

УДК 612.3:547.458:544.3.03:616.348.002.44:615

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДОСТАВКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ И ПИЩЕВЫХ НУТРИЕНТОВ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

© 2022 г. М. Г. Семенова*

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

*e-mail: mariagersem@mail.ru

Поступила в редакцию 29.03.2022 г.

После доработки 29.03.2022 г.

Принята к публикации 30.03.2022 г.

Представлены новые методы инкапсулирования пробиотиков и других биологически активных веществ при помощи пищевых биополимеров. Такое инкапсулирование необходимо для защиты этих фармакологически активных ингредиентов от неблагоприятных условий окружающей среды и их целевой пероральной доставки с контролируемым высвобождением в толстом кишечнике. К представленным методам инкапсулирования относятся следующие: микрокапсулирование с использованием различных видов высушивания; электропрядение; формирование двойных эмульсий; а также интегрированный метод, объединяющий инкапсулирование, 3D-печать и сублимационную сушку. Показано, что использование биополимерных систем доставки пробиотиков и биологически активных веществ в кишечный тракт может быть перспективной стратегией для восстановления баланса кишечной экосистемы и предотвращения или лечения различных заболеваний.

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, постбиотики, микрокапсулы, пищевые биополимеры, некрахмальные полисахариды

DOI: 10.31857/S0042132422040093

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы достигнуто более глубокое понимание ключевой роли кишечного микробиома, представляющего собой отдельную группу анаэробных полезных бактерий (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Anaerostipes*, *Coprococcus* и т.д.), в поддержании здоровья человека (Pascale et al., 2019; Raza et al., 2019; Tang et al., 2019). На данный момент известно, что микробиота кишечника образует барьер против инвазивных патогенных бактерий (ротавирусов, *Helicobacter pylori*, *Salmonella*) и оказывает большое влияние как на метаболизм, так и на всасывание питательных веществ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (Pascale et al., 2019; Raza et al., 2019; Tang et al., 2019; Razavi et al., 2021). Кроме того, было установлено, что различные пробиотические штаммы: *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Pediococcus pentosaceus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* — могут быть использованы для борьбы с COVID-19 (Baud et al., 2020). Таким образом, потребление таких пробиотиков может быть альтернативной терапией во время пандемии COVID-19.

При этом барьер против инвазивных патогенных бактерий создается как самими полезными

бактериями через их воздействие на эпителиальные и иммунные клетки кишечника, так и продуктами метаболизма этих бактерий — так называемыми постбиотиками и метаболитами, — в состав которых входят аминокислоты, биологически активные пептиды, витамины, органические кислоты, ацетальдегиды, этанол, диацетил и перекись водорода (Averina, Danilenko, 2017; Misra et al., 2019, 2022; Vallianou et al., 2020; Yunes et al., 2020). Эти продукты метаболизма проявляют широкое ингибирующее действие по отношению к патогенам, так что они могут даже использоваться в качестве альтернативы антибиотикам. Кроме того, они могут регулировать иммунную и нервную систему организма.

В связи с этим в настоящее время отдается предпочтение потреблению полезных бактерий, так называемых пробиотиков (*Bifidobacterium lactis*, *Bacteroides fragilis*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Bifidobacterium breve*) в составе пищевых продуктов или в виде пищевых добавок, а не приему синтетических лекарственных средств. Однако, чтобы выполнить свою профилактическую и оздоровительную функцию, пробиотики должны оставаться метаболически активными в процессах пищевых производств и хранения пищевых продуктов, а также после их

потребления и прохождения через агрессивную кислую (рН = 1.0–2.0) среду желудка с итоговой численностью более 10^6 – 10^7 КОЕ/мл в кишечнике животного или человека. Таким образом, этот обзор посвящен рассмотрению новых технологий микро- и нанокапсулирования для сохранения и доставки пробиотиков, а также биологически активных ингредиентов и пищевых нутриентов для регуляции метаболизма микробиома кишечника.

МЕТОДЫ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ИХ ЗАЩИТЫ И ЦЕЛЕВОЙ ДОСТАВКИ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ В ТОЛСТОМ КИШЕЧНИКЕ

Пероральная доставка пробиотиков в ЖКТ может быть потенциальной стратегией для восстановления баланса кишечной экосистемы и предотвращения или лечения болезней (Zhu et al., 2021). Однако микроокружение в ЖКТ представляет собой серьезную проблему для жизнеспособности пробиотиков, в том числе экстремально кислая среда желудка, желчные соли, различные ферменты, лекарства. Пищевые биополимеры и совершенствование существующих технологий инкапсулирования, а также разработка их новых видов, может обеспечить и выживание пробиотиков, и повышенную колонизацию и адгезию пробиотиков в кишечнике.

Среди разрабатываемых в настоящее время способов защиты пробиотиков и их целенаправленной доставки в толстый кишечник, микрокапсулирование является наиболее перспективным методом, привлекающим основное внимание исследователей. Микрокапсулирование – это метод сохранения жизнеспособности пробиотических штаммов, которые захватываются пищевым биополимерным материалом-носителем, предотвращающим разрушение клеточной массы или повреждение клеток и обеспечивающим их целенаправленное и контролируемое высвобождение в кишечнике в адекватном количестве (Ermis, 2021; Misra et al., 2022).

В связи с этим в создании таких микрокапсул активно изучаются возможности использования некрахмальных полисахаридов, неперевариваемых в верхних отделах ЖКТ и способных к гелеобразованию по различным механизмам (ионотропное и термотропное). К ним, например, относятся альгинат натрия, каррагинан, хитозан, инулин, а также их комбинации (Poeker et al., 2018; Aguirre-Calvo et al., 2020; Asadpoor et al., 2020; Lopez-Santamarina et al., 2020; Shah et al., 2020). При этом все большее внимание уделяется эффективному пероральному введению различных штаммов пробиотических бактерий с помощью таких полисахаридов (Fernández et al., 2016; Zheng et al., 2017; Eckert et al., 2018).

Кроме того, при разработке новых функциональных пищевых продуктов большой интерес в последнее время, особенно во время вспышки COVID-19, вызывают характеристики физико-химических свойств микрокапсул и механизмы регулируемого высвобождения из них инкапсулированных веществ (Misra et al., 2022).

Создание микрокапсул пробиотиков с помощью пищевых биополимеров и различных методов высушивания

Конечный продукт технологии микрокапсулирования может представлять собой, например, порошок отдельных частиц в виде микросфер с размером от 1 до 1000 мкм, полученных с помощью различных методов высушивания и их комбинаций (лиофильной, вакуумной, распылительной, в кипящем слое или микроволновой лиофильной сушки) (Zhu et al., 2021; Misra et al., 2022). При этом, чтобы избежать порчи бактериальных клеток, предпочтению отдается использованию низкой температуры, а также как можно менее продолжительному времени сушки (Ambros et al., 2018).

Образовавшиеся микрокапсулы относят либо к резервуарному (рис. 1) (Moreno et al., 2022), либо к матричному типу (Misra et al., 2022). В микрокапсулах матричного типа происходит равномерное распределение активных веществ по биополимерному материалу-носителю, как правило, гелеобразному, тогда как в микрокапсулах резервуарного типа вокруг ядра, содержащего активное вещество, наносится оболочка пищевого биополимерного материала-носителя (Zhu et al., 2021; Misra et al., 2022).

Одно из важных требований к таким микрокапсулам – сохранение их целостности в пищевой матрице и в верхних отделах ЖКТ, а также способность к целенаправленному высвобождению захваченных клеток в процессе прохождения кишечной фазы (Zhu et al., 2021; Misra et al., 2022). При этом для достижения контролируемого высвобождения пробиотиков используются комбинации некрахмальных полисахаридов и пищевых белков – молочных (изолят сывороточных белков и казеинат) и растительных (Shah et al., 2020; Zhu et al., 2021; Misra et al., 2022).

Двойные эмульсии вода–масло–вода для инкапсулирования пробиотиков

Успешно произведено (Pandey et al., 2021) инкапсулирование пробиотика *Lactobacillus plantarum* совместно с γ -аминомасляной кислотой (ГАМК) в микрокапсулы, представляющие собой двойную эмульсию (вода–масло–вода), полученную с помощью двухэтапного процесса ультразвуковой обработки с использованием декстрана и сывороточного белка. При этом ГАМК помогала стаби-

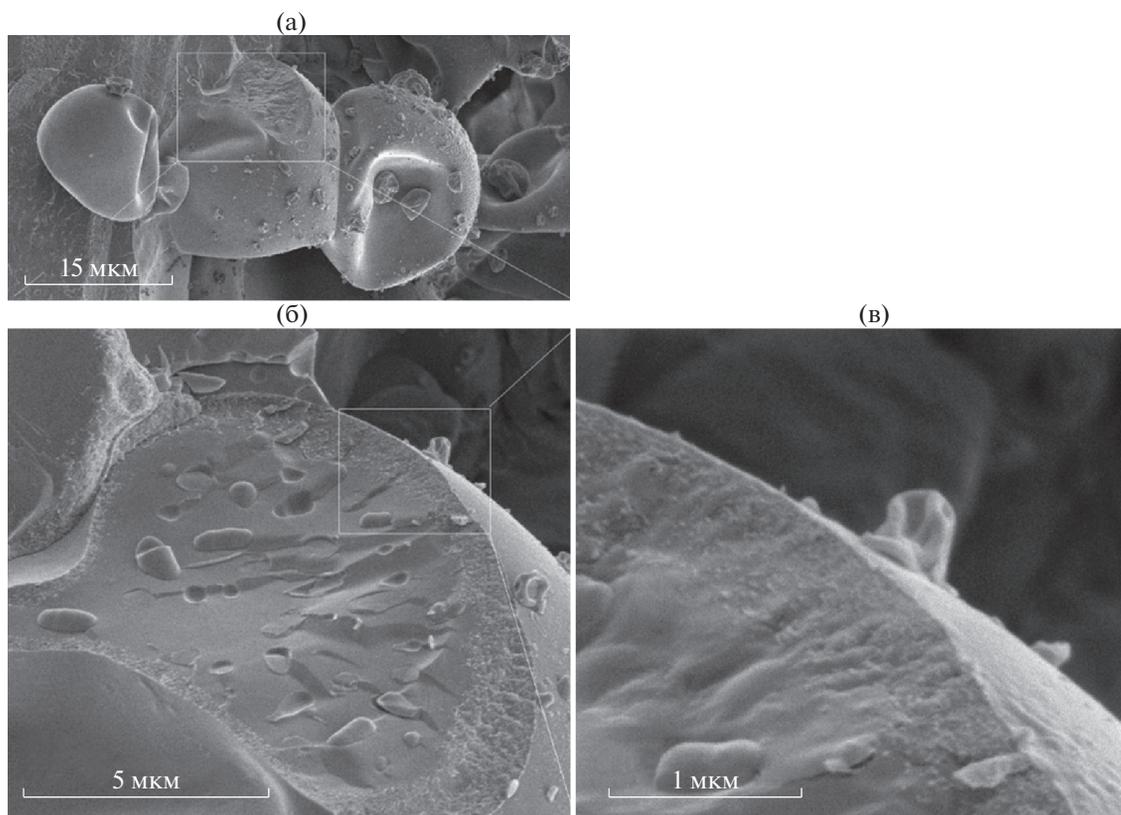


Рис. 1. СЭМ-изображения, показывающие общую структуру микрокапсул типа ядро–оболочка для *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*: (а) – поперечное сечение микрокапсулы; (б) – клетки *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, распределенные внутри ядра микрокапсул; (в) – поверхность раздела между этилцеллюлозой (оболочка) и глицерином (ядро) (по: Moreno et al., 2022, согласно полученному разрешению).

лизировать первичную (вода–масло) эмульсию и использовалась в качестве маркера инкапсулирования. Установлено, что более 10^9 КОЕ/мл лактобактерий сохраняют свою жизнеспособность в процессе ультразвуковой обработки в течение 200 с. Также важно отметить, что инкапсулированные бактерии жизнеспособны (10^5 – 10^7 КОЕ/мл) и остаются инкапсулированными после воздействия последовательного переваривания, тогда как свободные бактерии погибают.

Электропрядение с помощью растворов биополимеров для инкапсулирования пробиотиков

Электропрядение – это передовая технология, которая формирует микро/нановолокна с помощью растворов полимеров и применения сильного электрического поля. Процесс электропрядения достаточно мягкий и может привести к иммобилизации пробиотиков за один шаг и при этом избежать каких-либо вредных последствий повышенных температур, используемых в различных распылительных сушках, или действия масляной фазы при эмульсионных методах инкапсулирования (Ghorbani, Maryam, 2021; Zhu et al., 2021).

Интегрированный метод, состоящий из инкапсулирования, 3D-печати и сублимационной сушки

Недавно получены удобные пищевые носители для доставки пробиотиков на основе смешанного гидрогеля альгината натрия (А) и желатина (Ж) с использованием интегрированного метода инкапсулирования, 3D-печати и сушки вымораживанием (Kuo et al., 2022). Композиции (3 г твердых веществ в 100 г раствора при весовом соотношении А/Ж = 1/2, 5 г твердых веществ в 100 г раствора при весовом соотношении А/Ж = 1/1 (рис. 2) и 7 г твердых веществ в 100 г раствора при весовом соотношении А/Ж = 2/1) показали большой потенциал для достижения этой цели. Важные для 3D-печати реологические свойства (характеристики текучести и вязкоупругости) гидрогелей А/Ж существенно не изменились при инкапсулировании с их помощью изученных бактерий.

В целом количество жизнеспособных бактерий в созданном таким образом пищевом носителе поддерживалось на уровне более 10^9 КОЕ/г и 10^6 КОЕ/г для *B. lactis* и *L. acidophilus* соответственно, что отвечало требованиям к пробиотической пище. При этом количество *B. lactis* сохраня-

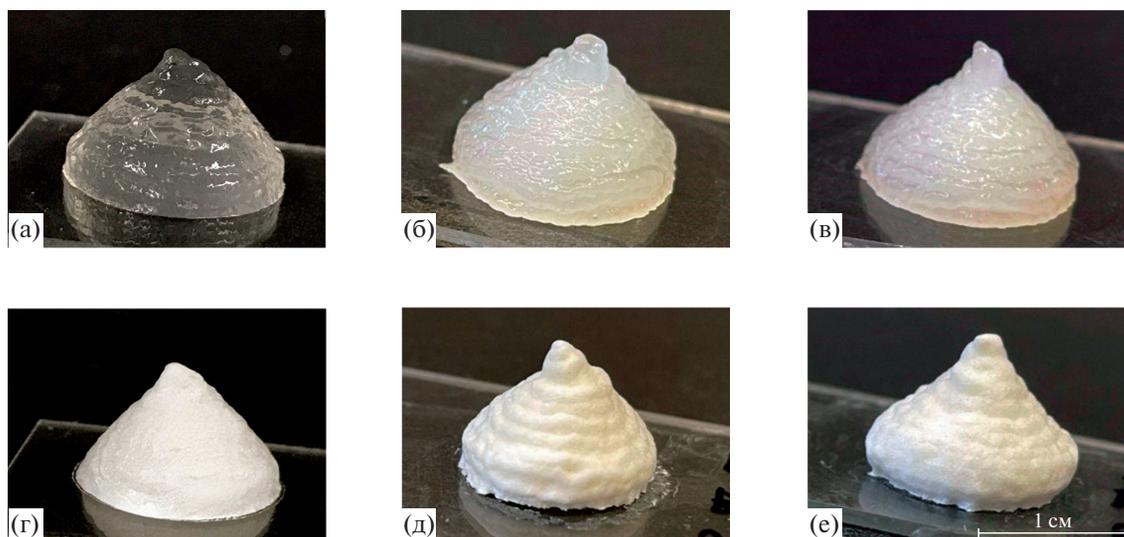


Рис. 2. Изображения 3D-печатных альгинатно-желатиновых (А/Ж) гидрогелей в составе 5 г твердых веществ в 100 г раствора при весовом соотношении А/Ж = 1/1: без инкапсулирования (а) и после лиофилизации (г); с инкапсулированными *B. lactis* до (б) и после лиофилизации (д); с инкапсулированными *L. acidophilus* до (в) и после лиофилизации (е) (по: Kuo et al., 2022, согласно полученному разрешению).

лось выше 10^6 КОЕ/г даже после 8 нед. хранения пищевого носителя при комнатной температуре.

Это исследование продемонстрировало, что интегрированный метод, состоящий из инкапсулирования, 3D-печати и сублимационной сушки, имеет потенциал для производства удобных закусок длительного хранения или других продуктов, в которые можно добавлять живые пробиотики с индивидуальными штаммами и дозировкой.

ПРЕБИОТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ РЯДА ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

Хорошо известно, что пищевые полисахариды/олигосахариды, обладающие свойствами пищевых волокон, могут быть ферментированы бактериями толстого кишечника (Mathieu et al., 2018; Shah et al., 2020). В частности, интересно отметить, что у бактерий типа *Bacteroidetes* гены, которые кодируют ферменты, участвующие в деградации полисахаридов, часто локализованы и совместно регулируются в так называемых локусах утилизации полисахаридов PULs (polysaccharide utilization loci). PULs, предназначенные для разложения морских полисахаридов (например, альгината – основного полисахарида клеточной стенки бурых водорослей), охарактеризованы у морских бактерий. Анализ сходства последовательностей указывает, что микробиом кишечника человека также кодирует ферменты для деградации альгината. Проведенная функциональная характеристика различных полисахаридных лиаз из

семейства PL17, часто встречающихся у морских бактерий, а также у кишечных бактерий человека, показывает, что это семейство является полиспецифическим (Mathieu et al., 2018).

В результате ферментации полисахаридов кишечными бактериями увеличивается как популяция полезных бактерий толстой кишки, особенно *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (Fernández et al., 2016; Lopez-Santamarina et al., 2020), так и их активность – образование различных биоактивных веществ, метаболитов и постбиотиков, которые оказывают благотворное влияние на организм (Fernández et al., 2016; Chambers et al., 2018; Mathieu et al., 2018; Tian et al., 2018; Lopez-Santamarina et al., 2020). Иными словами, такие пищевые биополимеры могут проявлять ярко выраженные пребиотические свойства.

Среди наиболее важных метаболитов толстой кишки можно, например, выделить короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), в основном ацетат, пропионат и бутират, которые считаются биомаркерами здорового/нездорового состояния толстой кишки (Aguirre-Calvo et al., 2020). КЦЖК способны регулировать иммунные ответы, проявляют антиоксидантную, противоопухолевую и противовоспалительную активность *in situ* (Fernández et al., 2016; Chambers et al., 2018; Molino et al., 2018; Tian et al., 2018; Alexander et al., 2019; Aguirre-Calvo et al., 2020). Недавно обнаружено значительное увеличение как продуцирования, так и биологической активности КЦЖК в результате пребиотического воздействия некоторых полисахаридов: декстрана, гуаровой камеди, низко-метоксилированного пектина, Ca^{2+} -альгинатных гранул, инулина, β -глю-

Таблица 1. Примеры пищевых биополимеров, применяемых при микрокапсулировании пробиотиков и биологически активных веществ, используемых для регулирования метаболизма кишечного микробиома

| Биополимерная инкапсулирующая система | Типы пробиотиков и биологически активных веществ | Метод инкапсулирования | Оказываемое влияние на метаболизм микробиома | Источник |
|---|---|--|---|------------------------|
| Низкометоксилированный пектин–Ca ²⁺ | <i>Lactobacillus fermentum</i> ; <i>Lactobacillus plantarum</i> | Микрокапсулирование ионотропным гелеобразованием | Повышает количество полезных бактерий и способствует уменьшению воспаления слизистой оболочки кишечника | Sun et al., 2020 |
| Альгинат натрия–хитозан | <i>Bacillus coagulans</i> | Микрокапсулирование многослойным инкапсулированием | Улучшает адгезию к кишечному эпителию и увеличивает пролиферацию пробиотиков | Anselmo et al., 2016 |
| Альгинат натрия–поли-L-лизин–хитозан | <i>Lactococcus lactis</i> ; <i>Lactobacillus plantarum</i> | Микрокапсулирование ионотропным гелеобразованием | Производство фолиевой кислоты <i>in situ</i> и способность к обмену питательными веществами | Ramos et al., 2016 |
| Альгинат натрия–желатинизированный кукурузный крахмал | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 23,527 LGG; <i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA5); <i>Bifidobacterium bifidum</i> | Электропрядение смешанных растворов биополимеров | Повышает количество и активность полезных бактерий | Ghorbani, Maryam, 2021 |
| ЭДТА–Ca ²⁺ -альгинат | <i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103 | Микрокапсулирование формированием ионотропного гидрогеля | Повышает количество полезных бактерий | Zheng et al., 2017 |
| Декстран–концентрат сывороточных белков молока | <i>Lactobacillus plantarum</i> + γ -аминомасляная кислота | Микрокапсулирование формированием двойной эмульсии вода–масло–вода | Повышает количество полезных бактерий | Pandey et al., 2021 |

кана – на микробиом кишечника в моделях непрерывной ферментации *in vitro* (Molino et al., 2018; Poeker et al., 2018; Aguirre-Calvo et al., 2020).

Кроме того, олигосахариды – галакто-фруктозо-, хито-олигосахариды и др. – могут оказывать антипатогенное воздействие на микробиом кишечника в зависимости от их типа и структурных характеристик (Asadpoor et al., 2020). Также установлено, что комбинации штаммов пробиотических бактерий, обладающих определенными полезными свойствами, с пребиотиками – так называемые синбиотики – могут существенно усилить это воздействие (Shokryazdan et al., 2017; Sredkova et al., 2020).

В дополнение к этому недавние исследования предлагают ряд низкомолекулярных нутрицевтиков: омега-3-ПНЖК (полиненасыщенные жирные кислоты), полифенолы, фенольные соединения грибов – в качестве кандидатов на роль пре-

биотиков (Santander-Ortega et al., 2017; Ma et al., 2018; Alves-Santos et al., 2020; Sudhakaran, Doseff, 2020; Vijay et al., 2021). Так, показано (Vijay et al., 2021), что добавление омега-3-ПНЖК изменяет состав микробиома кишечника и приводит к значительному увеличению производства изобутирата, изовалериата и бутирата. Кроме того, продемонстрировано (Alves-Santos et al., 2020), что потребление полифенолов, особенно катехинов, антоцианов и проантоцианидинов, увеличивало как численность видов полезных бактерий (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* spp.), так и производство КЦЖК, в том числе бутирата.

Также следует отметить, что за последнее десятилетие постепенно возрос интерес (Santalices et al., 2017; Santander-Ortega et al., 2017) к использованию полисахаридных наноносителей для пероральной доставки терапевтических белков и

пептидов (инсулин, желудочно-кишечные гормоны: лептин или вазоактивные кишечные пептиды и т.д.). Для сохранения биологической активности этих соединений и предотвращения их гидролиза пищеварительными ферментами и преждевременной деградации в ЖКТ проводилось добавление неперевариваемых полисахаридов (водорастворимых пищевых волокон) либо в объем, либо на поверхность разработанных систем доставки.

Примеры разработанных на основе комбинаций пищевых биополимеров микрокапсул для эффективной и целенаправленной доставки пробиотиков и пребиотиков в толстый кишечник представлены в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные многообещающие данные указывают на возможность и перспективность разработки высокоэффективных систем пероральной доставки новых полезных штаммов пробиотиков и их метаболитов с помощью пищевых пребиотиков, главным образом некрахмальных полисахаридов.

При этом новые достижения в области нанотехнологий позволяют создавать новые наноразмерные “умные” системы (реагирующие на внешние стимулы) пероральной доставки, поведение которых будет зависеть от физиологических условий ЖКТ. Такие системы доставки могут избирательно защищать или высвобождать инкапсулированные вещества в определенном месте пищеварительного тракта для их адресной доставки и повышения биодоступности (Semenova et al., 2021, 2022).

Кроме того, учитывая внедрение в глобальный рынок новых форм упаковки пробиотиков с помощью пребиотиков, ожидается, что разработка новых технологий для их наиболее эффективного промышленного производства и использования, а также подтверждение их биологической активности, сделают их более значимыми в поддержании здоровья в ближайшие несколько лет (Farias et al., 2020).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Aguirre-Calvo T.R., Molino S., Perullini M. et al. Effect of *in vitro* digestion-fermentation of Ca(II)-alginate beads containing sugar and biopolymers over global antioxi-

dant response and short chain fatty acids production // Food Chem. 2020. V. 333. P. 127483. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127483>

Alexander C., Swanson K.S., Fahey G.C.Jr., Garleb K.A. Perspective: physiologic importance of short-chain fatty acids from nondigestible carbohydrate fermentation // Adv. Nutr. 2019. V. 10. № 4. P. 576–589. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz004>

Alves-Santos A.M., Sugizaki C.S.A., Lima G.C., Naves M.M.V. Prebiotic effect of dietary polyphenols: a systematic review // J. Funct. Foods. 2020. V. 74. P. 104169. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104169>

Ambros S., Mayer R., Schumann B., Kulozik U. Microwave-freeze drying of lactic acid bacteria: influence of process parameters on drying behavior and viability // Innov. Food Sci. Emerg. Technol. 2018. V. 48. P. 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2018.05.020>

Anselmo A.C., McHugh K.J., Webster J. et al. Layer-by-layer encapsulation of probiotics for delivery to the microbiome // Adv. Mater. 2016. V. 28. P. 9486–9490. <https://doi.org/10.1002/adma.201603270>

Asadpoor M., Peeters C., Henricks P.A.J. et al. Anti-pathogenic functions of non-digestible oligosaccharides *in vitro* // Nutrients. 2020. V. 12. № 6. P. 1789. <https://doi.org/10.3390/nu12061789>

Averina O.V., Danilenko V.N. Human intestinal microbiota: role in development and functioning of the nervous system // Microbiologia. 2017. V. 86. № 1. P. 5–24. <https://doi.org/10.1134/S0026261717010040>

Baud D., Agri V.D., Gibson G.R. et al. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic // Front. Public Health. 2020. V. 8. P. 186. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00186>

Chambers E.S., Preston T., Frost G., Morrison D.J. Role of gut microbiota generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health // Curr. Nutr. Rep. 2018. V. 7. № 4. P. 198–206. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8>

Eckert C., Dall Agnol W., Dallé D. et al. Development of alginate-pectin microparticles with dairy whey using vibration technology: effects of matrix composition on the protection of *Lactobacillus* spp. from adverse conditions // Food Res. Int. 2018. V. 113. P. 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.07.001>

Ermis E. A review of drying methods for improving the quality of probiotic powders and characterization // Drying Technol. 2021. V. 85. P. 1–18. <https://doi.org/10.1080/07373937.2021.1950169>

Farias D.P., De Araújo F.F., Neri-Numa I.A., Pastore G.M. Prebiotics: trends in food, health and technological applications // Tr. Food Sci. Technol. 2020. V. 93. P. 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.09.004>

Fernández J., Redondo S., Gutiérrez-Del-Río-Menéndez I. et al. Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumour agents: a review // J. Funct. Foods. 2016. V. 25. P. 511–522. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.032>

Ghorbani S., Maryam A. Encapsulation of lactic acid bacteria and bifidobacteria using starch-sodium alginate nanofibers to enhance viability in food model //

- J. Food Proc. Preserv. 2021. V. 45. № 12. P. e16048.
<https://doi.org/10.1111/jfpp.16048>
- Kuo Ch.-Ch., Clark S., Qin H., Shi X.** Development of a shelf-stable, gel-based delivery system for probiotics by encapsulation, 3D printing, and freeze-drying // *Food Sci. Technol.* 2022. V. 157. P. 113075.
<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113075>
- Lopez-Santamarina A., Del Carmen Mondragon A., Lamas A. et al.** Animal-origin prebiotics based on chitin: an alternative for the future? A critical review // *Foods.* 2020. V. 9. № 6. P. 782.
<https://doi.org/10.3390/foods9060782>
- Ma G., Yang W., Zhao L. et al.** A critical review on the health promoting effects of mushrooms nutraceuticals // *Food Sci. Hum. Well.* 2018. V. 7. Iss. 2. P. 125–133.
<https://doi.org/10.1016/J.FSHW.2018.05.002>
- Mathieu S., Touvrey-Loiodice M., Poulet L. et al.** Ancient acquisition of “alginate utilization loci” by human gut microbiota // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 8075.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-26104-1>
- Misra S., Mohanty D., Mohapatra S.** Applications of probiotics as a functional ingredient in food and gut health // *J. Food Nutr. Res.* 2019. V. 7. № 3. P. 213–223.
<https://doi.org/10.12691/jfnr-7-3-6>
- Misra S., Pandey P., Dalbhadat Ch.G., Mishra H.N.** Emerging technologies and coating materials for improved probiotication in food products: a review // *Food Bioproc. Technol.* 2022. P. 1–42.
<https://doi.org/10.1007/s11947-021-02753-5>
- Molino S., Fernández-Miyakawa M., Giovando S., Rufián-Henares J.A.** Study of antioxidant capacity and metabolization of quebracho and chestnut tannins through *in vitro* gastrointestinal digestion-fermentation // *J. Funct. Foods.* 2018. V. 49. Iss. 38. P. 188–195.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.07.056>
- Moreno J.S., Dima P., Chronakis I.S., Mendes A.C.** Electro-sprayed ethyl cellulose core-shell microcapsules for the encapsulation of probiotics // *Pharmaceutics.* 2022. V. 14. Art. 7. P. 11.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010007>
- Pandey P., Mettu S., Mishra H.N. et al.** Multilayer co-encapsulation of probiotics and γ -amino butyric acid (GABA) using ultrasound for functional food applications // *Food Sci. Technol.* 2021. V. 146. Iss. 14.
<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111432>
- Pascale A., Marchesi N., Govoni S. et al.** The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019. V. 49. P. 1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.03.011>
- Poeker S.A., Geirnaert A., Berchtold L. et al.** Understanding the prebiotic potential of different dietary fibers using an *in vitro* continuous adult fermentation model (PolyFermS) // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 4318.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-22438-y>
- Ramos P.E., Abrunhosa L., Pinheiro A. et al.** Probiotic-loaded microcapsule system for human *in situ* folate production: encapsulation and system validation // *Food Res. Int.* 2016. V. 90. P. 25–32.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.10.036>
- Raza M.H., Gul K., Arshad A. et al.** Microbiota in cancer development and treatment // *J. Canc. Res. Clin. Oncol.* 2019. V. 145. № 1. P. 49–63.
<https://doi.org/10.1007/s00432-018-2816-0>
- Razavi S., Janfaza S., Tasnim N. et al.** Microencapsulating polymers for probiotics delivery systems: preparation, characterization, and applications // *Food Hydrocol.* 2021. V. 120. № 10. P. 106882.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.106882>
- Santalices I., Gonella A., Torres D., Alonso M.J.** Advances on the formulation of proteins using nanotechnologies // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2017. V. 42. P. 155–180.
<https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2017.06.018>
- Santander-Ortega M.J., Plaza-Oliver M., Rodríguez-Robledo V. et al.** Colloids for drug delivery to the brain // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2017. V. 42. P. 193–206.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.07.012>
- Semenova M.G., Antipova A.S., Martirosova E.I. et al.** Essential contributions of food hydrocolloids and phospholipid liposomes to the formation of carriers for controlled delivery of biologically active substances *via* the gastrointestinal tract // *Food Hydrocoll.* 2021. V. 120. P. 106890.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.106890>
- Semenova M.G., Antipova A.S., Martirosova E.I. et al.** The relationship between the structure and functionality of essential PUFA delivery systems based on sodium caseinate with phosphatidylcholine liposomes without and with a plant antioxidant: an *in vitro* and *in vivo* study // *Food Func.* 2022. V. 13. P. 2354–2371.
<https://doi.org/10.1039/d1fo03336k>
- Shah B.M., Palakurthi S.S., Khare T. et al.** Natural proteins and polysaccharides in the development of micro/nano delivery systems for the treatment of inflammatory bowel disease // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 165. Pt A. P. 722–737.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.214>
- Shokryazdan P., Jahromi M.F., Navidshad B., Liang J.B.** Effects of prebiotics on immune system and cytokine expression // *Med. Microbiol. Immunol.* 2017. V. 206. № 1. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1007/s00430-016-0481-y>
- Sredkova P., Batsalova T., Moten D., Dzhambazov B.** Prebiotics can change immunomodulatory properties of probiotics // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2020. V. 45. № 3. P. 248–255.
<https://doi.org/10.5114/ceji.2020.101237>
- Sudhakaran M., Doseff A.I.** The targeted impact of flavones on obesity-induced inflammation and the potential synergistic role in cancer and the gut microbiota // *Molecules.* 2020. V. 25. № 11. P. 2477.
<https://doi.org/10.3390/molecules25112477>
- Sun Q., Liu X., Zhang Y. et al.** *L. plantarum*, *L. fermentum*, and *B. breve* beads modified the intestinal microbiota and alleviated the inflammatory response in high-fat diet-fed mice // *Prob. Antimicrob. Prot.* 2020. V. 12. P. 535–544.
<https://doi.org/10.1007/s12602-019-09564-3>
- Tang W.H.W., Bäckhed F., Landmesser U., Hazen S.L.** Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. V. 73. P. 2089–2105.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
- Tian Y., Xu Q., Sun L. et al.** Short-chain fatty acids administration is protective in colitis-associated colorectal cancer development // *J. Nutr. Biochem.* 2018. V. 57. P. 103–109.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.03.007>

- Vallianou N., Stratigou T., Christodoulatos G.S. et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and obesity: current evidence, controversies, and perspectives // *Curr. Obes. Rep.* 2020. V. 9. № 3. P. 179–192. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00379-w>
- Vijay A., Astbury S., Le Roy C. et al. The prebiotic effects of omega-3 fatty acid supplementation: a six-week randomised intervention trial // *Gut Microb.* 2021. V. 13. № 1. P. 1–11. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1863133>
- Yunes R.A., Poluektova E.U., Vasileva E.V. et al. A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects // *Prob. Antimicrob. Prot.* 2020. V. 12. № 3. P. 973–979. <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09601-1>
- Zheng H., Gao M., Ren Y. et al. An improved pH responsive carrier based on EDTA-Ca-alginate for oral delivery of *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 // *Carbohydr. Polym.* 2017. V. 155. P. 329–335. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.08.096>
- Zhu Y., Wang Z., Bai L. et al. Biomaterial-based encapsulated probiotics for biomedical applications: current status and future perspectives // *Mater. Design.* 2021. V. 210. P. 110018. <https://doi.org/10.1016/J.MATDES.2021.110018>

New Technologies for Delivery of Pharmacological Active Ingredients and Food Nutrients for Regulation of Metabolism of the Intestinal Microbiome

M. G. Semenova*

Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

**e-mail: mariagersem@mail.ru*

This review presents a number of new methods for the encapsulation of probiotics and various biologically active compounds with the participation of food biopolymers. Such encapsulation is necessary to protect these pharmacologically active ingredients from adverse environmental conditions and their targeted oral controlled release delivery to the colon. The presented methods of encapsulation include the following: microencapsulation using various types of drying; electrospinning; formation of double emulsions; as well as a combined method that combines encapsulation, 3D printing and freeze drying. It has been shown that the use of biopolymer probiotic delivery systems and active dissemination to the intestinal tract can be a promising strategy for restoring the balance of the intestinal ecosystem and preventing or detecting various diseases.

Keywords: probiotics, prebiotics, postbiotics, microcapsules, food biopolymers, non-starch polysaccharides