиомного анализа органических солей лития.

Figure 2.
The values of the area under the growth curves of commensal bacteria, significantly different from the control, obtained as a result of chemomicrobiome analysis of organic lithium salts.

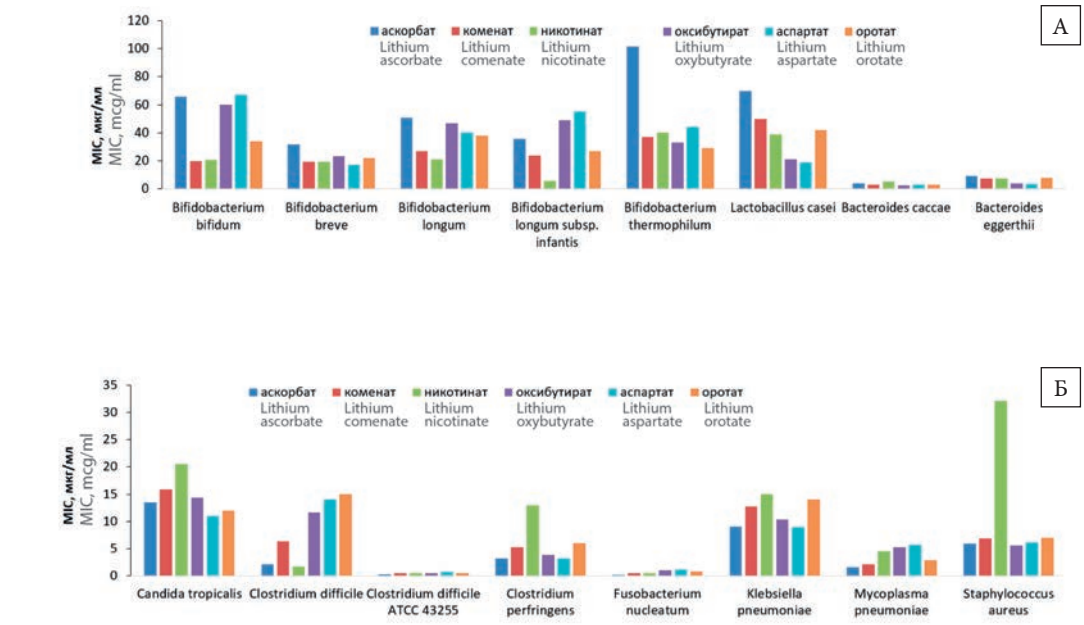
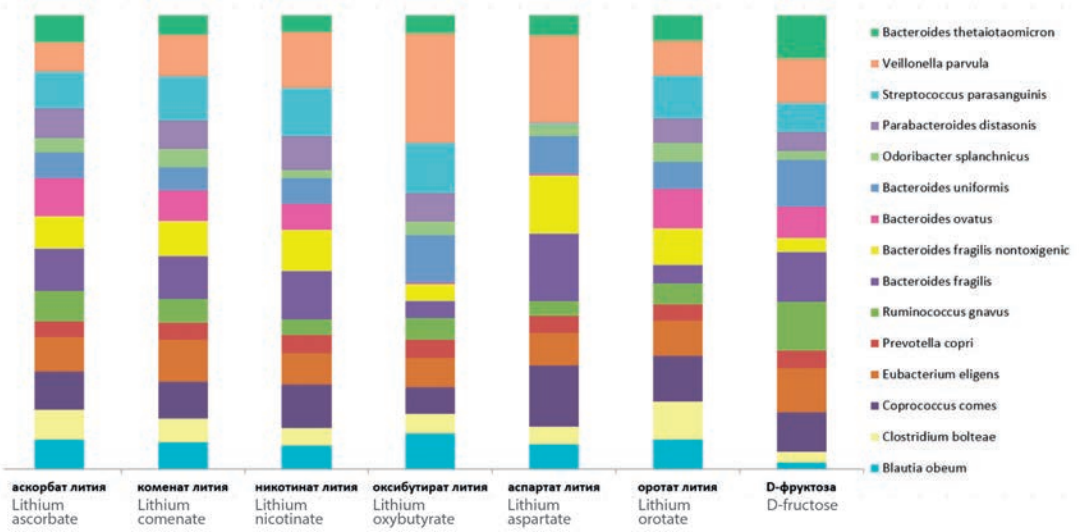


Рисунок 3.
Значения минимальных ингибирующих концентраций, достоверно отличающиеся от контроля в выборке из 140 (А) пробиотических и (Б) болезнетворных микроорганизмов. Эффекты солей лития на каждый из видов бактерий оценивались усреднением по 27±20 хемомикробиомным экспериментам с различными штаммами.

Figure 3.
The values of the minimum inhibitory concentrations, significantly different from the control in a sample of 140 (A) probiotic and (B) pathogens. The effects of lithium salts on each of the bacterial species were assessed by averaging over 27 ± 20 chemomicrobiome experiments with different strains.

Рисунок 4.
Figure 4.



Профили воздействия исследованных солей лития на положительную микробиоту. Ширина каждого прямоугольника пропорциональна соответствующему значению площади под кривой роста соответствующего комменсала. Приведено сравнение с эффектами «стандартного» пребиотика – D-фруктозой.

Profiles of the effect of the studied lithium salts on the positive microbiota. The width of each rectangle is proportional to the corresponding area under the growth curve of the corresponding commensal. Comparison with the effects of the "standard" prebiotic – D-fructose is given.