

УДК 616.342-002.44-06:(616.98.12-002)

## Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях

Е.В. Полевая, Т.Я. Вахитов, С.И. Ситкин

ФГУП «Государственный НИИ ОЧБ» ФМБА России, ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»  
Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

**Полевая Елена Валерьевна** – младший научный сотрудник ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России.

Контактная информация: leppa\_22@mail.ru

**Вахитов Тимур Яшеревич** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России

**Ситкин Станислав Игоревич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России, ведущий научный сотрудник ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России.

Контактная информация: sitkins@mail.ru

**Цель исследования.** Оценка энтеросорбционных возможностей псиллиума и обоснование его клинической эффективности при кишечных инфекциях.

**Материал и методы.** Проведено сравнительное исследование псиллиума (Мукофальк®, «Др. Фальк Фарма ГмбХ») и наиболее распространенных энтеросорбентов (полиметилсилоксана полигидрата, смектита диоктаэдрического, повидона, угля активированного, лигнина гидролизованного) *in vitro* на моделях адсорбции условно-патогенных бактерий – возбудителей кишечных инфекций (*Salmonella enteritidis* var. Issatschenko и *Escherichia coli* O75 № 5557). Для повышения точности исследования использовалась оригинальная методика получения фракции седиментационно устойчивых микробных клеток, не осаждающихся при центрифугировании сорбентов.

**Результаты.** Показано, что суспендирование псиллиума в воде приводит к явно выраженному сдвигу pH в кислую область (до 3,6), обеспечивая возможное «закисление» среды кишечника *in vivo* при приеме мукофалька и соответствующее ингибирующее действие на рост патогенных микроорганизмов. При изучении адсорбционной способности энтеросорбентов по условно-патогенным микроорганизмам установлено, что наилучшей сорбционной способностью обладают псиллиум и диосмектит. Для непатогенного (для человека) штамма *S. enteritidis* остаточная концентрация клеток для псиллиума и диосмектита не превышала 10% (против 35–86% для других сорбентов), а для патогенной *E. coli* O75 составила менее 1% (против 13–21%).

**Заключение.** Проведенное исследование позволило выявить возможные механизмы действия псиллиума (Мукофалька®) при кишечных инфекциях, такие как выраженное снижение pH в просвете кишечника – до уровня, при котором отмечается торможение роста патогенных микроорганизмов, и собственно адсорбция последних.

**Ключевые слова:** энтеросорбция, кишечные инфекции, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, псиллиум, мукофальк, патогенетическая терапия.

## Enterosorbption properties of psyllium (Mucofalk®) and its probable mechanisms at intestinal infections

Ye.V. Polevaya, T.Ya. Vakhitov, S.I. Sitkin

**Aim of investigation.** Evaluation of enterosorbption potentials of psyllium and substantiation of its clinical efficacy at intestinal infections.

**Material and methods.** Comparative study of psyllium (Mucofalk®, «Dr. Falk Farma GmbH») and the most popular enterosorbents (polymethylsiloxane polyhydrate, dioctaetric smectite, povidone, charcoal, hydrolyzing lignine) on *in vitro* models of opportunistic bacteria — intestinal infections pathogens (*Salmonella enteritidis* var. Issatschenko and *Escherichia coli* O75 #5557) adsorption was carried out. Fraction of sedimentation-resistant microbial cells which do not precipitate at sorbents centrifugation was used to increase accuracy of investigation.

**Results.** It was demonstrated, that water suspension of psyllium results in apparently strong pH shift to acidic side (down to pH 3,6), providing possible «acidification» of intestinal lumen *in vivo* at intake of mucofalk and subsequent inhibition of pathogenic microorganism proliferation. At investigation of adsorptive capacity of enterosorbents on opportunistic flora it was revealed, that psyllium and diosmectite have the best sorption capacity. For nonpathogenic (for humans) *S. enteritidis* strain residual concentration of cells for psyllium and diosmectite did not exceed 10% (vs. 35–86% for other sorbents), while for pathogenic *E. coli* O75 it was under 1% (vs. 13–21%).

**Conclusion.** Original study allowed to detect possible mechanisms of action of psyllium (Mucofalk®) at intestinal infections, such as potent decrease of pH in intestinal lumen (to the level, that inhibits proliferation of pathogenic bacteria) and adsorption of the latter itself.

**Key words:** enterosorbption, intestinal infections, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, psyllium, mucofalk, pathogenic treatment.

**Н**есмотря на появление для лечения кишечных инфекций новых препаратов, таких, например, как невсасывающийся антибиотик рифаксимин (альфа нормикс), применение в этих целях различных энтеросорбентов остается более чем актуальным ввиду их эффективности, безопасности и широкой доступности.

Группа энтеросорбентов, используемых, как правило, при кишечных инфекциях и отравлениях различной этиологии, включает в себя как препараты природного происхождения, так и соединения, полученные синтетическим путем. Среди энтеросорбентов природного происхождения стоит обратить внимание на группу пищевых волокон, давно и успешно применяющихся в клинической практике и отличающихся порой диаметрально противоположным действием. Основными свойствами пищевых волокон являются их растворимость и ферментируемость кишечными бактериями.

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляет псиллиум — натуральные гидрофильные пищевые волокна из наружной оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*), обладающие уникальными свойствами. Псиллиум (препарат «Мукофальк®») состоит из трех основных фракций [4, 9]. Фракция А (около 25%) — нерастворимая в щелочной среде и неферментируемая бактериями — является своего рода балластным веществом (наполнителем), которое нормализует моторику кишечника, а также влияет на осмотическое давление, привлекая жидкость в просвет кишки и формируя объем кишечного содержимого. Активная частично ферментируемая гелеформирующая фракция В (55–65%) представляет собой сильноветвленный арабиноксилан, состоящий из каркаса на основе ксилозы с боковыми цепями, содержащими арабинозу и ксилозу. Именно фракция В является ведущим физиологически активным компонентом псиллиума. Фракция С (не более

20%) — вязкая, но быстроферментируемая — замедляет постпрандиальную эвакуацию из желудка (что создает чувство насыщения и, кроме того, может быть эффективным при диарее) и обладает выраженными пребиотическими свойствами. Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимулированием роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки. Благодаря такой полифракционной структуре псиллиум обладает комплексным воздействием не только на кишечник, но и на организм в целом.

В литературе имеются данные об энтеросорбционных свойствах псиллиума и его клинической эффективности как при функциональной [11, 12], так и при инфекционной диарее, вызванной *S. enteritidis* и энтеротоксигенной *E. coli* [5, 7]. Нельзя не упомянуть

и о гипополипидемическом действии псиллиума, которое реализуется как раз за счет связывания желчных кислот его гелеобразующей фракцией. В результате снижается реабсорбция желчных кислот, увеличивается их экскреция с калом, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня холестерина в крови [4].

По результатам клинических исследований в 1998 г. Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA) подтвердило, что пищевые волокна, такие как псиллиум, могут достоверно снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовало назначение псиллиума при легкой и умеренной гиперхолестеринемии. В 2003 г. это мнение было подтверждено и Европейским медицинским агентством (ЕМЕА).

Нами было проведено сравнительное исследование псиллиума (Мукофальк®, «Др. Фальк Фарма ГмбХ») и наиболее распространенных энтеросорбентов *in vitro* на моделях адсорбции условно-пато-

генных бактерий с целью оценки энтеросорбционных возможностей псиллиума и обоснования его клинической эффективности при кишечных инфекциях.

### Материал и методы исследования

В рамках настоящего исследования *in vitro* изучались адсорбционные свойства 6 сорбентов: полиметилсилоксана полигидрата, смектита диоктаэдрического (диосмектита), повидона (поливинилпирролидона низкомолекулярного), угля активированного, лигнина гидролизного и оболочки семян подорожника овального (псиллиума).

Для корректного сравнения сорбционной емкости возникла необходимость в получении стандартизированных количеств тестируемых материалов. Поэтому навески изучаемых сорбентов взвешивали на электронных аналитических весах. Затем бюксы с навесками сушили при температуре 105 °С до постоянной массы в течение 3 ч, после чего снова взве-

шивали и оценивали изменение массы сорбентов и их влажность. Результаты представлены в табл. 1.

Далее определялось значение рН водной суспензии сорбентов, поскольку рН оказывает влияние на методику проведения исследований, меняя растворимость тестируемых токсинов. Кроме того, уровень рН является важным физиологическим фактором, оказывающим существенное влияние практически на все физиологические и патологические процессы в кишечнике. Известно, что кислая среда препятствует размножению патогенных микроорганизмов. На этом, в частности, основано действие неперевариваемых дисахаридов (лактитол), которые при расщеплении бактериальной микрофлорой трансформируются в КЦЖК, снижая тем самым рН кишечного содержимого. Указанное противомикробное действие неперевариваемых дисахаридов подтверждено многочисленными клиническими исследованиями [6, 10].

К двум сериям точных навесок сорбентов по 40 мг добавляли по 5 мл дистиллированной воды, перемешивали в течение 1 ч на приборе для встряхивания пробирок Denley Spiramix 10 (England, UK). После этого смеси центрифугировали при 8000 об./мин в течение 15 мин и в супернатанте измеряли рН.

Из полученных данных, представленных в табл. 2, видно, что при суспендировании сорбентов в воде происходят значительные изменения рН. Суспендирование активированного угля и диосмектита приводило к явно выраженному сдвигу рН в щелочную область, а повидона и оболочки семян подорожника овального (псиллиума) – в кислую.

Таким образом, «закисление» среды кишечника при приеме псиллиума уже само по себе может иметь терапевтическое значение в случае кишечных инфекций, создавая условия, неблагоприятные для размножения патогенных бактерий и грибов (в первую очередь

Таблица 1. Сухая масса и влажность сорбентов

Энтеросорбент	Масса навески, г		Влажность, %
	до высушивания	после высушивания	
Полиметилсилоксана полигидрат	0,939	0,312	66,77
Смектит диоктаэдрический	0,633	0,604	4,58
Повидон	0,618	0,593	4,19
Уголь активированный	0,522	0,505	3,31
Лигнин гидролизный	0,648	0,464	28,40
Псиллиум	0,927	0,909	1,92

Таблица 2. рН воды и водных суспензий сорбентов

Название	Значения рН
Вода дистиллированная	6,534
Полиметилсилоксана полигидрат	6,385
Смектит диоктаэдрический	9,622
Повидон	3,638
Уголь активированный	9,885
Лигнин гидролизный	7,700
Псиллиум	3,605

Таблица 3. Адсорбционная способность энтеросорбентов по *Salmonella enteritidis* var. Issatschenko

Энтеросорбент	Адсорбционная способность, $\times 10^6$ кл./г
Полиметилсилоксана полигидрат	56,12
Смектит диоктаэдрический	115,33
Повидон	54,47
Уголь активированный	81,01
Лигнин гидролизный	17,54
Псиллиум	113,92

Таблица 4. Адсорбционная способность энтеросорбентов по *Escherichia coli* O75 № 5557

Энтеросорбент	Адсорбционная способность, $\times 10^6$ кл./г
Полиметилсилоксана полигидрат	98,33
Смектит диоктаэдрический	124,98
Повидон	103,33
Уголь активированный	108,33
Лигнин гидролизный	101,67
Псиллиум	124,42

Таблица 5. Остаточное содержание клеток в растворе после удаления сорбентов (в % к исходному) для *Salmonella enteritidis* var. Issatschenko

Энтеросорбент	Остаточное содержание клеток, %
Полиметилсилоксана полигидрат	55,15
Смектит диоктаэдрический	7,74
Повидон	56,40
Уголь активированный	35,23
Лигнин гидролизный	86,02
Псиллиум	8,87

Таблица 6. Остаточное содержание клеток в растворе после удаления сорбентов (в % к исходному) для *Escherichia coli* O75 № 5557

Энтеросорбент	Остаточное содержание клеток, %
Полиметилсилоксана полигидрат	21,33
Смектит диоктаэдрический	0,01
Повидон	17,33
Уголь активированный	13,33
Лигнин гидролизный	18,67
Псиллиум	0,47

рода *Candida*). Известно, что сальмонеллы, как и большинство патогенных бактерий, предпочитают нейтральную или слабощелочную среду. Согласно многочисленным исследованиям, рост сальмонелл полностью прекращается в течение двух дней при  $\text{pH} < 4,5$ . Важно

отметить, что псиллиум вызывает более выраженное снижение  $\text{pH}$  (до 3,6), чем уже упомянутые неперевариваемые дисахариды (лактоза, например, снижает  $\text{pH}$  до значений 5,18–5,67 [10]). Тем самым при применении псиллиума обеспечивается и более сильное

ингибирующее действие на рост патогенных микроорганизмов.

В исследовании использовались следующие культуры микроорганизмов:

- *Salmonella enteritidis* var. Issatschenko – бактерия, патогенная для мышевидных грызунов, но при этом безвредная для человека и других видов. Размножение культуры в ретикулоэндотелиальной системе вызывает некротические язвы слизистой оболочки кишечника, селезенки, печени и почек крыс и мышей, приводя к развитию системной инфекции.

- *Escherichia coli* O75 № 5557 Hly+ (cnf1+; irp2+; fimA–) – энтеротоксигенная кишечная палочка, вызывающая гемолиз эритроцитов, складчатость мембран, фокальную адгезию и напряжение актиновых волокон, а также ДНК-репликацию без клеточного деления, в результате которого образуются гигантские многоядерные клетки.

Поскольку при центрифугировании бактерии, как правило, осаждаются вместе с сорбентом, в настоящем исследовании мы использовали фракцию седиментационно устойчивых клеток, не осаждающихся при центрифугировании сорбентов [8].

## Результаты исследования и их обсуждение

### Определение адсорбционной способности энтеросорбентов.

Супернатант, содержащий фракцию седиментационно устойчивых клеток, разливали по пробиркам с точными навесками сорбентов по 0,04 г. Пробирки выдерживали в холодильнике при 4 °С в течение 1 ч, периодически перемешивая каждые 15 мин. После этого суспензию центрифугировали в течение 15 мин (8000 об./мин), супернатант разводили в 10, 100 и 1000 раз физиологическим раствором и высевали в чашки Петри на дифференциальные среды – висмут-сульфитный агар для *S. enteritidis* и среду «Эндо» для *E. coli* O75.

Засеянные чашки инкубировали на протяжении 20 ч в термостате при 37 °С, после чего проводили подсчет выросших колоний микроорганизмов. По полученным результатам судили об адсорбционной способности энтеросорбентов. Вычисления проводили по формуле (Решетников В.И., 2003 [3]):

$$X = (C_0 - C) \times 5/b,$$

где  $C_0$  – концентрация клеток в контроле (фракция седиментационно устойчивых клеток после центрифугирования);  $C$  – концентрация клеток в опытных культурах после удаления сорбента;  $b$  – навеска препарата в граммах.

В табл. 3 и 4 приведены средние (по трем экспериментам) данные об адсорбционной способности энтеросорбентов по *Salmonella enteritidis* и *Escherichia coli* O75.

Из представленных данных видно, что наилучшей адсорбционной способностью в обоих случаях обладают диосмектит и псиллиум.

Более показательным, однако, на наш взгляд, является сравнение сорбентов не по количеству адсорбированных клеток (поскольку это количество в значительной степени

зависит от исходной концентрации клеток в суспензии), а по отношению их концентраций в растворе с сорбентом и без такового, так как именно соотношение концентраций является показателем эффективности взаимодействия клеток с сорбентом (или, что то же самое, сродства клеток к сорбенту).

В табл. 5 и 6 приведены остаточные концентрации клеток в растворе после удаления сорбентов, выраженные в процентах к исходному содержанию. Как видно из этих данных, по остаточному содержанию клеток в растворе резко выделяются два сорбента – диосмектит и псиллиум. Для непатогенного (для человека) штамма *S. enteritidis* остаточная концентрация клеток для этих сорбентов не превышает 10%, а для патогенной *E. coli* O75 составляет менее 1%.

### Заключение

Проведенное исследование позволило выявить возможные механизмы действия псиллиума при кишечных инфекциях. Одним из таких механизмов является

выраженное снижение рН в просвете кишечника (до уровня 3,6), при котором отмечается торможение роста патогенных микроорганизмов. Известно, например, что сальмонеллы, как и большинство патогенных бактерий, предпочитают нейтральную или слабощелочную среду. Согласно многочисленным исследованиям, рост сальмонелл полностью прекращается в течение двух дней при уровне рН < 4,5. Вторым механизмом действия заключается в непосредственной адсорбции патогенных микроорганизмов. Следует подчеркнуть, что в этом отношении псиллиум (Мукофальк®) продемонстрировал максимально эффективный уровень адсорбции наряду с диосмектитом по сравнению с другими энтеросорбентами. Наличие же у псиллиума противовоспалительного и пребиотического действия существенно повышает его возможности в патогенетической терапии кишечных инфекций, в том числе таких, как сальмонеллез и эшерихиоз.

### Список литературы

1. Воронин Е.П., Пахлов Е.М., Владова Н.М. и др. Исследование стабильности адсорбционных свойств водных суспензий высокодисперсного силикагеля для альбумина // Фарм. журн. – 1999. – № 4. – С. 61–64.
2. Маркелов Д.А., Ницак О.В., Герашенко И.И. Сравнительное изучение адсорбционной активности медицинских сорбентов // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т. 42, № 7. – С. 30–33.
3. Решетников В.И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 5. – С. 28–32.
4. Ситкин С.И. Пищевые волокна в клинической практике. Снижение уровня холестерина с помощью Мукофалька® – уникального источника пищевых волокон из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*). – Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2009. – 24 с.
5. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Е.И., Миноранская Н.С. Опыт применения Мукофалька® в лечении сальмонеллеза // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – № 4. – С. 36–39.
6. Finney M., Smullen J., Foster H.A. et al. Effects of low doses of lactitol on faecal microflora, pH, short chain fatty acids and gastrointestinal symptomology // Eur. J. Nutr. – 2007. – Vol. 46, N 6. – P. 307–314.
7. Hayden U.L., McGuirk S.M., West S.E., Carey H.V. Psyllium improves fecal consistency and prevents enhanced secretory responses in jejunal tissues of piglets infected with ETEC // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 43, N 11. – P. 2536–2541.
8. Makinoshima H., Nishimura A., Ishihama A. Fractionation of *Escherichia coli* cell population at different stages during growth transition to stationary phase // Mol. Microbiol. – 2002. – Vol. 43, N 2. – P. 269–278.
9. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk // Proc. Nutr. Soc. – 2003. – Vol. 62. – P. 207–209.
10. Patil D.H., Westaby D., Mahida Y.R. et al. Comparative modes of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy // Gut. – 1987. – Vol. 28, N 3. – P. 255–259.
11. Qvitzau S., Matzen P., Madsen P. Treatment of chronic diarrhoea: loperamide versus ispaghula husk and calcium // Scand. J. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 23, N 10. – P. 1237–1240.
12. Washington N., Harris M., Mussellwhite A., Spiller R.C. Moderation of lactulose-induced diarrhea by psyllium: effects on motility and fermentation // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 67, N 2. – P. 317–321.