

generovaná ČM. A teda koncentrácia výskumu na črevný mikrobióm môže poskytnúť nové náhľady na tieto zaujímavé deje.

Nedávno Liu et al. (39) publikovali závery štúdie zameranej na mikrobióm pri ischemickej chorobe srdca (IChS) a kalcifikácii chlopni. Zistili, že ČM u pacientov s chlopňovými chybami a IChS sa signifikantne líši v beta diverzite napriek podobným rizikovým faktorom. *Baktérie Veillonella dispar, Bacteroides plebeius* a *Fusobacterium* boli prerastenejšie v skupine chlopňových chýb, zatiaľ čo zástupcovia *Collinsella aerofaciens, Megamonas, Enterococcus, Megasphaera, Dorea* a *Blautia* boli v menšom počte. Pre asociáciu s dyslipidémiou navrhli 7 operačných taxonomických jednotiek (OTU) vrátane *Parabacteroides distansoni, Megamonas, Fusobacterium, Bacteroides sp., Bacteroides plebeius, Lactobacillus* a *Prevotella copri* ako potenciálne patogény pre kardiovaskulárne choroby. Navyše zistili, že *Prevotella copri* môže mať kľúčovú úlohu u pacientov s chlopňovými chybami, zatiaľ čo *Collinsella aerofaciens* je pravdepodobne hlavný patogén pri ischemickej chorobe srdca na základe početných korelácií týchto baktérií s ostatnými OTU. *Blautia*, SFCA-produkujúca baktéria, ktorá je asociovaná s protizápalovou odpoveďou, bola redukovaná v skupine chlopňových chýb a zistilo sa, že aj v skupine pacientov so SZ. *Blautia* bola v negatívnej asociácii s NT-pro-BNP a pozitívne korelovala s LDL.

Kocyyigit et al. (40) sledovali 60 pacientov so stredne závažnou až závažnou AS, pričom merali plazmatické hladiny diétnych a s mikrobiómom súvisiacich metabolitov, menovite cholínu, betaínu a TMAO. Zistili zvýšené plazmatické hladiny cholínu v porovnaní s kontrolnou skupinou ($p < 0,001$) a skupinou so sklerotickou aortálnou chlopňou ($p = 0,006$). Plazmatické hladiny betaínu a TMAO boli podobné (obe $p > 0,05$). V porovnaní s najnižším kvartilom hladín cholínu ($< 11,15$ IM), pacienti v najvyššom kvartile ($\geq 14,98$ IM) mali vyššie kalciové skóre aortálnej chlopne ($p < 0,001$) ako aj mitrálneho prstenca ($p = 0,013$). Plazmatické hladiny cholínu boli nezávisle prepojené s vrcholovou rýchlosťou nad aortálnou chlopňou V max ($B \pm SE: 0,165 \pm 0,060$, $p = 0,009$). Hladina cholínu bola zvýšená u pacientov s hustejšou lymfocytovou infiltráciou ($p < 0,001$), neovaskularizáciou ($p = 0,011$), kostnou metapláziou ($p = 0,004$), závažnejšou tkanivovou prestavbou ($p = 0,002$) a kalcifikáciou ($p = 0,002$). Skupina odhalila signifikantnú asociáciu medzi hladinou cholínu a závažnosťou AS potvrdenou zobrazovacími metódami a histopatologickým vyšetrením. Tieto zistenia môžu otvoriť nové obzory pri prevencii AS.

Úprava dysbiózy

Kombinované gény mikrobiómu násobne prevyšujú ľudský genóm a každý mikrób má potenciál zapnúť alebo vypnúť produkciu stoviek metabolitov. Existujú štúdie o manipulácii ČM, ktoré poskytujú nádej v liečbe istých ochorení. Manipulovať sa dá viacerými spôsobmi, a to zmenou stravy, cielením chemikálií produkovaných ČM, priamym ovplyvnením mikroflóry pridaním neabsorbovateľných antibiotík, ktoré zabíjajú špecifické mikróby, alebo podávaním probiotík (41)

Probiotiká sú živé prospešné baktérie (bifidobaktérie, laktobacily, streptokoky a nepatogénne kmene *Escherichia coli*), ktoré je možné konzumovať na vytvorenie vhodnej črevnej mikrobiálnej rovnováhy. Existujú štúdie s použitím *Saccharomyces boulardii* pri SZ, ktoré preu-

kázali prínos v zmysle zlepšenia EF (42). Na druhej strane existujú aj možné negatíva, pretože pri absencii imunitnej hliadky sa aj benígna baktéria môže stať patogénom. Medzi potenciálne riziká spojené s podávaním probiotík u rizikových skupín populácie patrí translokácia pri narušenej integrite čreva: v presakujúcom, zapálenom alebo nedovývjanom čreve môžu probiotiká (*Saccharomyces cerevisiae, Lactobacillus, Bifidobacterium*) preniknúť cez črevnú sliznicu a dostať sa do krvného obehu, alebo životne dôležitých orgánov a spôsobiť systémové, resp. lokalizované infekcie. U pacientov s oslabenou imunitou môžu faktory virulencie a škodlivé metabolity probiotík viesť k oportúnnym infekciám a poruchám metabolizmu. Horizontálny prenos génov rezistencie na antibiotiká z probiotík na patogénne črevné baktérie a naopak môže viesť k vývoju patogénov rezistentných voči antibiotikám. Prehnaná imunitná odpoveď prostredníctvom vyvolanej produkcie cytokínov môže viesť k autoimunitnému ochoreniu alebo zápalu (41).

Ďalšou metódou je podávanie neabsorbovateľných antibiotík, ktoré zabíjajú špecifickú mikroflóru a tak menia celkovú mikrobiálnu štruktúru. Nedávna štúdia GutHeart randomizovala 150 pacientov so stabilným SZ s redukovanou EF LK < 40 %. Pacienti boli rozdelení do 3 skupín a skúmal sa efekt rifaximínu a *Saccharomyces boulardii* (ATCC 74012) s kontrolnou skupinou bez pridanej liečby (43). Trojmesačná intervencia so *S. boulardii* alebo rifaximínom nemala klinicky významný vplyv na EF LK, diverzitu a funkciu mikrobiómu, cirkulujúce hladiny TMAO alebo systémový zápal. Liečba bola dobre tolerovaná. Štúdia naznačuje, že optimálne liečení pacienti so SZ so zníženou EF nemusia mať nevyhnutne vysoký stupeň dysbiózy. V dôsledku toho modulácia mikroflóry pomocou širokospektrálnych antibiotík, ako je rifaximín alebo nešpecifických probiotík, ako je *S. boulardii*, nemusí byť u takýchto pacientov možná. Pri navrhovaní budúcich stratégií na zacielenie osi čreva a srdca pri SZ je potrebné prispôbiť liečbu podľa stupňa dysbiózy alebo priamo zacieliť na konkrétne druhy alebo metabolity.

Podľa súčasných poznatkov diéta bohatá na cholín vedie k nepriaznivej prestavbe a srdcovej dysfunkcii. Ak v strave obmedzíme červené mäso, znížime príjem cholínu a lecitínu, a tým znížime TMAO, čo má pozitívny vplyv na riziko srdcových ochorení. Preukázalo sa, že prechod na stredomorskú stravu znižuje markery SZ (44).

Neletálne mikrobiálne inhibítory predstavujú ďalšiu možnosť ovplyvnenia mikrobiómu. DMB 3,3-dimetyl-1-butanol (DMB) je inhibítor TMA-lyázy a znižuje produkciu TMAO. Skúma sa vplyv viacerých inhibítorov TMA-lyázy (45). Je zaujímavé, že DMB bol tiež pozorovaný v extra panenských olivových olejoch lisovaných za studena, dôležitej zložke stredomorskej stravy (46). Preto môže existovať určitá súvislosť medzi mikrobiálnou inhibíciou produkcie TMAO a výhodami stredomorskej stravy. Nie je však jasné, či zníženie TMAO v dôsledku inhibície TMA-lyázy môže viesť k doposiaľ nerozpoznaným nežiaducim účinkom.

Veľmi zaujímavou metódou, ktorá je čoraz populárnejšia pri liečbe gastrointestinálnych ochorení, je transplantácia stolice. Zistilo sa, že fekálna transplantácia od štíhlych dobrovoľníkov vplývala na redukciiu hmotnosti, ako aj zníženie hladín rizikových faktorov pre SZ (47).