



Выживаемость бифидобактерий в альгинат-хитозановых микрокапсулах с инулином при моделировании условий желудочно-кишечного тракта

П. А. Андрияшков , А. Л. Марченко , Т. Ф. Черных , Б. Г. Буденштейн

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

✉ **Контактное лицо:** Андрияшков Павел Александрович. **E-mail:** andryushkov.pavel@pharminnotech.com

Резюме

Введение. Низкая выживаемость пробиотических микроорганизмов при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) существенно ограничивает терапевтическую эффективность пероральных пробиотических препаратов. Включение пребиотика инулина в матрицу микрокапсул и применение различных типов твердых капсул может дополнительно повысить защиту бифидобактерий, однако комплексное сравнение этих факторов на единой модели не проводилось.

Цель. Оценить влияние инулина в составе альгинат-хитозановых микрокапсул и типа твердой капсулы (желатиновая/кишечнорастворимая) на выживаемость *B. bifidum* при моделировании условий ЖКТ.

Материалы и методы. Сформированы шесть экспериментальных образцов: микрокапсулы (альгинат + хитозан) без инулина и с инулином в желатиновых и кишечнорастворимых капсулах, а также контрольные группы (порошок бифидумбактерина в желатиновой и кишечнорастворимой капсулах). Моделирование условий ЖКТ проведено в соответствии с ОФС.1.4.2.0014 Государственной фармакопеи РФ XV издания: кислотная стадия (0,1 М HCl, pH 1,2, 2 ч) с последующим переходом к буферной стадии (pH 6,8). Выживаемость определяли методом подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ) на среде МРС-5.

Результаты и обсуждение. Максимальную выживаемость показал образец «микрокапсулы с инулином в кишечнорастворимой капсуле». Микрокапсулы с инулином в желатиновой капсуле обеспечили аналогичную выживаемость. Микрокапсулы без инулина продемонстрировали небольшое снижение титра клеток (кишечнорастворимая и желатиновая капсула). Порошок бифидумбактерина в желатиновой капсуле характеризовался редукцией жизнеспособных КОЕ на 2 порядка, а в кишечнорастворимой капсуле без микрокапсулирования выживаемость снизилась на 1 lg КОЕ/капсулу.

Заключение. Альгинат-хитозановое микрокапсулирование является основным фактором защиты *B. bifidum*. Включение инулина в матрицу дополнительно повышает выживаемость. Сочетание микрокапсулирования с инулином и кишечнорастворимой капсулы обеспечивает максимальную защиту, однако статистически значимого преимущества кишечнорастворимой капсулы перед желатиновой на фоне микрокапсулирования с инулином не выявлено ($p > 0,05$).

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, синбиотики, бифидобактерии, микрокапсулирование, альгинат натрия, хитозан, инулин

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. П. А. Андрияшков и А. Л. Марченко спланировали эксперимент. П. А. Андрияшков и Б. Г. Буденштейн проводили запланированные исследования. Т. Ф. Черных проводила микробиологическую часть эксперимента. Все авторы участвовали в обработке данных, обсуждении результатов и написании статьи.

Для цитирования: Андрияшков П. А., Марченко А. Л., Черных Т. Ф., Буденштейн Б. Г. Выживаемость бифидобактерий в альгинат-хитозановых микрокапсулах с инулином при моделировании условий желудочно-кишечного тракта. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(3):99–106. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2347>

Поступила в редакцию: 21.04.2026

Поступила после рецензирования: 25.06.2026

Принята к публикации: 14.08.2026

© Андрияшков П. А., Марченко А. Л., Черных Т. Ф., Буденштейн Б. Г., 2026

© Издатель ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», 2026

© Andryushkov P. A., Marchenko A. L., Chernykh T. F., Budenshtein B. G., 2026

© Publisher LLC "Center of Pharmaceutical Analytics", 2026

Survival of bifidobacteria in alginate-chitosan microcapsules with inulin under simulated gastrointestinal conditions

Pavel A. Andryushkov , Alexei L. Marchenko , Tatiana F. Chernykh ,
Boris G. Budenshtein 

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). 14A, Professora Popova str., Aptekarsky Ostrov Municipal Okrug, Saint Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Pavel A. Andryushkov. **E-mail:** andryushkov.pavel@pharminnotech.com

Abstract

Introduction. Low viability of probiotic microorganisms during gastrointestinal (GI) transit substantially limits the therapeutic efficacy of oral probiotic formulations. Incorporating the prebiotic inulin into the microcapsule matrix and employing different types of hard capsules may further enhance bifidobacterial protection; however, a comprehensive comparison of these factors using a single GI model has not been conducted.

Aim. To evaluate the effect of inulin incorporation into alginate-chitosan microcapsules and the type of hard capsule (gelatin / enteric-coated) on the viability of *B. bifidum* under simulated GI conditions.

Materials and methods. Six experimental formulations were prepared: microcapsules (alginate + chitosan) without and with inulin, placed in gelatin and enteric-coated capsules, as well as control groups (bifidumbacterin powder in gelatin and enteric-coated capsules). GI simulation was performed according to the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (XV edition, General Monograph 1.4.2.0014): acid stage (0.1 M HCl, pH 1.2, 2 h) followed by buffer stage (pH 6.8). Viability was assessed by Colony-Forming Unit (CFU) counting on MRS-5 agar.

Results and discussion. The highest survival rate was observed in the sample "microcapsules with inulin in an enteric-coated capsule". Microcapsules with inulin in a gelatin capsule provided comparable survival. Microcapsules without inulin demonstrated a slight reduction in cell titer (both enteric-coated and gelatin capsules). Bifidumbacterin powder in a gelatin capsule was characterized by a reduction of viable CFU by 2 orders of magnitude, while in an enteric-coated capsule without microencapsulation, survival decreased by 1 lg CFU/capsule.

Conclusion. Alginate-chitosan microencapsulation is the main factor protecting *B. bifidum*. Incorporation of inulin into the matrix additionally increases survival. The combination of microencapsulation with inulin and an enteric-coated capsule provides maximum protection; however, no statistically significant advantage of the enteric-coated capsule over the gelatin capsule was detected in the context of microencapsulation with inulin ($p > 0.05$).

Keywords: probiotics, prebiotics, synbiotics, bifidobacteria, microencapsulation, sodium alginate, chitosan, inulin

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Pavel A. Andryushkov and Alexei L. Marchenko planned the experiment. Pavel A. Andryushkov and Boris G. Budenshtein carried out the planned studies, and Tatiana F. Chernykh performed the microbiological part of the experiment. All authors participated in data processing, discussion of the results, and writing of the manuscript.

For citation: Andryushkov P. A., Marchenko A. L., Chernykh T. F., Budenshtein B. G. Survival of bifidobacteria in alginate-chitosan microcapsules with inulin under simulated gastrointestinal conditions. *Drug development & registration*. 2026;15(3):99–106. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2347>

Received: 21.04.2026

Revised: 25.06.2026

Accepted: 14.08.2026

ВВЕДЕНИЕ

Пробиотические микроорганизмы рода *Bifidobacterium* занимают центральное место в составе нормальной микробиоты толстого кишечника человека. Они участвуют в синтезе витаминов группы B, ферментации пищевых волокон, конкурентном ингибировании патогенных микроорганизмов и модуляции иммунного ответа. Для достижения терапевтического

эффекта при пероральном приеме пробиотические культуры должны сохранять жизнеспособность при прохождении через агрессивные условия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и достигать места колонизации в достаточном количестве [1–3].

Основным ограничением пероральных пробиотических препаратов является существенная потеря жизнеспособности микроорганизмов при прохождении через ЖКТ. Кислая среда желудка (pH 1,5–3,0),

пепсин, желчные кислоты и панкреатические ферменты приводят к снижению числа жизнеспособных клеток бифидобактерий на 4–5 порядков уже в первые минуты воздействия. Свободные (немикрокапсулированные) бактериальные клетки *B. bifidum* характеризуются крайне низкой кислотоустойчивостью, что было подтверждено литературными данными [2, 4–6].

Микрокапсулирование в биополимерных матрицах является перспективным методом защиты пробиотиков от неблагоприятных условий ЖКТ. Альгинатная матрица формирует первичный барьер, ограничивающий диффузию ионов водорода, а при переходе от кислой среды желудка к слабощелочной среде кишечника гелевая структура постепенно разрушается, обеспечивая высвобождение микрокапсулированного материала [7–12]. Хитозан, хорошо растворимый в кислой среде и малорастворимый при щелочных значениях pH, используется для формирования полиэлектролитного покрытия на поверхности альгинатных частиц; такое покрытие дополнительно снижает проницаемость оболочки для ионов водорода и ферментов и позволяет регулировать кинетику высвобождения в различных отделах желудочно-кишечного тракта [7–12].

Инулин представляет собой природный полисахарид (фруктан), классифицированный как пребиотик, селективно стимулирующий рост бифидобактерий в толстом кишечнике. Включение инулина в альгинатную матрицу способствует формированию более компактной структуры микрокапсул, повышению эффективности микрокапсулирования и улучшению выживаемости пробиотиков в условиях ЖКТ. Parsana и соавт. (2023) продемонстрировали, что альгинат-инулин-хитозановая матрица обеспечивает более высокую выживаемость *Limosilactobacillus reuteri* по сравнению с системой без инулина [13]. Prasanna и Charalamporoulos (2019) показали, что добавление инулина в альгинатную матрицу приводит к формированию микрокапсул с компактной структурой и более высоким содержанием жизнеспособных клеток *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 в условиях модельного ЖКТ [14]. Аналогичные результаты получены Khosravi Zanjani и соавт. (2014) для *B. bifidum* ATCC 29521 при использовании хитозанового покрытия с инулином [15].

Дополнительным подходом к защите пробиотиков является использование твердых кишечнорастворимых капсул, которые сохраняют целостность при pH < 5,5 и растворяются в тонком кишечнике. Marzotati и соавт. (2021) установили в модели SHIME, что капсулы DRcaps обеспечивали более высокую выживаемость *L. acidophilus* и большую колонизацию в толстой кишке по сравнению с обычными капсулами. В то же время желатиновые капсулы растворяются в кислой среде желудка в течение нескольких минут и не формируют дополнительного барьера [16].

Несмотря на имеющиеся данные о каждом из перечисленных подходов в отдельности, комплексного сравнения сочетания микрокапсулирования (альгинат-хитозан ± инулин) с различными типами твердых капсул (желатиновая/кишечнорастворимая) при использовании единой модели ЖКТ ранее не проводилось.

Целью настоящей работы явилась оценка выживаемости *B. bifidum* в шести экспериментальных образцах, сочетающих микрокапсулирование с инулином и различные типы твердых капсул, при моделировании условий ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. В работе использованы: натрия альгинат (ООО «АВК», Россия), вязкость 1%-го раствора 120 мПа·с; хитозан (Hunan Yunbang Biotech Inc., Китай), степень деацетилирования >85 %, молекулярная масса 350 кДа; инулин Orafit® HSI (BENEIO GmbH, Германия), степень полимеризации ≥10, чистота ≥90 %; кальция хлорид безводный (ч.д.а., АО «БЕК-ТОН», Россия); бифидумбактерин, порошок для приема внутрь и местного применения (серия 82-30525, срок годности до 11.2026, ООО «ПробиоФарм», Россия); кислота хлористоводородная (х.ч., АО «БЕК-ТОН», Россия); натрия гидроксид (ч.д.а., АО «БЕК-ТОН», Россия); натрия фосфат 12-водный (ч.д.а., АО «БЕК-ТОН», Россия); вода очищенная (по требованиям ФС.2.2.0020 Государственной фармакопеи (ГФ) РФ XV издания); капсулы желатиновые твердые № 0 (XinChang County Top Health Capsule Co., Ltd., Китай); капсулы кишечнорастворимые № 0 (XinChang County Top Health Capsule Co., Ltd., Китай).

Оборудование. Шприцевая установка для экструзии, разработанная лабораторией аддитивных технологий СПХФУ; магнитная мешалка AREC.T (VELP, Италия); тестер растворения RC-1 с лопастной мешалкой (LPMIE, Китай); привод лабораторный ПЭ-0270 с листовой мешалкой (ООО «Экоприбор», Россия); pH-метр PH2101 (ООО «Экостаб», Россия); шприцы одноразовые стерильные Luer Lock (MedAim, Россия/Китай).

Получение микрокапсул. Раствор альгината натрия (2 %) готовили в воде очищенной при перемешивании на лабораторной мешалке ($n = 600$ об/мин) до полного растворения (~1 ч). Для образцов без инулина в раствор альгината вносили бифидобактерии (получая концентрацию суспензии 5×10^7 КОЕ/мл). Для образцов с инулином предварительно вводили инулин (10 % масс.) и бифидобактерии (получая концентрацию суспензии 5×10^7 КОЕ/мл), перемешивали до однородности.

Для подбора концентрации инулина проводили скрининг в диапазоне 1; 2; 3; 5; 7,5; 10 % (масс./масс.) от массы для микрокапсулирования. Концентрации

1–10 % обеспечивали получение круглых однородных микрокапсул без дефектов формы. При введении инулина >10 % раствор становился чрезмерно вязким, экструзия затруднялась, микрокапсулы имели неоднородную форму с «хвостиками». Для дальнейших исследований было выбрано введение 10%-го инулина как концентрации, обеспечивающей максимальный пребиотический эффект при сохранении технологичности.

Полученную суспензию экструдировали через иглу диаметром 1,8 мм в 5%-й раствор CaCl_2 при перемешивании на магнитной мешалке ($n = 300$ об/мин). Время выдержки в растворе CaCl_2 составило 15 мин. Далее микрокапсулы промывали водой очищенной и погружали в 0,4%-й раствор хитозана (рН 6,0) на 15 мин для формирования полиэлектролитного покрытия. Указанные условия были определены в предыдущем исследовании. После покрытия микрокапсулы промывали водой очищенной и высушивали в сушильном шкафу на чашках Петри в течение 24 ч при температуре 30 °C.

После сушки расчетная концентрация бифидобактерий в микрокапсулах составила $5,09 \times 10^8$ КОЕ/г для образцов с инулином, $8,15 \times 10^8$ КОЕ/г для образцов без инулина. Капсулы наполнялись сухими микрокапсулами в количестве 0,459–0,494 г.

Моделирование условий ЖКТ. Моделирование условий ЖКТ проводили в соответствии с тестом «Растворение» согласно ОФС.1.4.2.0014 ГФ РФ XV (методика для лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением) на тестере растворения RC-1 (LPMIE, Китай), оснащенный лопастной мешалкой (37 °C, $n = 50$ об/мин).

Стадия 1 (моделирование желудка): среда растворения – 0,1 М HCl (рН 1,2), продолжительность – 2 ч. Переход к стадии 2 осуществляли без замены среды путем доведения рН до 6,8 раствором Na_3PO_4 . Стадия 2 (моделирование кишечника): рН 6,8, продолжительность – до полного растворения/высвобождения содержимого.

Оценка выживаемости. Определение log КОЕ/капсулу проводили после завершения полного цикла моделирования ЖКТ методом последовательных разведений и посева на агаризованной питательной среде МРС-5 в соответствии с ОФС.1.7.2.0009.15 ГФ РФ XIV. Выживаемости оценивали как разность между исходным количеством в образце и количеством после прохождения модели ЖКТ (lg КОЕ/капсула). Исходное количество (lg КОЕ/капсула) бактерий в образцах рассчитано с учетом фактической массы высушенных микрокапсул или порошка, введенной в твердые желатиновые или кишечнорастворимые капсулы.

Статистическая обработка. Статистическую обработку проводили в программе Microsoft Office Excel 2016. Каждое испытание выполнено в трех повторностях ($n = 3$). Результаты представлены в виде

$$X \pm \Delta X,$$

где X – среднее арифметическое; ΔX – доверительный интервал ($P = 0,95$).

Для сравнения групп применяли однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с уровнем значимости $p < 0,05$. При множественных сравнениях использовали поправку Тьюки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках исследования было сформировано шесть экспериментальных образцов (таблица 1).

Таблица 1. Экспериментальные образцы

Table 1. Experimental formulations

№	Обозначение Designation	Состав Composition
1	МК-Ин-Хит-КР MC-In-Chi-EC	Микрокапсулы (альгинат + инулин + хитозан) в кишечнорастворимой капсуле Microcapsules (alginate + inulin + chitosan) in an enteric-coated capsule
2	МК-Ин-Хит-Жел MC-In-Chi-G	Микрокапсулы (альгинат + инулин + хитозан) в желатиновой капсуле Microcapsules (alginate + inulin + chitosan) in a gelatin capsule
3	МК-Хит-КР MC-Chi-EC	Микрокапсулы (альгинат + хитозан) в кишечнорастворимой капсуле Microcapsules (alginate + chitosan) in an enteric-coated capsule
4	МК-Хит-Жел MC-Chi-G	Микрокапсулы (альгинат + хитозан) в желатиновой капсуле Microcapsules (alginate + chitosan) in a gelatin capsule
5	Порошок-КР PW-EC	Порошок бифидумбактерина в кишечнорастворимой капсуле Bifidumbacterin powder in an enteric-coated capsule
6	Порошок-Жел PW-G	Порошок бифидумбактерина в желатиновой капсуле (контроль) Bifidumbacterin powder in a gelatin capsule (control)

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Результаты определения выживаемости *B. bifidum* во всех шести экспериментальных образцах после полного цикла моделирования условий ЖКТ (кислотная + буферная стадии) представлены на рисунке 1.

Наибольшая выживаемость зафиксирована для образца МК-Ин-Хит-КР (lg КОЕ практически не отличался от начального уровня), наименьшая – для контрольного образца Порошок-Жел (снижение lg КОЕ на 2 порядка относительно образца до моделирования ЖКТ). Различия между группами с микрокапсулированием и контрольными группами являются ста-

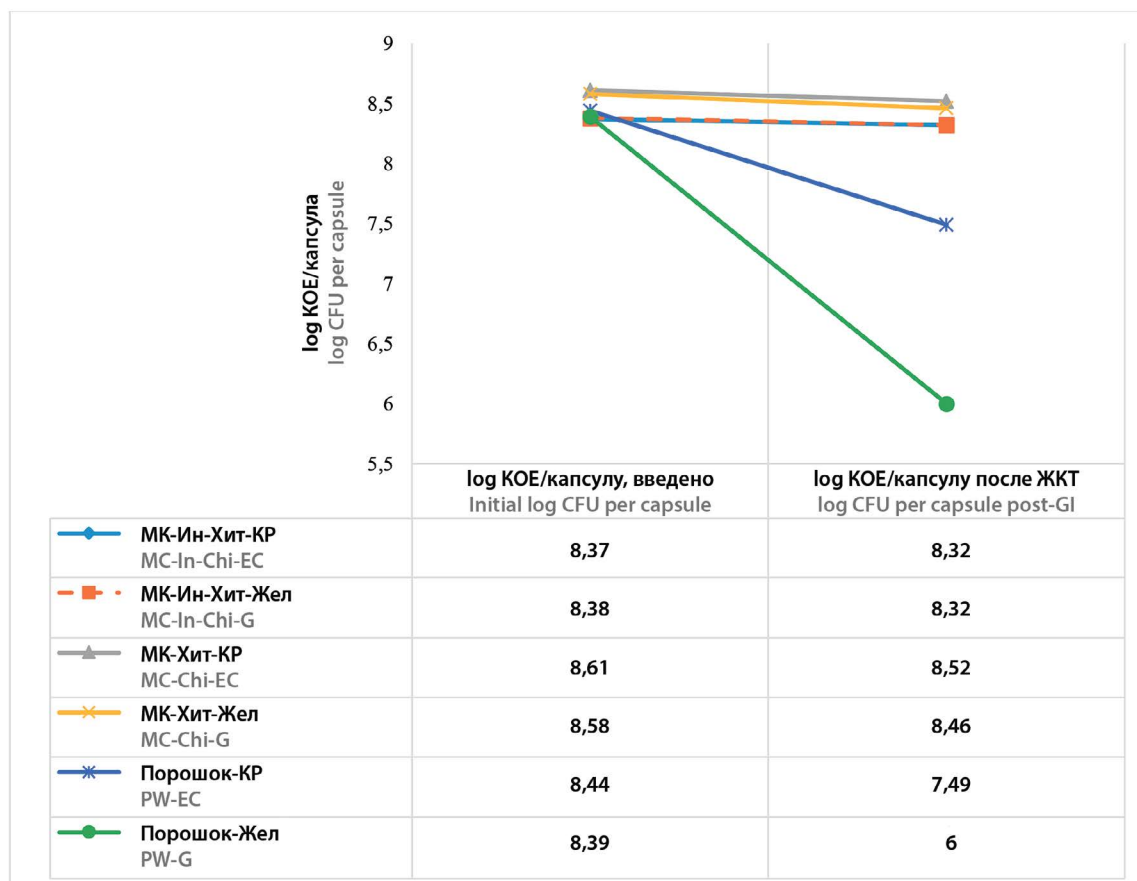


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Выживаемость *B. bifidum* после полного моделирования условий ЖКТ ($n = 3$, $P = 0,95$)

Figure 1. Viability of *B. bifidum* after complete simulated GI transit ($n = 3$, $P = 0.95$)

тистически значимыми ($p < 0,05$, ANOVA). Анализ вклада каждого уровня защиты проведен путем попарного сравнения соответствующих образцов.

Переход от немикрoкапсулированного порошка в кишечнорастворимой капсуле к микрокапсулам без инулина в КР-капсуле соответствует повышению выживаемости на порядок, что статистически значимо ($p < 0,05$). При сравнении с желатиновыми капсулами увеличение жизнеспособных КОЕ еще более выражено ($p < 0,05$). Таким образом, альгинат-хитозановое микрокапсулирование является основным фактором защиты *B. bifidum*.

Добавление инулина в матрицу микрокапсул повышает выживаемость в желатиновых и кишечнорастворимых капсулах, эффект инулина статистически значим в обоих случаях, однако его абсолютная величина существенно меньше вклада микрокапсулирования.

Для кишечнорастворимых капсул без инулина или с инулином различие не достигает статистической значимости ($p > 0,05$), что указывает на то, что при наличии эффективной защиты на уровне микро-

капсулы инулин не обеспечивает дополнительный барьер и не играет критической роли.

Роль микрокапсулирования. Полученные результаты подтверждают, что альгинат-хитозановое микрокапсулирование обеспечивает основной вклад в защиту *B. bifidum* при прохождении модельного ЖКТ. Выживаемость микрокапсулированных бифидобактерий без инулина ниже, что согласуется с результатами предыдущей работы авторов.

Механизм защиты основан на формировании полиэлектролитного комплекса «хитозан – альгинат» на поверхности микрокапсул: в кислой среде желудка (pH 1,5–3,0) хитозановое покрытие находится в полностью протонированном состоянии, образуя плотный барьерный слой, закрывающий поры альгинатной матрицы. При переходе в среду кишечника (pH > 6,5) происходит депротонирование аминогрупп хитозана, покрытие набухает, и клетки высвобождаются в месте предполагаемой колонизации [9, 10].

Выбор альгинат-хитозановой системы для микрокапсулирования пробиотиков также соответствует современным тенденциям разработки пероральных

лекарственных форм с модифицированным высвобождением, где сочетания гидрофильных, набухающих полимеров природного происхождения рассматриваются как один из базовых подходов к созданию матричных и покрытых систем с заданным профилем высвобождения [12].

Роль инулина. Добавление инулина в матрицу микрокапсул обеспечило дополнительный прирост выживаемости (0,04–0,06 lg КОЕ/образец). Данный результат может объясняться несколькими механизмами.

Структурный эффект: инулин заполняет поры альгинатной матрицы, формируя более компактную и плотную структуру микрокапсулы, что снижает диффузию ионов водорода и ферментов к бактериальным клеткам. Prasanna и Charalampopoulos (2019) подтвердили, что добавление инулина в альгинатную матрицу приводит к формированию микрокапсул с более плотной структурой и повышенной защитой *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 [14].

Осмопротекторный эффект: инулин может снижать осмотический стресс при сушке и последующей гидратации микрокапсул, что способствует сохранению целостности клеточных мембран. Fritzen-Freire и соавт. (2013) показали, что включение пребиотических компонентов в матрицу микрокапсул повышает устойчивость *Bifidobacterium* BB-12 к тепловым и кислотным воздействиям [17].

Пребиотический эффект: инулин создает благоприятную микросреду для бифидобактерий внутри микрокапсулы, потенциально поддерживая метаболическую активность клеток в период воздействия стрессовых факторов. Parsana и соавт. (2023) продемонстрировали, что альгинат-инулин-хитозановая матрица обеспечивает значимо более высокую выживаемость *L. reuteri* SW23 по сравнению с системой без инулина [13].

Полученные результаты согласуются с данными Khosravi Zanjani и соавт. (2014), которые показали, что микрокапсулирование *B. bifidum* ATCC 29521 в кальций-альгинат-крахмальной матрице с хитозановым покрытием и инулином обеспечивает значимо более высокую выживаемость по сравнению с микрокапсулами без инулина при инкубации в модельном желудочном (pH 1,5, пепсин) и кишечном (pH 8,0, панкреатин, желчные кислоты) соках [15].

Роль типа твердой капсулы. Желатиновая капсула растворяется в кислой среде желудка (pH 1,2) в течение нескольких минут и не обеспечивает дополнительной защиты содержимого, что подтверждается снижением КОЕ на 2 порядка в контрольном образце. Кишечнорастворимая капсула сохраняет целостность при pH < 5,5 и растворяется в тонком кишечнике. В контрольной группе переход от желатиновой капсулы к кишечнорастворимой повысил выживаемость порошка на полтора порядка (с 6 lg до 7,49 lg КОЕ/образец), что подтверждает защитную роль капсулы, однако данный уровень за-

щиты является недостаточным для эффективной доставки пробиотика.

Аналогичные результаты получены Marzorati и соавт. (2021) в модели SHIME: капсулы DRcaps обеспечивали более высокую выживаемость *L. acidophilus* и большую колонизацию в толстой кишке по сравнению с обычными капсулами [16].

На фоне микрокапсулирования эффект кишечнорастворимой капсулы существенно не выражен. Разница между МК-Ин-Хит-Жел и МК-Ин-Хит-КР не достигает статистической значимости ($p > 0,05$), что свидетельствует о том, что при высоком уровне защиты на уровне микрокапсулы с инулином дополнительный барьер кишечнорастворимой капсулы не приводит к статистически значимому улучшению в условиях использованной модели ЖКТ.

Синергия трех уровней защиты. Образец МК-Ин-Хит-КР объединяет три уровня защиты: инулин в матрице (микросреда), альгинат-хитозановая микрокапсула (мезоуровень), кишечнорастворимая капсула (макроуровень) – и демонстрирует наивысшую выживаемость, и вместе с тем образец МК-Ин-Хит-Жел практически не уступает лучшему образцу. Разница (незначительная) составляет лишь 0,01 lg КОЕ/образец и находится в пределах доверительного интервала. С учетом того, что кишечнорастворимые капсулы стоят в 3–5 раз дороже стандартных желатиновых капсул, с экономической точки зрения при наличии эффективной защиты на уровне микрокапсулы с инулином использование обычных желатиновых капсул представляется оправданным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Альгинат-хитозановые микрокапсулы обеспечивают основной вклад в защиту *B. bifidum* при моделировании условий ЖКТ, увеличивая выживаемость в зависимости от типа твердой капсулы. Добавление инулина (10 %) в альгинатную матрицу микрокапсул дополнительно повышает выживаемость на 0,04–0,06 lg КОЕ/образец, вероятно, за счет комбинации структурного, осмопротекторного и пребиотического эффектов, что согласуется с литературными данными по синбиотическим микрокапсулам на основе альгинат-инулина.

Кишечнорастворимая капсула без микрокапсулирования обеспечивает ограниченную защиту, тогда как в сочетании с микрокапсулами обеспечивает снижение жизнеспособности клеток всего лишь на 0,05 lg КОЕ/образец, выступая дополнительным барьером. При наличии эффективной защиты на уровне микрокапсулы с инулином различие в выживаемости между желатиновой (падение на 0,06 lg КОЕ/образец) и кишечнорастворимой (падение на 0,05 lg КОЕ/образец) капсулами статистически незначимо ($p > 0,05$). С учетом более высокой стоимости кишечнорастворимых капсул оптимальной с экономической точки зрения представляется комбинация: альгинат-хитозановые микрокапсулы с инулином в желатиновых капсулах.

ЛИТЕРАТУРА

- Раскина К. В., Мартынова Е. Ю., Фатхутдинов И. Р., Потешкин Ю. Е. Современные бактериологические препараты: влияние на микробиоту кишечника и роль в лечении заболеваний. *Русский Медицинский Журнал*. 2018;26(5–2):86–91.
- Кайбышева В. О., Никонов Е. Л. Пробиотики с позиций доказательной медицины. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(3):45–54. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019803145>
- Han S., Lu Y., Xie J., Fei Y., Zheng G., Wang Z., Liu J., Lv L., Ling Z., Berglund B., Yao M., Li L. Probiotic gastrointestinal transit and colonization after oral administration: A long journey. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:609722. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.609722>
- Chávarri M., Marañón I., Ares R., Ibáñez F. C., Marzo F., Villarín M. C. Microencapsulation of a probiotic and prebiotic in alginate-chitosan capsules improves survival in simulated gastro-intestinal conditions. *International Journal of Food Microbiology*. 2010;142(1–2):185–189. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.06.022>
- Sánchez B., Champomier-Vergès M.-C., Collado M. C., Anglade P., Baraige F., Sanz Y., de los Reyes-Gavilán C. G., Margolles A., Zagorec M. Low-pH adaptation and the acid tolerance response of *Bifidobacterium longum* biotype longum. *Applied and Environmental Microbiology*. 2007;73(20):6450–6459. <https://doi.org/10.1128/AEM.00886-07>
- Alp G., Aslim B. Relationship between the resistance to bile salts and low pH with exopolysaccharide (EPS) production of *Bifidobacterium* spp. isolated from infants feces and breast milk. *Anaerobe*. 2010;16(2):101–105. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2009.06.006>
- Wang X., Gao S., Yun S., Zhang M., Peng L., Li Y., Zhou Y. Microencapsulating alginate-based polymers for probiotics delivery systems and their application. *Pharmaceuticals*. 2022;15(5):644. <https://doi.org/10.3390/ph15050644>
- Cook M. T., Tzortzis G., Charalampopoulos D., Khutoryanskiy V. V. Microencapsulation of probiotics for gastrointestinal delivery. *Journal of Controlled Release*. 2012;162(1):56–67. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.06.003>
- Ji R., Wu J., Zhang J., Wang T., Zhang X., Shao L., Chen D., Wang J. Extending viability of *Bifidobacterium longum* in chitosan-coated alginate microcapsules using emulsification and internal gelation encapsulation technology. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:1389. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01389>
- Hamman J. H. Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems. *Marine Drugs*. 2010;8(4):1305–1322. <https://doi.org/10.3390/md8041305>
- Yeung T. W., Üçok E. F., Tiani K. A., McClements D. J., Sela D. A. Microencapsulation in alginate and chitosan microgels to enhance viability of *Bifidobacterium longum* for oral delivery. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:494. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00494>
- Коцур Ю. М., Флисюк Е. В. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением. *Формулы Фармации*. 2020;2(1):36–43. <https://doi.org/10.17816/phf21267>
- Parsana Y., Yadav M., Kumar S. Microencapsulation in the chitosan-coated alginate-inulin matrix of *Limosilactobacillus reuteri* SW23 and *Lactobacillus salivarius* RBL50 and their characterization. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*. 2023;5:100285. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2023.100285>
- Prasanna P. H. P., Charalampopoulos D. Encapsulation in an alginate-goats' milk-inulin matrix improves survival of probiotic *Bifidobacterium* in simulated gastrointestinal conditions and goats' milk yoghurt. *International Journal of Dairy Technology*. 2019;72(1):132–141. <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12568>
- Khosravi Zanjani M. A., Ghiassi Tarzi B., Sharifan A., Mohammadi N., Mohammadi N. Microencapsulation of probiotics by calcium alginate-gelatinized starch with chitosan coating and evaluation of survival in simulated human gastro-intestinal condition. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;13(3):843–852.
- Marzorati M., Calatayud M., Rotsaert C., Van Mele M., Duysburgh C., Durkee S., White T., Fowler K., Jannin V., Bellamine A. Comparison of protection and release behavior of different capsule polymer combinations based on *L. acidophilus* survivability and function and caffeine release. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;607:120977. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120977>
- Fritzen-Freire C. B., Prudêncio E. S., Pinto S. S., Muñoz I. B., Amboni R. D. M. C. Effect of microencapsulation on survival of *Bifidobacterium* BB-12 exposed to simulated gastrointestinal conditions and heat treatments. *LWT – Food Science and Technology*. 2013;50(1):39–44. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.07.037>

REFERENCES

- Raskina K. V., Martynova E. Yu., Fatkhutdinov I. R., Poteshkin Yu. E. Modern bacteriological agents: the effect on gut microbiota and the role in the treatment of diseases. *Russian Medical Journal*. 2018;26(5–2):86–91. (In Russ.)
- Kaibysheva V. O., Nikonov E. L. Probiotics from the standpoint of evidence-based medicine. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(3):45–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019803145>
- Han S., Lu Y., Xie J., Fei Y., Zheng G., Wang Z., Liu J., Lv L., Ling Z., Berglund B., Yao M., Li L. Probiotic gastrointestinal transit and colonization after oral administration: A long journey. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:609722. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.609722>
- Chávarri M., Marañón I., Ares R., Ibáñez F. C., Marzo F., Villarín M. C. Microencapsulation of a probiotic and prebiotic in alginate-chitosan capsules improves survival in simulated gastro-intestinal conditions. *International Journal of Food Microbiology*. 2010;142(1–2):185–189. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.06.022>
- Sánchez B., Champomier-Vergès M.-C., Collado M. C., Anglade P., Baraige F., Sanz Y., de los Reyes-Gavilán C. G., Margolles A., Zagorec M. Low-pH adaptation and the acid tolerance response of *Bifidobacterium longum* biotype longum. *Applied and Environmental Microbiology*. 2007;73(20):6450–6459. <https://doi.org/10.1128/AEM.00886-07>

6. Alp G., Aslim B. Relationship between the resistance to bile salts and low pH with exopolysaccharide (EPS) production of *Bifidobacterium* spp. isolated from infants feces and breast milk. *Anaerobe*. 2010;16(2):101–105. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2009.06.006>
7. Wang X., Gao S., Yun S., Zhang M., Peng L., Li Y., Zhou Y. Microencapsulating alginate-based polymers for probiotics delivery systems and their application. *Pharmaceuticals*. 2022;15(5):644. <https://doi.org/10.3390/ph15050644>
8. Cook M. T., Tzortzis G., Charalampopoulos D., Khutoryanskiy V. V. Microencapsulation of probiotics for gastrointestinal delivery. *Journal of Controlled Release*. 2012;162(1):56–67. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.06.003>
9. Ji R., Wu J., Zhang J., Wang T., Zhang X., Shao L., Chen D., Wang J. Extending viability of *Bifidobacterium longum* in chitosan-coated alginate microcapsules using emulsification and internal gelation encapsulation technology. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:1389. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01389>
10. Hamman J. H. Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems. *Marine Drugs*. 2010;8(4):1305–1322. <https://doi.org/10.3390/md8041305>
11. Yeung T. W., Üçok E. F., Tiani K. A., McClements D. J., Sela D. A. Microencapsulation in alginate and chitosan microgels to enhance viability of *Bifidobacterium longum* for oral delivery. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:494. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00494>
12. Kotsur J. M., Flisyuk E. V. Modern polymers in prolonged release tablet technology. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(1):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/phf21267>
13. Parsana Y., Yadav M., Kumar S. Microencapsulation in the chitosan-coated alginate-inulin matrix of *Limosilactobacillus reuteri* SW23 and *Lactobacillus salivarius* RBL50 and their characterization. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*. 2023;5:100285. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2023.100285>
14. Prasanna P. H. P., Charalampopoulos D. Encapsulation in an alginate-goats' milk-inulin matrix improves survival of probiotic *Bifidobacterium* in simulated gastrointestinal conditions and goats' milk yoghurt. *International Journal of Dairy Technology*. 2019;72(1):132–141. <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12568>
15. Khosravi Zanjani M. A., Ghiassi Tarzi B., Sharifan A., Mohammadi N., Mohammadi N. Microencapsulation of probiotics by calcium alginate-gelatinized starch with chitosan coating and evaluation of survival in simulated human gastro-intestinal condition. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;13(3):843–852.
16. Marzorati M., Calatayud M., Rotsaert C., Van Mele M., Duysburgh C., Durkee S., White T., Fowler K., Janin V., Bellamine A. Comparison of protection and release behavior of different capsule polymer combinations based on *L. acidophilus* survivability and function and caffeine release. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;607:120977. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120977>
17. Fritzen-Freire C. B., Prudêncio E. S., Pinto S. S., Muñoz I. B., Amboni R. D. M. C. Effect of microencapsulation on survival of *Bifidobacterium* BB-12 exposed to simulated gastrointestinal conditions and heat treatments. *LWT – Food Science and Technology*. 2013;50(1):39–44. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.07.037>