

Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы*

Е.А. Кашух, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Probiotics, metabolism and the functional condition of cardio-vascular system

Ye.A. Kashukh, V.T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Описание предполагаемой связи между микробиомом и структурно-функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы.

Основные положения. Кроме традиционных представлений о факторах риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний необходимо учитывать сведения о новых механизмах формирования данных патологий. Исследования продемонстрировали участие микробиома желудочно-кишечного тракта человека в повышении сердечно-сосудистого риска вследствие выделения микроорганизмами определенных провоспалительных белков и молекул, способствующих как развитию атеросклероза, так и непосредственному поражению сердца и сосудов.

Пробиотики, назначаемые в основном при гастроэнтерологической патологии, также могут быть применены для коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные демонстрируют успехи в терапии атеросклероза, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, сердечной недостаточности при приеме определенных пробиотических штаммов.

Заключение. Микробиота может выступать как участник в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза вследствие метаболического симбиоза с макроорганизмом. Пробиотики могут

The aim of review. To characterize possible relation between microbiome and cardio-vascular system structural and functional state.

Key points. Along with traditional concepts on the risk factors of atherosclerosis and cardio-vascular diseases development one should take into account data on the new pathogenic mechanisms for these diseases. According to recent studies human gastrointestinal microbiome may increase cardiovascular risk due to bacterial production of proinflammatory proteins that both promote development of atherosclerosis and directly affect the heart and vessels.

Probiotics, that are mainly prescribed at gastroenterological diseases, may be applied for correction of cardio-vascular risk factors as well. Obtained data demonstrate that intake of certain probiotic strains may be applied as a successful treatment of atherosclerosis, systemic hypertension, metabolic syndrome and heart failure.

Conclusion. Microbiome may be involved in development of cardio-vascular diseases and atherosclerosis due to metabolic symbiosis with the host. Probiotics may be applied as preventive medication for correction of metabolic disorders that result in development of cardio-vascular diseases and atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, cardio-vascular diseases, microbiome, dyslipidemia, probiotics, systemic hypertension, chronic heart failure, L-carnitine, obesity.

Кашух Екатерина Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: katrin1.10@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Kashukh Yekaterina A. — post-graduate student of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: katrin1.10@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

* Статья подготовлена Рабочей группой по изучению микробиома Российской гастроэнтерологической ассоциации.

оказаться профилактическим средством в устранении метаболических нарушений, приводящих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, микробиом, дислипидемия, пробиотики, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, L-карнитин, ожирение.

Микробиом как предполагаемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют среди причин смерти по всему миру [1]. Борьба с их возникновением и прогрессированием тесно связана с профилактикой и лечением атеросклеротического поражения сосудов. В первую очередь, это относится к нормализации липидного профиля, содержания глюкозы в крови и уровня артериального давления, а также к отказу от курения и злоупотребления алкоголем [2]. Однако недавние исследования позволили выявить новые факторы риска развития атеросклероза и ССЗ.

В частности, обнаружены проатерогенные молекулы, продуцируемые микрофлорой *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) человека. При этом уже микробы, населяющие ротовую полость, такие как *Streptococcus pyogenes*, *Porphyromonas gingivalis*, способны увеличивать «сердечно-сосудистый риск». Происходит это опосредованно через изменение иммунной реактивности организма, при выработке определенных бактериальных антител, образовании сердечных белков шока

некоторыми бактериями, а также посредством воздействия микроорганизмов на сосудистую стенку и атеросклеротическую бляшку [3, 4]. Также существуют предположения относительно вовлечения в процесс эндотелиальных клеток путем повышения экспрессии Toll-like рецепторов и металлопротеиназ [5]. Еще одним потенциальным механизмом, позволяющим объяснить влияние микрофлоры ротовой полости на развитие ССЗ, является способность некоторых микробов превращать получаемые из пищи неорганические *нитраты* (NO_3^-) в *нитриты* (NO_2^-), которые затем могут превращаться в *оксид азота* (NO).

Не менее существенное влияние на возникновение ССЗ оказывает и микрофлора кишечника. Составляющие ее бактерии продуцируют множество молекул, участвуют в важнейших метаболических процессах человеческого организма [2]. Недавно было показано, что характер питания человека может способствовать развитию атеросклероза не только из-за употребления чрезмерного количества жиров, но и вследствие изменения состава и метаболической активности кишечной микрофлоры. Так, при употреблении красно-

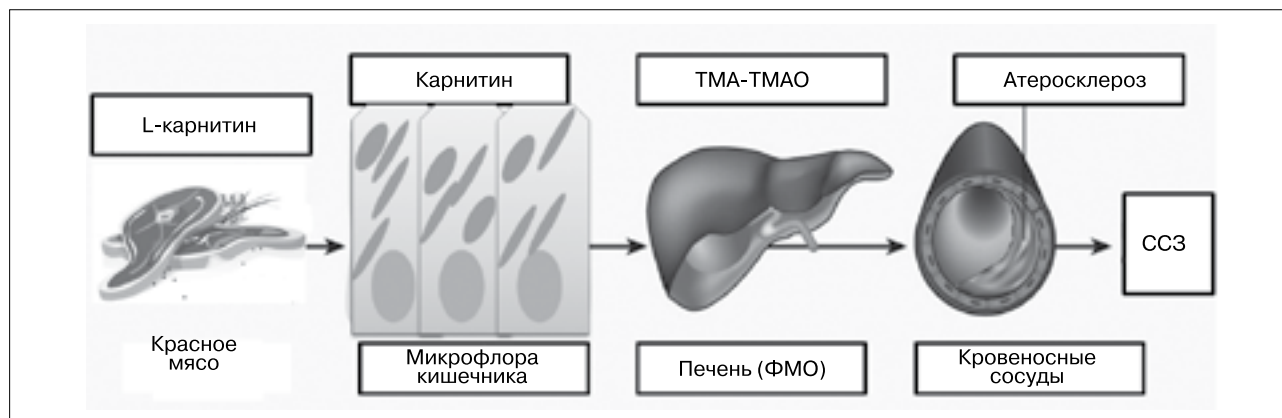


Рис. 1. Схема механизма возникновения атеросклероза при употреблении красного мяса (L-карнитина).

По Koeth R.A., Wang Z. с изменениями

При поступлении в организм продуктов, содержащих карнитин, под воздействием кишечной микрофлоры происходит метаболическое превращение «L-карнитин — TMA — TMAO» в печени с участием ферментов из группы ФМО. TMAO способствует нарушению равновесия прямого и обратного транспорта холестерина на множестве уровней: изменяет активность рецепторов в энтероцитах, гепатоцитах, макрофагах, воздействует на продукцию желчных кислот. В результате таких изменений происходит ускоренное отложение холестерина в стенках артерий, что ведет к развитию атеросклероза и ССЗ.

TMA — триметиламин, TMAO — триметиламин-N-оксид, ФМО — флавинмонооксидазы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

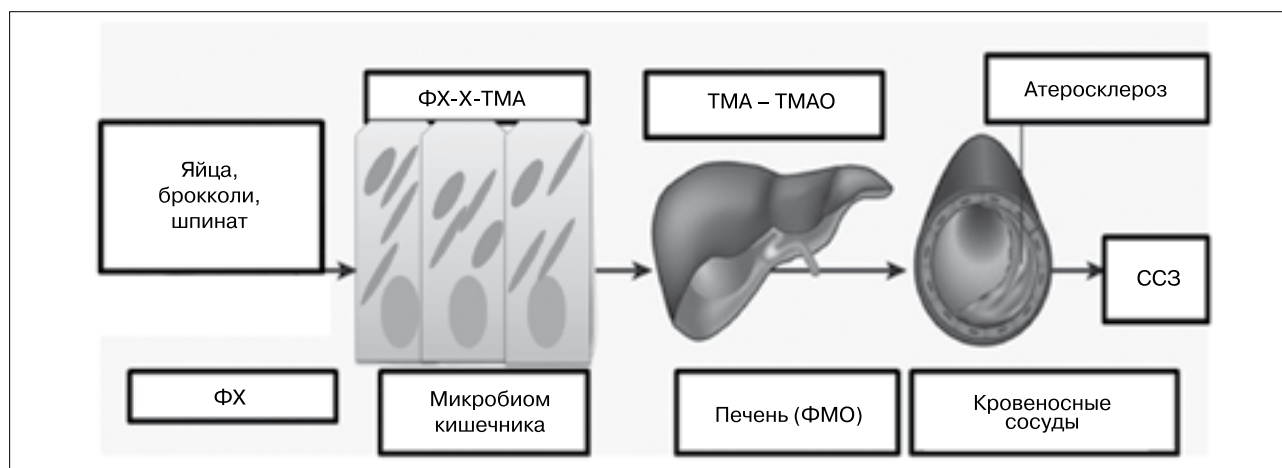


Рис. 2. Схема механизма возникновения атеросклероза при употреблении продуктов, содержащих фосфатидилхолин. По Koeth R.A., Wang Z. с изменениями

При поступлении в организм продуктов, содержащих фосфатидилхолин, под воздействием кишечной микрофлоры происходит метаболическое превращение «фосфатидилхолин — холин — ТМА» в просвете кишки и «ТМА — ТМАО» в печени с участием ферментов из группы ФМО. ТМАО способствует нарушению равновесия прямого и обратного транспорта холестерина на множестве уровней: изменяя активность рецепторов в энтероцитах, гепатоцитах, макрофагах, воздействуя на продукцию желчных кислот. В результате таких изменений происходит ускоренное отложение холестерина в стенках артерий, что ведет к развитию атеросклероза и ССЗ.

ФХ — фосфатидилхолин, Х — холин, ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламин-N-оксид, ФМО — флавинмонооксидазы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

го мяса (говядина, свинина, утка) микрофлора кишечника превращает содержащийся в нем в избытке L-карнитин в *триметиламин* (ТМА), а затем, под воздействием ферментов из группы *флавинмонооксидаз* (ФМО), в *триметиламин-N-оксид* (ТМАО) — рис. 1 [6]. Исследования с участием животных и людей продемонстрировали проатерогенный потенциал ТМАО.

По другим данным, употребление пищи, содержащей в избытке фосфатидилхолин (яйца, морепродукты, брокколи, бобовые, шпинат), в результате метаболических превращений с участием кишечного микробиома также приводит к увеличению концентрации ТМАО в крови (рис. 2) [7]. Этот метаболит способен влиять на обмен холестерина и желчных кислот посредством ингибирования обратного захвата холестерина из макрофагов и ускоренного его отложения в периферических тканях [8]. Еще одно производное L-карнитина, гамма-бутиробетаин, был открыт недавно как возможный проатерогенный агент, однако его действие пока мало изучено [9].

Таким образом, риск развития атеросклероза и ССЗ по последним представлениям определяется не только традиционными и хорошо известными факторами риска, но и качественным и количественным составом микробиома человека ввиду его тесного симбиоза с макроорганизмом.

Внешнее влияние на микробиом человека

По мере того как менялись наши понятия об этой симбиотической связи, изменялось и понимание последствий внешних воздействий на

микробиом. Первичным модулятором послужили антибиотики. Применение антибиотиков ограничено в известной мере их побочными эффектами, например нарушением нормального состава микрофлоры кишечника.

Существуют и другие терапевтические средства для изменения состава микробиома, в частности пробиотики, т. е. живые микроорганизмы [10]. На сегодня имеется убедительная доказательная база в пользу применения пробиотиков при бактериальном вагинозе [11], диарее [12], в том числе обусловленной *Cl. difficile* [13], синдроме раздраженной кишки [14]. Однако в большинстве случаев эффект определяется штаммом бактерий, а точный механизм влияния пробиотиков на то или иное заболевание до сих пор неизвестен.

Разнообразные гипотезы представлены относительно механизмов действия пробиотиков. Одно из предположений — находящиеся в них микроорганизмы конкурируют с патогенными бактериями за возможность заселения кишечника. Они предположительно продуцируют биосурфактанты для защиты слизистой, участвуют в нормализации проницаемости эпителиального слоя, воздействуют на местную иммунную систему и участвуют в регуляции воспалительного ответа (рис. 3) [2]. Пробиотические штаммы также продуцируют множество ферментов, кофакторов и витаминов, таким образом изменяя метаболизм организма-хозяина. К примеру, ферментация углеводов в кишечнике в присутствии определенных пробиотиков приводит к увеличению продукции короткоцепочечных жирных

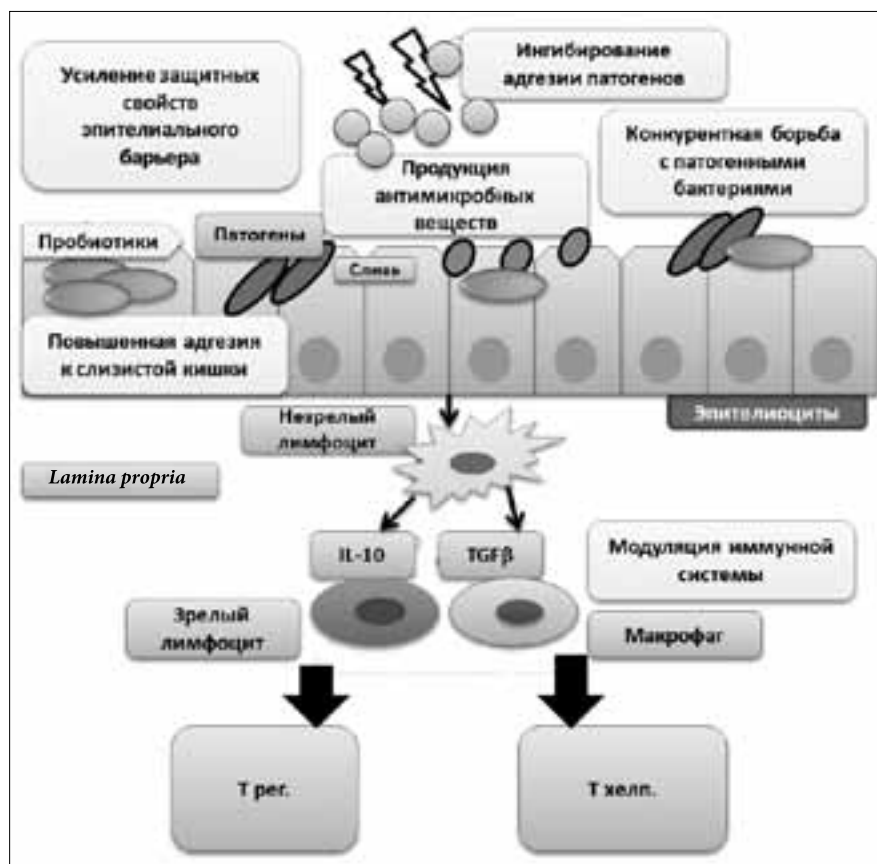


Рис. 3. Схема основных механизмов действия пробиотиков в кишечнике. Пробиотические штаммы бактерий способны оказывать воздействие на процессы, происходящие как в просвете кишечника, так и непосредственно на эпителиоциты и *lamina propria*. Основные механизмы их действия связаны с усилением защитных свойств слизи, предотвращением колонизации болезнетворных микробов и активацией местного иммунитета.

T reg. — регуляторные Т-лимфоциты, Т хелп. — Т-хелперы, TGFβ — трансформирующий фактор роста β, IL-10 — интерлейкин-10

кислот, таких как ацетат и пропионат, используемых в качестве энергетического ресурса колонизации макроорганизма [15].

Влияние пробиотиков на микробиом полости рта

Многие исследования продемонстрировали положительный вклад пробиотиков в предотвращение кариеса и снижение частоты стрептококковых инфекций глотки [16]. Установлено, что штаммы *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus salivarius* оказывают подавляющее действие на *P. gingivalis* — основной этиологический фактор заболеваний пародонта. Также ведутся исследования по поиску штаммов, способствующих оптимизации процессов метаболизма нитратов с последующим превращением их в кардиопротективный нитрит азота [17]. Такие бактерии, среди которых уже удалось выделить *Actinomyces odontolyticus*, могут максимально увеличить утилизацию азотистых производных из пищи и тем самым снизить сердечно-сосудистый риск.

Пробиотики и ожирение

Ожирение является одним из факторов риска развития ССЗ. Избыточное поглощение калорий и накопление жира приводит к инсулинорезистентности, развитию сахарного диабета II типа, хронического воспаления, гиперлипидемии, что, в свою очередь, делает человека предрасположенным к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, сердечной недостаточности [18].

Одним из методов лечения больных, страдающих ожирением, является коррекция кишечного микробиома с помощью пробиотиков [2]. Доказано, что такие пациенты обладают особым микробным профилем, способствующим поддержанию патологических путей метаболизма. Изменение состава микробиома способно разорвать порочный метаболический круг. Обещающие результаты в настоящий момент получены в отношении штаммов *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Lactobacillus sakei NR28* при пероральном приеме в течение 3 недель, а также при употреблении пробиотика с множеством бак-

терий (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*) в течение 8 недель [19]. Как обнаружено в экспериментах, конъюгированная линолевая кислота, продуцируемая некоторыми видами лактобацилл, способствует нормализации липидного профиля, метаболизма инсулина и глюкозы, уменьшению ожирения и замедлению атеросклероза у мышей [20]. Некоторые пробиотические штаммы оказывают также прямое воздействие на уменьшение размеров адипоцитов, что снижает уровень оксидативного стресса и воспаления [21].

Роль пробиотиков в снижении уровня холестерина и артериального давления

Применение пробиотиков для коррекции уровня липидов крови в настоящее время является одним из наиболее популярных терапевтических направлений. *Липопротеиды низкой плотности*

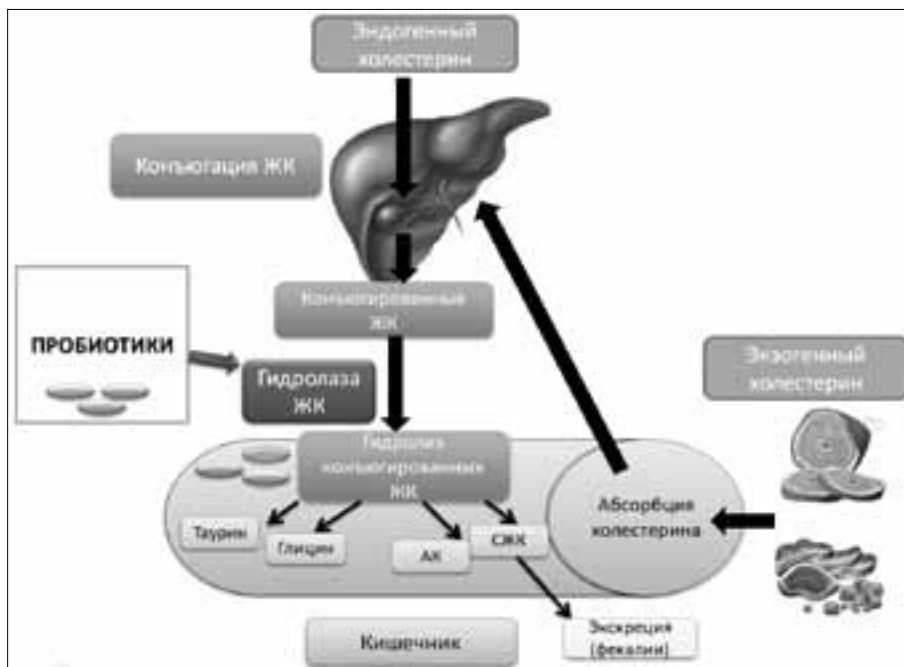


Рис. 4. Схема механизма гипохолестеринемического воздействия пробиотиков

В результате конъюгации в печени из холестерина образуются первичные желчные кислоты, которые затем экскретируются в желчный пузырь и поступают в кишечник. Здесь под действием фермента гидролазы происходит гидролиз желчных кислот (образование вторичных желчных кислот). Часть их возвращается в печень через воротную вену, остальные выделяются с фекалиями. Пробиотические штаммы способны регулировать активность гидролазы желчных кислот, тем самым влияя на обмен холестерина в организме.

ЖК — желчные кислоты, АК — аминокислоты, СЖК — свободные жирные кислоты

(ЛПНП) при их высокой концентрации в крови могут существенно увеличивать риск развития ССЗ. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния пробиотиков на уровни ЛПНП и общего холестерина продемонстрировал, что указанные препараты способны значительно снизить оба этих показателя. В целом установлена эффективность многих штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [2]. Пробиотики обладают свойством влиять на обмен холестерина на различных уровнях — в печени, в кишечнике. Отмечено их участие в регуляции обмена желчных кислот, в частности регуляции активности важного фермента — гидролазы, с помощью конъюгации превращающей первичные желчные кислоты во вторичные (рис. 4) [22].

Получены также обнадеживающие данные в случае применения пробиотиков при артериальной гипертензии. Мета-анализ 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с 702 участниками продемонстрировал, что многие из штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* при добавлении к стандартной терапии значительно потенцируют влияние гипотензивных средств на снижение систолического и диастолического

го артериального давления [23]. В другом исследовании было обнаружено, что сочетание пробиотиков и пребиотиков (инулин, пектин, маннитол) увеличивает пролеитическую активность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента пропорционально получаемой дозировке [24]. При снижении уровня холестерина и уменьшении цифр артериального давления риск развития ишемии миокарда, атеросклероза снижается более чем в 2 раза, что позволило авторам причислить пробиотики к необходимым лекарственным средствам для предотвращения ССЗ.

Эффект пробиотиков в отношении сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — заболевание, прогрессирование которого замедлить достаточно не просто. В результате до 50% пациентов умирают в течение первых 5 лет от момента

установления диагноза, поэтому научное сообщество регулярно пересматривает рекомендации по лечению ХСН, пытаются оптимизировать терапевтические методы. Недавно в качестве такой терапии, пока лишь на модели животных, были испытаны и пробиотики. После 6 недель приема пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus GR-1* у крыс с индуцированной ХСН наблюдалось улучшение функции выброса, уменьшение признаков ремоделирования миокарда [25].

Для полной оценки влияния пробиотиков на течение ХСН, разумеется, необходимо больше информации; исследования по этой проблеме продолжаются. Ученые не исключают, что в будущем пробиотики появятся в рекомендациях среди лекарственных препаратов для предотвращения и терапии ХСН.

Возможность применения пробиотиков для снижения уровня ТМАО

Применение пробиотиков для нормализации уровней проатерогенных метаболитов фосфатидилхолина и L-карнитина предложено еще в первых экспериментах по выявлению ассоциации указанных веществ и ССЗ [8]. Несмотря на это

убедительной доказательной базы относительно возможности практического применения каких-либо пробиотических штаммов в настоящее время не существует.

При детализации состава кишечной микрофлоры микроорганизмам *Archaea* традиционно не уделялось достаточно внимания, но на данный момент исследователи приступили к их более детальному изучению в связи с участием указанных организмов в формировании ди- и три-метиламинов. Археи не являются бактериями, представляя собой особые одноклеточные микроорганизмы, не имеющие ни ядра, ни каких-либо мембранных органелл. В ЖКТ человека они, тем не менее, тесно взаимодействуют с бактериями и способствуют формированию метана, т. е. представляют собой метаногены.

Образование метана выступает одним из метаболических путей превращения ТМА, поэтому выдвинуты гипотезы, соответственно которым наличие достаточного количества *Archaea* в кишечнике человека способно изменить направление метаболизма ТМА, не позволяя ему трансформироваться в проатерогенный ТМАО [26]. В данном направлении проведены единичные исследования с применением определенных *Archaea*, демонстрирующие обнадеживающие результаты. Вместе с тем до сих пор мало известно как о самих

Archaea, так и о их взаимодействии с остальным микробиомом [27].

Таким образом, использование пробиотиков для нормализации уровней ТМАО остается малоизученной проблемой.

Заключение

Микробиом находится в тесной метаболической связи с организмом человека и способен оказывать влияние на функции органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой системы. Точные механизмы этого взаимодействия еще предстоит выяснить, однако уже сегодня становится понятно, что регулирование качественного и количественного состава микрофлоры ЖКТ с помощью пробиотиков может стать одним из направлений в предотвращении и лечении ССЗ, а также заболеваний, ассоциированных с возрастанием сердечно-сосудистого риска. Более того, измерение уровней метаболитов кишечного микробиома, таких как ТМА и ТМАО, дает возможность оценить указанный риск на ранних стадиях развития атеросклероза вне зависимости от остальных факторов риска ССЗ. Такой метод, вероятно, позволит уменьшить смертность от ССЗ в будущем, а также снизить количество госпитализаций и стоимость терапии.

Список литературы

- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. 2014; 9-23.
- Ettinger G., MacDonald K., Reid G., Burton J.P. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes* 2014; 5(6):719-28.
- Marijon E., Mirabel M., Celermajer D.S., Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; 379:953-64.
- Ford P.J., Gemmell E., Hamlet S.M., Hasan A., Waler P.J., West M.J., Cullinan M.P., Seymour G.J. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20:296-302.
- Haraszthy V.I., Zambon J.J., Trevisan M., Zeid M., Genco R.J. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71:1554-60.
- Koeth R.A., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19:576-85.
- Tang W.H., Wang Z., Wu Yu., Fan Y., Koeth R.A., Hazen S.L. Gut flora metabolite trimethylamine N-oxide predicts incident cardiovascular risks in both stable non-diabetics and diabetic subjects. *JACC* 2013; 61(10).
- Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472:57-63.
- Koeth R.A., Levison B.S., Culley M.K., Wang Z., Buffa A. γ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. *MK Cell Metab* 2014; 20(5):799-812.
- Food and Agriculture Association on the United Nations, World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria 2001. FAO FeoD and Nutrition paper N 85. P. 15-7.
- Reid G., Beuerman D., Heinemann C., Bruce A.W. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001; 32:37-41.
- Ruszczyński M., Radzikowski A., Szajewska H. Clinical trial: Effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:154-61.
- McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., Fekety R., Elmer G.W., Moyer K.A., Melcher S.A., Bowen K.E., Cox J.L., Noorani Z., et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271:1913-8.
- Ducrotte P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18:4012-8.
- Walker W.A. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46:87-91.
- Teughels W., Durukan A., Ozcelik O., Pauwels M., Quirynen M., Haytac M.C. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2013; 40:1025-35.
- Hyde E.R., Andrade F., Vaksman Z., Parthasarathy K., Jiang H., Parthasarathy D.K., Torregrossa A.C., Tribble G., Kaplan H.B., Petrosino J.F., et al. Metagenomic analysis of nitrate-reducing bacteria in the oral cavity: Implications for nitric oxide homeostasis. *PLoS One* 2014; 9(3):e88645.
- Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Dietary intervention in patients with metabolic syndrome: short-

- and long-term effects on abdominal obesity. *Arterial Hypertension* 2009; 15(3):275-9.
19. *Lee S.J., Bose S., Seo J.G., Chung W.S., Lim C.Y., Kim H.* The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2014 Dec; 33(6):973-81.
 20. *Silveira M.B., Carraro R., Monereo S., Tebar J.* Conjugated linoleic acid (CLA) and obesity. *Public Health Nutr* 2007; 10(10A):1181-6.
 21. *Hamad E.M., Sato M., Uzu K., Yoshida T., Higashi S., Kawakami H., Kadooka Y., Matsuyama H., Abd El-Gawad I.A., Imaizumi K.* Milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. *Br J Nutr* 2009; 101:716-24.
 22. *Kumar M., Nagpal R., Kumar R., Hemalatha R., Verma V., Kumar A., Chakraborty C., Singh B., Marotta F., Jain S., et al.* Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012:902-17.
 23. *Dong J.Y., Szeto I.M., Makinen K., Gao Q., Wang J., Qin L.Q., Zhao Y.* Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2013; 110:1188-94.
 24. *Yeo S.K., Liang M.T.* Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity and bioconversion of isoflavones by probiotics in soymilk supplemented with prebiotics. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61:161-81.
 25. *Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X., Burton J.P., Haist J.V., Rajapurohitam V., Sidaway J.E., Martin G., Gloor G.B., Swann J.R., et al.* Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure following myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail* 2014; 7:491-9.
 26. *Gaci N., Borrel G., Tottey W., O'Toole P.W., Brugère J.* Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43):16062-78.
 27. *Brugère J.F., Borrel G., Gaci N., Tottey W.* Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. *Gut Microbes* 2014; 5(1):5-10.