

УДК 616-022.12-033.1-008.3/5-06

ЭФФЕКТ ГИПЕРОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РЕСПИРАТОРНЫЙ И КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ

Хомякова Т.И., Макарова О.В., Мхитаров В.А., Хомяков Ю.Н.

НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика В.Б. Петровского»,

Москва, e-mail: tatkhom@yandex.ru

Гипероксия как системное воздействие на организм человека должна обеспечивать повышенное содержание кислорода в тканях организма. Гипероксия создается с лечебной целью при кислородной терапии, однако при продолжительной гипероксии развивается кислородное отравление. Более того, в последние годы было показано, что при использовании систем искусственной вентиляции легких повышается частота инфекционных заболеваний дыхательной системы и смертность больных. Важнейшим компонентом поддержания здоровья человека является нормобиом, то есть микробное сообщество, обеспечивающее жизненно важные функции организма хозяина. При глубоком повреждении микробиома, в том числе под действием высоких доз кислорода, в результате реализации механизмов поддержания микробного гомеостаза может сформироваться патобиом, который характеризуется стабильностью соотношения микробных компонентов при высоком содержании патогенных микроорганизмов и пониженном количестве «полезных» бактерий. Целью настоящего исследования была систематизация данных по воздействию гипероксии на респираторный и кишечный микробиом. В результате проведенного анализа литературы сделано заключение о том, что респираторный и кишечный микробиом представляют собой важный элемент в патогенезе повреждений, вызванных гипероксией. Предсуществующее наличие дисбиотических изменений должно рассматриваться как фактор риска развития осложнений, вызванных гипероксией.

Ключевые слова: респираторный микробиом, кишечный микробиом, гипероксия, патобиом, искусственная вентиляция легких, критические больные

Работа выполнена при финансировании и в рамках выполнения государственного задания FURG 2023 0038.

EFFECT OF HYPEROXIC EXPOSURE ON THE RESPIRATORY AND INTESTINAL MICROBIOME

Khomyakova T.I., Makarova O.V., Mkhitarov V.A., Khomyakov Yu.N.

Scientific Research Institute of Human Morphology named after academician A.P. Avtsyin

of the Russian Scientific Center of Surgery named after academician V.B. Petrovskiy,

Moscow, e-mail: tatkhom@yandex.ru

Hyperoxia as a systemic effect on the human body should provide an increased oxygen content in the tissues of the body. Hyperoxia is created for therapeutic purposes during oxygen therapy, but with prolonged hyperoxia oxygen poisoning develops. Moreover, in recent years it has been shown that the use of artificial ventilation systems increases the incidence of infectious diseases of the respiratory system and the mortality of patients. The most important component of maintaining human health is the normobiome, that is the microbial community providing vital functions of the host. Deep damage to the microbiome, including under the influence of high doses of oxygen, a pathobiome may be preform as a result of the implementation of machinery for maintaining microbial homeostasis, which is characterized by a stable ratio of microbial components with a high content of pathogenic microbes and a reduced number of "useful" bacteria. The aim of the review was to systematize data on the effects of hyperoxia on the respiratory and intestinal microbiome. As a result of the analysis of the literature, it was concluded that the respiratory and intestinal microbiome are important elements in the pathogenesis of damage caused by hyperoxia. The pre-existing presence of dysbiotic changes should be considered as a risk factor for the development of complications caused by hyperoxia.

Keywords: respiratory microbiome, intestinal microbiome, hyperoxia, pathobiome, artificial ventilation, critically ill patients

The work was carried out with funding and within the framework of the state task FURG 2023 0038.

Каждый вид микроорганизмов, населяющих пограничные поверхности в организме человека, приспособляется к специфической среде. Численность отдельных представителей микробиома зависит от различных факторов, включая концентрацию кислорода, рН, окислительно-восстановительный потенциал, запасы питательных веществ, уровень секреции и перистальтики кишечника хозяина [1] и т.д. В норме кишеч-

ная микробиота, слизистый барьер и эпителиальный барьер представляют собой полноценный защитный механизм кишечника [2], который изменяется под влиянием внешних и внутренних факторов, включая степень насыщения крови кислородом.

Цель исследования – обобщить и систематизировать данные, касающиеся эффекта повышенной концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (гипероксия)

на состояние кишечного и респираторного микробиома.

Материалы и методы исследования

Литературный поиск по базам данным РИНЦ, Scopus и Web of Science, включая PubMed, Elibrary, Elsevier и др. Из 150 публикаций, найденных по ключевым словам «респираторный микробиом», «кишечный микробиом», «гипероксия», «патобиом», «искусственная вентиляция легких», «критические больные», к наиболее значимым были отнесены 34 статьи, которые были взяты для данного обзора.

Результаты исследования и их обсуждение

Общеизвестно, что при наличии нормобиома в ЖКТ хозяина кратковременные диоксигенные воздействия улучшают состояние организма аналогично другим стрессорным воздействиям, активирующим защитные системы организма в соответствии с теорией Селье [3]. В стабильных условиях микробиом как сообщество определяет активное состояние его отдельных компонентов. Непродолжительное изменение макроокружения приводит к кратковременным изменениям микробиома (дисбиозу) различной степени с возможностью последующего возвращения к первичному статусу. Длительно продолжающееся внешнее воздействие может привести к реформации и формированию патобиома, на уровне макроорганизма обычно ассоциированного с последующим развитием заболевания на уровне органа и всего организма в целом [4]. Нормобиом кишечника находится в динамическом равновесии с нормобиомом других органов, включая дыхательную систему. Динамическая идентификация микробных популяций (микробиоты) позволила доказать присутствие бактерий в здоровых легких, где было обнаружено приблизительно 2000 бактериальных геномов на 1 см² площади поверхности, в том числе представителей родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus* и *Haemophilus* [5]. Последующие исследования подтвердили наличие грибов (*Cladosporium* и *Aspergillus*) [6] и вирусов (включая анелловир, фаги *Gardnerella* и фаги *Lactobacillus*) [7]. По другим данным, в легких здорового человека чаще всего встречаются роды *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Lactertia*, *Pseudomonas*, *Leptotrichia*, *Schaalia*, *Candidatus*, *Protochlamydia spp.* [8]. Легочная микробиота тесно связана с развитием и прогрессированием различных видов респираторных заболеваний, таких как астма [9], хроническая обструктивная болезнь

легких (ХОБЛ) [10], муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, COVID-19 [11], рак легких [12]. Внешние абиотические условия, такие как курение, также могут нарушать легочную микробиоту [13].

Острое повреждение легких у человека гистопатологически характеризуется нейтрофильным альвеолитом, повреждением альвеолярного эпителия и эндотелия, образованием гиалиновых мембран и микрососудистыми тромбами. Происходит образование отеков, альвеолярный клиренс уменьшается вплоть до коллапса, повышается легочное сосудистое сопротивление, что реализуется в нарушениях газообмена и вентиляционно перфузионном несоответствии. В последние десять лет повысилась частота случаев применения искусственной вентиляции легких при различных операционных вмешательствах, а также при тяжелых формах заболеваний легких, включая COVID-19. Повреждение легких, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, может включать глубокую гипоксемию [14]. В этих случаях назначается механическая вентиляция легких, которая может привести к травматизации и усугубляется присоединением нарушения структуры респираторного микробиома [15].

Степень изменения структуры микробиоты легких при вирусных и бактериальных инфекциях органов дыхания коррелирует с тяжестью и продолжительностью заболевания [16]. Вдыхаемый кислород может вызывать тяжелое повреждение легких. Состав легочного микробиома определяется иммиграцией, элиминацией и относительной скоростью роста его членов; все эти явления резко изменяются при хроническом заболевании легких и в дальнейшем во время обострений. Обострения респираторных заболеваний могут являться случаями респираторного дисбиоза – нарушения респираторной микробной экосистемы с негативным воздействием на биологию хозяина. Респираторный дисбиоз провоцирует нарушение регуляции иммунного ответа хозяина, что, в свою очередь, изменяет условия роста микробов в дыхательных путях пациента, еще больше способствуя дисбиозу [16] и приводя к формированию легочного патобиома, структурно отличного от нормобиома.

Взаимосвязь респираторного и кишечного микробиома считается доказанным фактом. Заболевания легких обычно сопровождаются дисбиозом кишечной флоры и воспалительной реакцией. Кишечная флора и ее метаболиты прямо или косвенно участвуют в иммунной регуляции организма хозяина при заболевании легких [17].

В последние годы ряд исследователей склонны рассматривать гипероксию, которая применяется при оперативном вмешательстве, как фактор, повреждающий организм. Причинами периоперационной гипероксии могут быть коллапс одного легкого во время операции или введение кислорода для улучшения неврологических функций во время каротидной эндартерэктомии. Клиническое использование гипероксии может отрицательно повлиять на исходы различных неотложных состояний, включая обострение хронической обструктивной болезни легких, острые коронарные синдромы и инсульт. Негативные эффекты гипероксигенации могут проявиться после успешной сердечно-легочной реанимации [18].

Риск чрезмерного использования дополнительного кислорода у взрослых пациентов продемонстрирован в комплексном систематическом обзоре с участием 16000 пациентов в 25 рандомизированных контролируемых исследованиях, где исследователи сравнили два типа стратегии применения оксигенации у взрослых при сепсисе, критических заболеваниях, инсульте, травме, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности или экстренном хирургическом вмешательстве [19]. Избыточное использование кислорода увеличило как внутрибольничную, так и внебольничную смертность. Наибольшее увеличение риска было отмечено для внутрибольничной смертности. Результаты были одинаковыми для всех групп населения и типов оксигенации (чрезназальная вентиляция, маски для лица, инвазивная вентиляция) [19]. Полученные результаты привели к тому, что в руководствах были изменены целевые параметры, при применении оксигенации предлагается использовать целевые показатели насыщения от 90 до 96%.

В неонатологии токсические эффекты кислорода стали известны раньше, в связи с чем предпринимались постоянные усилия по достижению баланса между предотвращением негативных последствий как гипоксии, так и гипероксии у недоношенных новорожденных. Наиболее признанным является механизм свободнорадикального повреждения. Свободные радикалы повреждают капилляры эндотелия, создавая состояние гиперпроницаемости, которая может вызвать отек легких. Модуляции коагуляции и фибринолиза приводят к отложению фибрина и накоплению тромбоцитов, изменениям альвеолярно-капиллярной мембраны [20].

Вместе с тем значительную роль в развитии осложнений играет нарушение микробного гомеостаза. Было показано, что у па-

циентов в критическом состоянии, получающих искусственную вентиляцию легких, гипероксия обеспечивает селективное относительное преимущество в увеличении в составе микробиома ЖКТ респираторных микробов, толерантных к кислороду, включая *Staphylococcus aureus* [21]. Эти данные были подтверждены в экспериментах с использованием моделей новорожденных и взрослых мышей. Во время воздействия на мышью гипероксии бактериальные сообщества как в легких, так и в кишечнике были изменены, и эти сообщества способствовали кислород-индуцированному повреждению легких. Нарушение микробиоты легких и кишечника предшествовало повреждению легких, а изменения в микробных сообществах коррелировали с изменениями воспаления легких. Мыши, свободные от микробов, были защищены от вызванного кислородом повреждения легких, а системное лечение антибиотиками выборочно модулировало тяжесть вызванного кислородом повреждения легких у животных, содержащихся в обычных условиях, что позволяет предположить, что вдыхаемый кислород может изменить микробные сообщества легких и кишечника и что эти сообщества могут способствовать повреждению легких [21].

Механизм повреждающего действия гипероксии с точки зрения микробиома может быть обусловлен тем, что некоторые условно-патогенные анаэробные бактерии толерантны к повышению концентрации кислорода, в то время как рост строгих анаэробов при повышении pO_2 подавляется [22, 23]. При экспериментальных исследованиях более выраженные изменения были отмечены у мышей, у которых исходно были обнаружены индивидуальные отличия в микробиоме на уровне типа и вплоть до уровня операционных таксономических единиц (OTU) [24]. На уровне семейств нормобиом толстой кишки представлен преимущественно анаэробными бактериями, в том числе *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococceae*, в то время как *Lactobacillaceae* колонизируют тонкий кишечник и желудок. На уровне рода микробиом толстой кишки содержит более высокий процент *Bacteroides*, *Prevotella* и *Alistipes*, в то время как *Lactobacillus* населяют тонкий кишечник [24]. Концентрация кислорода вдоль кишечного тракта млекопитающих ниже, чем в других органах [25]. Кроме резкого снижения концентрации O_2 вдоль желудочно-кишечного тракта, существует также поперечный (вертикальный) градиент в тканях (от васкуляризированного подслизистого слоя

к бескислородному просвету кишки) [26], что, естественно, влияет на микроорганизмы, относящиеся к просветному компартменту и пристеночной его части, а также на эпителиальный слой и соседние клетки. Эпителиальные клетки, выстилающие слизистую оболочку кишечника, в норме существуют в среде с относительно низким pO_2 . Эпителиальные клетки кишечника приспособлены к «физиологической гипоксии», необходимой для правильного функционирования эпителия. Они обеспечивают физический и химический барьер для разделения микробиоты и защиты организма от патогенов, а также вносят свой вклад в гипоксическую среду кишечника, потребляя часть кислорода, поступающего из кровотока в результате митохондриального окислительного фосфорилирования – процесса, который необходим для производства АТФ и который модулируется молекулами микробиоты, такими как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [27]. Низкая доступность кислорода в кишечнике активирует ответные механизмы в этих клетках, приводящие к экспрессии генов, имеющих важнейшее значение для функционирования слизистого барьера, такие как соединительные белки, антимикробные пептиды и продукция слизи [28].

Степень повреждения респираторного микробиома у лиц с муковисцидозом коррелирует с прогрессированием заболевания. Гипероксия существенно влияет на респираторный микробиом при муковисцидозе. При культивировании мокроты от больных муковисцидозом в модельной среде при содержании кислорода 21, 50 и 100% метагеномное секвенирование через 24, 48 и 72 ч показало, что гипероксия снижает абсолютную микробную нагрузку, видовое богатство и микробное разнообразие. Гипероксия снижала абсолютную численность специфических микробов, включая факультативные анаэробы, такие как *Rothia* и некоторые виды *Streptococcus*, с минимальным воздействием на типичных возбудителей инфекционных процессов в легких – например *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, при этом большие концентрации кислорода оказывали более значительное воздействие. Были отмечены достоверные значимые изменения в сетях микробного взаимодействия. Воздействие гипероксии нарушает микробные сообщества дыхательных путей с доминированием основных патогенов [29].

Гипербарическая гипероксия изменяет состав микробиоты кишечника у мышей, количество *Anaerostipes*, (облигатный анаэроб типа *Firmicute*) уменьшается после

гипербарической гипероксии [26]. Нормобарическая гипероксия также вызывает дисбиоз кишечника, но для его развития требуется более продолжительное время. На модели взрослых грызунов были обнаружены дисбиотические сдвиги микробиома толстой кишки. Гипероксия влияет также на патогенные бактерии, увеличивая долю патогенного стрептококка, при этом уменьшая количество гамма-протеобактерий и протей [30].

Секвенирование 16S рРНК выявляет изменения в составе микробиоты кишечника с более высоким содержанием *Proteobacteria* и *Actinobacteria* у гипероксических животных по сравнению с более высоким содержанием *Firmicutes* у гипоксических мышей [31, 32].

При острой гипобарической оксигенации показано резкое снижение микробного разнообразия у крыс, изменяется доле-вое соотношение численности родов. Доля *Bacteroides* значительно возрастает, а количество *Prevotella* уменьшается [33]. У мышей, ранее подвергшихся гипоксии, может быть вызвана противоположная реакция на гипероксию – снижение уровня O_2 в просвете по сравнению с нормоксическими животными [32].

Эффективные стратегии ведения пациентов, в том числе критических больных, получавших искусственную вентиляцию, опираются на понимание механизмов взаимодействия микробиоты и хозяина. У пациентов, получавших антианаэробные антибиотики, наблюдалось снижение начальной бактериальной плотности кишечника, нарушение функции кишечного барьера, повышение бактериальной транслокации во время госпитализации и доминирование в структуре микробиома *Enterobacteriaceae spp.*, среди которых было обнаружено повышение доли респираторных патогенов [34]. Эффекты истощения анаэробов у мышей были изучены на моделях инфекционного (*Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus pneumonia*) и неинфекционного (гипероксия) повреждения. У мышей лечение антианаэробными антибиотиками повышало частоту развития пневмонии, вызванной *Enterobacteriaceae* ($p < 0,05$), и увеличивало летальность от гипероксии [34].

Нарушения структуры кишечного микробиома могут быть значимой причиной послеоперационных осложнений, при которых применяется система искусственной вентиляции легких. Во всех случаях оперативного вмешательства развивается нарушение структуры микробиома, как под действием применяемых антибиотиков, так и под действием гипероксии.

Заключение

Таким образом, гипербарическая, нормобарическая и гипобарическая гипероксия способны привести к развитию дисбиотических изменений кишечника, в том числе к глубоким нарушениям с формированием патобиома, что приводит к усугублению тяжести и выраженности воспалительных процессов в дыхательной системе. При решении о стратегии лечения антибактериальными препаратами, а также применении искусственной вентиляции легких должны учитываться все факторы воздействия на пациентов, включая анамнез больного. Наличие в анамнезе хронических заболеваний легких и/или кишечника, свидетельствующее о наличии кишечного или респираторного патобиома, должно рассматриваться как фактор риска более тяжелого течения болезни с худшим прогнозом по сравнению с больными, не имеющими хронических патологий дыхательной и пищеварительной систем.

Список литературы

1. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M., Subramanian S., Seedorf H., Goodman A.L., Clemente J.C., Knight R., Heath A.C., Leibel R.L., Rosenbaum M., Gordon J.I. The long term stability of the human gut microbiota // *Science*. 2013 Vol. 341, Is. 6141. P. 1237439.
2. Fukuda S., Toh H., Hase K., Oshima K., Nakanishi Y., Yoshimura K., Tobe T., Clarke J.M., Topping D.L., Suzuki T., Taylor T.D., Itoh K., Kikuchi J., Morita H., Hattori M., Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate // *Nature*. 2011 Vol. 27, Is. 469 7331. P. 5437.
3. Ястребов А.П. Патофизиология нейроэндокринной системы: уч. пособие / Под ред. А.П. Ястребова. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018. 112 с.
4. Хомякова Т.И., Хомяков Ю.Н. От термина «дисбактериоз» к понятию «патобиом». Эволюция взглядов // *Лечение и профилактика*. 2022. Т. 12, № 4. С. 50–56
5. Liu C., Wu K., Sun T., Chen B., Yi Y., Ren R., Xie L., Xiao K. Effect of invasive mechanical ventilation on the diversity of the pulmonary microbiota // *Crit Care*. 2022. Vol. 26, Is. 1. P. 252.
6. Charlson E.S., Diamond J.M., Bittinger K., Fitzgerald A.S., Yadav A., Haas A.R., Bushman F.D., Collman R.G. Lung enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant // *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. Vol. 186, Is. 6. P. 536–545.
7. Young J.C., Chehoud C., Bittinger K., Bailey A., Diamond J.M., Cantu E. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients // *Am J Transplant*. 2015. Vol. 15, Is. 1. P. 200–209.
8. Jin H., Hu G., Sun C., Duan Y., Zhang Z., Liu Z., Zhao X.M., Chen W.H. mBodyMap: a curated database for microbes across human body and their associations with health and diseases // *Nucleic Acids Res*. 2022. Vol. 50. P. D808–D816. DOI: 10.1093/nar/gkab973.
9. Chung K.F. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients a target for prevention and treatment? // *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Vol. 139, Is. 4. P. 1071–1081.
10. Ramsheh M.Y., Haldar K., Esteve-Codina A., Purser L.F., Richardson M., Müller-Quernheim J., Greulich T., Nowinski A., Barta I., Stendardo M., Boschetto P., Korzybski D., Prasse A., Parr D.G., Hohlfeld J.M., Döme B., Welte T., Heath S., Gut I., Morrissey J.A., Ziegler-Heitbrock L., Barer M.R., Singh D., Brightling C.E. Lung microbiome composition and bronchial epithelial gene expression in patients with COPD versus healthy individuals: a bacterial 16S rRNA gene sequencing and host transcriptomic analysis // *Lancet Microbe*. 2021 Vol. 2, Is. 7. P. e300–e310.
11. Lloréns-Rico V., Gregory A.C., Van Weyenbergh J., Jansen S., Van Buyten T., Qian J., Braz M., Menezes S.M., Van Mol P., Vanderbeke L., Dooms C., Gunst J., Hermans G., Meersseman P.; Contagious collaborators; Wauters E., Neyts J., Lambrechts D., Wauters J., Raes J. Clinical practices underlie COVID 19 patient respiratory microbiome composition and its interactions with the host // *Nat Commun*. 2021. Vol.12, Is. 1. P. 6243.
12. Tsay J.J., Wu B.G., Badri M.H. Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer // *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. Vol. 198, Is. 9. P. 1188–1198.
13. Gregory A.C., Sullivan M.B., Segal L.N., Keller B.C. Smoking is associated with quantifiable differences in the human lung DNA virome and metabolome // *Respir Res*. 2018. Vol. 19, Is. 1 P. 174.
14. Swenson K.E., Swenson E.R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID 19 Lung Injury // *Crit Care Clin*. 2021. Vol. 37, Is. 4. P. 749–776.
15. Hosang L., Canals R.C., van der Flier F.J., Hollensteiner J., Daniel R., Flügel A., Odoardi F. The lung microbiome regulates brain autoimmunity // *Nature*. 2022. Vol. 603, Is. 7899. P. 138–144.
16. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases // *Lancet*. 2014. Vol. 384, Is. 9944. P. 691–702.
17. Ma P.J., Wang M.M., Wang Y. Gut microbiota. A new insight into lung diseases // *Biomed Pharmacother*. 2022. Vol. 155. P. 113–810.
18. Lumb A.B., Walton L.J. Perioperative oxygen toxicity // *Anesthesiol Clin*. 2012. Vol. 30, Is. 4. P. 591–605.
19. Chu D.K., Kim L.H., Young P.J., Zamiri N., Almenawer S.A., Jaeschke R., Szczeklik W., Schünemann H.J., Neary J.D., Alhazzani W. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy IOTA. A systematic review and metaanalysis // *Lancet*. 2018. Vol. 391, Is. 10131. P. 1693–1705.
20. Walsh B.K., Smallwood C.D. Pediatric oxygen therapy. A review and update // *Respir Care*. 2017. Vol. 62, Is. 6. P. 645–661.
21. Ashley S.L., Sjoding M.W., Popova A.P., Cui T.X., Hoostal M.J., Schmidt T.M., Branton W.R., Dieterle M.G., Falkowski N.R., Baker J.M., Hinkle K.J., Konopka K.E., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B., Dickson R.P. Lung and gut microbiota are altered by hyperoxia and contribute to oxygen induced lung injury in mice // *Sci Transl Med*. 2020. Vol. 12. P. 12
22. Han N., Pan Z., Liu G. Hypoxia. The “Invisible Pusher” of Gut Microbiota // *Front Microbiol*. 2021. Vol. 12. P. 690.
23. Flass T., Tong S., Frank D.N., Wagner B.D., Robertson C.E., Kotter C.V., Sokol R.J., Zemanick E., Accurso F., Hoffenberg E.J., Narkewicz M.R. Intestinal lesions are associated with altered intestinal microbiome and are more frequent in children and young adults with cystic fibrosis and cirrhosis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, Is. 2. P. 0116.
24. Gu S., Chen D., Zhang J.N., Lv X., Wang K., Duan L.P., Nie Y., Wu X.L. Bacterial community mapping of the mouse gastrointestinal tract // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, Is. 10.
25. Taylor C.T., & Colgan S.P. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches // *Nat. Rev. Immunol*. 2017. Vol. 17, Is. 12. P. 774–785.
26. Albenberg L., Esipova T.V., Judge C.P., Bittinger K., Chen J., Laughlin A., Grunberg S., Baldassano R.N., Lewis J.D., Li H., Thom S.R., Bushman F.D., Vinogradov S.A., Wu G.D. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial

partitioning of intestinal microbiota // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147, Is. 5. P. 1055–1063.

27. Kelly C.J., Zheng L., Campbell E.L., Saeedi B., Scholz C.C., Bayless A.J., Wilson K.E., Glover L.E., Kominsky D.J., Magnuson A., Weir T.L., Ehrentauf S.F., Pickel C., Kuhn K.A., Lanis J.M., Nguyen V., Taylor C.T., Colgan S.P. Crosstalk between Microbiota Derived Short Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function // *Cell Host Microbe*. 2015. Vol. 17, Is. 5. P. 662–671.

28. Fachi J.L., Felipe J.S., Pral L.P., da Silva B.K., Corrêa R.O., de Andrade M.C.P., da Fonseca D.M., Basso P.J., Câmara N.O.S., de Sales E. Souza É.L., Dos Santos Martins F., Guima S.E.S., Thomas A.M., Setubal J.C., Magalhães Y.T., Forti F.L., Candreva T., Rodrigues H.G., de Jesus M.B., Consonni S.R., Farias A.D.S., Varga-Weisz P. Butyrate protects mice from *Clostridium difficile* induced colitis through an HIF 1 dependent mechanism // *Cell Rep*. 2019. Vol. 27, Is. 3. P. 750–761.

29. Vieira J., Jesudasen S., Bringham L., Sui H.Y., McIver L., Whiteson K., Hanselmann K., O'Toole G.A., Richards C.J., Sicilian L., Neuringer I., Lai P.S. Supplemental Oxygen Alters the Airway Microbiome in Cystic Fibrosis // *mSystems*. 2022. Vol. 26, Is. 7. P. 5.

30. Xing Z., Li Y., Liu G., He Y., Tao Y., Chen M. Hyperoxia provokes gut dysbiosis in rats // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, Is. 241. P. 517.

31. He G., Shankar R.A., Chzhan M., Samouilov A., Kuppusamy P., Zweier J.L. Noninvasive measurement of anatomic structure and intraluminal oxygenation in the gastrointestinal tract of living mice with spatial and spectral EPR imaging // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999. Vol. 13, Is. 96 8. P. 4586–4591.

32. Moreno-Indias I., Torres M., Montserrat J.M., Sanchez-Alcoholado L., Cardona F., Tinahones F.J., Gozal D., Poroyko V.A., Navajas D., Queipo-Ortuño M.I., Farré R. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea // *Eur Respir J*. 2015. Vol. 45, Is. 4. P. 1055–1065.

33. Zhang J., Chen Y., Sun Y., Wang R., Zhang J., Jia Z. Plateau hypoxia attenuates the metabolic activity of intestinal flora to enhance the bioavailability of nifedipine // *Drug Deliv*. 2018. Vol. 25, Is. 1. P. 1175–1181.

34. Chanderraj R., Baker J.M., Kay S.G., Brown C.A., Hinkle K.J., Fergle D.J., McDonald R.A., Falkowski N.R., Metcalf J.D., Kaye K.S., Woods R.J., Prescott H.C., Sjoding M.W., Dickson R.P. In critically ill patients, antianaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes // *Eur Respir J*. 2023. Vol. 61, Is. 2. P. 2200–2210.