

INFLAMAZÓM AKO NOVÁ KONCEPCIA ATEROTROMBÓZY

Inflammasome as a new concept of atherothrombosis

Andrej DUKÁT¹, Juraj PAYER¹, Peter JACKULIAK¹, Ján KYSELOVIČ², Andrea GAŽOVÁ², Fedor ŠIMKO³, Anna ZÚBKOVÁ¹, Marián BERNADIČ³

¹V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM.

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Kyselovič, PhD.

³Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FESC

Abstrakt

Od objavenia a definovania rizikových faktorov základnou Framinghamskou štúdiou pred vyše polstoročím sa naše poznatky o srdcovocievnych ochoreniach nielen významne rozšírili, ale aj podstatne zmenili. Okrem známych rizík, ako hypertenzia, dyslipidémia, diabetes mellitus, alebo fajčenie, bola definovaná celkom nová koncepcia kardiovaskulárneho rizika založená na zmenách v evolúcii: starnutí a systémovom zápale. Táto úplne nová koncepcia je dnes už všeobecne akceptovaná (od roku 2000). Je založená na nových poznatkoch o senolytických procesoch a ich interakciách s imunologickým systémom organizmu. V predloženom prehľade preto nadviažeme na naše publikované práce so zameraním na uvedené dva základné patofyziologické mechanizmy srdcovocievnych ochorení – starnutí a zápalu (*lit.* 50). Text v PDF www.lekarsky-obzor.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: inflamazóm, starnutie, aterotrombóza, kardiovaskulárny systém.

Lek Obz 2026, 75 (3): 105-109

Abstract

From the discovery of cardiovascular risk factors in the original Framingham heart study more than half a century ago, our knowledges of cardiovascular diseases has changed significantly. In addition to well-established risk factors such as hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, and smoking, a new paradigm of cardiovascular risk has emerged: ageing and systemic inflammation. This concept has been accepted in clinical practice since the year 2000. It is based on new insights into senolytic processes and their interaction with the immune system. Therefore, in this review we continue our previously published reviews concerning these two major pathophysiological mechanisms of cardiovascular diseases - inflammation and ageing (*Ref.* 50). Text in PDF www.lekarsky-obzor.sk.

KEY WORDS: inflammasome, senescence, atherothrombosis, cardiovascular system.

Lek Obz 2026, 75 (3): 105-109

Úvod

Novú koncepciu a novú paradigmu v kardiovaskulárnej medicíne definoval roku 2000 Franceschi a nazval ju „inflammaging“. Znamená to starnutie pre vplyv antigénových stimulov v priebehu života pretrvávaním stresových odpovedí organizmu ako o evolučný proces (1). Vychádza z pozorovaní starších pacientov, ktorí majú zvýšenú náchylnosť na infekcie, a teda menej aktívny imunitný systém. Zároveň však majú aj dokázateľne vyššie koncentrácie chemokínov a cytokínov, a teda vyšší výskyt autoimunitných ochorení, a teda nadmernú aktiváciu imunitného systému (2). V procese starnutia priebežne odpovedá na antigénové stresory, čím dochádza k nadmernej aktivácii imunity (3). Tak ako organizmus starne, kontinuálna odpoveď na antigénny stres vedie k postupnému vyššiemu stupňu imunitnej aktivity. Imunitná aktivácia predisponuje na zápalové postihnutia pri starnutí, vrátane srdcovocievnych ochorení. Tieto potom predstavujú najčastejšie príčiny morbidita a mortality u ľudí vo veku nad 65 rokov (4). Mechanizmov, ktorými zápal ovplyvňuje srdcovocievny systém, je viacero: senescencia, porucha regulácie leu-

kocytov, mitochondrií, epigenetické zmeny, ale aj črevná dysbióza.

Úloha imunitného systému pri senescencii a poruchy jej regulácie

Senescencia predstavuje viaceré fenotypové črty vedúce k zastaveniu bunkových cyklov. Od dysfunkcie mitochondrií, hypertrofie buniek, morfológických zmien s porušenou proteosyntézou a cestou k SASP (senescence associated secretory phenotype). Táto problematika bola širšie rozobraná v našich predchádzajúcich prehľadových prácach (5, 6). Teraz sa zameriame na dysreguláciu imunitného systému a súvislosti so starnutím. Pri starnutí imunity je znížená lymfopoéza so zvýšením myeloidovej diferenciácie hematopoetických kmeňových buniek (7). Ide teda o promyeloidovú nerovnováhu hematopoézy, ako evolučnú črtu pri starnutí (8, 9). Pozoruje sa zvýšenie NLR (pomeru neutrofilov k lymfocytom) – index, ktorý prvýkrát opísal profesor Roman Záhorec (10). Koreluje však aj s markerom krehkosti a je aj prediktorom mortality (aj kardiovaskulárnej mortality) v širokom spektre klinických stavov. Preto

možno uvažovať o ňom aj ako o možnom biomarkere pre imunologický vek. Makrofágy majú zásadnú úlohu pri regulácii zápalu aj v myokarde. V súčasnosti rozlišujeme dva typy makrofágov: CCR2⁻ a CCR2⁺, každý má svoju funkciu. CCR2-makrofágy samostatne pretrvávajú z embryologického obdobia a podieľajú sa na oprave a odstraňovaní zápalu po poškodení myokardu cez upreguláciu génov zodpovedných za myogénu a za prenos signalizácie a aktivácie v rámci IL-2 signalizácie (11). CCR⁺ makrofágy sú odvodené z cirkulujúcich monocytov a majú prozápalový fenotyp (11). Tak ako organizmus starne, embryonálne CCR2-makrofágy sa nahradzujú prozápalovými CCR2⁺ makrofágami, ktoré priamo vedú ku chronickému zápalu v myokarde (12). Aj adaptívna imunita podlieha významným zmenám so stúpajúcim vekom. Dochádza k involúcii týmusu, ktorý zodpovedá za veľmi široký a špecifický význam receptorov T-buniek (13). Starší ľudia majú menej pôvodných T-buniek na periférii a pretrvávanie populácie T-buniek má menšiu diverzitu. Druhou črtou pri starnutí je nahromadenie dysfunkčných mitochondrií pre ich zhoršené odstraňovanie autofágiou. Je to proces, ktorý sa zúčastňuje aj v klinike srdcového zlyhávania so zachovanou funkciou ľavej komory. Dôležité miesto v patofyziológii má aj imunologická pamäť – a to v adaptívnom aj vo vrodennom imunitnom systéme (14). Rizikové faktory svojimi účinkami „trénujú“ imunitu v myeloidovom prostredí cez metabolické a epigenetické reprogramovanie (15).

Reprogramovanie neutrofilov je dokázané aj pri diéte s vysokým obsahom tukov, kde je vyššia tvorba IL1 β spojená s vyššou infiltráciou neutrofilov v aterosklerotických plakoch (16). Starnutie spojené so zmenami imunitného systému teda viacerými mechanizmami vedie ku chronickému zápalu nízkeho stupňa a urýchľuje proces aterosklerózy.

Dysfunkcia mitochondrií

Tým, že mitochondrie zodpovedajú za tvorbu ATP, pôsobia ako metabolická križovatka pri signalizácii systému organel a v homeostáze buniek. Reaktívne kyslíkové radikály generované v mitochondriách majú veľmi významnú úlohu v signálnych cestách, a teda v patogeneze ochorení (17). Za fyziologických podmienok sú mitochondrie hlavným zdrojom voľných kyslíkových radikálov vnútri buniek. Transport elektrónového reťazca obsahuje viaceré kroky prenosu elektrónov, ktoré tvoria superoxidové anióny ako vedľajší produkt. Tieto vysoko-reaktívne molekuly sa rýchlo menia na peroxid vodíka superoxid dysmutázou mitochondrií. Oba uvedené sa považujú za mitochondriové voľné kyslíkové radikály. Dysfunkcia mitochondrií je jedným z dôležitých faktorov starnutia a s vekom spojených ochorení (18). Na dysfunkcii mitochondrií sa podieľa viacero faktorov okrem veku, ako oxidačný stres, oxidácia makromolekúl, abnormálny energetický metabolizmus a zníženie biogénezy mitochondrií (19). Základným faktorom však je oxidačný stres, ktorý sa spolupodieľa na systémovom zápale. Aktiváciu inflamazómu spúšťa aj uvoľňovanie in-

tracelulárnych súčastí pri poškodení membrán mitochondrií (nielen z mitochondrií, ale aj z distálnych tkanív), čo spolu s uvoľnenými cytokínmi vedú tiež k aktivácii inflamazómu. Z uvedeného vyplývajú liečebné testovania látok na zlepšenie funkčnosti mitochondrií pri kardiovaskulárnych patológiách (kofeín, metformín, kyselina linolenová, atď.) (20).

Zmeny v epigenetike a v expresii génov

Inflamazóm ovplyvňuje aj epigenetické modifikácie, ktoré regulujú expresie génov bez zmeny v sekvencii DNA (21). Starnutie vedie k sporadickým epigenetickým zmenám pod vplyvom endogénnych aj exogénnych faktorov. Sú to všetko rizikové kardiovaskulárne faktory (21). Akcelerované epigenetické starnutie je personalizovaným prediktorom pre biologický vek pri subklinickej ateroskleróze pri systémovom zápale (22). Epigenetické mechanizmy možno modifikovať aj farmakologicky. Včasné ovplyvňovanie biologického starnutia je ťažšie, lebo vyžaduje aj nefarmakologické prístupy, vrátane zmien životného štýlu a diéty (v praxi je však adherencia na tieto podstatne horšia) (23).

V procese starnutia a zápalu majú podstatnú úlohu nekódujúce RNA, vrátane mikroRNA, dlhých nekódujúcich RNA a cirkulárnych RNA. Tieto asociujú s celkovou mortalitou a s vekom (24). miR-34 asociuje s aortovou tuhosťou, čo je tiež markerom pre prítomnosť koronárnej choroby srdca (25). Predpokladá sa, že v krátkej budúcnosti budú k dispozícii zo štúdií aj nové dôkazy o dôležitosti RNA-väzbových bielkovinách a RNA modifikáciách pri starnutí.

Črevný mikrobióm

Gastrointestinálny trakt u človeka je miestom veľmi širokej diverzity mikroorganizmov. Pri starnutí črevný mikrobióm túto diverzitu stráca a dochádza k zmene v proporcii rôznych mikroorganizmov (označuje sa to ako dysbióza). Jeho následkom sú zápalové dôsledky. Anaeróbne druhy so starnutím sa významne strácajú (*Faecalibacterium prausnitzii* a *Clostridium cluster XIVa*). Oba majú protizápalové vlastnosti (26). Prvý z nich inhibuje IL-1 β , čím dochádza k zníženiu sekrécie hladín IL-8 a k aktivácii NF- κ B (27). Oba uvedené tvoria vysoké koncentrácie butyrátu, ktorý znižuje lipopolysacharidmi indukovanú expresiu cytokínov inhibíciou aktivácie NF- κ B (28). Na druhej strane počet proteobaktérií sa zvyšuje so stúpajúcim vekom (26). Pri týchto gramnegatívnych baktériách vonkajšia membrána obsahuje uvedené lipopolysacharidy, ktoré potom aktivujú imunitný systém cez TLR-4 (toll-like receptory), a tým zvyšujú kardiovaskulárne riziko (29).

Následky inflamazómu

Ateroskleróza a stabilita plaku. Ateroskleróza je charakterizovaná ako chronické ochorenie, ktoré sa začína ukladaním a retenciou lipoproteínov, ktoré obsahujú apolipoproteín B v stene stredných a veľkých artérií. Táto dokázaná hypotéza odráža celkovú odpoveď na uvedenú retenciu. Extravazálne lipoproteíny asociujú

s extracelulárnym matrixom, zmenenú oxidáciou a následkom je potom zápalovo-imunologická odpoveď. Tieto lézie zasahujú do buniek hladkého svalstva a dochádza k proliferácii makrofágov. Lézie sa ďalej menia pre trvalé nahromadenia monocytov a ich diferenciáciu na makrofágy, migráciu do hladkých svalových buniek, kde vedú k transdiferenciácii, replikácii a tvorbe extracelulárneho matrixu (30). V extracelulárnom priestore sa niektoré apoB na LDL lipoproteínoch v extracelulárnom priestore menia na tzv. DAMP (damage-associated molecular pattern), čím vyvolávajú zápalovú makrofágovú odpoveď. Iným procesom internalizované oxidované LDL-častice po spracovaní makrofágmi tvoria peptidy z apoB s molekulami hlavného histokompatibilného komplexu II. Tieto komplexy rozpoznávajú T-bunky prostredníctvom špecifického T-bunkového receptora. Ako odpoveď na signalizáciu a cytokíny (IL-1 β , IL-6, TNF α) na prítomnosť antigénu dochádza k sekrécii na antigény buniek makrofágmi a dendritickými bunkami. T-bunky aktivujú transkripčné faktory, ktoré umožňujú diferenciáciu do Th (T-helper) buniek. Tieto potom vylučujú špecifické cytokíny, ktoré môžu mať buď ateroprotektívne alebo proaterogénne účinky. Aktivované Th1-helper lymfocyty vylučujú interferón (IFN- γ), ktorý aktivuje makrofágy a urýchľujú aterosklerózu. Iné typy buniek zase produkujú protektívne mediátory. Th2-helper lymfocyty uvoľňujú protizápalový cytokín IL-10 a regulačné T-bunky (Treg) tvoria transformačný rastový faktor β (31).

Mononukleáry fagocytózou eliminujú odumierajúce a mŕtve bunky po apoptóze procesom, ktorý sa označuje ako efferocytóza. Keď je táto nedostatočná, hromadí sa bunkový „debris“, ktorý sa podieľa na tvorbe centrálného lipidového jadra v aterosklerotickom plaku (32). Ide teda o komplexný proces homeostázy, ktorý môže byť maladaptívny alebo nedostatočný (32). Keďže sú tieto procesy chronické, trvajú desaťročia, komplikácie aterosklerózy (erózie plaku, alebo ruptúry plaku s následnou oklúziou trombózy) sa potom prejavujú náhle ako klinicky závažná akútna príhoda.

Posledné tri desaťročia sa experimentálny a klinický záujem zamerával na zápal ako na dôležitý faktor podieľajúci sa na procese aterogenézy a jej komplikácií. Tento proces však nemožno ani dnes presne opísať a lokalizovať pre rozsiahlu komplexnosť aktívneho procesu, ktorý postihuje orgány a tkanivá, rôznorodosťou vzájomnej komunikácie a interakcie rôznych typov buniek (33). Je rozdiel medzi kardiovaskulárnymi a onkologickými možnosťami sledovania patofyziológie. V onkológii možno urobiť excíziu postihnutého tkaniva, ale v kardiológii nemožno nahliadnuť do biológie plaku. Z tohto dôvodu sme dnes odkázaní na sledovanie cirkulujúcich faktorov (napr. bielkovinových biomarkerov, metabolitov, mononukleárov v periférnej krvi) (30).

Ateroskleróza sa začína endotelovou dysfunkciou, ktorá vo včasných štádiách ochorenia zhoršuje prietok, predovšetkým u mužov. Klinicky sa definuje ako zhoršenie vazodilatácie závislej od endotelu. Na bunkovej úrovni je to zníženie dostupnosti oxidu dusnatého, zvý-

šenie oxidačného stresu, zvýšená aktivácia NF- κ B, ktoré vedú k zvýšenej expresii zápalových cytokínov a adhezívnych molekúl s poklesom antitrombotickej kapacity endotelu (34, 35).

Endotelová dysfunkcia a tuhosť ciev

V cievnej patológii má dôležitú úlohu zvýšený oxidačný stres, ktorý vedie k viacerým proaterogénnym procesom (36). Je obzvlášť dôležitým faktorom endotelovej dysfunkcie pri tvorbe vysokoaktívnych voľných kyslíkových radikálov. Zvýrazňuje sa aj so stúpajúcim vekom. Za spoluúčasti ďalších faktorov, ako je diéta, sedavý spôsob života, fajčiarsky habitus, dyslipoproteínémia, diabetes mellitus, hypertenzia a chronické obličkové ochorenie, tvoria prostredie pre proliferáciu hladkých svalových buniek, migráciu a expanziu intimy. Všetky uvedené faktory znižujú aj kapacitu na opravu poškodenia (37). Aterosklerotický plak je tak viac exponovaný na adhéziu trombocytov. Uvoľňovanie rastových faktorov, napr. z trombocytov odvodený rastový faktor a fibroblastový rastový faktor urýchľujú proliferáciu a tvorbu matrixu (38) a difúziu hyperpláziu intimy. Tvorba kolagénového matrixu je nielen proaterogénna, ale zvyšuje aj tuhosť ciev. Bunková plasticita tak má tiež svoju úlohu pri cievnej remodelácii. Dokázaný je aj jej potenciál na prechode od endotelovej k mezenchýmovej transformácii pri porušenom prietoku v cievach (39).

Kardiovaskulárna remodelácia a srdcové zlyhanie

Zápal v myokarde a systémový zápal sú faktory, ktoré sa podieľajú na kardiovaskulárnej remodelácii. Konečným výsledkom remodelácie ľavej komory srdca je srdcové zlyhanie (ischemické aj neischemické) (40). Aj v tomto kontexte sa dokázala dôležitosť lymfocytov. Regulačné T-bunky sú zodpovedné za prozápalový fenotyp pri vývoji a progresii do zlyhania srdca v jeho chronickom prostredí, kedy sa stávajú zápalovými a patogénnymi (41).

Zmeny koagulácie a trombóza

Stavy, ktoré sú spojené s chronickým zápalom, asociojú so zvýšeným rizikom trombóz a kardiovaskulárných príhod (42). Chronická expozícia na cytokíny (najmä IL-1 β , IL-6, TNF- α a CRP) zvyšuje endotelovú dysfunkciu a expresiu povrchových adhezívnych molekúl (najmä VCAM-1, ICAM-1 a selektíny) (43), urýchľujú adhéziu leukocytov, aktiváciu a tvorbu neutrofilných extracelulárných pascí (NETózy, uvoľneniu chromatinových sietí, ako spúšťača trombózy) (44). Strata funkcie endotelovej bariéry, expozícia extracelulárneho matrixu a uvoľnenie VWF (von Willebrandovho faktora) spolu so zníženou tvorbou oxidu dusnatého zvyšujú adhezivitu a aktiváciu trombocytov. Ďalej dochádza k zmenám v expresii koagulačných aktivátorov a inhibítorov zvýšenia potenciálu trombinu plazmy. Zápal a starnutie asociojú so zvýšenou hyperreaktivitou trombocytov. Prolongovaná expozícia na TNF- α , IL-6 a IL-1 β v plazme a v kostnej dreni podporuje aktiváciu, agregáciu a sekréciu prokoagulantov a uvoľnenie mikrovezikul

(44). Aj aktívované trombocyty zhlukujú neutrofile, a tým podporujú zápal. Up-regulácia tkanivového faktora na endotelových bunkách a monocytoch, koagulačné faktory, tvorba trombinu a fibrinogén sú všetko faktory, ktoré podporujú tvorbu fibrínovej zrazeniny. Pritom ide o nezávislý dej od aktivácie trombocytov (45). Chronický zápal zvyšuje cirkulujúci PAI-1 (plazminogén aktivátor inhibítor) a trombinový aktivovateľný inhibítor fibrinolyzy, čím sa zhoršuje fibrinolyza a urýchľuje stabilita zrazeniny (46). Časom tieto inflamazómové účinky vedú k nerovnováhe hemostázy a protrombotickému stavu, čo sú ďalšie rizikové faktory pre závažné kardiovaskulárne príhody.

Záver

Jedným z najdôležitejších faktorov pri nešpecifickej imunitnej odpovedi sú makrofágy. Tie spolu s progenitormi sú veľmi široko distribuované, pričom majú schopnosť meniť svoje fenotypové charakteristiky a ich funkcie na rôzne stimuly vonkajšieho prostredia. Tento vplyv sa dnes označuje ako plasticita. Predstavujú životne dôležitú súčasť zachovania homeostázy orgánov a orgánových systémov. Majú však svoju duálnu úlohu. Pomáhajú udržiavať tkanivovú homeostázu vo svojej rovnováhe, ale vedú aj k exacerbácii poškodenia za rôznych patologických stavov (ateroskleróza alebo srdcové zlyhávanie). Makrofágy využívajú skavendžerové receptory na absorbovanie oxidovaných LDL lipoproteínov. Je to dôležitý krok v lipidovom metabolizme. Penové bunky, ktoré sa vytvárajú počas tohto procesu, sú charakteristickými nálezmi vo včasných aterosklerotických léziách. Okrem tvorby penových buniek a „uptake“ cholesterolu je ďalším dôležitým faktorom tvorba cytokínov, ktoré podporujú zápal. Sú to obzvlášť interleukíny (IL-1, IL-6, IL-1 β) a tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α). Makrofágy (M1) prozápalové signály, ako interferón gama (IFN- γ) a lipoproteíny.

Hoci aj dnes je hodnotenie kardiovaskulárneho rizika a aj liečba nasmerovaná na konvenčné rizikové faktory, nové poznatky o inflamazóme a senescencii budú meniť manažment našich pacientov. Ukázalo sa, že ateroskleróza a jej komplikácie sa môžu vyskytovať aj u osôb bez identifikovaných tradičných rizikových faktorov (47). Starší pacienti majú väčšie riziko výskytu vedľajších nežiaducich účinkov pri liečbe v primárnej prevencii (napr. pri hypotenzívach) (48).

Posledné desaťročie prinieslo nové podstatné údaje o biológii a patológii aterosklerózy a jej liečebných možnostiach. Stále však nepoznáme presné patofyziologické homeostatické mechanizmy. Nepoznáme ani špecifické vzájomné neurálne spojenia vo vzťahu k imunitným funkciám, vo vzťahu k spánku, telesnej záťaži, cirkadiánnym rytmom, ani psychickému stresu (30, 49).

Stanovenie biomarkerov inflamazómu je lepšie v rizikovej stratifikácii pacientov pri personalizovanej medicíne. Ukazuje sa dnes, že imunotypizácia pacientov bude špecifickejším cieľom v liečbe kardiovaskulárneho rizika v populácii (50).*

Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. FRANCESCHI C, BONAFÉ M, VALENSIN S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective an immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 2000, 908: 244 – 254.
2. GARDNER ID. The effects of ageing on susceptibility to infection. *Rev Infect Dis* 1980, 2: 801 – 810.
3. BUC M. Základná a klinická imunológia. Veda: Bratislava 2024, 792 s.
4. MARTIN SS, ADAY AW, ALMARZOOQ ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation* 2024, 149: e347 – e913.
5. DUKÁT A, ŠTEFANIČKOVÁ H, PAYER J, et al. Bunková senescencia a starnutie. *Lek Obz* 2025, 74 (7): 274 – 281.
6. Dukát A, PAYER J, KYSELOVIČ J, et al. Senescencia a možnosti senolytickej liečby. *Lek Obz* 2025, 74 (8): 318 – 322.
7. SHAW AC, GOLDSTEIN DR, MONTGOMERY RR.: Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 875 – 887.
8. CHO RH, SIEBURG HB, MULLER-SIEBURG CE. A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells: aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells. *Blood* 2008, 111: 5553 – 5561.
9. PANG WW, PRICE EA, SAHOO D, et al. Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108: 20012 – 20017.
10. FIRMENT J, HULÍN I. Zahorec index or Neutrophil-to-lymphocyte ratio, valid biomarker of inflammation and immune response to infection, cancer and surgery. *BLL* 2024, 125 (2): 75 – 83.
11. BAJPAL G, SCHNEIDER C, WONG N, et al. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and functions. *Nat Med* 2018, 24: 1234 – 1245.
12. MOLAWI K, WOLF Y, KANDALLA PK, et al. Progressive replacement of embryo-derived cardiac macrophages with age. *J Exp Med* 2014, 211: 2151 – 2158.
13. THAPA P, FARBER DL. The Role of the Thymus in the immune Response. *Thorac Surg Clin* 2019, 29: 123 – 131.
14. NETEA MG, JOOSTEN LAB, LATZ E, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* 2016, 352: aaf1098. Doi.org/10.1126/science.aaf1098.
15. RIKSEN NP, BEKKERING S, MUKLER WJM, NETEA MG. Trained immunity in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2023, 20: 799 – 811.
16. LAVILLEGRAND JR, AL-RIFAL R, THIETART S, et al. Alternating high-fat diet enhances atherosclerosis by neutrophil reprogramming. *Nature* 2024, 634: 447 – 456.
17. SHADEL GS, HORVATH TL. Mitochondrial ROS signalling in organismal homeostasis. *Cell* 2015, 163: 560 – 569.
18. HERNANDEZ-SEGURA A, NEHME J, DEMARIA M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol* 2018, 28: 436 – 453.
19. LaROCCA TJ, HEARON CM, HENSON GD, SEALS DR. Mitochondrial quality control and age-associated arterial stiffening. *Exp Gerontol* 2014, 58: 78 – 82.
20. ALE-AGHA N, JAKOBS P, GOY C, et al. Mitochondrial Telomerase Reverse Transcriptase Protects From Myocardial Ischemia/

- Reperfusion Injury by Improving Complex I Composition and Function. *Circulation* 2021, 144: 1876 – 1890.
21. ZHU X, CHEN Z, SHEN W, et al. Inflammation, epigenetics, and metabolism converge to cell senescence and aging: the regulation and intervention. *Signal Transduct Target Ther* 2021, 6: 245. Doi.org/101038/s41392-021-00646-9.
 22. SANCHEZ-CABO F, FUSTER V, SILLA-CASTRO JC, et al. Subclinical atherosclerosis and accelerated epigenetic age mediated by inflammation: a multi-omics study. *Eur Heart J* 2023, 44: 2698 – 2709.
 23. LIBERALE L, TUAL-CHALOT S, SEDEJ S, et al. Roadmap for alleviating the manifestations of ageing in the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2025, 22: 577 – 605.
 24. JUSIC A, THOMAS PB, WETTINGER SB, et al. Noncoding RNA in age-related cardiovascular diseases. *Ageing Res Rev* 2022, 77: 101610. Doi.org/10.1016/j.arr.2022.101610.
 25. GATSIYOU A, GEORGIPOULOS G, VLACHOGIANNIS NI, et al. Additive contribution of microRNA -34a/b/c to human arterial ageing and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2025, 327: 49 – 56.
 26. BIAGI E, NYLUND L, CANDELA M, et al. Through ageing and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010, 5: e10667. Doi.org/10.1371/Journal.pone.0010667.
 27. SOKOL H, PIGNEUR B, WATTERLOT L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an antiinflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105: 16731 – 16736.
 28. SEGAIN JP, RAINGEARD de la BLÉTIÈRE D, BOURREILLE A, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000, 47: 397 – 403.
 29. LU YC, YE H WG, OHASHI PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine* 2008, 42: 145 – 151.
 30. CHOUDHURY RP, HARGREAVES R, CHAI J, FISHER EA. Inflammation reprogramming and immunomodulation: Next-generation treatments for atherosclerosis. *Cell Rep Med* 2025, 1 – 16. Doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102288.
 31. WOLF D, LEY K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res* 2019, 124: 315 – 327.
 32. MOORE KJ, SHEEDY FJ, FISHER EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 709 – 721.
 33. RUPARELIAN N, CHAI JT, FISHER EA, CHOUDHURY RP. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Nat Rev Cardiol* 2017, 14: 133 – 144.
 34. DONATO AJ, MACHIN DR, LESNIEWSKI LA. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circ Res* 2018, 123: 825 – 848.
 35. AUGUSTIN HG, KOH GY. A systems view of the vascular endothelium in health and disease. *Cell* 2024, 187: 4833 – 4858.
 36. LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, et al. Oxidative stress, aging and diseases. *Clin Interv Aging* 2018, 13: 757 – 772.
 37. HAN Y, KIM SY. Endothelial senescence in vascular disease: current understanding and future opportunities in senotherapeutics. *Exp Mol Med* 2023, 55: 1 – 12.
 38. CHEN PY, QIN L, LI G, et al. Fibroblast growth factor (FGF) signaling regulates transforming growth factor beta (TGFβ)-dependent smooth muscle cell phenotype modulation. *Sci Rep* 2016, 6: 33407. Doi.org/10.1038/srep33407.
 39. SINGH B, CUI K, EISA-BEYGI S, et al. Elucidating the crosstalk between endothelial-to-mesenchymal transition and endothelial autophagy in the pathogenesis of atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 2024, 155: 107368. Doi.org/10.1016/j.vph.2024.107368.
 40. MURPHY SP, KAKKAR R, MCCARTHY CP, JANUZZI JL. Inflammation in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2020, 75: 1324 – 1340.
 41. BANSAL SS, ISMAHIL MA, GOEL M, et al. Dysfunctional and Proinflammatory Regulatory T-Lymphocytes Are Essential for Adverse Cardiac Remodelling in Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation* 2019, 139: 206 – 221.
 42. STARK K, MASSBERG S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol* 2021, 18: 666 – 682.
 43. SPRAGUE AH, KHALIL RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2009, 78: 539 – 552.
 44. RIEGGER J, BYME RA, JONER M, et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multi-center European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *Eur Heart J* 2016, 37: 1538 – 1549.
 45. JEONG HS, HONG SJ, CHO SA, et al. Comparison of Ticagrelor Versus Prasugrel for Inflammation, Vascular Function, and Circulating Endothelial Progenitor Cells in Diabetic Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Requiring Coronary Stenting: A Prospective, Randomized, Crossover Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017, 10: 1646 – 1658.
 46. FOLEY JH, CONWAY EM. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. *Circ Res* 2016, 118: 1392 – 1408.
 47. VERNON ST, COFFEY S, BHINDI R, et al. Increasing proportion of ST elevation myocardial infarction patients with coronary atherosclerosis poorly explained by standard modifiable risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2017, 24: 1824 – 1830.
 48. BENETOS A, PETROVIC M, STRANDBERG T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res* 2019, 124: 1045 – 1060.
 49. BJÖRKENGREN JLM, LUSIS AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell Press* 2022: 1630 – 1645. Doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.004.
 50. SPRAY L, RICHARDSON G, HAENDALER J, et al. Cardiovascular Inflammaging: Mechanisms, consequences, and therapeutic perspectives. *Cell Reports Med* 2025: 1 – 18. Doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102264.

Do redakcie došlo 22. 11. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:
Prof. MUDr. Andrej Dukát, PhD.
V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 26
826 06 Bratislava
E-mail: andrej.dukat@fmed.uniba.sk