

БАЛЬЗАМ БИТТНЕРА КАК ЕСТЕСТВЕННЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР И ЦИТОМЕМБРАНОПРОТЕКТОР В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Г. В. Дзяк, В. В. Родионова

Перед современной клинической мыслью встает проблема поиска новых и безопасных средств, нормализующих разнообразные адаптогенные расстройства, препаратов, обладающих многопрофильным действием, стабилизирующим устойчивость физиологических реакций организма, иммунной и сопряженных биологических систем и пригодных в популяции клинически здоровых или ослабленных людей с профилактической целью, максимального сохранения трудовых ресурсов.

В последние годы внимание исследователей привлекают препараты растительного происхождения, в том числе Бальзам Биттнера, обладающий высокой биологической активностью и широким спектром фармакологического действия.

Препарат Оригинальный Большой Бальзам Биттнера (ОБББ), созданный фирмой R.Bittner GmbH, является фитокомпозицией экстрактов 24 лекарственных растений. Существует мнение, что входящие в него компоненты повышают биологическую активность клетки, усиливают иммунный ответ, обладают бактерицидными свойствами, следовательно, являются перспективными в плане повышения адаптогенных возможностей организма. Важной частью ценных лекарственных составляющих Бальзама Биттнера выступает комплекс фенольных соединений - флавоноидов, обладающих антиаллергическими, сосудорасширяющими, антиоксидантными свойствами. Препарат оказывает противовоспалительное, спазмолитическое, диуретическое, радиопротекторное действие, повышает неспецифическую резистентность и уже нашел широкое применение в клинике заболеваний желудочно-кишечного тракта, поражений ЦНС, гипертензии, кожных болезней. Вместе с тем, действие Бальзама Биттнера при лечении больных пульмонологического профиля изучено недостаточно, принципы активности и механизмы действия до конца не выяснены.

Целью исследования было изучение корригирующего действия многокомпонентного фитопрепарата Оригинального Большого Бальзама Биттнера на клинические показатели, иммунные и обменные процессы, перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантную защиту организма, устойчивость сурфактанта легких, состояние клеточного генома у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).

Препарат Оригинальный Большой Бальзам Биттнера назначали в течение 21 дня по 1 ст. ложке 3 раза в день через 30 мин. после еды 50 больным ХОБ I и II стадии (контрольную группу составили 20 человек). Все пациенты - мужчины в возрасте от 40 до 59 лет, шахтеры наиболее пылеопасных профессий (горнорабочие очистных забоев, машинисты горновыемочных машин, проходчики) со стажем работы не менее 15 лет. Обязательный диагностический минимум включал: клиническое обследование, клинический анализ крови и мочи, рентгеноскопию и рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ. Для получения дополнительной информации, позволяющей уточнить выраженность ХОБ и характер функциональных расстройств, использовали стандартную спирографию и спирографию с записью петли поток-объем (компьютерный спирограф Erich Jaeger, Germany), бронхоскопию, пикф-лоуметрию. У 58% больных была установлена I стадия бронхита, II стадия - у 42%.

Предметом специального исследования явилось изучение клеточного и гуморального иммунитета, показателей иммунорегуляции (уровень интерлейкинов 4 и 5 (ИЛ4, ИЛ5),

изучение состояния сурфактан-тной системы (по липидному спектру конденсата выдыхаемого воздуха - КВВ), показателей перекисного окисления липидов и уровня антиоксидантной защиты.

Иммунологическое исследование включало изучение популя-ционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток периферической крови, иммуноглобулинов класса А, М, О, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), функционального состояния фагоцитирующих клеток. Для определения С03 и С022 - лимфоцитов, субпопуляций, использовали метод непрямой имму-нофлюоресценции с применением технологии моноклональных антител производства "Медбиоспектр" серии ИКО (Москва). Уровни продукции ИЛ4 и ИЛ5 в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем.

Таблица 1. Показатели иммунного статуса у больных ХОБ до и после применения Бальзама Битнера

| Исследуемые показатели | | Лим ф. общи е % | СО ₃ % | CD4 % | CD ₄ % | CD ₁ % | CD25 % | CD22 % | IgAr/ л | IgMr/ л | IgGr/ л > | ЦИК /ел ед | ИЛ4ГК моль/л | ИЛ5ГК моль/л | Лейк. общи/л | ФА% ФА% | Ф- усл. |
|------------------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------|-------------------|-------------------|-----------|------------------|-----------|-----------|-------------|------------|--------------|--------------|--------------|-----------|----------|
| | | Клеточный блок | | | | | | Гуморальный блок | | | | Фагоцитарн | | | | | |
| I ст. | До лечения | 33,25±5,6 | 58,0±8,7 | 30,4±2,4* | 29,3±4,9 | 4,1±0,53 | 10,66±1,4 | 26,75±4,0 | 1,4±0,25 | 1,5±0,19 | 9,95±1,3 | 41,8±6,2 | 691±103,6 | 1150±161,0 | 6,4±0,7 | 47,66±8,5 | 4,30±0,5 |
| | После лечения | 43,9±7,9 | 52,5±6,8 | 26,6±2,9 | 29,5±4,1 | 2,8±0,2 | 9,6±1,1 | 29,0±4,6 | 1,78±0,32 | 1,14±0,13 | 9,2±1,1 | 47,5±9,5 | 740±11,0* | 909±109,0 | 5,7±0,5 | 47,38±8,2 | 3,70±0,5 |
| II ст. | До лечения | 29,25±3,2 | 58,6±8,2 | 33,6±5,3 | 20,6±3,0 | 4,75±0,66 | 20,6±3,5 | 20,6±1,8* | 2,0±0,35 | 1,17±0,14 | 14,42±1,52* | 54,0±6,2 | 701,0±77,0 | 1240±145,0 | 6,76±0,6 | 36,0±4,8 | 6,80±1,0 |
| | После лечения | 49,0±7,3 | 57,1±6,8 | 27,4±4,1 | 31,7±5,0 | 5,0±0,5* | 8,1±1,1* | 22,3±1,9 | 1,5±0,25 | 1,12±1,13 | 10,9±1,5 | 47,1±7,5 | 720,0±84,6 | 1150±92,0* | 5,5±0,5 | 36,4±6,2 | 3,70±0,5 |

Таблица 2. Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты, липидных фракций сурфактанта КВВ у больных ХОБ до и после применения Бальзама Битнера

| Исследуемые показатели | | ГПЛ | МДА пл. | МДА эр. | гв | ГП | СОД | ФЛ | ХС | нэжк | ТГ | эхе |
|------------------------|---------------|------------------|--------------|------------|-----------------------------|-------------|--------------|--------------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| | | Оксидантный блок | | | Блок антиоксидантной защиты | | | Сурфактантный блок | | | | |
| I ст. | До лечения | 1,488±0,2* | 0,612±0,08 | 11,166±1,5 | 4,600±0,5 | 8,132±0,9 | 408,97±65,4 | 35,03±4,2 | 20,03±3,2 | 7,11±0,6 | 13,18±1,4 | 24,62±2,4 |
| | После лечения | 1,453±0,2 | 0,784±0,071* | 11,163±1,6 | 4,676±0,5 | 10,928±0,78 | 252,08±27,7* | 31,4±2,8* | 19,4±3,1 | 8,07±0,7 | 12,2±0,9 | 29,67±2,9 |
| II ст. | До лечения | 1,397±0,4 | 0,555±0,1 | 9,350±1,9 | 4,262±0,6 | 9,018±0,7 | 370,3±52,1 | 37,4±2,9 | 18,5±4,0 | 5,83±0,9 | 11,46±1,1 | 26,8±2,7 |
| | После лечения | 1,345±0,4 | 0,649±0,09 | 10,707±1,7 | 4,373±0,9 | 9,078±0,68 | 310,1±50,8 | 31,9±3,8 | 15,0±3,2 | 9,56±0,7 | 17,3±0,8 | 26,1±2,2 |

Для оценки ПОЛ определяли содержание гидроперекисей липидов (ГПЛ) и малонового альдегида (МДА) в мембранах эритроцитов, МДА в сыворотке крови. Об активности антиоксидантной защиты судили по уровню глутатиона восстановленного (ГВ) и

антиоксидант-ных ферментов - глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутаза (СОД). Для получения дополнительной информации о свободно-радикальных процессах, протекающих в клеточных мембранах, использовали метод хемиллюминесценции.

Исследование проводили до лечения, после лечения и через 1 месяц после окончания лечения.

Экспресс-дозиметрию действия генотоксикантов на хромосомный аппарат клеток оценивали с помощью микроядерного (МЯ) теста до и после лечения.

Результаты и обсуждение.

Пациенты поступали в фазе не резко выраженного обострения заболевания. Все больные получали физиотерапевтическое лечение - ультрафиолетовое облучение и массаж грудной клетки, витамины. Больным ХОБ II ст., при необходимости, дополнительно назначались бронходилататоры.

До лечения больные ХОБ I ст. жаловались на одышку, изредка сухой кашель, больные ХОБ II ст. отмечали одышку, почти постоянный кашель с выделением слизистой или слизисто-гноной мокроты, чувство нехватки воздуха, периодически субфебрилитет, слабость, неудовлетворительное самочувствие. У 30% больных, преимущественно ХОБ II ст., пальпаторно обнаружено увеличение печени (1 -3 см), умеренная болезненность ее при пальпации, боль в точке желчного пузыря. Больные отмечали утреннюю "горечь" во рту, чувство тяжести в правом подреберье, синдром обстипации.

Изменения параметров иммунного статуса, показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты, липидного спектра сурфактанта в процессе лечения представлены в таблице 1, 2. До лечения у больных обнаружен дисбаланс иммунной системы (ИС): тенденция к уменьшению популяций С03, С022 - лимфоцитов, киллерных клеток, снижение функциональной активности гуморального звена, при существенном увеличении выработки медиаторов (ИЛ4 и ИЛ5) субпопуляциями Т-клеток что свидетельствует об их системном эффекте на уровне клеточных мембран. По мнению Г.Д. Дранника (1999) ИЛ4 может оказывать противовоспалительный эффект, ингибировать окислительный взрыв, а также тормозить гиперсекрецию эпителия трахеи, влияет на состав сурфактанта, очищает его и устанавливает новый уровень липидных показателей.

Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов была высокой, однако способность к поглощению частиц и бактерицидная способность клеток оказались сниженными.

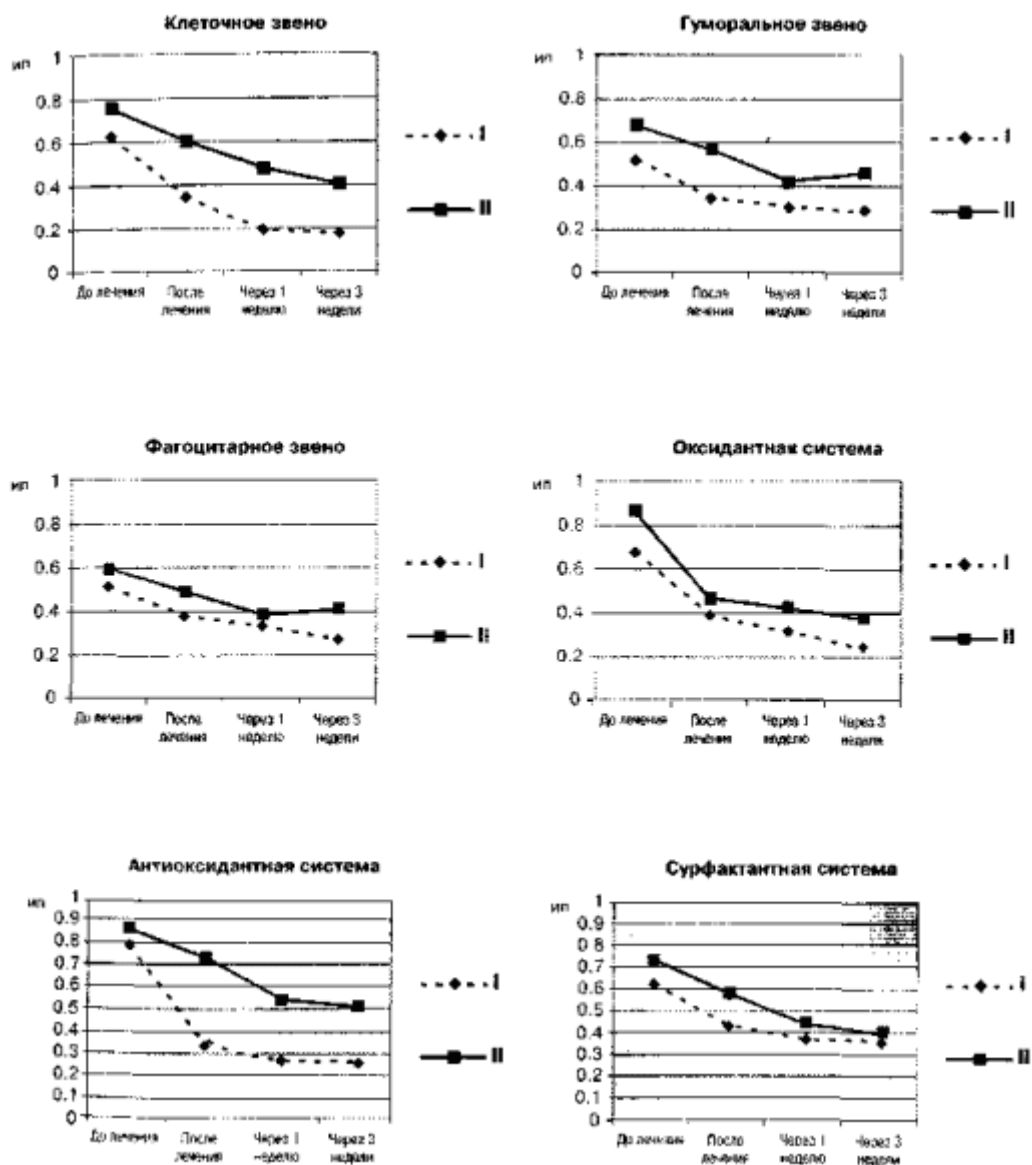
Полученные изменения расценены как явления напряжения ИС у больных ХОБ I ст. и явления вторичного иммунодефицита у больных ХОБ II ст.

Была отмечена интенсификация процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов, увеличена скорость и разветвленность реакции ПОЛ при снижении активности антиоксидантных ферментов.

Дестабилизация мембран выявлена и при изучении сурфактантной системы легких. Так, отмечена тенденция к увеличению выделения фосфолипидов - основного липидного компонента мембран, свободного холестерина, неэстерифицированных жирных кислот, триглицеридов и задержка выведения эфиров холестерина.

Таким образом, до лечения выявлена глубокая дезорганизация защитно-приспособительных систем организма на уровне клеточных мембран.

Проведенный кластерный анализ позволил унифицировать и подтвердить полученные изменения. Были вычислены ИП степени повреждения каждого блока иммунной системы. ИП выражались от 0 до 1 (где 0 - нет повреждений, 1 - максимальный уровень повреждения) ([см. рисунок 1](#)).



При рассмотрении показателей ИС достаточно важным представляется факт сильной корреляционной связи элементов внутри каждого блока, свидетельствующий о выраженном напряжении иммунной системы, что не присуще здоровому организму (табл. 3). Достоверные сильные корреляционные связи также выявлены между показателями внутри других изучаемых лабораторных блоков (оксидантного, антиоксидантного, сурфактантного).

[Таблица 3. Показатели внутригрупповой корреляции изучаемых лабораторных блоков в процессе лечения Бальзамом Биттнера](#)

| Изучаемые параметры | Клеточный блок | | Гуморальный блок | | Фагоцитарный блок | | Оксидантный блок | | Антиоксидантный блок | | Сурфактантный блок | |
|------------------------------|----------------|--------|------------------|--------|-------------------|--------|------------------|--------|----------------------|--------|--------------------|--------|
| | I ст. | II ст. | I ст. | II ст. | I ст. | II ст. | I ст. | II ст. | I ст. | II ст. | I ст. | II ст. |
| До лечения | 0,78 | 0,84 | 0,80 | 0,86 | 0,70 | 0,72 | 0,72 | 0,74 | 0,70 | 0,74 | 0,68 | 0,70 |
| После лечения | 0,76 | 0,84 | 0,84 | 0,90 | 0,66 | 0,68 | 0,70 | 0,72 | 0,68 | 0,70 | 0,70 | 0,72 |
| Через 2 недели после лечения | 0,68 | 0,70 | 0,80 | 0,80 | 0,68 | 0,70 | 0,68 | 0,70 | 0,60 | 0,70 | 0,68 | 0,72 |
| Через 1 мес. После лечения | 0,56 | 0,70 | 0,62 | 0,74 | 0,52 | 0,66 | 0,66 | 0,70 | 0,52 | 0,60 | 0,68 | 0,70 |

I - больные ХОБ I стадии; II - больные ХОБ II стадии

Динамика интегральных параметров степени нарушения изучаемых блоков иммунной системы, антиоксидантной защиты, оксидантной системы,

При рассмотрении иммунограммы после лечения выявлены определенные различия показателей: Т-супрессоров, естественных кил-лерных клеток, иммуноглобулинов, ЦИК, интерлейкина 4 и др., что обусловлено различием степени повреждения ИС у больных при разных стадиях ХОБ (табл. 1). Было отмечено увеличение уровня В-лимфоцитов, стабилизация выделения медиаторов Т-клетками. Увеличение ИЛ4, приводит к ингибции оксидантного взрыва и уменьшению воспаления в бронхо-легочной системе, а также блокирует процессы, способствующие развитию пневмофиброза. Бальзам Биттнера оказал незначительное воздействие на количественные показатели фагоцитарного звена, вместе с тем выявлено усиление общей бактерицидности (нормализация показателя NST, увеличение МДА, при стабильном уровне ГПЛ и уменьшении скорости и разветвленности реакций ПОЛ). Качество АОЗ улучшилось за счет увеличения уровня восстановительного глутатиона и глутатионпероксидазы. Уровень СОД несколько уменьшился, что, вероятно, является компенсаторным ответом на увеличение МДА. Отмечена стабилизация мембранных структур сурфактанта (уменьшение выделения фосфолипидов и свободного холестерина).

Динамика изменений интегральных параметров степени нарушений изучаемых блоков в процессе лечения представлена на рисунке (см. рисунок 1). Бальзам Биттнера оказал выраженное нормализующее влияние прежде всего на клеточное звено иммунной системы, особенно у больных ХОБ I ст. Получены положительные изменения ИП гуморального и фагоцитарного блоков. Показатели оксидантной системы изменялись однонаправленно положительно у больных ХОБ I и II ст. Улучшение состояния антиоксидантной защиты оказалось более выраженным у больных I ст. ХОБ. Подтверждена положительная динамика состояния сурфактантной системы вследствие лечения. Показатели линейной корреляции отразили уменьшение напряжения иммунной системы, звена антиоксидантной защиты; взаимосвязанность показателей оксидантного звена, липидных фракций сурфактанта остается достаточно высокой.

Важным представляется вопрос взаимовлияния динамики изучаемых показателей друг на друга в процессе лечения. Так, у больных ХОБ I ст. положительная корреляционная связь существует между динамикой изменения ГПЛ и ФА нейтрофильных гранулоцитов (показатель корреляции - $PK=0,94$), динамика изменения Т-супрессорной фракции лимфоцитов положительно связана с динамикой изменения МДА эр. ($PK=0,9$); динамика Т-хелперов связана с динамикой фосфолипидов сурфактанта ($PK=0,93$), динамикой NST и динамикой МДА ($PK=0,91$). В то же время отмечена отрицательная корреляционная связь между динамикой ЦИК и динамикой фракции свободного холестерина ($PK=0,93$), динамика ИЛ4 связана с отрицательной связью с динамикой иммуноглобулина С ($PK=-0,82$), динамикой СОД ($PK=-0,82$), динамикой фосфолипидов ($PK=-0,91$).

У больных ХОБ II ст. обнаружена сильная положительная корреляционная связь между динамикой изменения ЦИК и динамикой фосфо-липидной фракции сурфактанта, динамикой фракции свободного холестерина сурфактанта и динамикой фракции эстерифицированного холестерина ($PK=0,91$). Отмечена достоверная корреляционная взаимосвязь между динамикой изменения общих лимфоцитов и динамикой ИЛ4 ($PK=0,88$), в то же время динамика общих лимфоцитов была связана с динамикой ИЛ5 отрицательной корреляционной связью ($PK=-0,86$). У больных ХОБ II ст. высокий уровень корреляционной связи отмечен между динамикой изменения естественных киллеров и динамикой ИЛ4 ($PK=0,83$), между динамикой ЦИК и динамикой гидроперекисей липидов ($PK=0,86$), между динамикой цитотоксических клеток и динамикой фракцией НЭЖК ($PK=-0,81$). На динамику липидных фракций сурфактанта КВВ оказывали сильное влияние динамика ЦМК, иммуноглобулина А и иммуноглобулина G.

Генотоксическое воздействие окружающей и производственной среды на хромосомный аппарат оценивали с помощью микроядерного (МЯ) теста, основанного на том, что, вследствие токсического воздействия, в поздней телофазе из ацентрических фрагментов и целых отставших хромосом, образуются микроядра. МЯ-анализ соскобов слизистой ротовой полости является наиболее удобным тестом в плане экспресс-дозиметрии действия генотоксикантов. Объектом исследования служат опущенные эпителиальные клетки, полученные из полости рта. При подсчете микроядер учитывали их количество, отнесенное к общему количеству ядросодержащих клеток. Проводили подсчет всех клеток в препарате и клеток с МЯ, определяли МЯ-индекс, как частное от деления количества клеток с МЯ ко всему количеству клеток, относительную ошибку (А) по формуле:

$$A=1,385\sqrt{2(m-n)/mxn},$$

где А - относительная ошибка

m - общее количество клеток

n - количество клеток с микроядрами.

Рассчитывали абсолютную ошибку по формуле: $a=I \cdot A$, где I - МЯ индекс, А - относительная ошибка. Определение достоверности различия распределения МЯ у больных и здоровых проводилось с применением критерия "g".

До лечения уровень МЯ в клетках слизистой ротовой полости, как показатель генотоксичности, составлял $0,15 \pm 0,017$ (в группе контроля $0,085 \pm 0,015$, $p < 0,05$). Микроядерный индекс, определенный после окончания курса лечения бальзамом Биттнера, составил $0,082 \pm 0,018$ ($p < 0,05$), что, вероятно, связано со снижением активности липидной пероксидации, восстановлением уровня антиоксидантной защиты организма, нормализацией процессов внутриклеточного метаболизма.

Выводы

1. У лиц, подвергающихся длительному воздействию агрессивной окружающей и производственной среды, развиваются нарушения защитно-приспособительных систем организма: явления вторичного иммунодефицита, снижение уровня антиоксидантной защиты, усиление процессов перекисного окисления липидов в мембранных структурах эритроцитов и сурфактанта легких, что создает условия для развития хронического воспалительного процесса в бронхо-легочной системе и стойкого бронхообструктивного синдрома.
2. Оригинальный Большой Бальзам Биттнера рекомендуется к широкому применению во врачебную практику.
3. Применение ОБББ вызвало улучшение клинического состояния больных ХОБ.
4. ОБББ вызывает иммуномодулирующий эффект, уменьшает напряжение иммунной системы, оказывает мягкое бактерицидное действие, способствует выработке противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ4, ИЛ5) клеточным звеном иммунной системы, предупреждает развитие фибротических изменений в легких.
5. ОБББ восстанавливает антиоксидантную защиту организма, стабилизирует процессы перекисного окисления липидов в мембранных структурах, следовательно, может рассматриваться в качестве патогенетической основы для лечения ХОБ, вызванного как действием поллютантов, так и колонизацией патогенной микрофлоры.
6. Назначение Бальзама Биттнера на протяжении 21 дня является достаточным для того, чтобы вызвать "цепную реакцию" положительных изменений.
7. ОБББ является мощным стимулятором защитных функций организма, поэтому рекомендуется в качестве активатора адаптогенных процессов.
8. Применение фитокомпозиций ОБББ вызывает комплексное лечебное влияние на организм, восстанавливает эволюционно обусловленные связи человек - растительный мир, способствует восстановлению истощенных адаптационных резервов и повышает качество жизни современного человека.

Использование препарата ОБББ является перспективным направлением в профилактической и клинической медицине.