



Žarnyno mikrobiotos įtaka širdies ir kraujagyslių ligoms

THE INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA ON THE CARDIOVASCULAR DISEASE



Eglė Labanauskaitė¹, Ali Aldujeli², Ramūnas Unikas²

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMUL MA Kardiologijos klinika



Santrauka

Tyrimo tikslas. Apžvelgus literatūrą, išanalizuoti žarnyno mikrobiotos svarbą širdies ir kraujagyslių ligoms, būsimiems tyrimams bei galimoms intervencijoms. **Metodai.** Mokslinių tyrimų darbų paieška atlikta naudojant kompiuterinę bibliografinę mokslinių darbų duomenų bazę „PubMed“. Analizuoti publikuoti moksliniai tyrimai, straipsniai, elektroninės knygos. Paieškoje buvo vartojami reikšminiai žodžiai ir jų deriniai: *gut microbiota*, *cardiovascular disease*, *dysbiosis*. **Rezultatai.** Išanalizavus žarnyno mikrobiotos įtaką širdies ir kraujagyslių ligoms, pastebėti egzogeniniai ir endogeniniai veiksniai, dėl kurių žarnyno mikrobiomos pokyčiai gali tapti potencialiu terapiniu taikiniu kovoje su šiomis ligomis.

Reikšminiai žodžiai: žarnyno mikrobiota, širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, disbiozė.

Summary

The aim. To review the literature, analyze the importance of the gut microbiota in cardiovascular diseases and areas of future research and potential interventions. **Methods.** A search of scientific articles was performed using a computerized bibliographic database *PubMed*. Published research, articles and e-books was analysed. The keywords used in the search were: *gut microbiota*, *cardiovascular disease*, *dysbiosis*. **Results.** Analysis of the influence of intestinal microbiota on cardiovascular disease has revealed exogenous and endogenous factors that may make changes in the intestinal microbiome a potential therapeutic target in the managing with these diseases.

Keywords: gut microbiota, cardiovascular disease, dysbiosis.

IVADAS

Žmogus savo organizme turi trilijonus mikroorganizmų. Kartu ir kaip atskiras, ir kaip bendras išorinio pasaulio vienetas jie sudaro interaktyvią ekosistemą. Šios ekosistemos pokyčiai bei mikroorganizmų tarpu-

savio sąveika veikia žmogaus organizmą, jo sveikatą, gali sąlygoti ligų išsivystymą. Visa ši mikroorganizmų visuma yra vadinama mikrobioma. Didžioji dalis mikrofloros, kolonizuojančios žmogaus organizmą, yra aptinkama virškinamajame trakte, ypač – storajame žarnyne. Žarnyne esančiai mikrobiotai atitenka svarbus vaidmuo medžiagų apykaitos ir imuninės sistemos, kurios savo ruožtu sąlygoja šeiminingo organizmo imlumą bei atsaką į patologines būkles, palaikyme. Žarnyno mikrobiomos pusiausvyros sutrikimas, dar žinomas kaip žarnyno disbiozė, yra susijęs su daugeliu ligų: virškinamojo trakto sutrikimais, astma, alergijomis, centrinės nervų sistemos sutrikimais, metaboliniu sindromu, piktybinėmis onkologinėmis ligomis bei širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL) [1, 2].

ŠKL yra pagrindinė mirties priežastis pasaulyje, kylanti dėl tokių rizikos veiksnių,

Eglė Labanauskaitė, LSMU Medicinos akademijos Medicinos fakulteto VI kurso studentė. Mokslinių tyrinėjimų ir domėjimosi sritys: išeminė širdies liga, širdies ritmo ir laidumo sutrikimai.

Ali Aldujeli, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto liginės Kauno klinikų Kardiologijos klinikos gydytojas kardiologas. Mokslinių tyrinėjimų ir domėjimosi sritys: intervencinė kardiologija, išeminė širdies liga, arterinė hipertenzija, širdies nepakankamumas.

Prof. dr. Ramūnas Unikas, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto liginės Kauno klinikų Kardiologijos klinikos gydytojas kardiologas, Intervencinės kardiologijos skyriaus vadovas, Nacionalinės intervencinės kardiologijos asociacijos prezidentas, Europos kardiologų draugijos, Lietuvos kardiologų draugijos, Lietuvos širdies asociacijos narys. Mokslinių tyrinėjimų ir domėjimosi sritys: intervencinė kardiologija, išeminė širdies liga, arterinė hipertenzija, širdies nepakankamumas.

kaip rūkymas, lipidų apykaitos sutrikimai, cukrinis diabetas ir nekoreguojamas aukštas kraujo spaudimas. Aterosklerozė – pagrindinis ŠKL išsivystymo patofiziologinis mechanizmas, apimantis sudėtingą sąveiką tarp kraujagyslių, imuninės sistemos bei lipidų metabolizmo. Žarnyno mikrobioma tiesiogiai ir netiesiogiai veikia visus šiuos aterosklerozės rizikos veiksnius, todėl vaidina svarbų, nors dar mažai ištyrinėtą, vaidmenį ŠKL išsivystymui [2].

Tyrimo tikslas. Apžvelgus literatūrą, išanalizuoti žarnyno mikrobiotos svarbą ŠKL, būsimiems tyrimams bei galimoms intervencijoms.

METODIKA

Atlikta sisteminė medicininė literatūros apžvalga naudojant kompiuterinę bibliografinę mokslinių darbų duomenų bazę „PubMed“. Ieškant literatūros, duomenų bazėse buvo vartojami reikšminiai žodžiai: *gut microbiota*, *cardiovascular disease*, *dysbiosis*. Moksliniai tyrimai buvo atlikti 2002–2021 m., didžioji dalis – ne senesni nei penkeri metai.

ŽMOGAUS ŽARNYNO MIKROBIOTA

Struktūra, vystymasis ir funkcijos

Manoma, kad žmogaus virškinamajame trakte gyvuoja maždaug 1 000–1 150 įvairių mikrobų rūšių [3]. Įrodyta, kad šis mikrobų genofondas viršija žmogaus genomo dydį ir yra vadinamas metagenomu [4]. Tarp-tautiniame „Žmogaus virškinamojo trakto metagenomikos“ projekte buvo nustatytos žmogaus žarnyno mikrobiomos genų duomenų bazės, ištyrus 124 individų, tarp kurių buvo sveiki, turintys antsvorio, nutukę bei sergantys uždegimine žarnyno liga asmenys, išmatų mėginius. Šios studijos metu buvo rasta 3,3 mln. perteklinių mikrobų genų, nustatytų iš 576,7 gigabazių sekos, kuri yra maždaug 150 kartų didesnė už žmogaus genomą [3]. Dvi rūšys, sudarančios 90 proc. žmogaus virškinamajame trakte esančių mikrobų rūšių – *Bacteroidetes* ir *Firmicutes*, likusią dalį sudaro *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* ir *Verrucomicrobia* [3, 5, 6].

Nuo pat gimimo žmogaus žarnyno mikrobiotos vystymąsi sąlygoja daugelis veiksnių (tiek išorinių, tiek vidinių): individualus organizmo genomas, geografinė padėtis ir gyvenimo būdas (pvz., dieta, persirgtos ligos, antibiotikų vartojimas ir t. t.) [7]. Perinataliniame laikotarpyje mikrobiomos vystymuisi svarbūs veiksniai yra motinos mikroflora, gimdymo būdas, maitinimas

krūtimi ir maitinimo motinos pienu nutraukimo laikas. Svarbu tai, kad natūraliais takais gimusių naujagimių žarnyno mikrobiotą sudaro *Lactobacillus*, *Prevotella* ir *Atopobium*, o cezario pjūvio operacijos metu gimę naujagimiai turi motinos odos mikroflorą, kurią daugiausia sudaro *Staphylococcus* [8]. Naujagimiui augant, dominuojanti aerobinė mikrobioma įvairėja ir susidaro anaerobinė aplinka. Tai patvirtina didelė *Bifidobacteria* ir *Clostridia* gausa paauglių organizmuose, palyginus su suaugusiais [9]. Įdomu tai, kad organizmui senstant ir kintant jo mikrobiotai, kinta ir metabolinės virškinamojo trakto savybės. Nustatyta, kad mikrobiotos sudėtis iš esmės išlieka stabili per visą suaugusio žmogaus gyvenimą [9]. Pokyčiai pradeda ryškėti organizmui senstant ir silpnėjant fiziologinėms funkcijoms. Silpnėjant imuninei sistemai, pastebimas fakultatyvinių anaerobų skaičiaus padaugėjimas, *Bacteroidetes* ir *Firmicutes* santykio pokytis bei ryškus *Bifidobacteria* sumažėjimas [9].

Virškinamojo trakto mikrobioma vaidina svarbų vaidmenį tiek sveiko, tiek sergančio žmogaus organizme. Ji apsaugo šeiminingo epitelines ląsteles nuo pažeidimų ir enteropatogenų, reguliuoja riebalų metabolizmą, veikia įvairių maisto medžiagų absorbciją bei optimizuoja virškinimo funkciją [10, 11]. Imuninė sistema yra nuolat modifikuojama, mikrobiomos komponentams veikiant organizmą per žarnyno sienelę. Ši sąveika formuoja imuninę sistemą, kuri savo ruožtu taip pat keičia žarnyno mikrobiotą [7, 12].

Mitybos veiksniai

Dislipidemija yra gerai žinomas ŠKL rizikos veiksnys. Didelio kaloringumo dieta bei gausus riebalų vartojimas yra susiję su žymiai padidėjusiu lipopolisacharidų (LPS) kiekiu kraujyje [13, 14]. Esant tokio tipo dietai, siūloma išskirti du kelius, sąlygojančius didėjantį LPS kiekį kraujyje – tiesioginį ir netiesioginį. Tiesioginiu keliu riebalinės kilmės maisto medžiagos skatina susidaryti chilomikronų sancaupus, dėl kurių padidėja vietinis intraląstelinis slėgis, sukeliantis sandariųjų jungčių atsipalaidavimą. Atsipalaidavus sandariosioms jungtims, į ląsteles gali patekti didesnės molekulės, tokios, kaip LPS [15, 16]. Netiesioginiu keliu su maistu patenkantys riebalai stimuliuoja virškinamojo trakto gleivinėje esančias putliąsias ląsteles, todėl išsiskiria histaminas bei kiti uždegiminiai mediatoriai, kurie, kaip žinoma, padidina žarnyno gleivinės pralaidumą [17]. Didelio kiekio angliavandenių dieta gali turėti panašių pasekmių – gali

padidėti žarnyno gleivinės pralaidumas bei endotoksinų kiekis [18]. Plečiantis maisto perdirbimo pramonei, žmogaus organizmui vis dažniau tenka susidurti su naujais maisto priedais, tokiais, kaip nanodalelės, emulsikliai, organiniai tirpikliai ir mikrobinės kilmės transgliutaminazės. Šie produktai pažeidžia virškinamojo trakto barjero vientisumą ir imuninę sistemą, pradeda veikti daug šalutinių veiksnių [19].

Endogeniniai veiksniai

Genetinis polinkis yra siejamas su tokio-
mis autoimuninėmis ligomis, kaip celiakija ir autoimuninė enteropatija, kurios gali padidinti virškinamojo trakto pralaidumą [20]. Zonulinas yra fiziologinis tarpląstelinių sandariųjų jungčių modulatorius, kurį aktyvina žarnyno gleivinės ir organizmo mikrobiotos sąveika. Šis baltymas taip pat reguliuoja ir antigenų gamybą, o tai genetinį polinkį turintiems asmenims gali sukelti uždegiminius bei autoimuninius procesus [21]. Autoimuniniai susirgimai yra traktuojami kaip padidėjusio intestalinio pralaidumo pasekmė, tačiau atliktuose tyrimuose su gyvūnais buvo pastebėta, kad tai gali būti ir atvirkštinis procesas – autoimuninis susirgimas gali padidinti žarnyno pralaidumą [22].

Kiti dažnai sutinkami endogeniniai veiksniai gali būti enterinės nervų sistemos pokyčiai bei būklės, pažeidžiančios žarnyno barjero vientisumą. Enterinė nervų sistema yra virškinamojo trakto neuronų visuma, kuri veikia nepriklausomai nuo centrinės nervų sistemos ir išskiria įvairius neurotransmitterius, įskaitant serotoniną bei histaminą. Eksperimentiniuose tyrimuose su pelėmis nustatyta, kad serotonininio reabsorbcijos transporterio reguliavimas yra susijęs su padidėjusiu žarnyno priešūždegiminiu atsaku, padidėjusiu virškinamojo trakto barjero pralaidumu bei padidėjusia, fruktozės sukeliama, endotoksinų translokacija. Visa tai sąlygoja kepenų steatozės išsivystymą [23–25]. Atlikti tyrimai taip pat rodo, kad žarnyno kraujotakos sutrikdymas didžiųjų pilvo operacijų, šoko arba patirtos traumos metu gali pažeisti žarnyno vientisumą tiesiogiai arba sukeldamas sisteminių uždegiminių atsaką [26].

Žarnyno infekcijos

Žarnyno barjero vientisumas priklauso nuo daugelio mikroorganizmų patogenų bei toksinų. *Helicobacter pylori* gali pažeisti tarpląstelines sandariąsias jungtis, veikiant citotoksiniam genui A, dėl kurio epitelio ląstelės praranda savo poliškumą [27, 28]. Enteropatogeninių bakterijų *Escherichia*

coli išskiriami proteinai EspM ir NleA gali sukelti sandariųjų jungčių lokalizacijos pokyčius [29, 30]. *Clostridium difficile* toksinas A sukelia aktino filamentų pažeidimą [31], didindamas paraceliulinį pralaidumą ir skatindamas sandariųjų jungčių baltymo ZO-1 translokaciją. Sandariųjų jungčių sutrikimai taip pat yra siejami su *Vibrio parahaemolyticus* ir *Salmonella enterica* infekcijomis [32, 33].

Gyvenimo būdo veiksniai

Nereikėtų pamiršti, kad gyvenimo būdo veiksniai, lėtinis stresas, taip pat ir alkoholio vartojimas gali paveikti žarnyno mikrobiomą. Kai kuriuose atliktuose tyrimuose kaip pagrindinis padidėjusio žarnyno pralaidumo patofiziologinis veiksnys nurodomas kortikotropiną atpalaiduojamasis veiksnys (CRF) ir jo receptoriai CRFR1 bei CRFR2 [34, 35]. Alkoholio apykaitos produktas acetaldehidus skatina žarnyno epitelio tarpląstelinių sandariųjų jungčių baltymų fosforilinimą, taip sukeldamas tiesioginį jų pažeidimą, taip pat dėl padidėjusio azoto oksido kiekio sukeliama ir netiesioginė mikrovamzdelių pažeidimai [36]. Dėl alkoholio poveikio žarnyno mikrobiotos sudėtis taip pat gali kisti, didėjant gramneigiamų bakterijų kiekiui organizme [36].

ŽARNYNO MIKROBIOTOS REIKŠMĖ ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGOMS

Aterosklerozė yra uždegiminė liga, kuri, remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, potencialiai gali būti autoimuninės kilmės [37]. Aterosklerozės išsivystymo mechanizmas susijęs su uždegiminiais procesais, kuriuos dažniausiai sukelia infekcijos. Daugybė mikroorganizmų, tokių kaip *Chlamydomphila pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Helicobacter pylori*, *Influenza A* virusas, hepatito C virusas, citomegalo virusas, žmogaus imunodeficito virusas yra siejami su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizika [38]. Infekcija skatina aterosklerozinius pokyčius, veikdama per du vyraujančius mechanizmus – tiesioginį ir netiesioginį. Tiesioginis pažeidimas yra kraujagyslės sienelės infekcija, skatinanti aterosklerozinės plokštelės formavimąsi, o netiesioginė – bet kurioje organizmo sistemoje esanti infekcija, dėl kurios sisteminio imuninio atsako susidaro priešūždegiminiai mediatoriai, veikiantys aterosklerozinės plokštelės augimą [39]. Be to, disbiozė taip pat sąlygoja aterosklerozę skatinamųjų metabolitų, tokių, kaip trimetilamino N-oksidas, sintezę, kuris savo ruožtu gali sąlygoti

tulžies rūgščių metabolizmo pokyčius [40]. Šiame skyriuje bus aptariamas kiekvieno iš šių mechanizmų vaidmuo širdies ir kraujagyslių ligų patogenezėje.

Tiesioginis poveikis

Tiesioginis poveikis aterosklerozinės plokštelės formavimuisi yra siejamas su daugiau nei 50 bakterijų rūšių [41]. Nustatyta, kad aterosklerozinėse plokštelėse dažniausiai yra aptinkami proteobakterijų tipo atstovai – *Chryseomonas* ir *Helicobacter* gentys. *Firmicutes* tipo bakterijos (*Anaeroglobus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillales* ir *Roseburia*) dažniausiai sutinkamos burnos ertmėje bei žarnyne, taip pat yra aptinkamos ir aterosklerozinėse plokštelėse [41]. Kitos bakterijos, kurių pakitusi veikla yra nustatoma žarnyne, sergant ateroskleroze bei širdies ir kraujagyslių ligomis, yra *Enterobacteriaceae* ir *Streptococcus* šeimų atstovai bei *Lactobacillales* ir *Collinsella*. Pastarieji dažniausiai yra aptinkami aterosklerozinėse plokštelėse, esančiose miego arterijose, galinčiose sukelti smegenų išemijos reiškinius [42, 43]. Be to, atlikus mokslinius tyrimus, buvo pasiūlyta, kad žarnyno mikrobiota, ypač *Bacteroides*, *Clostridium* ir *Lactobacillales*, galėtų būti laikomi vainikinių arterijų ligos diagnostiniais žymenimis [44].

Netiesioginis poveikis

Netiesiogiai sukeldami infekciją, mikroorganizmai skatina uždegiminių citokinų gamybą, taip pat stimuliuoja ūminės uždegiminės fazės reagentus taip papildydami lėtinį uždegimą aterominėse plokštelėse ir prisidedami prie aterosklerozės išsivystymo [38]. Eksperimentiniuose tyrimuose su pelėmis buvo pastebėti žarnyno mikrobiomos pokyčiai, atsirandantys vartojant antibiotikus, kurie veikia angliavandenių ir lipidų apykaitą. Pradinėse studijose, nagrinėjančiose patogenų vaidmenį aterosklerozinės plokštelės susidarymui, buvo nustatytas atskirų mikroorganizmų, tačiau ne visos mikrobiomos poveikis. Pastaruoju metu pripažįstama, kad bendras mikroorganizmų skaičius, kolonizuojantis arba infekuojantis individą, labiau koreliuoja su aterogeneze, o ši sąvoka pateikiama kaip „patogeno našta“ arba „infekcijos našta“ [45].

Kitas galimas suaktyvėjusio imuninio atsako į infekciją mechanizmas yra molekulinė mimikrija, kai sintetiniai organizmo ir bakteriniai antigenai reaguoja kryžmiškai, pavyzdžiui, šiluminio šoko baltymai arba oksiduoti mažo tankio lipoproteinai [46]. Žmogaus šiluminio šoko baltymas 60 (hHSP60) yra ekspresuojamas arterijų endotelėje, organizmui reaguojant į stresą,

esant tokioms būklėms, kaip ūminė arterinė hipertenzija, hipercholesterolemija arba vystantis reperfuzijos sutrikimams. Be to, šis baltymas infekcijos metu yra pagrindinis antigeninis bakterijų komponentas. Dėl aukšto žmogaus bei bakterijų šiluminio šoko baltymo homologijos laipsnio, manoma, kad antikūnai, kurie formuojasi prieš bakterijas, gali paveikti šeimininko organizmo ląsteles, ekspresuojančias hHSP60 baltymą. Atliktose studijose yra duomenų, jog žmonių, sergančių išemine arba karotidine ateroskleroze, taip pat miokardo infarktu, organizmuose yra aptinkami aukšti antikūnų prieš mikrobakterijų HSP-65 baltymą titrai. Kaip minėta anksčiau, disbiozė taip pat sąlygoja imuninės sistemos pokyčius, kurie savo ruožtu skatina imuninį atsaką bei aterogenezę [47].

Transmembraniniai atpažinimo receptoriai (TLR) yra žinomi kaip svarbiausia grandis, aktyvuojanti įgimtą imuninį organizmo atsaką, esant bakterinei infekcijai. Suaktyvintais ligandais, tokiais, kaip lipopolisacharidai (LPS), TLR dimerizuojasi su interleukino-1 (IL-1) receptoriumi, sudarydami kompleksą, kuris suriša mieloidinės diferenciacijos pirminio atsako baltymą MyD88, o tai aktyvuoja tolesnę signalo perdavimo kaskadą, galiausiai aktyvuojančią NF-κB baltymą. Ši kaskada stimuliuoja priešūždegiminių citokinų, chemokinų bei kostimuliuojančių molekulių sintezę [48]. TLR aptinkami daugelyje širdies ir kraujagyslių sistemos organų ląstelių, tokiose, kaip kraujagyslių endotelio bei adventicijos ląstelės, kardiomiocitai, makrofagai. Plačiausiai ištirti yra TLR4 receptoriai. Tyrimuose aprašoma, kad TLR4 receptoriai, suaktyvinami sočiosiomis riebalų rūgštimis, veikia per tokį pat signalo perdavimo mechanizmą kaip ir aktyvinami veikiant LPS, dėl kurių organizme gaminami uždegiminiai citokinai bei chemokinai [49, 50]. Be to, sočiosios riebalų rūgštys prisideda prie uždegiminio proceso organizme skatinimo, veikdamos virškinamojo trakto mikrobiotą, didinant gramneigiamų bakterijų kiekį ir taip padidina LPS kiekio organizme augimą. Dėl šių procesų, padidėjus žarnyno barjero pralaidumui, padidėja mikroorganizmų bei jų endotoksinų patekimas į kraują ir taip dar labiau padidinama TLR4 aktyvacija [51]. Atliekant tyrimus su gyvūnais, turinčiais paveldėtą TLR4 ir MyD88 genų deficitą, buvo stebimas žymiai mažesnis uždegiminių citokinų bei lipidų kiekis organizme, taip pat rečiau nustatoma aortos aterosklerozė [52]. Atliktose studijose su žmonėmis, aterosklerozinėse plokštelėse aptinkama TLR1, TLR2 ir TLR4 ekspresija, o tai leidžia įtarti,

kad šie receptoriai gali turėti didelę įtaką aterosklerozės patogenezėi [53].

Proarterogeninių metabolitų gamyba

Proarterogeninis TMAO yra žarnyno mikrobiotos cholino bei fosfotidilcholino sintezės metabolitas. Žarnyno mikrobiota tokius mitybos komponentus, kaip cholinas, fosfotidilcholinas ir karnitinas, aptinkamus įvairiuose gyvūninės kilmės maisto produktuose bei energiniuose gėrimuose, metabolizuoja į trimetilaminą (TMA). Vėliau kepenyse, veikiant flavino monooksidazėms-3, TMA oksiduojamas į TMAO [54, 55]. Taigi, flavino monooksidazė-3 yra svarbus TMAO sintezės reguliatorius, kurio aktyvumą sąlygoja tulžies rūgščių receptoriai farnesoidas X (FXR). Yra keletas hipotezių, tačiau pagrindinis TMAO aterosklerozę sukeliantis mechanizmas dar nėra gerai ištirtas. Manoma, kad TMAO slopina atgalinį cholesterolio transportavimą, dėl kurio sumažėja cholesterolio pašalinimas iš periferinių makrofagų, taip pat sutrinkdama didelio tankio lipoproteinų ateroprotekcinis poveikis ir taip skatinami ateroskleroziniai procesai kraujagyslių endotelio [56]. TMAO taip pat veikia ir trombocitus, padidindamas jų hiperreaktyvumą ir stiprindamas nuo dirgliškio priklausomo Ca^{2+} išsiskyrimą iš ląstelėje turimų Ca^{2+} atsargų, šie procesai sąlygoja trombozės rizikos didėjimą [55]. TMAO poveikis yra pastebėtas ir kraujagyslėse esančiose ląstelėse, skatinančiose daugelio priešuždegiminių baltymų aktyvaciją: interleukino-6, ciklooksigenazės-2, tarpląstelinės adhezijos molekulių-1 bei E-kadherino per NF- κ B signalizacijos kelią [57]. Atliktame tyrime, kuriame dalyvavo daugiau nei 4 000 asmenų, per trejų metų stebėsenos laikotarpį buvo nustatytas padidėjusio TMAO ryšys su padidėjusia nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių ligų reiškinų, tokių, kaip mirtis, miokardo infarktas ir insultas, rizika [54]. Ryški koreliacija tarp TMAO ir ŠKL buvo stebima net ir tuomet, kai buvo pašalinti koreguojami ŠKL rizikos veiksniai. Be to, padidėjusi rizika buvo susijusi su laipsnišku TMAO lygio didėjimu.

Atliekama vis daugiau tyrimų, aiškinančių sudėtingą žarnyno mikrobiotos, tulžies rūgščių ir medžiagų apykaitos ligų sąveiką. Nustatyta reikšminga, tačiau kol kas mažai ištirta sąveika tarp tulžies rūgščių ir ŠKL [58]. Šiai sąveikai paaiškinti siūlomas tiesioginis ir netiesioginis veikimo kelias. Tiesioginis veikimo mechanizmas grindžiamas įrodymais, kad tulžies rūgštyse esantys komponentai sąveikauja su kardiomiocitais,

veikdami jų kontraktiškumą bei elektrinio impulso sklaidimą laidžiąja sistema. Netiesiogiai tulžies rūgštys prisideda prie lipidų metabolizmo, aterosklerozinės plokštelės formavimosi, kraujagyslių vazodilatacijos bei pažeistų organų neovaskuliarizacijos [58]. Metabolizuojami žarnyno mikrobiotos, tulžies rūgščių komponentai veikia skirtingus metabolizmo kelius per FXR inicijuojamus signalus [59]. FXR yra endogeninis intraceliulinis tulžies rūgščių sensorius, kurio stipriausiai veikiantis ligandas yra chenodeoksicholio rūgštis. Jis veikia kaip receptoriaus transkripcijos veiksnys, kuris, prisijungęs prie ligando, koordinuotai reguliuoja promotoriaus aktyvumą. Suaugusio žmogaus organizme FXR ekspresija aptinkama inkstų, antinksčių, plonosios žarnos, storosios žarnos, kepenų ir širdies audiniuose [60]. Tyrimuose *in vitro* pripažįstama, kad kraujagyslių uždegimo bei intimos proliferacijos prevencija potencialiai veikia FXR aktyvumą kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse [61].

IŠVADOS

Žarnyno mikrobiota yra neatsiejama žmogaus organizmo dalis, kuri vis dar išlieka mokslinių tyrimų akiratyje dėl savo įtakos įvairių patologinių būklių vystymuisi. Iki šiol buvo padaryta reikšminga pažanga, tiriant žmogaus organizmą kolonizuojančius mikroorganizmus, atrandant jų genomą, funkcijas, struktūros skirtumus įvairiose amžiaus bei kultūrinėse grupėse. Be to, išsamiau tyrinėjamas padidėjusio žarnyno pralaidumo sindromas, leidžia giliau pažinti galimus patofiziologinius mechanizmus, slypinčius už daugelio žarnyno mikrobiotos ir ŠKL sąsajų. Tiriant šį sindromą, buvo nustatyti egzogeniniai ir endogeniniai veiksniai, dėl kurių žarnyno mikrobiomos pokyčiai gali tapti potencialiu terapiniu taikiniu gydant įvairias ligas, įskaitant ir ŠKL. Tačiau išlieka dar daug neatsakytų klausimų, dėl kurių reikia tęsti tyrimus, įvertinti galimą naudą, kuri buvo pastebėta atliekant tyrimus su gyvūnais, gautus rezultatus pritaikyti žmonėms.

LITERATŪRA

1. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:431–438.
2. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26191.
3. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.

4. Joseph J, Loscalzo J. Nutri(meta)genetics and cardiovascular disease: novel concepts in the interaction of diet and genomic variation. *Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17:505.
5. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207–214.
6. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449:804–810.
7. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336:1262–1267.
8. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl 1:4680–4687.
9. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9:123.
10. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature.* 2011;469:543–547.
11. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, Buhler JD, Gordon JI. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science.* 2005;307:1955–1959.
12. Geuking MB, Köller Y, Rupp S, McCoy KD. The interplay between the gut microbiota and the immune system. *Gut Microbes.* 2014;5:411–418.
13. Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski MC. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie.* 2011;93:39–45.
14. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, Chamontin B, Ferrières J. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1219–1223.
15. Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM, Dandona P. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diabetes Care.* 2009;32:2281–2287.
16. Moreira AP, Teixeira TF, Ferreira AB, Peluzio Mdo C, Alfenas Rde C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr.* 2012;108:801–809.
17. Scudamore CL, Jepson MA, Hirst BH, Miller HR. The rat mucosal mast cell chymase, RMCP-II, alters epithelial cell monolayer permeability in association with altered distribution of the tight junction proteins ZO-1 and occludin. *Eur J Cell Biol.* 1998;75:321–330.
18. Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrients.* 2017;9:335.
19. Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2015;14:479–489.
20. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:598.
21. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1258:25–33.
22. Nouri M, Bredberg A, Westström B, Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PLoS One.* 2014;9:e106335.
23. Bischoff SC, Mailer R, Pabst O, Weier G, Sedlik W, Li Z, Chen JJ, Murphy DL, Gershon MD. Role of serotonin in intestinal inflammation: knockout of serotonin reuptake transporter exacerbates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296:G685–G695.
24. Haub S, Ritze Y, Bergheim I, Pabst O, Gershon MD, Bischoff SC. Enhancement of intestinal inflammation in mice lacking interleukin 10 by deletion of the serotonin reuptake transporter. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:826–834, e229.
25. Haub S, Kanuri G, Volynets V, Brune T, Bischoff SC, Bergheim I. Serotonin reuptake transporter (SERT) plays a critical role in the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298:G335–G344.
26. de Haan JJ, Lubbers T, Derikx JP, Relja B, Henrich D, Greve JW, Marzi I, Buurman WA. Rapid development of intestinal cell damage following severe trauma: a prospective observational cohort study. *Crit Care.* 2009;13:R86.
27. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, Tompkins LS, Nelson WJ, Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science.* 2003;300:1430–1434.
28. Saadat I, Higashi H, Obuse C, Umeda M, Murata-Kamiya N, Saito Y, Lu H, Ohnishi N, Azuma T, Suzuki A, Ohno S, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature.* 2007;447:330–333.
29. Simovitch M, Sason H, Cohen S, Zahavi EE, Melamed-Book N, Weiss A, Aroeti B, Rosenshine I. EspM inhibits pedestal formation by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* and enteropathogenic *E. coli* and disrupts the architecture of a polarized epithelial monolayer. *Cell Microbiol.* 2010;12:489–505.
30. Thanabalasuriar A, Koutsouris A, Weflen A, Mimeo M, Hecht G, Gruenheid S. The bacterial virulence factor NleA is required for the disruption of intestinal tight junctions by enteropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol.* 2010;12:31–41.
31. Chen ML, Pothoulakis C, LaMont JT. Protein kinase C signaling regulates ZO-1 translocation and increased paracellular flux of T84 colonocytes exposed to *Clostridium difficile* toxin A. *J Biol Chem.* 2002;277:4247–4254.
32. Yarbrough ML, Li Y, Kinch LN, Grishin NV, Ball HL, Orth K. AMPylation of Rho GTPases by *Vibrio* VopS disrupts effector binding and downstream signaling. *Science.* 2009;323:269–272.
33. Boyle EC, Brown NF, Finlay BB. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium effectors SopB, SopE, SopE2 and SipA disrupt tight junction structure and function. *Cell Microbiol.* 2006;8:1946–1957.
34. Rodiño-Janeiro BK, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, Lobo B, Vicario M, Santos J. Role of Corticotropin-releasing Factor in Gastrointestinal Permeability. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21:33–50.
35. Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- α . *PLoS One.* 2012;7:e39935.
36. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Stärkel P, Windey K, Tremaroli V, Bäckhed F, Verbeke K, de Timary P, Delzenne NM. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:E4485–E4493.
37. Hansson GK, Jonasson L. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1714–1717.
38. Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2011;106:858–867.
39. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:79–87.
40. Bu J, Wang Z. Cross-Talk between Gut Microbiota and Heart via the Routes of Metabolite and Immunity. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:6458094.
41. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl 1:4592–4598.
42. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, So A, Kasahara K, Yodoi K, Matsumoto T, Mizoguchi T, Ogawa W, Hirata K. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:908–921.
43. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, Zhong H, Liu Z, Gao Y, Zhao H, Zhang D, Su Z, Fang Z, Lan Z, Li J, Xiao L, Li J, Li R, Li X, Li F, Ren H, Huang Y, Peng Y, Li G, Wen B, Dong B, Chen JY, Geng QS, Zhang ZW, Yang H, Wang J, Wang J, Zhang X, Madsen L, Brix S, Ning G, Xu X, Liu X, Hou Y, Jia H, He K, Kristiansen K. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017;8:845.
44. Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, So A, Kasahara K, Yodoi K, Matsumoto T, Mizoguchi T, Ogawa W, Hirata KI. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2017;32:39–46.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje.

Gauta: 2022 03 28
Priimta spausdinti: 2022 05 03