

CIELENÉ TERAPEUTICKÉ INTERVENCIE SPROSTREDKOVANÉ ČREVNOU MIKROBIOTOU PRI KARDIOVASKULÁRNYCH OCHORENIACH

Hijová E

Centrum klinického a predklinického výskumu MEDIPARK, LF UPJŠ Košice

Úvod Črevná mikrobiota je vhodným terapeutickým cieľom pre mnohé ochorenia vrátane kardiovaskulárnych ochorení pre udržiavanie metabolických a imunitných funkcií organizmu.

Kontext V prehľadnom článku sa zameriavam na význam cielene aplikovanej črevnej mikrobioty pri kardiovaskulárnych ochoreniach a ich rizikových faktorov, jej vplyve na produkciu črevných metabolitov a imunitný systém. Terapie na zmierňovanie ochorení sú zamerané na využitie suplementácie biotík v stravovacích návykoch, ako aj iných vhodných klinických alternatív.

Záver Interakcie medzi črevným mikrobiómom a kardiovaskulárnym systémom umožňujú uplatniť inovatívne terapeutické prístupy a všeobecné odporúčania s cieľom kombinovať kardioprotektívnu úlohu črevného mikrobiómu a diétnej intervencie na zníženie kardiovaskulárneho rizika.

Kľúčové slová: črevná mikrobiota, kardiovaskulárne ochorenia, probiotiká, prebiotiká, manipulácia

Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) spôsobujú 17 miliónov úmrtí ročne, čo predstavuje približne 31 % všetkých úmrtí na celom svete, pričom Svetová zdravotnícka organizácia očakáva, že toto číslo do roku 2030 vzrastie na viac ako 23 miliónov [2]. KVO, skupina ochorení srdca a ciev, sú hlavnou príčinou úmrtí a invalidity v európskom regióne a spôsobujú 2,2 milióna úmrtí u žien a 1,9 milióna úmrtí u mužov [41]. Európska kardiologická spoločnosť (ESC) uvádza, že ischemická choroba srdca je zodpovedná za úmrtie u 38 % mužov a 47 % žien. Cievná mozgová príhoda je druhou najčastejšou príčinou úmrtí na KVO, pričom predstavuje 26 % všetkých úmrtí na KVO u žien a 21 % u mužov. V Slovenskej republike spôsobujú až 45,3 % z celkového počtu úmrtí. U mužov 40,7 % a 50,3 % u žien predstavujú kardiovaskulárne ochorenia [31].

Kardiovaskulárne ochorenia patria medzi ochorenia ktorých patogenézu ovplyvňuje mnoho faktorov. Črevná mikrobiota a jej metabolity zohrávajú úlohu pri udržiavaní homeostázy organizmu alebo sa podieľajú na náchylnosti na niektoré ochorenia prostredníctvom ovplyvňovania metabolických a imunitných funkcií hostiteľa. Zloženie črevnej mikrobioty je ovplyvnené genetickým pozadím a faktormi prostredia (strava, životný štýl, podnebie) hostiteľa, čo má významný vplyv na imunitný a metabolický systém hostiteľa, čo zdôrazňuje jej úzke prepojenie s ľudským zdravím a patogenézou rôznych ochorení [7]. Črevná mikrobiota preto predstavuje atraktívny cieľ pre možnú manipuláciu prostredníctvom výživy a suplementácie prírodnými látkami a stala sa kľúčovým hráčom v manažmente zdravia a potenciálnym terapeutickým cieľom pre mnohé ochorenia vrátane kardiovaskulárnych ochorení.

Nepriaznivé zmeny v štruktúre a funkcii črevnej mikrobiálnej komunity, označované ako črevná dysbióza, sú spojené s niekoľkými chorobnými stavmi vrátane akútnych alebo chronických dysfunkcií kardiovaskulárneho

systému hostiteľa [49]. Nerovnováha črevných baktérií spôsobená rôznymi rizikovými faktormi (najčastejšie diétnymi faktormi vedúcimi k obezite), môže tiež zvýšiť rizikové faktory vzniku KVO prostredníctvom mechanizmov, ktoré ovplyvňujú produkciu ich metabolitov, ako sú masné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFA), trimetylamín N-oxid (TMAO), žľožové kyseliny, koprostanol a fenylacetylglutamín (PAGln). Základný a klinický výskum v rámci kontroly kardiovaskulárnych ochorení z hľadiska zmien črevnej mikrobioty sa musí zamerať na vývoj inovatívnych a nákladovo efektívnych metód prevencie a liečby kardiovaskulárnych ochorení. Terapie zamerané na moduláciu mikrobiómu vrátane suplementácie biotík (pro-, pre-, synbiotiká), fekálnej mikrobiálnej transplantácie (FMT) a diétnych intervencií, preukazujú účinnosť pri zmierňovaní kardiovaskulárnych ochorení.

Cieľ

Cieľom je poskytnúť prehľad súčasného stavu výskumu a poznatkov vzťahu medzi kardiovaskulárnymi ochoreniami a črevnými baktériami s ohľadom na rôzne rizikové faktory a prehodnotiť možné budúce smerovanie a intervencie v tejto oblasti výskumu s cieľom znížiť riziko vzniku a rozvoja kardiovaskulárnych ochorení.

Os črevo-srdce

Kardiovaskulárne ochorenia vrátane ischemickej choroby srdca, aterosklerózy, hypertenzie a srdcového zlyhania sú dôležitými príčinami úmrtí, ktoré predstavujú veľkú ekonomickú a zdravotnú záťaž pre každú krajinu. KVO ako tzv. „neprenosné choroby“ majú spoločné modifikovateľné rizikové faktory (výživa, fyzická aktivita, životný štýl) a ich účinná a dostupná prevencia a manažment kombinácie rizikových faktorov musí byť integrovaný do populačných prístupov, ktoré súčasne zabránia invalidite a úmrtiu a zlepšia kvalitu života. Lepším pochopením interakcie medzi črevným mikrobiómom a kardiovaskulárnym systémom môžeme prísť s terapeutickými prístupmi a

všeobecnými odporúčaniami, ktoré by pomohli uplatniť kardioprotektívnu úlohu črevného mikrobiómu. Črevná mikrobiota je samostatný orgán ktorej zloženie a funkcie sú dynamické, má aktívnu úlohu v rôznych metabolických, imunologických a endokrinných reakciách [3]. Črevnú mikrobiotu predstavujú bakteriálne kmene: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* a *Verrucomicrobia*, pričom prevládajúce sú *Firmicutes* a *Bacteroidetes* [15].

Črevný mikrobióm je spojený

- A. Priamo s kardiovaskulárnymi ochoreniami prostredníctvom produkcie metabolitov
- B. Nepriamo prostredníctvom imunitného systému – imunomoduláciou.

Črevná dysbióza, označuje narušenie črevného mikrobiómu a prejavuje sa zmenami v zložení a funkciách mikrobiómu, stratou mikrobiálnej diverzity a nerovnováhou medzi prospešnou a škodlivou mikrobiotou [17]. Toto zmenené mikrobiálne zloženie má široké dôsledky pre systémové zdravie, pretože môže podporovať metabolické a zápalové procesy prostredníctvom rôznych mechanizmov, ako je produkcia lipopolysacharidov (LPS) [13], aktivácia nukleotidovej oligomerizačnej väzbovej domény-1 (NOD1), nukleotidovej oligomerizačnej väzbovej domény-2 (NOD2), inflamazómom NLRP3 (NOD-like receptor protein 3) [19], a zvýšenou koncentráciou prozápalových cytokínov v sére, ktoré prispievajú k vzniku a progresii ochorení, najmä kardiovaskulárných ochorení [8].

Mechanizmy spájajúce črevnú mikrobiotu s kardiovaskulárnymi ochoreniami

A. Priamy účinok mikrobiálnych metabolitov

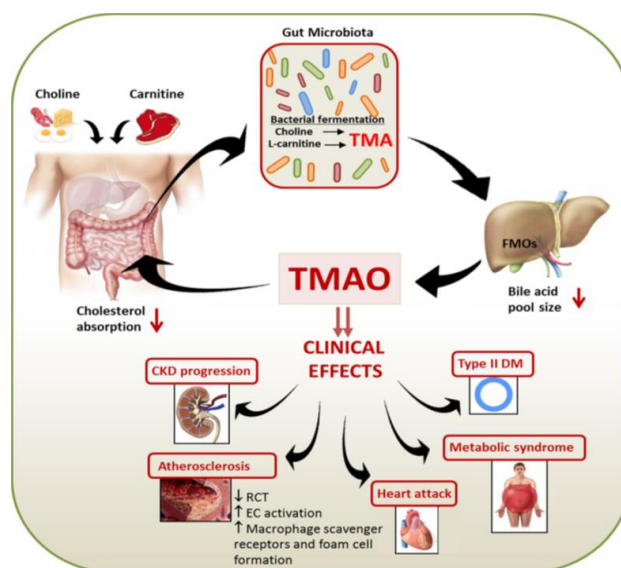
Črevná mikrobiota hrá kľúčovú úlohu vo fyziologických procesoch hostiteľa, reguluje početné metabolické procesy ktoré vedú k produkcii alebo modulácii mikrobiálnych metabolitov, ktoré pôsobia ako metabolické substráty a signálne molekuly [26]. Mikrobiálne metabolity majú rôzne funkcie, niektoré môžu negatívne ovplyvňovať kardiovaskulárne zdravie, ako napríklad TMAO, alebo naopak, ako napríklad SCFA, koprostanol, PA-Gln, žľožové kyseliny, preukazujú prospešnú a ochrannú funkciu.

Trimetylamín N-oxid (TMAO)

Trimetylamín N-oxid (TMAO), proaterogénny metabolit odvodený od črevnej mikrobioty, sa tvorí z prekursorov ako sú cholin, fosfatidylcholin, betain a L-karnitín, ktoré sú početne obsiahnuté v červenom mäse, vajciach a mliečnych výrobkoch (Fig. 1). Tieto prekursorov sú metabolizované mikrobiálnymi enzýmami TMA lyáza na trimetylamín (TMA) [42]. Produkcia TMA sa spája s druhmi ako *Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*, *Edwardsiella tarda*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri* a *Providencia rettgeri* [40]. TMA sa absorbuje do portálneho obehu hostiteľa a v pečeni sa enzýmom flavínmonooxygenáza 3 (FMO3) oxiduje na TMAO, ktorý je vylučovaný obličkami.

Zvýšené hladiny TMAO sú spojené s endotelovou dysfunkciou, moduláciou metabolismu cholesterolu a žľožových kyselín inhibíciou reverzného transportu cholesterolu, ako aj syntézy a zloženia žľožových kyselín. Tieto faktory podporujú akumuláciu lipidov v makrofágoch a zápal ciev, tvorbu penových buniek, čo prispieva k ateroskleroze a rozvoju aterosklerózy [44]. TMAO aktivuje signálnu dráhu nukleárneho transkripčného faktora kappa B (NF- κ B), čiastočne prostredníctvom mechanizmu zahŕňajúceho proteín HMGB1 (high-mobility group box 1, amphoterin), kľúčový zápalový mediátor, čo vedie k zvýšenej regulácii prozápalových génov kódujúcich adhézne molekuly, chemokíny a zápalové cytokíny [52]. TMAO zvyšuje citlivosť krvných doštičiek na agonistov, čím zvyšujú riziko trombózy, ktorá prispieva ku kardiovaskulárnym komplikáciám vrátane infarktu myokardu a mozgovej príhody [24]. Hladiny TMAO predpovedajú riziko kardiovaskulárných ochorení nezávisle od citlivosti na inzulín, čo je dôležitý mechanizmus kardiometabolických ochorení. Hladiny TMAO pozitívne korelovali s vekom, BMI, koncentráciou glukózy v krvi nalačno, krvnými lipidmi a rizikom vzniku hypertenzie [11]. Zvýšené hladiny TMAO v sére nalačno sú spojené so zvýšenou hrúbkou intimy a média karotídy (cIMT), čo je včasný marker aterosklerózy [37].

Figure 1 Association between diet, gut microbiota and TMAO [43]



Mastné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFA)

Acetát, butyrát a propionát sú hlavné metabolity produkované fermentáciou nestráviteľných polysacharidov a sú prezentované ako mastné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFA). Priaznivé účinky SCFA sa prejavujú nielen v čreve pôsobením priamo na enterocyty, ale nepriamo regulujú zápalovú, imunitnú odpoveď a metabolické funkcie. V skutočnosti môžu ovplyvniť glykemický a lipidový metabolizmus, modulovať sekréciu zápalových cytokínov a chemokínov a vykazovať protizápalovú a protinádorovú aktivitu [51].

Acetát je produkovaný črevnými baktériami vrátane *Prevotella* spp., *Ruminococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp.,

Akkermansia muciniphila a *Blautia hydrogenotrophica*, zatiaľ čo *Salmonella enterica* sérovar Typhimurium, *Roseburia inulinivorans*, *A. muciniphila* a *Coprococcus catus* produkujú propionát. Hlavnými producentmi butyrátu sú druhy *Coprococcus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* a *Ruminococcus bromii* [23].

SCFA pôsobia ako signálne molekuly na črevné a iné tkanivové bunky vďaka receptorom, na ktoré sa môžu viazať SCFA a následne spúšťať intracelulárne signálne kaskády. Butyrát a propionát stimulujú uvoľňovanie črevných hormónov, ako je glukagónu podobný peptid (GLP-1) a peptid YY (PYY), ktoré následne zvyšujú pocit sýtosti prostredníctvom črevo-mozgovej osi a regulujú hladinu glukózy v krvi zvýšením sekrécie inzulínu v pankrease a inhibíciou produkcie glukagónu [38]. Butyrát má schopnosťou znižovať tvorbu aterosklerotických plakov, sekréciu prozápalových cytokínov, ako sú IL-1 β a IL-10, prostredníctvom redukcie NF- κ B, inhibovať ukladanie lipidov, akumuláciu makrofágov, znižovať permeabilitu čriev a zvyšovať mikrobiálnu diverzitu čreva [10]. Kardioprotektívny účinok suplementácie butyrátu významne znížil veľkosť infarktu a znížil expresiu kreatínkinázy, myokardiálneho izoenzýmu kreatínkinázy a laktátdehydrogenázy [46]. Dysbióza sa prejavuje zníženou produkciou SCFA, čo je spojené s hyperlipidémiou a zvýšeným rizikom kardio-vaskulárnych príhod. SCFA ovplyvňujú syntézu lipidov v pečeni, znižujú akumuláciu triglyceridov a podporujú syntézu lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL), čím ponúkajú ochranu pred kardiovaskulárnymi ochoreniami [12].

Koprostanol

Koprostanol je metabolit produkovaný črevnými baktériami (*Eubacterium coprostanoligenes*, *Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp. a *Bifidobacterium bifidum*) z cholesterolu v potrave, jeho zvýšené hladiny by preto mohli mať pozitívny vplyv na zdravie. Nevstrebateľný koprostanol je zďaleka najrozšírenejším produktom biokonverzie cholesterolu a má najvyšší klinický význam pre odstraňovanie cholesterolu z organizmu. Nedávno objavený mikrobiálny enzým cholesterol dehydrogenáza s názvom ismA (intestinal sterol metabolism A) je kódovaný ismA génmi (bakteriálnymi druhmi *Oscillibacter*) a podieľa sa na oxidácii cholesterolu cez cholestenón a koprostanón na koprostanol. Prítomnosť génov ismA v mikrobióme je spojená s prítomnosťou koprostanolu v stolici a nižšími hladinami fekálneho cholesterolu, čo poukazuje na mechanizmus, ktorým tieto baktérie môžu znižovať hladiny cholesterolu v sére hostiteľa, čo je porovnateľné s účinkami génov zapojených do lipidovej homeostázy [21]. Pochopenie stratégie ismA by mohlo viesť k využívaniu probiotík alebo intervenciám, ktoré posilnia baktérie znižujúce vysoké hladiny cholesterolu. Zvyšovaním množstva črevných baktérií metabolizujúcich cholesterol pomocou prebiotík je ďalšia stratégia, ktorá sa už ukázala ako prospešná pri ovplyvňovaní rôznych oblastí ľudského metabolizmu [14]. Kazemian a kol. [20] zdokumentovali, že *A. muciniphila* sa ukázala ako prospešná pri premene cholesterolu u zdravých jedincov a pacientov s hypercholesterolémiou a ochorením koronárnych artérií. V oboch skupinách bol črevný mikrobiálny profil obohatený o

Oscillospira, *Ruminococcus*, *Christensenellaceae* a *Ruminococcaceae*, spolu s upraveným lipidovým profilom a metabolizmom žľových kyselín, pričom tieto markery znižujú riziko kardiovaskulárnych ochorení. Zdá sa, že mikrobiálne sprostredkovaná premena cholesterolu nepriamo ovplyvňuje kardiovaskulárne riziko a priamo ovplyvňuje zápalový stav čriev a metabolické zdravie.

Fenylacetylglutamín (PAGln)

Fenylacetylglutamín (PAGln) - metabolit odvodený od črevnej mikrobioty, pochádza z esenciálnej aminokyseliny fenylalanínu a je závislý hlavne od bielkovín v strave. Fenylalanín z potravy sa metabolizuje v hrubom čreve črevnou mikrobiotou na kyselinu fenylpyrohroznovú. Premena kyseliny fenylpyrohroznovej na kyselinu fenylloctovú pomocou mikrobiálneho génu *porA* prebieha dvoma mikrobiálnymi dráhami cez dva medziprodukty, fenylacetaldehyd a fenylacetyl-CoA, v prítomnosti *Christensenellaceae*, *Lachnospiraceae* a *Ruminococcaceae*. Kyselina fenylloctová potom vstupuje do pečene cez portálny systém, kde sa konjuguje s glutamínom za vzniku PAGln u ľudí a s glycínom za vzniku fenylacetylglýcínu (PAGly) u hlodavcov [53]. Vysoká hladina PAGln je spojená s rizikom rôznych kardiovaskulárnych ochorení a výskytom závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod ako je mozgová príhoda, srdcové zlyhanie, ischemická choroba srdca, ateroskleróza, infarkt myokardu a fibrilácia predsiení [48]. Zvýšený PAGln môže aktivovať G-proteínové adrenergné receptory (ADR, α 2A, α 2B a β 2), zvýšiť apoptózu prostredníctvom signálnej dráhy Toll-like receptorov 4 (TLR4), fosforylovanej proteínkinázy B (Akt) a fosforylovaného mechanického cieľa rapamycínu (mTOR) - TLR4/Akt/mTOR a zvýšiť systematický zápal prostredníctvom cytokínov IL-1 β , IL-6 a TNF- α . Nemet a kol. [32] navrhli možný mechanizmus, ktorým by PAGln mohol podporovať aktiváciu krvných doštičiek a trombózu prostredníctvom receptorov spojených s G-proteínom, vrátane α 2A, α 2B a β 2-adrenergných receptorov.

Žľové kyseliny (ŽK)

Žľové kyseliny (ŽK) sa syntetizujú v pečeni ako vedľajší produkt metabolizmu cholesterolu, najprv ako primárne žľové kyseliny (kyselina cholová a kyselina chenodeoxycholová) a konjugujú sa s glycínom alebo taurínom na konjugované žľové kyseliny. Konjugované žľové kyseliny sa mikrobiálnou hydrolázou žľových solí menia na nekonjugované žľové kyseliny, ktoré črevná mikrobiota premieňa na sekundárne (kyselina deoxycholová, kyselina lithocholová) a terciárne žľové kyseliny (kyselina ursodeoxycholová) [50]. Črevná mikrobiota, ako napríklad *Roseburia*, *Ruminococcaceae* a *Clostridium* regulujú metabolickú aktivitu žľových kyselín a aromatických zlúčenín, čo ovplyvňuje progresiu koronárnej aterosklerózy [27]. Zníženie vylučovania sekundárnych žľových kyselín je rizikovým faktorom ischemickej choroby srdca a nezávislým rizikovým faktorom mozgovej príhody [18]. Žľové kyseliny sú signálne molekuly pre celý rad fyziologických procesov sprostredkovaných nukleárnym farnesoidným X receptorom (FXR) a na membránu viazaným receptorom žľových kyselín spojeným s Takeda G-proteínom (TGR5) [47]. FXR hrá významnú

úlohu v regulácii metabolizmu glukózy, lipidov a žľo-
vých kyselín a pôsobí ako senzor hladín žľo-
vých kyselín v hepatocytoch a enterocytoch. Aktivácia FXR v endote-
lových bunkách zvyšuje produkciu oxidu dusnatého a
podporuje vazodilatáciu, znižuje expresiu vazokonstrikč-
ného peptidu endotelínu-1, moduluje receptory angioten-
zínu II, čím inhibuje zápal a migráciu buniek hladkého
svalstva ciev, čo je faktor prispievajúci k progresii atero-
sklerotických lézií [25]. Žľové kyseliny zvyšujú expre-
siu medzibunkovej adhézneho molekuly-1 (ICAM-1) a
vaskulárnej adhézneho molekuly-1 (VCAM-1) prostrední-
ctvom interakcie s FXR, exprimovaným na úrovni ľud-
ských endotelových buniek, čím prispievajú k zápalu
vyvolanému leukocyty v tkanivách ciev. Expresia FXR v
hepatocytoch reguluje FMO3, enzým zapojený do syntézy
TMAO. Modulácia črevnej mikrobioty zmenou *Firmi-
cutes* na *Bacteroides* umožnila zníženie aktivácie FXR a
dysbióza by mohla silne ovplyvňovať kardiovaskulárne
zdravie prostredníctvom žľových kyselín [36]. Aktivácia
TGR5 v endotelových bunkách a makrofágoch má
ochrannú úlohu pri ateroskleróze, v endotelových bunkách
inhibuje expresiu VCAM-1 a intercelulárnej adhézneho
molekuly-2 (ICAM-2) a v makrofágoch inhibuje zápalovú
dráhu NF- κ B a znižuje produkciu prozápalových mediáto-
rov (TNF- α , IL-1 β , IL-6). Znížená produkcia sekundár-
nych žľových kyselín (potenciálne v dôsledku dysbiózy)
by viedla k zníženej aktivácii TGR5, čo by urýchlilo atero-
génnu proces [39].

Mechanizmy spájajúce črevnú mikrobiotu s kardiovaskulárnymi ochoreniami

B. Nepriamy účinok prostredníctvom imunitného sys- tému a imunomoduláciou

Črevná mikrobiota a imunitný systém hostiteľa udr-
žiavajú dynamický a recipročný vzťah, koordinovaný
prostredníctvom rôznych molekulárných signálnych dráh
vrátane molekulárných vzorcov asociovaných s mikróbmami
(MAMP), bakteriálnych metabolitov a receptorov rozpo-
znávania vzorcov hostiteľa (PRR). Imunitné zdravie a me-
tabolické funkcie sú úzko prepojené prostredníctvom
črevnej mikrobioty a stravy. Imunitné bunky sú neustále
vystavené širokej škále mikróbov a zlúčenín mikrobiálne-
ho pôvodu, čo má dôležité mukózne a systémové dôsledky
[22]. Črevná mikrobiota významne ovplyvňuje systémový
zápal, ktorý je kľúčovým faktorom kardiovaskulárných
ochorení. Imunomodulačná funkcia črevného mikrobiómu
sa prejavuje biologickými markerami, ako je počet bielych
krviniek, zápalové markery a hladiny zápalových a proti-
zápalových cytokínov [6]. Narušenie zloženia črevnej
mikrobioty rôznymi faktormi (strava, lieky) označovaná
ako dysbióza prispieva k progresii kardiovaskulárných
ochorení podporovaním hlavných rizikových faktorov
kardiovaskulárných ochorení, aterosklerózy a hypertenzie.
Dysbióza je sprevádzaná zníženou mikrobiálnou diverzi-
tou, zvýšeným počtom prozápalových baktérií, ako sú
Enterobacteriaceae, *Desulfovibrio* spp., *Collinsella* spp.,
Eggerthella spp., *Streptococcus* spp., a úbytkom prospeš-
ných baktérií, ako sú *Faecalibacterium prausnitzii*, *Rose-
buria* spp., *A. muciniphila*, *Blautia* a *Lactobacillus*. Zme-
ny v pomere *Bacillota/Bacteroidota* sa spájajú s metabo-
lickými poruchami, narušenie integrity črevnej bariéry a
aktivácie imunitného systému [29]. Dôležitým výsledkom

narušenia integrity črevnej bariéry je degradácia proteínov
s tesným spojením, zvyšuje sa priepustnosť čriev, čo
umožňuje endotoxínom, ako sú lipopolysacharidy (LPS),
prechádzať do krvného obehu a vyvolať endotoxémiu [8].
LPS, zložka gram-negatívnych baktérií sa viaže na TLR4
na imunitných bunkách, čo aktivuje primárnu odpoveď
myeloidnej diferenciácie 88 (MYD88) a dráhu NF- κ B,
ktorá je kľúčová pri regulácii vaskulárneho zápalu a spúš-
ťa prozápalové intracelulárne signálne dráhy vedúce k
zvýšenej syntéze IL-6, IL-1, IL-27, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β a
C-reaktívneho proteínu (CRP), ktoré prispievajú k systé-
movému zápalu a endotelovej dysfunkcii, ktoré sú kľúčo-
vými prekursorami aterosklerózy a kardiovaskulárných
ochorení [1, 5].

Črevná dysbióza podporuje diferenciáciu buniek
Th17, ktoré vylučujú prozápalový IL-17 podporujúci
vaskulárny zápal, riziko trombózy, nestabilitu a ruptúru
plaku [45]. Imunomodulačné účinky črevnej mikrobioty
sa neobmedzujú len na moduláciu sekrécie cytokínov, ale
môžu ovplyvniť aj typy buniek, ktoré sa vyvíjajú v imu-
nitnom systéme. Pri absencii črevných baktérií indukujú-
cich Th17 sa zvyšujú regulačné T bunky (Tregs), ktoré
majú protizápalový účinok spojený s produkciou IL-10,
IL-13 a transformujúceho rastového faktora β (TGF- β),
sprostredkujúajú regeneráciu tkaniva srdca z akútnej do
chronickej fázy.

Biotiká, fekálna mikrobiálna transplantácia (FMT) a ich kardioprotektívne účinky

V súčasnosti sú početné dôkazy týkajúce sa osi črevo-
srdce, ktoré naznačujú, že modulácia črevnej mikrobioty a
podpora určitých prospešných bakteriálnych kmeňov by
mohli byť prospešné pre kardiovaskulárne ochorenia [34].
Účinná a dostupná prevencia v manažmente diétnych
intervencií pri ochoreniach a rizikových faktoroch je zla-
tou cestou nielen k celkovému zdraviu, ale zdá sa byť ako
mimoriadne účinná v boji proti kardiovaskulárnym och-
oreniam. Popri všeobecne známym diétnym úpravám stra-
vovacích návykov využitím diét (stredomorská diéta,
DASH diéta, flexitariánstvo a pod.) vhodnými alternatí-
vami sú biotiká (probiotiká, prebiotiká a synbiotiká). Di-
xon a kol. [9] systematicky zhrnuli výsledky 34 randomi-
zovaných kontrolovaných štúdií s počtom 2177 dospelých
realizovaných v rokoch 1990 až 2020 a poukázali na
účinnosť užívania probiotík pri kardiovaskulárných och-
oreniam a na ich rizikové faktory, ako sú diabetes mellitus,
dyslipidémia, metabolický syndróm, hypercholesterolémia
a hypertenzia. Štatisticky významné účinky probiotík sa
preukázali v znížení systolického a diastolického krvného
tlaku, hmotnosti, lipidového profilu (celkový cholesterol,
LDL-C), sérovej glukózy, HbA1C, a zvýšení HDL-C.

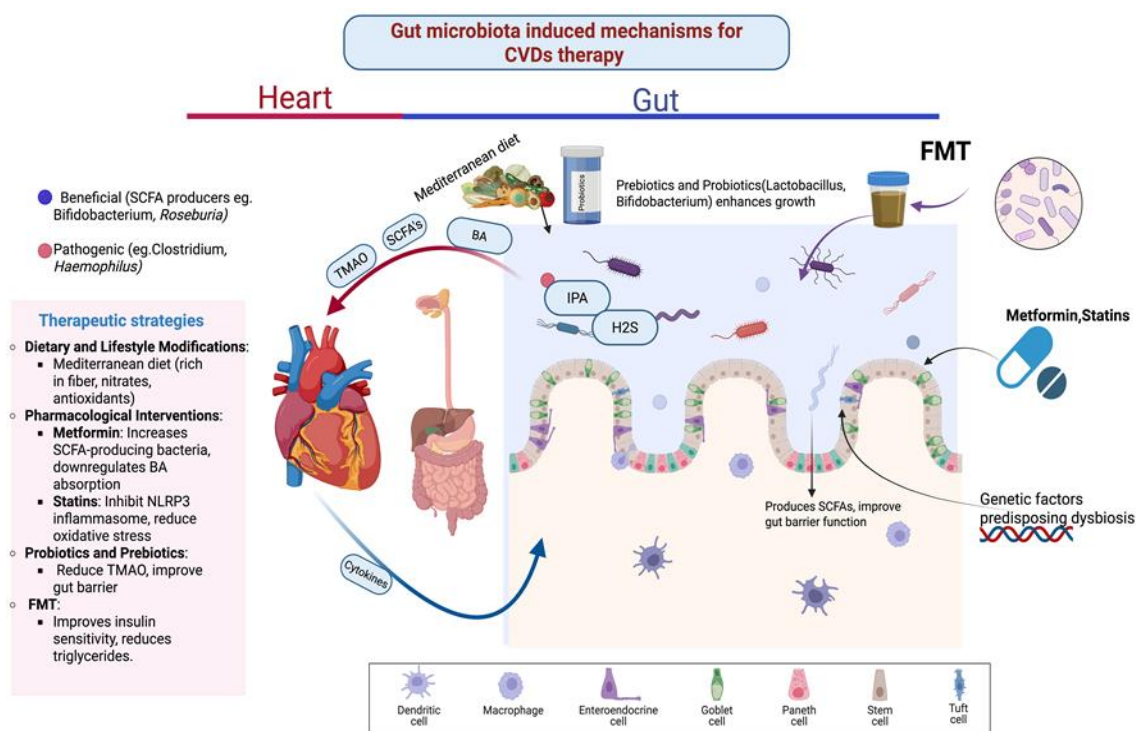
Probiotický *L. rhamnosus* zlepšuje metabolickú endo-
toxémiu (TLR4, LPS), lipidový profil a zápalový status
znížením IL-1 β a IL-10, čo poskytuje dôkazy o účinnosti a
bezpečnosti manipulácie s črevnou mikrobiotou probioti-
kami u pacientov pri prevencii remodelácie srdca po in-
farkte myokardu [28].

Diabetes mellitus je jedným z rizikových faktorov
kardiovaskulárných ochorení. Prehľad a metaanalýzu
randomizovaných klinických štúdií zameraných na účinok

konzumácie probiotík alebo synbiotík u pacientov s diabetes mellitus 2. typu prezentovali Nasser a kol. [30]. Preukázali zlepšenie kardiometabolických výsledkov prostredníctvom primárnych výsledkov, ktoré zahŕňali zmeny v hodnotách HbA1c, a sekundárnych výsledkov ako sú zmeny antropometrických parametrov, biochemických parametrov, zníženie zápalu a oxidačného stresu u pacientov s prediabetom a diabetes mellitus 2. typu (T2DM). O pozitívnych účinkoch (antioxidačných, antikoagulačných, protizápalových) diétnej intervencie probiotík, prebiotík a synbiotík poukázal v prehľadnom článku Olas [33]. Sľubné výsledky v riešení metabolických a kardiovaskulárnych porúch spojených s črevnou dysbiózou preukázala fekálna mikrobiálna transplantácia (Fig 2). Jej

mechanizmy a predbežné dôkazy naznačujú významný potenciál pre zlepšenie kardiovaskulárneho zdravia. FMT obnovuje mikrobiálnu diverzitu a funkčnosť čreva zavedením vyváženej mikrobioty do dysbiotického črevného prostredia. Tento zásah môže zvýšiť produkciu prospešných metabolitov, a zároveň znížiť škodlivé vedľajšie produkty, ako je TMAO. Štúdie ukázali, že FMT dokáže znovu vyvážiť pomer *Firmicutes/Bacteroidetes* a podporiť rast druhov spojených s protizápalovými a kardioprotektívnymi účinkami, ovplyvňuje metabolizmus žlčových kyselín cez FXR a TGR5 [4,16]. Metaanalýza odhalila významné zlepšenie HDL cholesterolu a zníženie inzulinovej rezistencie po intervenciách FMT [35].

Figure 2 Gut microbiota induced mechanisms for CVDs therapy [49]



Hoci priamy účinok FMT na kardiovaskulárne príhody je stále predmetom skúmania, tieto zistenia naznačujú, že riešenie dysbiózy môže zmierniť systémový zápal a metabolické nerovnováhy, ktoré predisponujú jednotlivcov ku kardiovaskulárnym ochoreniam.

Záver

Vzájomné pôsobenie črevného mikrobiómu a kardiovaskulárnych ochorení predstavuje rýchlo sa rozvíjajúcu oblasť s významnými klinickými dôsledkami. Tento článok zdôrazňuje úlohu dysbiózy črevného mikrobiómu pri vzniku systémového zápalu, metabolickej dysfunkcie a vaskulárnej patológie. Okrem potvrdenia známych mechanizmov, ako je produkcia TMAO, nový výskum zdôrazňuje potenciál medicíny založenej na mikrobióme, vrátane personalizovaných diétnych intervencií, cieľených probiotík a farmakologickej modulácie mikrobiálnych metabolitov. Budúci výskum by sa mal zamerať na integráciu profilovania mikrobiómu do hodnotenia kardiovaskulárneho rizika. Pokrok v našom chápaní osi črevo-srdce

by mohol pripraviť cestu pre terapie založené na mikrobióme, ktoré dopĺňajú konvenčné prístupy a v konečnom dôsledku zlepšujú celkový stav pacientov na kardiovaskulárne ochorenia.

Literatúra

1. Al Bander, Z., Nitert, M.D., Mousa, A. et al.: The gut Microbiota and inflammation: An overview. *Int J Environ Res Public Health*. 17, 2020, 7618. doi: 10.3390/ijerph17207618.
2. Benjamin, E.J., Blaha, M.J., Chiuve, S.E. et al.: American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 135, 2017, (10):e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Bozomitu, L., Miron, I., Raileanu, A.A. et al.: The gut microbiome and its implication in the mucosal

- digestive disorders. *Biomedicines*. 10, 2022, (12):3117. doi:10.3390/biomedicines10123117.
4. Bustamante, J.M., Dawson, T., Loeffler, C. et al.: Impact of fecal microbiota transplantation on gut bacterial bile acid metabolism in humans. *Nutrients*. 14, 2022, (24):5200. doi:10.3390/nu14245200.
5. Bhat, M.A., Mishra, A.K., Tantray, J.A. et al.: Gut Microbiota and Cardiovascular System: An Intricate Balance of Health and the Diseased State. *Life*. 2022, 12, 12, 1986. doi:10.3390/life12121986.
6. Brandsma, E., Kloosterhuis, N.J., Koster, M. et al.: A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis. *Circ Res*. 124, 2019, (1):94-100. doi:10.1161/CIRCRESA.HA.118.313234.
7. de Vos, W.M, Tilg H., Van Hul, M. et al.: Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 71, 2022, (5):1020-32. doi:10.1136/gutjnl-2021-326789.
8. Di Vincenzo, F., Del Gaudio, A., Petito, V. et al.: Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 19, 2024, (2):275-93. doi:10.1007/s11739-023-03374-w.
9. Dixon, A.; Robertson, K.; Yung, A. et al.: Efficacy of Probiotics in Patients of Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 22, 2020, 74. doi:10.1007/s11906-020-01080-y.
10. Du, Y., Li, X., Su, C. et al.: Butyrate protects against high-fat diet-induced atherosclerosis via up-regulating ABCA1 expression in apolipoprotein E-deficiency mice. *Br J Pharmacol*. 177, 2020, (8):1754-772. doi:10.1111/bph.14933.
11. Ge, X., Zheng, L., Zhuang, R. et al.: The gut microbial metabolite trimethylamine n-oxide and hypertension risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Adv Nutr*. 11, 2020, (1):66-76. doi:10.1093/advances/nmz064.
12. Hemmati, M., Kashanipoor, S., Mazaheri, P. et al.: Importance of gut microbiota metabolites in the development of cardiovascular diseases (CVD). *Life Sci*. 329, 2023, 121947. doi:10.1016/j.lfs.2023.121947.
13. Henein, M.Y., Vancheri, S., Longo, G. et al.: The role of inflammation in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 23, 2022, 12906. doi:10.3390/ijms232112906
14. Holscher, H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 8, 2017, (2):172-84. doi:10.1080/19490976.2017.1290756.
15. Hou, K., Wu, Z.X., Chen, X.Y. et al.: Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 7, 2022, (1):135. doi:10.1038/s41392-022-00974-4.
16. Hu, X.F., Zhang, W.Y., Wen, Q. et al.: Fecal microbiota transplantation alleviates myocardial damage in myocarditis by restoring the microbiota composition. *Pharmacol Res*. 139, 2019, 412-21. doi:10.1016/j.phrs.2018.11.042.
17. Hrcir, T.: Gut microbiota dysbiosis: triggers, consequences, diagnostic and therapeutic options. *Microorganisms*. 10, 2022, (3):578. doi:10.3390/microorganisms10030578.
18. Charach, G., Karniel, E., Novikov, I. et al.: Reduced bile acid excretion is an independent risk factor for stroke and mortality: A prospective follow-up study. *Atherosclerosis*. 293, 2020, 79-85. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.010.
19. Chen, Y., Ye, X., Escames, G. et al.: The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. *Cell Mol Biol Lett*. 28, 2023, 51. doi:10.1186/10.1186/s11658-023-00462-9.
20. Kazemian, N., Karimianghadim, R., Amirhossein Golzan, S. et al.: Linking gut, heart and metabolic health through cholesterol conversion by *Akkermansia muciniphila*. *Chem Eng J*. 522, 2025, 167391. doi:10.1016/j.cej.2025.167391.
21. Kenny, D.J., Plichta, D.R., Shungin, D. et al.: Cholesterol Metabolism by Uncultured Human Gut Bacteria Influences Host Cholesterol Level. *Cell Host Microbe*. 28, 2020, (2):245-57. doi:10.1016/j.chom.2020.05.013.
22. Kim, S., Ndwandwe, C., Devotta, H et al.: Role of the microbiome in regulation of the immune system. *Allergol Int*. 74, 2025, 187-96. doi:10.1016/j.alit.2024.12.006.
23. Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P. et al.: From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 165, 2016, (6):1332-345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
24. Li, X., Wang, Y., Xu, J. et al.: Association between trimethylamine N-oxide and prognosis of patients with myocardial infarction: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 11, 2024, 1334730. doi:10.3389/fcvm.2024.1334730.
25. Li, Y., Wang, L., Yi, Q. et al.: Regulation of bile acids and their receptor FXR in metabolic diseases. *Front Nutr*. 11, 2024, 1447878. doi:10.3389/fnut.2024.1447878.
26. Liu, J., Tan, Y., Cheng, H. et al.: Functions of gut microbiota metabolites, current status and future perspectives. *Aging Dis*. 13, 2022, (4):1106-126. doi:10.14336/AD.2022.0104.
27. Liu, H., Chen, X., Hu, X. et al.: Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 7, 2019, (1):68. doi:10.1186/s40168-019-0683-9.
28. Moludi, J., Saiedi, S., Ebrahimi, B. et al.: Probiotics supplementation on cardiac remodeling following

- myocardial infarction: a single-center double-blind clinical study. *J Cardiovasc Transl Res.* 14, 2021, (22):299-307. doi:10.1007/s12265-020-10052-1.
29. Murphy, K., O'Donovan, A.N., Caplice, N.M.: Exploring the gut microbiota and cardiovascular disease. *Metabolites.* 11, 2021, (8):493. doi:10.3390/metabo11080493.
30. Naseri, K., Saadati, S., Ghaemi, F. et al.: The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammation, oxidative stress, and circulating adiponectin and leptin concentration in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Eur J Nutr.* 62, 2023, (2):543-61. doi:10.1007/s00394-022-03012-9.
31. National Health Information Center 2022, Bratislava 2023, IBAN 978-80-89292-86-8. 270 strán.
32. Nemet, I., Saha, P.P., Gupta, N. et al.: A Cardiovascular Disease-Linked Gut Microbial Metabolite Acts via Adrenergic Receptors. *Cell.* 180, 2020, (5):862-77. doi:10.1016/j.cell.2020.02.016.
33. Olas, B.: Probiotics, prebiotics and synbiotics-A promising strategy in prevention and treatment of cardiovascular diseases? *Int J Mol Sci.* 21, 2020, (24):9737. doi: 10.3390/ijms21249737
34. Papadopoulos, P.D., Tsigalou, C., Valsamaki, P.N. et al.: The emerging role of the gut microbiome in cardiovascular disease: current knowledge and perspectives. *Biomedicines.* 10, 2022, 948. doi:10.3390/biomedicines10050948.
35. Pakmehr, A., Mousavi, S.M., Ejtahed, H.S. et al.: The effect of fecal microbiota transplantation on cardiometabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 46, 2024, (2):e87-e100. doi:10.1016/j.clinthera.2023.11.015.
36. Procházková, N., Falony, G., Dragsted, L.O. et al.: Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time. *Gut.* 72, 2023,180-91. doi:10.1136/gutjnl-2022-328166.
37. Randrianarisoa, E., Lehn-Stefan, A., Wang, X. et al.: Relationship of serum trimethylamine N-oxide (TMAO) levels with early atherosclerosis in humans. *Sci Rep.* 6, 2016, 26745. doi:10.1038/srep26745.
38. Salamone, D., Rivellese, A.A., Vetrani, C.: The relationship between gut microbiota, short-chain fatty acids and type 2 diabetes mellitus: The possible role of dietary fibre. *Acta Diabetol.* 58, 2021, (9):1131-138. doi:10.1007/s00592-021-01727.
39. Sun, X., Chen, Z., Yu, L. et al.: *Bacteroides dorei* BDX-01 alleviates DSS-induced experimental colitis in mice by regulating intestinal bile salt hydrolase activity and the FXR-NLRP3 signaling pathway. *Front Pharmacol.* 14, 2023, 1205323. doi:10.3389/fphar.2023.1205323.
40. Shanmugham, M., Bellanger, S., Leo, C.H.: Gut-derived metabolite, trimethylamine-N-oxide (TMAO) in cardio-metabolic diseases: Detection, mechanism, and potential therapeutics. *Pharmaceuticals.* (Basel) 16, 2023, (4):504. doi:10.3390/ph16040504.
41. Timmis, A., Vardas, P., Townsend, N. et al.: European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2021. *Eur Heart J.* 8, 2022, 377-82. doi:10.1093/ehjqcco/qcac014.
42. Thomas, M.S., Fernandez, M.L.: Trimethylamine N-oxide (TMAO), diet and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 23, 2021, (4):12. doi:10.1007/s11883-021-00910-x.
43. Velasquez, M.T., Ramezani, A., Manal, A. et al.: Trimethylamine N-oxide: The Good, the Bad and Unknown. *Toxins.* 8, 2016, 326-37. doi:10.3390/toxins8110326.
44. Witkowski, M., Weeks, T.L., Hazen, S.L. Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circ Res.* 127, 2020, (4):553-70. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316242.
45. Wang, Q., Wang, Y., Xu, D.: Research progress on Th17 and T regulatory cells and their cytokines in regulating atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 9, 2022, 929078. doi:10.3389/fcvm.2022.929078.
46. Yu, Z., Han, J., Chen, H. et al.: Oral supplementation with butyrate improves myocardial ischemia/reperfusion injury via a gut-brain neural circuit. *Front Cardiovasc Med.* 8, 2021, 718674. doi:10.3389/fcvm.2021.718674.
47. Zangerolamo, L., Carvalho, M., Barbosa, H.C.L.: The critical role of the bile acid receptor TGR5 in energy homeostasis: insights into physiology and therapeutic potential. *Int J Mol Sci.* 26, 2025, (14):6547. doi:10.3390/ijms26146547.
48. Zong, X., Fan, Q., Yang, Q. et al.: Phenylacetylglutamine as a risk factor and prognostic indicator of heart failure. *ESC Heart Fail.* 9, 2022, (4):2645-653. doi:10.1002/ehf2.13989.
49. Zhang, Y., Wu, H., Jin, M. et al.: The gut-heart axis: unveiling the roles of gut microbiota in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med.* 12, 2025, 1572948. doi:10.3389/fcvm.2025.1572948.
50. Zhang, R., Ma, W.Q., Fu, M.J. et al.: Overview of bile acid signaling in the cardiovascular system. *World J Clin Cases.* 9, 2021, (2):308-20. doi:10.12998/wjcc.v9.i2.308.
51. Zhao, P., Zhao, S., Tian, J. et al.: Significance of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Heart Failure. *Nutrients.* 14, 2022, (18):3758. doi:10.3390/nu14183758.
52. Zhhen, J., Zhou, Z., He, M. et al.: The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol.* 14, 2023, 1085041. doi:10.3389/fendo.2023.1085041.

53. Zhu, Y., Dwidar, M., Nemet, I. et al.: Two distinct gut microbial pathways contribute to meta-organismal production of phenylacetylglutamine with links to cardiovascular disease. *Cell Host Microbe*. 31, 2022, (1):18-32. doi:10.1016/j.chom.2022.11.015.

GUT MICROBIOTA-MEDIATED TARGETED THERAPEUTIC INTERVENTIONS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES

Hijová E.

Introduction The intestinal microbiota is a suitable therapeutic target for many diseases, including cardiovascular diseases, for maintaining the metabolic and immune functions of the body.

Context In this review article, I focus on the importance of targeted gut microbiota in cardiovascular diseases and their risk factors, its impact on gut metabolite production and the immune system. Therapies to alleviate the disease are focused on the use of biotic supplementation in dietary habits, as well as other appropriate clinical alternatives.

Conclusion Interactions between the gut microbiome and the cardiovascular system allow for innovative therapeutic approaches and general recommendations to combine the cardioprotective role of the gut microbiome and dietary intervention to reduce cardiovascular risk.

Key words: gut microbiota, cardio-vascular diseases, probiotics, prebiotics, manipulation

<https://doi.org/10.33542/ATE2026-12-2>

PodĎakovanie

Táto práca bola podporená Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe Zmluvy č. APVV-23-0354 a projektom Funkčné potraviny pre zdravý život, ITMS 2014+ 313012T288.

Konflikt záujmov

Nemám potencionálny konflikt záujmov.

MVDr. Emília Hijová, PhD.

Centrum klinického a predklinického výskumu MEDIPARK, UPJŠ LF

SNP 1, 040 11 Košice

E-mail: emilia.hijova@upjs.sk