

MIKRO-/NANOPLASTY A ICH ASOCIÁCIA S KARDIOVASKULÁRNymi OCHORENIAMI

Buček P.¹, Jarolímková A.^{1,2}, Tóth Š.^{1,2}

¹Kardiologická ambulancia, Kardiocomp s.r.o., Letná 45, 040 11 Košice

²SLOVACRIN & MEDIPARK, UPJŠ LF, Trieda SNP 1, 040 11 Košice

Úvod Mikro- a nanoplasty (MNP) sú stále viac prítomné v životnom prostredí, čo vedie k ich akumulácii v rôznych biologických systémoch vrátane ľudského tela. Tieto plastové častice sa môžu dostať do ľudského tela rôznymi spôsobmi, najmä vdýchnutím, požitím alebo kontaktom s pokožkou.

Diskusia Ich toxicita sa prejavuje rôznymi biologickými procesmi, vrátane negatívnych účinkov na kardiovaskulárny (KV) systém. Štúdie preukázali, že MNP môžu poškodzovať endotelové bunky, iniciovať apoptózu, zápal a oxidačný stres, ktoré následne spúšťajú pro-aterogénne procesy, fibrózu myokardu, zápal v oblasti perikardu a až poruchy srdcového rytmu. Expozícia MNP okrem priamej cytotoxicity, iniciuje funkčné zmeny v podobe dysfunkcie endotelových buniek, narušá normálne vazomotorické reakcie a prietok krvi. Tieto procesy vedú k zrýchleniu vzniku a progresie aterosklerozy ako aj k zhoršeniu kardiovaskulárnych parametrov, ako je kontraktibilita srdca, ktorá priamo súvisí s diastolickou dysfunkciou a srdcovým zlyhaním so zachovalou ejekčnou frakciou (HFrEF). MNP tiež ovplyvňujú mechanizmy súvisiace s funkciou srdca, vrátane narušenia oxidačnej rovnováhy a aktivácie zápalových dráh, čo vedie k riziku destabilizácii aterosklerotických plátov a k zvýšeniu rizika aterosklerózou podmienených KV príhod.

Záver V súčasnosti ešte stále nemáme dostatočné dáta o miere vplyvu MNP v podobe kvantifikácie zvýšenia KV rizika, ako ani špecifické terapeutické postupy zamerané na tento rizikový faktor.

Kľúčové slová: mikroplasty, nanoplasty, expozícia, zápal, ateroskleróza, makrofág, oxidácia, trombóza, kardiovaskulárne ochorenie

Úvod

Mikroplasty (MP) a nanoplasty (NP) sú novými znečisťujúcimi látkami, ktoré vznikli v dôsledku masívnej výroby a spotreby plastov od 20. storočia. Tieto častice, najmä v oceánoch, sú stále nezregulované a môžu mať vážne ekologické a zdravotné následky, pretože sa dostávajú do ekosystémov a potravinového reťazca. Problém spočíva v tom, že neexistujú adekvátne metódy na ich odstránenie z odpadových vôd, čo vedie k ich všadeprítomnosti. Tento neustály nárast znečistenia plastmi predstavuje rastúce riziko pre ľudské zdravie [6].

Mikro- a nanoplasty (MNPs) sa ukazujú ako potenciálny rizikový faktor pre kardiovaskulárne ochorenia. Klinická štúdia na pacientoch, ktorí podstúpili karotickú endarterektómiu, odhalila, že 58,4 % z nich malo MNPs v aterosklerotických plakoch, predovšetkým polyetylén a polyvinylchlorid. Tieto častice boli identifikované pomocou elektrónovej mikroskopie, kde sa nachádzali medzi makrofágmi. Pacienti s MNPs v ateroskleroze vykazovali vyššie riziko infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody alebo úmrtia zo všetkých príčin, s hazardným pomerom (RR) 4,53. Tieto zistenia naznačujú, že MNPs môžu prispievať k rozvoju kardiovaskulárnych (KV) ochorení [14].

Charakteristika mikroplastov

Mikroplasty (MPs) sú charakterizované ako plastové častice, filmy alebo vlákna s priemerom menším ako 5 mm, ktoré sa nachádzajú v ovzduší, vo vode, v pôde a aj v organizmoch vrátane ľudí. Ich výskyt v životnom prostredí neustále narastá, pričom sa objavili štúdie naznačujúce prítomnosť MPs v ľudskej krvi, placentе aj v tráviacom trakte, čo vyvoláva obavy o ich vplyv na ľudské zdravie. Za zmienku stojí, že mikroplasty majú

vzhľadom na svoju malú veľkosť relatívne veľkú povrchovú plochu, výraznú povrchovú hydrofóbnosť a schopnosť ľahko adsorbovať kontaminanty zahrňujúce mikroorganizmy, ťažké kovy a organické polutanty čo môže prispieť k toxickému charakteru a účinku pôsobenia na ľudský organizmus [23].

Cirkulácia mikroplastov v ľudskom tele

Štúdie preukazujú, že kontaminácia atmosféry, zdrojov vody a ľudskej potravy MPs výrazne stúpa a tým sa zvyšuje aj riziko vdýchnutia alebo požitia do tela človeka. Štúdie na modelových zvieratách naznačujú, že MPs môžu spôsobovať poškodenie organizmu mechanicky (efekt abrázie vedúci k zápalu, oxidačnému stresu a cytotoxicite), chemicky (uvoľňovanie adsorbovaných chemikálií a aditív) a aj biologicky (patogénová infekcia, dysbióza, ATB rezistentné mikróby vstupujúce do tela) [1].

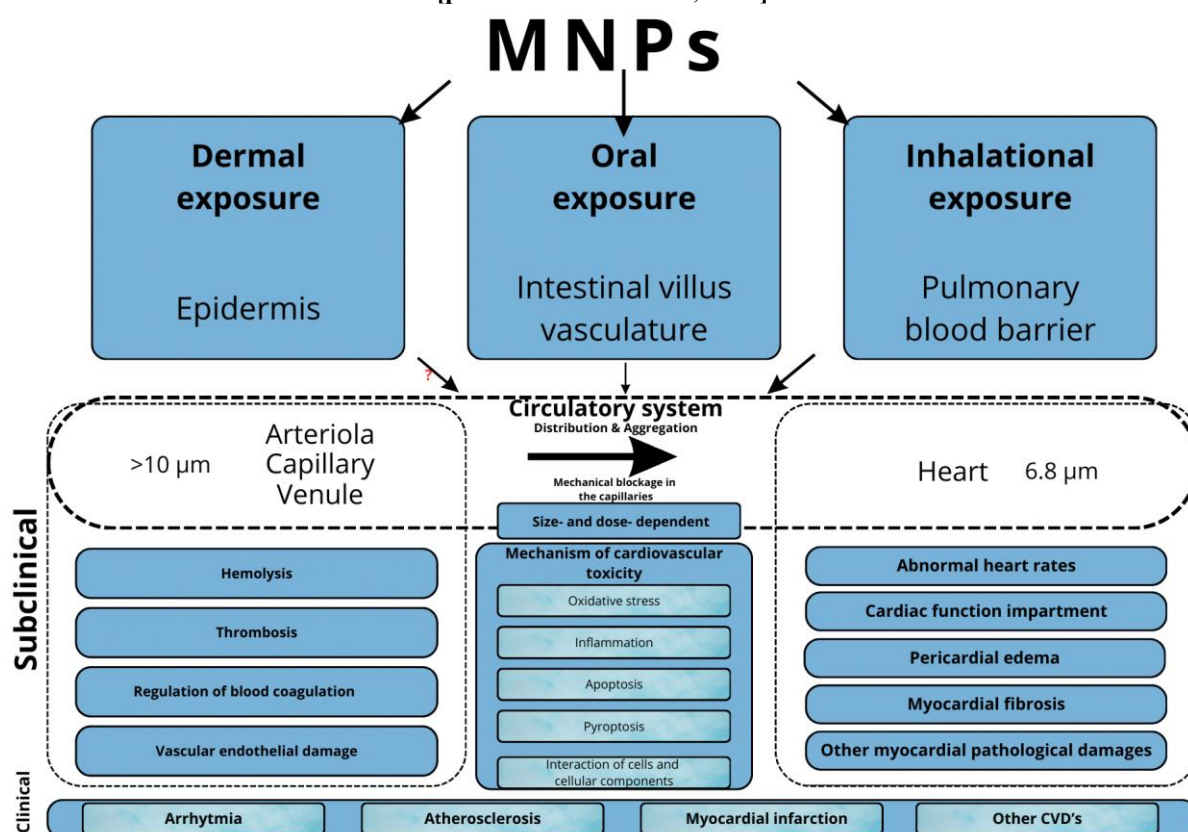
Polystyrénové nanočastice (PS-NPs) majú schopnosť viazať proteíny, čím vytvárajú proteínovú korónu nanočastíc (corona protein), ktorá určuje biologickú identitu týchto častíc. Corona protein môže byť klasifikovaný ako „mäkký“ (proteíny viazané slabšie a ľahko vymeniteľné) alebo „tvrdý“ (proteíny silne viazané na povrchu NPs). Tieto proteínové komplexy sú v biologických médiách rozpoznávané bunkami a orgánmi, čo ovplyvňuje interakcie medzi NPs a bunkami. Čo sa týka mechanizmu príjmu NPs bunkami, závisí to od ich veľkosti a typu bunky; môžu byť absorbované cez fagocytózu, pinocytózu alebo pasívny transport. NPs sú často transportované v bunkových vezikulách, kde ich príjem prebieha pomocou receptorov. Väčšie častice sa absorbujú cez fagocytózu, predovšetkým špecializovanými bunkami ako makrofágy a monocyty [10].

Nanoplasty (NPs) sa do buniek dostávajú najčastejšie endocytózou, podobne ako lipoproteíny, vírusy či komplexné proteíny. Najčastejšou formou je pinocytóza, pri ktorej vznikajú vezikuly so špecifickými receptormi. Väčšie častice sú pohlcované fagocytózou, ktorú sprostredkujú makrofágy a monocyty. U erytrocytov, ktoré nevedia vykonávať aktívnu endocytózu, je významný pasívny transport cez membránu. PS-NP (40–50 nm) vstupujú do buniek A549 endocytózou. Okrem toho bolo preukázané, že PS-NP môžu priamo prenikať cez lipidové membrány, čo môže narušiť ich funkciu [10].

Mikro- a nanoplasty (MPs, < 5mm, NPs, < 1000nm) sa v posledných rokoch dostávajú do popredia ako potenciálne rizikové faktory pre kardiovaskulárne zdravie. Zvieracie modely naznačujú, že MNPs sa do organizmu môžu dostať rôznymi cestami – cez pokožku, dýchacie cesty (pľúcnu bariéru) alebo tráviaci trakt, pričom niektoré

z nich sú dostatočne malé na to, aby prenikli do krvného obehu a akumulovali sa aj v srdci. Štúdie naznačujú, že MNPs môžu ovplyvniť kardiovaskulárny systém rôznymi mechanizmami, ako je oxidačný stres, mechanická blokáda v kapilárach, zápal či poškodenie endotelu. Tieto účinky môžu viesť k poruchám srdcového rytmu, zhoršenej funkcii srdca, perikardiálnemu edému, fibróze myokardu, ku vplyvom na cievny systém (hemolýza, trombóza, poruchy zrážania krvi alebo poškodenie endotelu). Mechanizmus účinku sa spája hlavne s oxidačným stresom, zápalom a rôznymi formami bunkovej smrti (apoptóza, pyroptóza). Klinické výskumy ukazujú, že MNPs by mohli byť jedným z faktorov prispievajúcich k rozvoju arytmií, aterosklerózy, infarktu myokardu a iných kardiovaskulárnych ochorení. Hoci presné účinky MNPs na ľudské zdravie ešte nie sú úplne objasnené, výskumy na modelových organizmoch ukazujú, že by mohli predstavovať významné riziko pre kardiovaskulárny systém [25].

Fig. 1 The exposure routes, toxicological, subclinical, and clinical effects of MNPs on cardiovascular system.
[prevzaté od Zhu et al., 2023]



Výskum na zvieracích modeloch ukazuje, že mikro- a nanoplasty (MNP) môžu vstúpiť do organizmu rôznymi spôsobmi, ako je inhalácia, perorálne podanie alebo kontakt s pokožkou. Veľkosť častíc hrá kľúčovú úlohu v ich distribúcii v organizme, pričom menšie častice sa efektívnejšie akumulujú v rôznych tkanivách, predovšetkým v cievach a orgánoch s vysokou vaskularizáciou [16].

Vplyv mikroplastov na kardiovaskulárny systém

Mikro- a nanočastice plastov môžu vyvolávať kardiotoxickú prostredníctvom oxidačného stresu, mitochondriálnej dysfunkcie a zápalu. Štúdie preukázali, že polys

tyrénové nanočastice môžu iniciovať kardiometabolické zmeny a pôsobiť diabetogénne inhibíciou P-AKT/P-FoxO1 dráhy a urýchľovať vaskulárne starnutie cez CDK5 signálnu cestu sprostredkovanú reaktívnymi formami kyslíka. V animálnych modeloch iniciovali eleváciu troponínu I a CK-MB, aktiváciu Wnt/ β -katenínovej dráhy a fibrózu myokardu. Ko-expozícia polystyrénových NPs a kadmia (Cd) viedla k up-regulácii génov spojených s pyroptózou, apoptózou a nekrozou, čo spôsobilo poškodenie myokardiálnej mikroštruktúry. MNPs tiež ovplyvňujú expresiu a funkciu nekódujúcich RNA cez m6A modifikácie, čo môže byť mechanizmus ich kardiotoxicity [24].

Výskum ukázal, že environmentálne NPs môžu počas embryonálneho vývinu ovplyvniť tvorbu atrioventrikulárnej chlopne a funkciu extracelulárnej matrix [2]. Okrem toho MNPs narúšajú mitochondriálnu integritu a vedú k apoptóze a pyroptóze kardiomyocytov. Tieto zistenia zdôrazňujú potrebu ďalšieho výskumu kardiovaskulárnych rizík MNPs a ich vplyvu na rozvoj kardiovaskulárnych ochorení [24].

Aterogenéza

MNPs, najmä PVC, predstavujú nezávislý rizikový faktor závažných KV príhod, čo bolo sledované u pacientov po infarkte myokardu. V nedávnej štúdii [22] bola na detekciu MNPs v získaných vzorkách použitá pyrolytická analýza (Py-GC/MS), ktorá umožnila presné určenie prítomnosti plastových častíc (PS, PA, PVC, PP, PMMA, PET, PE). Testovanie bolo vykonané na pacientoch s akútnym infarktom myokardu, ktorí podstúpili koronárnu angiografiu a mali TIMI 4–5. Vzorky koronárnej krvi a trombov boli získané počas angiografického výkonu. Zistilo sa, že vyššia koncentrácia PVC v koronárnych artériách zvyšuje riziko ťažkých KV príhod.

MNPs môžu spôsobovať kardiotoxicitu a vaskulárnu toxicitu, čo vedie k endotelovej dysfunkcii a tiež k protrombotickému stavu. Zvýšené koncentrácie PVC sú spojené s elevovanými prozápalovými faktormi a infiltráciou imunitných buniek (monocytová a makrofágová infiltrácia) v koronárnych tromboch, čo naznačuje, že PVC prispieva k progresii aterosklerózy. Tieto zistenia zdôrazňujú potrebu regulácie PVC a zníženia expozície MNPs na zlepšenie kardiovaskulárneho zdravia [22].

Polystyrénové MPs spúšťajú kardiotoxicitu cez ROS-NF- κ B-NLRP3-GSDMD a AMPK-PGC-1 α dráhy, čo vedie k oxidačnému stresu, apoptóze buniek myokardu a narušeniu mitochondriálneho a energetického metabolizmu. In vitro bolo preukázané, že MNPs aktivujú inflamačný NLRP3 v makrofágoch a zvyšujú sekréciu prozápalových cytokínov v monocytových a dendritových bunkách.

Polystyrénové NPs prispievajú k aterogenéze cez mitochondriálny oxidačný stres, diferenciáciu penových buniek a dysreguláciu lipidového metabolizmu. Expozícia MPs narúša lipidový metabolizmus, zvyšuje oxidačný stres a zápal v srdcovo-cievnom systéme v animálnych modeloch. Oxidovaný LDL (~20–30 nm) podporuje tvorbu penových buniek a ovplyvňuje funkciu endotelu. Koexpozícia 100 nm polystyrénových NPs s Ox-LDL indukuje lipidovú akumuláciu, oxidačný stres a zápal v makrofágoch. Podobne 50 nm NPs a LCAC zvyšujú akumuláciu lipidov v penových bunkách cez upreguláciu MARCO receptorov.

BPA a jeho analógy (BPS, BPF) zvyšujú genomovú nestabilitu v ľudských periférnych krvinkách cez nárast mikrojadier a expresiou HERV génov. MNPs tak vyvolávajú endoteliálnu dysfunkciu, aktivujú zápalové bunky a prispievajú k ateroskleróze [24].

Wang et al. (2024) preukázali, že vystavenie polystyrénovým nanoplastikám u myši vedie k poškodeniu cievnych endotelov, aktivácii signálnej dráhy Janus kinázy 1 (JAK1)/Signal Transducer and Activator of Transcription

3 (STAT3)/tkanivového faktora (TF), a vzniku prothrombotickej dysfunkcie. Vystavenie polystyrénovým MNP myšiam a makrofágom RAW264.7 spôsobilo akumuláciu lipidov, zmenený redoxný stav a zápal, čo je spojené s tvorbou aterosklerotických plakov. Na základe týchto zistení je jasné, že MNP môžu ovplyvniť viacero dráh súvisiacich s kardiálnou fibrózou a dysfunkciou, poškodením endotelu a koagulačnou poruchou, čo vedie k zvýšenej tvorbe aterómov a negatívnym kardiovaskulárnym udalostiam [4].

Zápal

NPs rýchlo prenikajú cez bunkové membrány a akumulujú sa v tkanivách a orgánoch, čo predstavuje hrozbu pre ľudské zdravie. Srdce, ako hlavný zdroj energie tela, môže byť ovplyvnené dlhodobou expozíciou NPs, čo zatiaľ nebolo dostatočne preskúmané. Účinky NPs na srdcové tkanivo a bunky v in vitro a in vivo modeloch boli skúmané v štúdii. Výsledky ukázali, že NPs spôsobujú významné starnutie srdca, ktoré sa prejavuje biochemickými zmenami. V in vitro experimentoch sa NPs internalizovali do kardiomyocytov v závislosti od času a dávky. NPs vyvolávajú senescenciu kardiomyocytov prostredníctvom markerov senescencie a mechanizmu, ktorý zahŕňa destabilizáciu mitochondrií indukovanú oxidačným stresom. To vedie k úniku mtDNA do cytoplazmy, aktivácii signálnej dráhy cGAS-STING a následnej zápalovej reakcii, čo vyústilo do senescencie kardiomyocytov [21].

Migrácia styrenových monomérov v potravinách a obaloch je problém, polystyrénové produkty sa bežne používajú na balenie potravín a považujú sa za neškodné. Štúdia Hwang, et al., 2020 potvrdila, že polystyrénové častice (PS) v koncentráciách do 500 μ g/mL nie sú cytotoxické pre ľudské bunky. Väčšie častice (10–100 μ m) neovplyvnili červené krvinky (RBC), ale menšie častice (460 nm a 1 μ m) spôsobovali hemolýzu, pravdepodobne vďaka väčšiemu povrchu a interakciám ako sú van der Waalsove sily. PS častice boli lokalizované v cytoplazme rôznych imunitných buniek (neutrofily, makrofágy), ale nie v lymfocytoch. Sekrécia IL-2 sa nezvýšila, ale po expozícii MNPs došlo k zvýšeniu TNF alfa a IL-6, čo naznačuje zápalovú odpoveď. PS častice nezvýšili hladinu histamínu, čo znamená, že nevyvolávajú alergické reakcie. Záverom, malé PS častice nie sú vo všeobecnosti toxické, ale môžu spôsobiť miestny zápal a hemolýzu pri priamom kontakte s RBC [8].

Polystyrénové mikroplasty môžu vyvolať zápal endotelu (aktiváciou signálnych dráh NF- κ B a MAPK) a podporiť adhéziu leukocytov, čo je kľúčový krok k zápalovej reakcii a k rozvoji aterosklerózy. PS častice stimulovali expresiu cytokínov (Saa1, Saa2, Saa3) a adhézných molekúl v endotelových bunkách aj monocytových líniiach, pričom v in vivo experimentoch viedli k zvýšenej vaskulárnej zápalovej odpovedi v aorte, čo môže zohrávať úlohu pri vzniku zápalu, aterosklerózy a kardiovaskulárneho ochorenia [19].

Interakcia s lipidmi

S-NPs (sulfát-NPs) spôsobujú hromadenie lipidov v makrofágoch u ľudí aj zvierat, pričom tento proces je sprevádzaný oxidačným stresom v mitochondriách. Na-

hromadené lipidy sa ukladajú v lyzozómoch, čo zhoršuje ich „čistiacu funkciu“. Výsledkom je tvorba penových buniek, čo je typický mechanizmus vedúci k ateroskleróze. Tieto zistenia naznačujú, že dlhodobá expozícia S-NPs môže predstavovať riziko pre kardiovaskulárne zdravie [5].

Oxidačný stres

Mikro- a nanoplasty spôsobujú tvorbu reaktívnych foriem kyslíka (ROS), čo vedie k oxidačnému stresu a zápalu, pričom tento mechanizmus sa pozoruje naprieč rôznymi organizmami. ROS môžu byť generované ako dôsledok degradácie plastov v prostredí alebo po ich vstupe do buniek, kde aktivujú imunitnú odpoveď a vznikajú aj ako produkt NADPH-oxidázy a ďalších po sebe aktivovaných reakcií s tvorbou superoxidu, hydrogenperoxidu a následnej aktivácii oxidačnej kaskády. Antioxidačné mechanizmy, ako SOD a kataláza, sa snažia eliminovať tento stres, avšak pri dlhodobej expozícii môže dôjsť k poškodeniu DNA, lipidovej peroxidácii a zápalovým procesom. Tieto účinky naznačujú, že MP/NPs môžu mať významné toxické dôsledky nielen na ekosystémy, ale aj na verejné zdravie [7].

Mikroplasty spôsobujú oxidačný stres a zvyšujú hladiny ROS, čo vedie k bunkovej senescencii. Použitie ROS inhibitorov (NAC, Mito-TEMPO) zmierňuje senescenciu, čo potvrdzuje, že ROS sú kľúčovým faktorom v tomto procese. Mikroplasty spôsobujú akumuláciu ROS prostredníctvom kalciového preťaženia v mitochondriách, čo sa potvrdilo použitím kalciových chelátorov (BAPTA). Preťaženie kalcium z endoplazmatického retikula a vstup kalcia do mitochondrií cez VDAC kanál ďalej podporujú tento oxidačný stres a senescenciu buniek. Na základe týchto výsledkov sa zistilo, že mikroplasty spôsobujú starnutie ciev v *in vivo* a *in vitro* modeloch. Mechanizmus, ktorý sa identifikoval, zahŕňa signálnu dráhu Ca^{2+} /ROS/CDK5/laminA. Tento výskum (Wang, et al., 2023) položil základ pre ďalšie skúmanie škodlivých účinkov mikroplastov na zdravie krvných ciev [20].

Zrážanlivosť krvi pod vplyvom mikroplastov

Vplyv polystyrénových (PS) nanoplastov na reguláciu trombínu v ľudskej plazme bol skúmaný v štúdií Oslakovic et al. (2012) [15]. Aminované NPs znížili tvorbu trombínu, pričom menšie častice mali silnejší efekt. Tento účinok je pravdepodobne spôsobený viazaním na koagulačné faktory VII a IX, ktoré sú nevyhnutné pre vnútornú dráhu zrážania. Keď bola koncentrácia povrchu normalizovaná, účinok na tvorbu trombínu sa stratil. Karboxylované (KNP's) a sulfonované NPs zvýšili konverziu protrombínu na trombín cez vnútornú dráhu (KNP's pôsobili ako povrch, ktorý aktivoval vnútornú dráhu zrážania krvi), zatiaľ čo menšie častice nemali účinok. Nezmiešané nanoplastiky nemali žiadny vplyv na agregáciu krvných doštičiek. Aminované PS NPs majú silnejší efekt na agregáciu doštičiek ako karboxylované, pričom aminované PS zvyšujú koagulabilitu, zatiaľ čo karboxylované znižujú

tvorbu trombu. Výsledky sa líšia v závislosti od veľkosti častíc, náboja a podmienok vystavenia, čo zťažuje porovnanie medzi štúdiami. Je potrebné ďalšie skúmanie vplyvu veľkosti častíc a povrchových modifikácií na zrážanie mediované trombínom a doštičkami [15].

Polystyrénové nanočastice (PLNPs) rôznej veľkosti (50, 100 nm) a povrchovou úpravou (nemodifikované, aminové, karboxylové) indukovali GPIIb/IIIa-sprostredkovanú agregáciu trombocytov. Mechanizmus zahŕňal interakciu s membránou, vnútrobunkovú internalizáciu a aktiváciu signálnych dráh vedúcich k sekrécii granúl a uvoľneniu sekundárnych agonistov. 50 nm aminové PLNPs vytvárali mosty medzi neaktivovanými trombocytmi, čím zosilňovali agregáciu. Výsledky naznačujú, že PLNPs môžu podporovať trombotické procesy v závislosti od veľkosti a povrchovej úpravy [17].

Nezmiešané nanoplastiky nemali vplyv na agregáciu trombocytov ani tvorbu trombu, čo naznačuje, že náboj je kľúčový pre koagulopatie spôsobené plastovými časticami. Po vystavení aminovaným a karboxylovaným PS nanoplastom došlo k zvýšenej aktivácii a agregácii trombocytov. Aminované PS mali silnejší vplyv na agregáciu trombocytov než karboxylované, ale aminované PS mali negatívny efekt na konverziu trombínu, zatiaľ čo karboxylované PS ju zvyšovali. Oba typy častíc indukujú zrážanie, ale odlišnými mechanizmami. Štúdie v *in-vivo* modeloch ukázali, že karboxylované PS inhibujú tvorbu trombu, zatiaľ čo aminované PS zvyšujú koagulabilitu. Variabilita v parametroch ako veľkosť častíc, náboj a podmienky expozície spôsobuje široké spektrum vplyvu, vrátane tých, ktoré nezistili žiadny významný účinok na koagulabilitu [11].

Kardiálne poškodenie a vplyvy

Štúdie na animálnych modeloch ukázali, že krátkodobá perorálna expozícia polystyrénovým MNP vedie k ich akumulácii v krvi a srdci, kde spôsobujú kardiálne poškodenia ako fibrózu, zápal, poškodenie svalových vlákien a zvýšenie hladín srdcových enzýmov. Tieto zmeny sú spojené s aktiváciou dráh Wnt/ β -katenín a NLRP3/caspáza-1.

Dlhodobé vystavenie MNP tiež vedie k aterosklerotickým zmenám a vaskulárnym poškodeniam, pričom polystyrénové MNP zvyšujú cievnu rigiditu a tvorbu aterosklerotických plátov. Tieto častice podporujú aktiváciu M1-makrofágov, narušajú lipidový metabolizmus a vedú k hromadeniu penových buniek v cievach. Okrem toho, chronická expozícia aj nízkym dávkam MNP môže ovplyvniť cievny hladký sval a prispieť k zhrubnutiu cievnych stien.

Aj keď tieto štúdie poskytujú dôležité informácie, je potrebné zvážiť, že boli vykonané na akútnych expozíciách a pri vysokých dávkach MNP. Z tohto dôvodu je stále potrebný ďalší výskum, ktorý by objasnil, aká dávka a dĺžka expozície je potrebná na to, aby MNP spôsobili závažné kardiovaskulárne poškodenie [16].

Tab.1 Summary of the studies assessing the effect of micro-nanoplastics in animal models of cardiovascular diseases
[prevzaté od Prattichizzo et al., 2024]

Study	Animal model	Micro-nanoplastic type (and size)	Dose	Treatment	Condition studied	Effects observed
Silva et al. (2005)	Fischer 344 rats	PS (60 nm)	Amine-PS-NPs at 0.02, 0.5, and 50 mg/kg, carboxylate-PS-NPs at 0.1 and 50 mg/kg	Intravascular or intra-tracheal administration	Thrombosis	Amine-coated PS MNPs promoted thrombosis
Bihari et al. (2010)	C57BL/6NCrl mice	PS (60 nm)	0.5 mg/kg body weight	Intravenous injection, 10 min prior to the ferric chloride-induced thrombosis	Platelet activation	Amine-coated PS MNPs shortened the occlusion time of mesenteric arteries, enhanced P-selectin expression, and promoted the formation of platelet-granulocyte complexes. Carboxylate-coated PS MNPs lengthen the occlusion time of mesenteric arteries
Smyth et al. (2015)	C57BL/6 mice	PS (50 nm)	1.2 µg	Injection, followed by 50 µg/kg of collagen	Platelet aggregation	Amine-coated MNPs enhanced platelet aggregation when collagen is administered after treatment
Li et al. (2020)	Wistar rats, male	PS (0.5 µm)	0.5, 5, and 50 mg/L	Oral for 90 days	Cardiomyocyte apoptosis	Capillary hyperaemia, thinner or breakage myocardia, mitochondrial cristae disappear, and upregulation of CK-MB and cTnI
Roshanzadeh et al. (2021)	Neonatal rat ventricular cardiomyocytes	PS (50 nm)	25 µg/mL	Exposition to electrical pulses, for 60 min	Cardiac contraction	Impairment of contractile function of neonatal rat ventricular myocytes treated with amine-coated PS-MNPs
Wei et al. (2021)	Wistar rats, male	PS (0.5 mm)	0.5, 5, and 50 mg/L	Oral for 90 days	NLRP3/Caspase-1 signaling pathway and oxidative stress	Capillary congestion, myocardial fibre rupture, and upregulation of CK-MB and cTnI
Vlácil et al. (2021)	C57BL/6N mice	PS (1 µm)	2.5 mg	Intravenous injection for 3 h	Endothelial inflammation	Carboxylate-PS-MNPs enhanced IL1β and Icam-1 expression in aortic tissue
Zhao et al. (2022)	C57BL/6 mice, male	PS (0.5 and 5 µm)	0.1 µg/mL and 1 µg/mL	Oral for 12 weeks	Adipogenesis-related and inflammation-related pathways	MNPs promoted the onset of cardiometabolic diseases
Yan et al. (2023)	Sprague-Dawley (SD) rats, male, 7–8 weeks old	PS (5 µm)	0.5 mg/L	Exposure for 120 days	Inflammatory pathway	Exposure to PS-MNPs caused mild vascular calcification in healthy rats and worsened vascular calcification in rats treated with vitamin D3 and nicotine
Zhang et al. (2023)	C57BL/6J mice, male, 6–8 weeks	PS (40 nm)	0 µg/day, 16 µg/day, 40 µg/day and 100 µg/day	Inhalation for three exposure durations (1 week,	Mitochondria damage, cardiotoxicity	MNPs caused cardiac structural and functional damage in a dose-and time-

				4 weeks, 12 weeks)		dependent manner
Zhou et al. (2023)	Specific pathogen-free (SPF) male Balb/c mice	PS (1 µm)	0.025, 0.25 and 2.5 µg/mL	Instilled intra-tracheally twice a week for 4 weeks	Oxidative stress, inflammatory response, apoptosis, and collagen accumulation.	MNPs induced cardiac hypertrophy both <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> experiments
Zhang et al. (2023)	Male, 6 week-old C57BL/6 mice	PS (10 µm)	1000 g/L	Drinking water for 180 days	Endocytosis, cellular senescence, and cell cycle signaling pathways	MNPs caused an alteration of lncRNAs and circRNAs and promoted cardiotoxicity
Wang et al. (2023)	ApoE ^{-/-} mice	PS (50 nm)	2.5–250 mg/kg	Oral gavage with a high-fat diet for 19 weeks	Phagocytosis of M1-macrophage in the aorta and lipid metabolism	MNPs in the blood and aorta of mice worsened artery stiffness and lead to the formation of atherosclerotic plaques
Zhang et al. (2024)	C57BL/6 mice (6 week-old males)	PS (100 nm)	10–100 µg/mL	Exposure for 30 or 180 days	tiRNA-Glu-CTC/Cacna1f axis.	MNPs exposure induced vascular injury. 50 µg/mL of PS MNPs induces vascular smooth muscle cell (VSMC) phenotypic switching, whereas 100 µg/mL triggers VSMC apoptosis
Zhang et al. (2024)	8 week-old male C57BL/6 mice	Red fluorescent PS (100 nm)	100 µg/mL	Drinking water for 30 or 180 days	MAPK signaling	Vascular toxicity with changes in lipid processing and thickening of the artery wall

Expozícia PS-NPs výrazne zvýšila uvoľňovanie laktátdehydrogenázy z HUVECs (ľudský umbilicus), pričom internalizované PS-NPs spôsobovali nielen poškodenie bunkovej membrány, ale aj indukciu autophágie a tvorbu autophagosómov. Test s mCherry-GFP-LC3 lentivírusom ukázal, že autophágový tok bol narušený v odpovedi na PS-NPs. Základná autophágia je nevyhnutná na udržanie normálnej bunkovej homeostázy a prežitia. Dysregulácia autophágie však môže viesť k poškodeniu buniek a bunke smrti počas stresových podmienok, čo zhoršuje výskyt a rozvoj patologických procesov, ako je rakovina, dysfunkcia endotelu a kardiovaskulárne ochorenia. Malé NPs môžu interagovať s fibroblastmi a bunkami RAW264.7, čím vyvolávajú odlišné autophágové odpovede. Na základe toho sa domnievajú, že internalizované NPs môžu narušiť celý proces autophágie v endoteliálnych bunkách žíl, čo následne poškodí normálnu funkciu cievneho endotelu a môže prispieť k rozvoju kardiovaskulárnych ochorení [13].

Narušenie autofágie spôsobené MNPs môže spôsobiť hromadenie poškodených organel a proteínov v kardiomyocytoch, čo oslabuje ich funkciu a môže podporiť vznik alebo zhoršenie kardiovaskulárnych ochorení [9].

Expozícia MP a NPs má rôzne účinky na faktory ovplyvňujúce srdcovú funkciu, najmä chronotropné a inotropné funkcie. Výsledky metaanalýzy viacerých štúdií sú rozporuplné: niektoré ukazujú zvýšenie srdcovej frekvencie, iné naopak zníženie, a niektoré nepreukázali žiadne významné zmeny. Tieto rozdiely môžu byť spôsobené variáciami v type plastu, dobe expozície a koncentrácii

dávky MPs alebo NPs. Nejasný záver ohľadom účinkov na chronotropnú funkciu naznačuje potrebu ďalších štúdií, ktoré porovnajú rôzne typy plastov, časy expozície a koncentrácie dávok [18].

Účinky MPs a NPs na inotropnú funkciu srdca ukázali podobné výsledky medzi štúdiami, kde expozícia vedie k narušeniu inotropnej funkcie. Tento typ poruchy, obzvlášť v inotropných faktoroch, môže znížiť aeróbny výkon [18]. Tento fenomén bol potvrdený štúdiou, ktorá ukázala znížený výkon plávania u zebričiek vystavených PS MP v porovnaní s kontrolou [3, 12].

Záver

Mikroplasty a nanoplasty sa stali všadeprítomnými kontaminantmi v životnom prostredí, s narastajúcimi dôkazmi o ich prieniku do ľudského organizmu prostredníctvom potravy, vody a inhalácie. Predbežné štúdie naznačujú ich potenciálne škodlivé účinky, vrátane oxidačného stresu, zápalových procesov, hormonálnych dysregulácií a možného ovplyvnenia črevného a pľúcneho mikrobiómu. Ich extrémne malá veľkosť a schopnosť prenikať do tkanív vyvolávajú obavy z dlhodobých následkov na kardiovaskulárny, neurologický a imunitný systém.

Hoci zatiaľ neexistujú definitívne klinické dôkazy o priamom vplyve mikroplastov na vznik chronických ochorení, prípadne o ich miere vplyvu, preventívne opatrenia sú nevyhnutné. Minimalizácia expozície prostredníctvom regulácie plastového odpadu, vývoja bezpečnejších alternatívnych materiálov a dôsledného monitorovania kontaminácie potravinových zdrojov, môže prispieť k ochrane

verejného zdravia. Budúci výskum by sa mal zamerať na mechanizmy ich pôsobenia na bunkovej úrovni, bioakumuláciu v tkanivách a možné dlhodobé riziká pre ľudský organizmus ako aj na terapeutické možnosti ovplyvnenia hore zmienených potenciálnych vplyvov na zdravie.

Literatúra

- Blackburn, K., Green, D.: The potential effects of microplastics on human health: What is known and what is unknown. *Ambio* 51, 2022, (3):518-30.
- Bojic, S., Falco, M.M., Stojkovic, P. et al.: Platform to study intracellular polystyrene nanoplastic pollution and clinical outcomes. *Stem Cells* 38, 2020, (10):1321-325.
- Dimitriadi, A., Papaefthimiou, C., Genizegkini, E. et al.: Adverse effects polystyrene microplastics exert on zebrafish heart – Molecular to individual level. *J Hazard Mater.* 416, 2021:125969.
- Donisi, I., Colloca, A., Anastasio, C. et al.: Micro(nano)plastics: An emerging burden for human health. *Int. J. Biol. Sci.* 20, 2024, (14):5779-792.
- Florance, I., Chandrasekaran, N., Gopinath, P.M. et al.: Exposure to polystyrene nanoplastics impairs lipid metabolism in human and murine macrophages in vitro. *Ecotoxicol Environ Saf.* 238, 2022:113612.
- Garcia-Muñoz, P., Robert, D., Ruppert, A. M. et al.: Microplastics (MPs) and nanoplastics (NPs): Introduction *Curr Dev Biotechnol Bioeng.* 2023, (13):1-32.
- Hu, M., Palić, D.: Micro- and nano-plastics activation of oxidative and inflammatory adverse outcome pathways. *Redox Biol.* 37, 2020:101620.
- Hwang, J., Choi, D., Han, S. et al.: Potential toxicity of polystyrene microplastic particles. *Sci Rep.* 10, 2020:7391. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64464-9>
- Chowdhury, S.R., Dey, A., Mondal, S. et al.: Environmental microplastics and nanoplastics: Effects on cardiovascular system. *Toxicol Anal Clin.* 36, 2024, (2):145-57.
- Kik, K., Bukowska, B., Sicińska, P.: Polystyrene nanoparticles: Sources, occurrence in the environment, distribution in tissues, accumulation and toxicity to various organisms. *Environ Pollut.* 262, 2020:114297.
- Lett, Z., Hall, A., Skidmore, S. et al.: Environmental microplastic and nanoplastic: Exposure routes and effects on coagulation and the cardiovascular system. *Environ Pollut.* 291, 2021:118190.
- Liu, W., Zeng, M., Zhan, C. et al.: Polystyrene nanoplastics exert cardiotoxicity through the Notch and Wnt pathways in zebrafish (*Danio rerio*). *Sci Total Environ.* 934, 2024:173253.
- Lu, Y.-Y., Li, H., Ren, H. et al.: Size-dependent effects of polystyrene nanoplastics on autophagy response in human umbilical vein endothelial cells. *J Hazard Mater.* 421, 2022:126770.
- Marfella, R., Prattichizzo, F., Sardù, C. et al.: Microplastics and nanoplastics in atheromas and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 390, 2024, (10):900-10.
- Oslakovic, C., Cedervall, T., Linse, S. et al.: Polystyrene nanoparticles affecting blood coagulation. *Nanomedicine* 8, 2012, (6):981-86.
- Prattichizzo, F., Ceriello, A., Pellegrini, V. et al.: Micro-nanoplastics and cardiovascular diseases: Evidence and perspectives. *Eur HeartJ.* 45, 2024, (38):4099-110.
- Smyth, E., Solomon, A., Vydyanath, A. et al.: Induction and enhancement of platelet aggregation in vitro and in vivo by model polystyrene nanoparticles. *Nanotoxicology* 9, 2015, (3):356-64.
- Sulistomo, H.W., Aditya, M.R., Muhammad, A.R. et al.: Impacts of micro- and nanoplastic exposure on the cardiovascular system: A systematic review focused on in vivo studies. *All Life* 17, 2024, (1). <https://doi.org/10.1080/26895293.2024.2409835>.
- Vlácil, A.K., Bänfer, S., Jacob, R. et al.: Polystyrene microplastic particles induce endothelial activation. *PLOS ONE* 16, 2021, (11):e0260181.
- Wang, K., Du, Y., Li, P. et al.: Microplastics accelerates the premature aging of blood vessels through ROS-mediated CDK5 signaling pathway. *Res. Square*, 2023, August. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3222853/v1>.
- Wang, K., Du, Y., Li, P. et al.: Nanoplastics causes heart aging/myocardial cell senescence through the Ca²⁺/mtDNA/cGAS-STING signaling cascade. *J Nanobiotechnol.* 22, 2024, (1):96.
- Zhang, Y., Gao, Q., Gao, Q. et al.: Microplastics and nanoplastics increase major adverse cardiac events in patients with myocardial infarction. *J Hazard Mater.* 489, 2025:137624.
- Zhao, B., Rehati, P., Yang, Z. et al.: The potential toxicity of microplastics on human health. *Sci Total Environ.* 912, 2024:168946.
- Zheng, H., Vidili, G., Casu, G. et al.: Microplastics and nanoplastics in cardiovascular disease – a narrative review with worrying links. *Front Toxicol.* 6, 2024:1479292.
- Zhu, X., Wang, C., Duan, X. et al.: Micro- and nanoplastics: A new cardiovascular risk factor? *Environ. Int.* 171, 2023:107662.

MICRO-/NANO-PLASTICS AND THEIR ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Buček P., Jarolímková A., Tóth Š.

Introduction Micro- and nanoplastics (MNP) are increasingly present in the environment, leading to their accumulation in various biological systems, including the human body. These plastic particles can enter the human body through various routes, primarily via inhalation, ingestion, or dermal contact.

Discussion Their toxicity is manifested through several biological processes, including negative effects on the cardiovascular (CV) system. Studies have shown that MNP can damage endothelial cells, induce apoptosis, inflammation, and oxidative stress, which subsequently trigger pro-atherogenic processes, myocardial fibrosis, inflammation of the pericardial region, and even arrhythmias. In addition to direct cytotoxicity, MNP exposure initiates functional changes such as endothelial cell dysfunction, disrupting normal vasomotor responses and blood flow. These processes contribute to the accelerated onset and progression of atherosclerosis, as well as to the deterioration of cardiovascular parameters, such as heart contractility, which is directly associated with diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). MNP also affect mechanisms related to heart function, including disruption of oxidative balance and activation of inflammatory pathways, leading to the risk of destabilizing atherosclerotic plaques and increasing the risk of cardiovascular events associated with atherosclerosis.

Conclusion Currently, we still lack sufficient data regarding the extent of MNP's impact in terms of quantifying the increased cardiovascular risk, as well as specific therapeutic approaches targeting this risk factor.

Key words: microplastics, nanoplastics, exposure, inflammation, atherosclerosis, macrophages, oxidation, thrombosis, cardiovascular disease

Žiadny z autorov nemá potencionálny konflikt záujmov.

Korešpondujúci autor:

doc. MUDr. Štefan Tóth, MBA, PhD., FESC

Kardiologická ambulancia Kardiocomp s.r.o.

Letná 45, 040 11 Košice

stefan.toth@upjs.sk