

dový článok upozorňuje na konkrétne bakteriálne druhy a možné mechanizmy vplyvu na vznik aterosklerózy.

Mikrobióm

ČM u zdravých udržuje črevnú homeostázu. Strava je jedným z najsilnejších modulátorov funkcií a zloženia ČM. Fyziologicky existuje systém črevnej bariéry vrátane fyzikálnych, biochemických a imunologických zložiek. Hlavnou časťou bariéry sú črevné epiteliálne bunky (IEC), ktoré sú v jednej vrstve a sú spojené tesnými spojovacími proteínmi (Tight Junction Proteins). Butyrát slúži ako hlavný energetický zdroj IEC a je schopný udržiavať stabilitu črevnej bariéry.

Črevnému mikrobiómu dominuje päť bakteriálnych kmeňov, a to Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria a Verrucomicrobiota, pričom Firmicutes a Bacteroidetes predstavujú viac ako 90 % celkového črevného mikrobiómu (2).

Zatiaľ čo základné bakteriálne kmeňe sú odolné voči väčšine dočasných vonkajších vplyvov, komunita črevných mikróbov ako celok vykazuje vysokú interindividuálnu každodennú variabilitu. Črevné mikróby sa pravidelne odstraňované a majú schopnosť zdvojnásobiť svoj počet v priebehu jednej hodiny (3). Predpokladá sa, že do 24 – 48 hodín po diétnom zásahu dôjde k rýchlym zmenám v mikrobiálnom zložení na úrovni druhu a rodiny (ale nie kmeňa).

Pojem dysbióza sa zvyčajne vzťahuje na nerovnováhu mikrobiálnych spoločenstiev, ktorá súvisí so zmenami buď v mikrobiálnom zložení, alebo narušením bariérovej funkcie sliznice. Posun v diverzite a početnosti ČM uľahčuje premnoženie potenciálne patogénnych baktérií spôsobujúcich zápalové procesy a vývoj rôznych chorôb (4).

Dysbióza črevného mikrobiómu vedie k zníženej expresii proteínu tesného spojenia (Tight Junction Proteins), zvýšenej permeabilite črevnej sliznice a zložky LPS na vonkajšej membráne gramnegatívnych baktérií vstupujú do krvného obehu. Črevná dysbióza je zvyčajne spôsobená rôznymi faktormi, ako je strava s vysokým obsahom tukov, viaceré ochorenia a nadmerné užívanie antibiotík (5). Zmeny ČM vedú k zníženej expresii proteínov tesného spojenia, zvýšenej permeabilite črevnej sliznice a následnej translokácii črevnej bakteriálnej DNA (deoxyribonukleovej kyseliny), ako aj absorpcii metabolitov a endotoxínov do krvného obehu.

Mechanizmy vplyvu ČM na arterosklerózu

Metabolity Produkované Mikrobiómom

Jedným z najdôležitejších metabolitov produkovaných črevným mikrobiómom je trimetylamín-N-oxid (TMAO). Tento metabolit je produkovaný mikrobiálnou metabolizáciou cholínu, L-karnitínu a fosfatidylcholínu nachádzajúcich sa v strave. TMAO bol spojený so zvýšeným rizikom aterosklerózy, pretože podporuje tvorbu penových buniek a zhoršuje funkciu endotelu (6). Mastné kyseliny s krátkym reťacom (SCFA - Short chain fatty acids), ako je butyrát, majú protizápalové vlastnosti a môžu znižovať zápal v cievach. Tieto metabolity sú produkované fermentáciou vlákniny črevnými baktériami a môžu modulovať imunitnú odpoveď hostiteľa (7).

Zápal a Imunitné Reakcie

Baktérie prítomné v AS plátoch stimulujú zápalové a imunitné reakcie hostiteľa.

Lipolysacharidy (LPS) produkované gramnegatívnymi baktériami, ako je *Escherichia coli* (*E. coli*), môžu indukovať expresiu cytokínov a molekúl bunkovej adhézie, ako aj podporovať tvorbu penových buniek, ktoré vedú k tvorbe plátov a progresii aterosklerózy (8).

Okrem toho sa LPS môže tiež priamo viazať na Toll-like receptor 4 (TLR4) na povrchu imunitných buniek, inhibovať pečeňový X receptor a redukovať transportéry viažuce adenosíntrifosfát (ATP-binding cassette protein - ABC) A1 a G1 (9). ABCA1 a ABCG1 sú integrované membránové proteíny, ktoré využívajú ATP ako zdroj energie na podporu odtoku voľného cholesterolu a fosfolipidov v bunkách a hrajú dôležitú úlohu pri reverznom transporte cholesterolu.

LPS môže nepriamo spustiť uvoľňovanie prozápalových faktorov, ako je tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukín(IL)-1 β , inhibovať expresiu transportérov cholesterolu a potom podporovať tvorbu penových buniek (10).

Invázia Bunkami Hostiteľa

Niektoré baktérie sa vyvinuli s možnosťou invadovať neprofesionálne fagocytárne bunky, a to epitelové, endotelové, mezenchymálne bunky či fibroblasty, a prežívať v nich. Proces bakteriálnej invázie do hostiteľského tkaniva začína príľnutím k cieľovej bunke. Mnohé patogénne baktérie získali na svojom povrchu veľkú a rôznorodú sadu adhezívnych skupín, aby rozpoznali a naviazali sa na špecifické povrchové receptory hostiteľskej bunky (11).

Po invázii do endotelu je obmedzený počet bakteriálnych patogénov (ako je *Porphyromonas gingivalis*) schopný prebývať vo vnútri hostiteľských buniek počas predĺženého časového obdobia, pričom aktivuje hostiteľské tkanivo a iniciuje aterogénny proces. V priebehu 24–72 hodín sa baktérie prepnú do spiacieho, nekultivovateľného štádia (latencia), aby si udržali svoj počet a pretrvali. Keď však čelia nepriateľskému prostrediu (fagolyzozomálna fúzia), niektoré baktérie uniknú zo spiacieho štádia, vystúpia do extracelulárneho prostredia a napadnú susedné hostiteľské bunky, stávajú sa prechodne invazívnymi a kultivovateľnými a udržiavajú pretrvávajúci zápal nízkeho stupňa. K prenosu medzi bunkami dochádza aj vtedy, keď boli nové bunky ďaleko od infikovaných buniek. Návrat do kultivovateľného stavu špecificky nastáva po pohltení fagocytmi, čo dodatočne zaisťuje metastatickú disemináciu a narušenú apoptózu s nekrozou, čím sa zachováva chronická forma ochorenia (11).

Vplyv mikrobiómu na stabilitu plátu

AS pláty pozostávajú z tukových usadenín, zápalových buniek, hladkých svalových buniek a extracelulárnej matrix. Stabilné pláty majú silnú fibrotickú čiapku, ktorá bráni ruptúre, zatiaľ čo nestabilné pláty majú tenkú fibrotickú čiapku, čo zvyšuje riziko ruptúry a následnej trombózy.

Zvýšené hladiny TMAO, sú spojené so zvýšeným rizikom destabilizácie plátov (6). TMAO môže podporovať zápalové procesy a zvýšenú infiltráciu makrofágov, čo vedie k degradácii extracelulárnej matrix a oslabeniu fibrotickej čiapky. Liu a kol. preukázali, že AS pláty u pacientov s vyššími hladinami TMAO vykazovali charakteristiky vulnerabilného plátu (12).