

**А. В. Васильченко, С. Д. Никонов, Е. Р. Черных, А. А. Останин,
Г. С. Солдатова, К. Г. Ершов, Т. С. Омбыш-Кузнецова, Н. Н. Якимова**

Новосибирский государственный университет
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия
НИИ клинической иммунологии СО РАМН
ул. Ядринцевская, 14, Новосибирск, 630099, Россия
Центральная клиническая больница СО РАН
ул. Пирогова, 25, Новосибирск, 630090, Россия
E-mail: medf@medf.nsu.ru

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ СПЛЕНОПИДОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ (ПИЛОТНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Обосновано патогенетическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки природным комплексом цитокинов спленопидом. Продемонстрирована клинко-иммунологическая эффективность препарата спленопид в комплексном лечении 21 больного. Иммунокорректирующие эффекты спленопида на продукцию IL-10 и TNF- α проявлялись в нормализации баланса про- и противовоспалительных цитокинов в 56,2 % случаев с увеличением индекса TNF- α / IL-10 в 2,6 раза. В подгруппе с исходно диагностированной Т-клеточной ареактивностью восстановление функциональной реактивности Т-клеток произошло в 86,7 % случаев и ассоциировалось с позитивными изменениями в уровне ЛПС-стимулированной продукции TNF- α и / или IL-10 клетками цельной крови. Клинические эффекты характеризовались исчезновением абдоминальной боли на 2–3 сутки лечения и заживлением язвенного дефекта на 10–14 сутки.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, про- и противовоспалительные цитокины, цитокинотерапия.

Имеющиеся в литературе данные относительно механизмов иммунной защиты и роли иммунного ответа в патогенезе повреждений при язвенной болезни желудка (ЯБ Ж) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) пока далеко не полностью осмыслены и носят зачастую противоречивый характер. Имеется множество фактов в пользу участия иммунных механизмов в развитии повреждений слизистой желудка с исходом в язву [1–4]. Можно полагать, что наиболее эффективный иммунный ответ развивается при активации как Th1, так и Th2, и что наличие IgA антител в слизистой является важным протективным компонентом иммунной защиты [5; 6]. Предполагается, что развитие клинических форм инфекции, и в первую очередь хеликобактериоза, при язвенной болезни связано с иммунной дисрегуляцией, в частности ослаблением Th2-ответа и избыточной продукцией Th1-цитокинов. При этом нарушение оптимального баланса либо в одну (Th1), либо в другую (Th2) сторону приво-

дит к нарушению равновесия между микро- и макроорганизмом [7; 8]. Из представленных данных также следует, что проявление патогенных свойств хеликобактерной инфекции, а также отсутствие эффекта эрадикации возбудителя после стандартной антибактериальной терапии могут быть обусловлены дисфункциями в иммунной системе. Поэтому методы иммунокоррекции должны стать неотъемлемой составляющей патогенетической терапии ЯБ.

В наших предыдущих исследованиях особенностей иммунопатогенеза ЯБ было обнаружено, что иммунные клетки крови больных характеризуются низкой исходной цитокин-секреторной активностью, хотя и сохраняют свою чувствительность к митогенной стимуляции, т. е. не находятся в состоянии функциональной анергии [9]. Наиболее характерной цитокин-секреторной особенностью клеток больных с ЯБ оказалась их способность к активной продукции IL-10, который также относится к группе Th2 противовоспалительных цито-

кинов. В подавляющем большинстве случаев (81 %) уровень ЛПС-стимулированной продукции ИЛ-10 в два и более раза превышал верхнюю границу диапазона нормативных значений, а в культурах интактных нестимулированных клеток крови больных с ЯБ регистрировалось трехкратное снижение индекса соотношения $TNF-\alpha / IL-10$. Выявленный дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов, в основном обусловленный гиперпродукцией ИЛ-10, сохранялся и при стимуляции клеток липополисахаридом. Поскольку данный цитокин обладает широким спектром иммуносупрессорного действия, можно полагать, что усиленная его продукция клетками периферической крови является одним из механизмов развития у больных с ЯБ иммунных нарушений.

В свете решаемой проблемы была осуществлена проверка потенциальной возможности корригировать Т-клеточные дисфункции при ЯБ, выводя Т-клетки из анархии *in vitro* посредством использования цитокинсодержащего препарата спленоид. Наиболее отчетливо корригирующий эффект этого препарата проявлялся у больных с ареактивностью Т-клеток, у которых пролиферативный ответ на анти-CD3 достоверно увеличивался в присутствии спеноида.

Полученные в исследованиях *in vitro* результаты показали, что спленоид проявляет иммуномодулирующую активность в отношении продукции $TNF-\alpha$, которая может усиливаться под его влиянием в культурах интактных, нестимулированных клеток, и, наоборот, снижаться в культурах клеток, активированных бактериальным эндотоксином. Полученные в эксперименте данные подтвердили целесообразность включения иммуностимулирующих препаратов в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у больных с обострением ЯБ для своевременной коррекции существующих иммунных нарушений. Учитывая доказанный корригирующий эффект спеноида в отношении функциональной (пролиферативной) активности Т-клеток и модулирующий эффект на продукцию $TNF-\alpha$ *in vitro*, нами было обосновано применение именного этого препарата в период обострения язвенной болезни.

Целью настоящего исследования является оценка клинико-иммунологической

эффективности препарата спленоид в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы

Лекарственный препарат спленоид, представляющий комплекс природных цитокинов из селезенки свиньи, зарегистрирован в Российской Федерации 19.12.2002 (№ 001938/01-2002) и представлен лиофилизированным порошком по 140 мг во флаконах для приготовления раствора для инъекций. Препарат производится в НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗиСР РФ на основании фармакологической статьи ФСП 42-0032-0042-00.

С учетом критериев включения и исключения для клинического исследования был отобран 21 больной (14 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 18 до 64 лет, которым проводилось комплексное лечение по поводу обострения ЯБ Ж ($n = 9$) или ЯБ ДПК ($n = 12$). В исследование включались больные с длительным (более 1 года) и часто рецидивирующим течением ЯБ Ж и ЯБ ДПК в стадии обострения. Критериями исключения являлись перфоративная язва, наличие сопутствующей аутоиммунной патологии, аллергические реакции на чужеродный белок в анамнезе, спленэктомия в анамнезе, прием других иммуномодулирующих препаратов в течение одного месяца перед включением больного в исследование.

Диагноз ЯБ верифицировался на основании анамнеза и данных эндоскопического исследования; исходный размер язвы варьировал от 0,5 до 4 см². Пациенты с впервые выявленной ЯБ отмечали наличие диспепсии и боль в эпигастральной области в течение 1,5 лет. В подгруппе больных с рецидивирующим течением ЯБ и кратностью обострений 1–2 раза в год продолжительность заболевания составила 6–10 лет. У 16 пациентов выявлено осложненное течение язвенной болезни: кровотечение ($n = 12$) или длительно нерубцующийся язвенный дефект ($n = 4$). У всех больных диагностировано носительство *H. pylori*.

Комплексное лечение больных включало курс стандартной эрадикационной и антисекреторной терапии, дополненной внутримышечным введением спеноида

по 140 мг в день в течение первых 4 дней лечения. Эффективность предложенной терапии оценивалась по времени исчезновения абдоминального синдрома, состоянию язвенного дефекта по данным фиброгастро-дуоденоскопии и продолжительности безрецидивного периода.

Стандартное клиническое обследование больных было дополнено двукратным (до и через 10–14 дней от начала лечения) исследованием показателей иммунного и цитокинового статусов. Контрольную группу для иммунологического исследования составили 60 здоровых лиц – доноров крови, сопоставимых по полу и возрасту.

Исследование иммунитета. Из венозной цельной или гепаринизированной крови выделяли стандартными методами лейко-взвесь, сыворотку, мононуклеарные клетки (МНК). МНК культивировали в планшетах для иммунологических исследований при +37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5 % CO₂. Полная культуральная среда состояла из среды RPMI-1640, дополненной 10 % инактивированной сыворотки доноров АВ (IV) группы, 2 мМ HEPES-буфера, 0,3 мг/мл глутамина («Sigma», США) и гентамицином (100 мкг/мл). Количество МНК, вносимых в лунку, составляло $0,1 \times 10^6$ клеток в 0,15 мл культуральной среды. Для стимуляции клеток использовали конканавалин А (КонА) («Sigma», США) в концентрации 15 мкг/мл или моноклональные анти-CD3 антитела IC0-90 (анти-CD3) («Медбиоспектр», Россия) в концентрации 1 мкг/мл. Интенсивность пролиферации оценивали через 72 ч по включению в нуклеопротеидные фракции клеток 3H-тимидина, вносимого за 18 ч до окончания культивирования в дозе 1 мкКю на лунку. Подсчет радиоактивности материала производили в жидкостном сцинтилляционном счетчике SL-30 («Intertechnic», Франция). Результаты представляли в виде среднего счета (имп/мин) из трех идентичных культур. Рассчитывали индекс влияния (ИВКонА или ИВанти-CD3), который представлял собой отношение уровня пролиферативного ответа клеток в стимулированных культурах к уровню спонтанной пролиферации.

Для определения концентрации цитокинов методом Bio-Plex-анализа в качестве

объекта использовали венозную гепаринизированную кровь (20 ЕД/мл). Содержание в супернатантах цельной крови 9-ти цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, GM-CSF) оценивали методом проточной флюорометрии на двулучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем 9-Plex (определяемый динамический диапазон 2–32 000 пкг/мл). Метод основан на специфическом связывании исследуемых цитокинов с твердой фазой, которая представляет собой суспензию полистироловых гранул размером 5,5 μ m. Одновременно в анализе использовали 9 типов гранул, каждый из которых отличается собственной флюоресцентной меткой и конъюгирован с соответствующими моноклональными антицитокиновыми антителами. Оценка результатов проводилась на проточном флюорометре, где гранулы автоматически разделялись по типам с использованием их собственных FITC-меток, а количество связавшихся с ними цитокинов оценивалось по суммарной интенсивности флюоресценции фикоэритрина.

Этические вопросы. Обследование и лечение больных по протоколу проводилось в полном соответствии с международными требованиями, бесплатно для всех больных, у всех лиц, включенных в исследование, получено информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы Statistica 5.0.

Результаты исследования и обсуждение

Имунокорректирующие эффекты спленоида in vivo. Для оценки влияния спленоида на функциональную реактивность Т-клеток в реальных клинических условиях исследовали уровень анти-CD3-стимулированной пролиферации в культурах МНК у больных с ЯБ в динамике проводимой комплексной терапии. Оказалось, что у пациентов с относительно сохранной функциональной реактивностью Т-клеток при повторном обследовании регистрировалось

либо незначительное усиление, либо стабилизация уровня анти-CD3-индуцированного пролиферативного ответа. При динамическом наблюдении групповые средние значения исследуемого параметра достоверно не изменялись ($30\ 850 \pm 3\ 120$ против $33\ 310 \pm 2\ 300$ имп/мин) до и после цитокинотерапии ($n = 14$, $p > 0,05$). В то же время в подгруппе больных с лабораторно подтвержденной Т-клеточной ареактивностью ($n = 7$) спленопид оказывал заметный иммунокорректирующий эффект на функциональную реактивность Т-клеток. У всех больных при повторном обследовании обнаруживалось усиление анти-CD3-индуцированного пролиферативного ответа, что в целом по группе сопровождалось двукратным увеличением уровня пролиферации Т-клеток (с $12\ 110 \pm 1\ 310$ до $26\ 940 \pm 3\ 700$ имп/мин; $p < 0,01$). У всех обследованных больных индивидуальные значения CD3-стимулированной пролиферации превышали уровень в $16\ 000$ имп/мин, принятого в качестве пограничного, позволяющего диагностировать развитие феномена Т-клеточной анергии. При этом у 3 из 7 больных (43 % случаев) к сроку контрольного иммунологического обследования отмечалось полное восстановление функциональной реактивности Т-клеток, пролиферативный ответ которых достигал среднего уровня у здоровых лиц ($34\ 720 \pm 1\ 950$ имп/мин).

Таким образом, оценка уровня пролиферативного ответа Т-клеток у больных с ЯБ

в динамике комплексного лечения свидетельствует о том, что спленопид характеризуется отчетливым иммунокорректирующим эффектом и восстанавливает функциональную реактивность ареактивных Т-клеток не только в культуре *in vitro*, но также и в условиях *in vivo* при его клиническом применении.

Сравнительная оценка уровня спонтанной и ЛПС-индуцированной продукции Th1 провоспалительных и Th2 противовоспалительных цитокинов в цельной крови у больных с ЯБ ($n = 16$) не выявила достоверных различий средних значений исследуемых параметров цитокинового статуса в динамике комплексного лечения (табл.). Медианные значения концентрации и баланса цитокинов (индексов соотношения TNF- α / IL-10 и IFN- γ / IL-4) в 24-часовых супернатантах цельной крови у больных до и после проведения цитокинотерапии спленопидом значимо не менялись. Тем не менее в представленных данных обращают на себя внимание две тенденции. Во-первых, отмечен выраженный разброс индивидуальных значений в культурах интактных клеток больных, который обнаруживался при повторном обследовании и отражался величиной стандартной ошибки. Во-вторых, в динамике регистрировалось умеренное ослабление ЛПС-индуцированной продукции TNF- α в среднем на 16,5 % (с $2\ 253$ до $1\ 880$ пкг/мл) и, что очень важно, IL-10 на 26,3 % (с $1\ 204$ до 887 пкг/мл).

Сравнительная оценка уровня спонтанной и ЛПС-стимулированной продукции цитокинов в цельной крови у больных с ЯБ ($n = 16$) в динамике исследования ($M \pm m$)

Цитокины	Цитокины в цельной крови (пкг/мл)			
	Спонтанная продукция		ЛПС (10 мкг/л)	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
IFN- γ	$2,0 \pm 0,4$ (1,0)	$63,0 \pm 56,0$ (1,0)	$268,0 \pm 64,0$ (200,0)	$395,0 \pm 176,0$ (212,0)
IL-2	$2,2 \pm 0,9$ (1,0)	$28,0 \pm 23,0$ (1,0)	$20,4 \pm 5,5$ (11,7)	$43,0 \pm 24,0$ (11,8)
TNF- α	$17,9 \pm 2,8$ (19,6)	$132,0 \pm 72,0$ (23,0)	$3\ 112,0 \pm 794,0$ (2 253,0)	$2\ 209,0 \pm 530,0$ (1 880,0)
IL-12 (p70)	$1,5 \pm 0,3$ (1,0)	$2,4 \pm 0,7$ (1,0)	$11,8 \pm 4,7$ (4,2)	$11,2 \pm 4,0$ (8,3)
IL-4	$0,8 \pm 0,1$ (1,0)	$3,3 \pm 2,3$ (1,0)	$12,5 \pm 3,1$ (9,1)	$15,5 \pm 6,3$ (8,3)
IL-5	$0,50 \pm 0,04$ (0,5)	$2,3 \pm 1,6$ (0,5)	$1,0 \pm 0,1$ (1,0)	$2,6 \pm 1,3$ (1,0)
IL-10	$6,0 \pm 1,2$ (4,7)	$70,0 \pm 50,0$ (4,9)	$1\ 257,0 \pm 224,0$ (1 204,0)	$1\ 063,0 \pm 242,0$ (887,0)
IL-13	$0,95 \pm 0,15$ (1,0)	$7,9 \pm 6,8$ (1,0)	$3,6 \pm 0,7$ (2,6)	$10,2 \pm 6,1$ (3,5)
GM-CSF	$3,4 \pm 0,3$ (3,2)	$34,0 \pm 29,0$ (4,0)	$30,5 \pm 7,6$ (20,8)	$58,6 \pm 29,0$ (20,7)
TNF- α /IL-10	$3,2 \pm 0,5$ (2,9)	$4,8 \pm 1,2$ (2,9)	$2,8 \pm 0,8$ (1,9)	$3,7 \pm 1,4$ (1,8)
IFN- γ /IL-4	$5,8 \pm 2,8$ (1,6)	$5,6 \pm 1,8$ (1,2)	$28,2 \pm 5,7$ (20,0)	$54,5 \pm 32,0$ (24,3)

Примечание. Здесь и далее в тексте в скобках – медианные значения; представлены парные наблюдения.

Ранее, в исследованиях *in vitro*, нами было показано, что отличительной особенностью клеток больных ЯБ является их способность к активной продукции ИЛ-10, которая наиболее ярко проявляется при их стимуляции бактериальным эндотоксином. Анализ индивидуальных значений интенсивности продукции ИЛ-10 в динамике проводимой комплексной терапии показал, что на фоне применения спленоида у 50 % больных исходно высокий уровень секреции ИЛ-10 ($1\,423 \pm 252$ ($1\,326$) пкг/мл) снизился более чем в 4 раза, и при повторном обследовании находился в границах нормативного диапазона минимальных и максимальных значений ($3,3\text{--}707$ пкг/мл), составляя в среднем 315 ± 87 пкг/мл.

Выявленная на предварительном этапе исследований иммуномодулирующая активность спленоида *in vitro* нашла свое подтверждение и при проведении клинических исследований. Модулирующий эффект спленоида отчетливо проявлялся у 12 из 16 пациентов (75 % случаев). При этом, у части больных (8 из 12, подгруппа 1) на фоне комплексной терапии происходило снижение и нормализация исходно высокого уровня продукции TNF- α в ЛПС-стимулированных культурах, тогда как у 4 из 12 пациентов (подгруппа 2) – увеличение и нормализация исходно низкого уровня TNF- α . В оставшихся 4-х случаях (подгруппа 3) эффект комплексной терапии с использованием спленоида на характер продукции TNF- α не был показательным. Следует отметить, что вследствие иммунокорректирующего влияния спленоида на характер продукции ИЛ-10 и TNF- α у 9 из 16 больных с ЯБ (56,2 % случаев) после проведенного курса комплексной терапии наметилась тенденция к нормализации баланса про- и противовоспалительных цитокинов. В результате цитокинотерапии спленопидом у этих больных в 2,6 раза увеличивался индекс соотношения TNF- α / ИЛ-10, в среднем с $3,3 \pm 0,7$ (3,1) до $9,0 \pm 0,7$ (8,0) ед. В ходе анализа изменений продукции про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α и ИЛ-10) в подгруппе из 7 больных с исходно диагностированной Т-клеточной ареактивностью было установлено, что двукратное усиление анти-CD3-индуцированного пролиферативного ответа (т. е. восстано-

ление функциональной реактивности Т-клеток), выявленное нами ранее у всех пролеченных больных с ЯБ, в 86,7 % случаев четко ассоциировалось с позитивными изменениями в уровне ЛПС-стимулированной продукции TNF- α и /или ИЛ-10 клетками цельной крови. У этих пациентов отмечался модулирующий эффект спленоида на секрецию TNF- α либо в изолированном виде ($n = 2$), либо в сочетании со снижением исходно высокого уровня продукции ИЛ-10 ($n = 4$).

Клиническая эффективность цитокинотерапии спленопидом. Включение спленоида в программу комплексного лечения больных с ЯБ в виде четырех ежедневных внутримышечных инъекций в дозе 140 мг характеризовалось хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов.

Благоприятные лечебные эффекты наиболее демонстративно проявились у всех больных исчезновением боли в эпигастральной области на 2–3 сутки лечения ($n = 20$), прекращением кровотечения из язвенных дефектов ($n = 12$) и доказанным при гастродуоденоскопии заживлением язвы на 10–14 сутки ($n = 18$). В 3-х случаях клиническое излечение не подтверждено данными эндоскопии. Все больные с гастродуоденальными кровотечениями успешно завершили курс консервативного лечения и были выписаны из стационара с клиническим излечением. В течение года рецидивов язвенной болезни среди этих больных не выявлено ($n = 10$), два пациента выбыли из исследования по причинам, не связанным с заболеванием.

Заключение

Таким образом, включение в программу комплексного лечения больных с обострением ЯБ курса цитокинотерапии препаратом спленопид позволило установить положительный клинический и иммуотропный эффект.

Позитивные эффекты цитокинотерапии спленопидом реализовались за счет коррекции параметров компартмента про- и противовоспалительных цитокинов, исходно измененного у больных с ЯБ.

Включение спленоида в программу комплексного лечения больных с ЯБ Ж и ДПК характеризовалось быстрым имму-

нокорректирующим действием и позволяло значительно повысить эффективность проводимой терапии. Объективными критериями лечебного эффекта препарата служили исчезновение абдоминальной боли, усиление процесса репарации и заживление язвенного дефекта к 10–14 суткам лечения, возрастание сроков безрецидивного течения болезни. Эффективность препарата, его хорошая переносимость и отсутствие токсичности позволяет рассматривать спленопид в качестве эффективного иммуномодулирующего препарата, перспективного для патогенетического применения при лечении больных с ЯБ Ж и ДПК.

Список литературы

1. Циммерман Я. С., Михалева Е. Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма // Клини. мед. 2000. № 7. С. 15–21.
2. *Different cytokine profile and antigen-specificity repertoire in Helicobacter pylori-specific T cell clones from the antrum of chronic gastritis patients with or without peptic ulcer* / M. M. D'Elis, M. Manghetti, F. Almerigogna F. et al. // Eur. J. Immunol. 1997. Vol. 27. P. 1751–1755.
3. *Ernst P. B., Pappo J.* T-cell-mediated mucosal immunity in the absence of antibody: Lessons from *Helicobacter pylori* infection // Acta Odontol. Scand. 2001. Vol. 59. P. 216–221.
4. *The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation* / P. B. Ernst, Y. Jin Y, V. E. Reyes et al. // Scand. J. Gastroenterol. 1994. Vol. 29. P. 22–26.
5. *Mucosal IgA recognition of Helicobacter pylori 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology* / J. E. Crabtree, J. D. Taylor, J. I. Wyatt // Lancet. 1991. Vol. 338. P. 332–335.
6. *Клинико-иммунологические параллели у больных язвенной болезнью хеликобактерного генеза* / А. С. Луняков, В. Ф. Гончаренко, М. А. Бутов и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998. № 5, прилож. 5. С. 50.
7. *Lymphocytes in the human gastric mucosa during Helicobacter pylori have a T-helper cell 1 phenotype* / K. B. Bamford, X. J. Fan, S. E. Crowe et al. // Gastroenterology. 1998. Vol. 114. P. 482–492.
8. *T-helper 1 effector cells specific for Helicobacter pylori in the gastric antrum of patients with peptic ulcer disease* / M. M. Delios, M. Manghetti, M. Decarli et al. // J. Immunol. 1997. Vol. 158. P. 962–967.
9. *Характеристика апоптоза и функциональной активности лимфоцитов у больных с язвенной болезнью* / А. А. Останин, А. И. Пальцев, А. И. Лебедев и др. // Бюл. СО РАМН. 2004. № 12. С. 127–134.

Материал поступил в редколлегию 02.06.2006

A. V. Vasylichenkov, S. D. Nikonov, E. R. Chernych, A. A. Ostanin, G. S. Soldatova, K. G. Ershov, T. S. Ombysheva-Kuznetsova, N. N. Yakimova

Immunocytokine therapy by splenopide in complex treatment of gastroduodenal ulcers (pilot study)

Patogenetic treatment of gastroduodenal ulcers by native cytokine complex Splenopide was based. Clinical and immunological effectiveness of Splenopide was demonstrated in management of 21 patients. Immunocorrective effects of Splenopide on production of IL-10 and TNF- α were detected in 56.2% as normalised balance of pro- and antiinflammatory cytokines with growing TNF- α / IL-10 ratio up to 2.6 times. In subgroup with T-cell anergy functional reactivity of T-cells was repaired in 86.7% of cases and associated with positive changes in LPS-stimulated production of TNF- α and / or IL-10 by blood cells. Clinical effects were documented as pain relief on the second-third day of treatment and complete repair of ulcers on the 10–14 day of treatment.

Keywords: gastroduodenal ulcers, pro- and antiinflammatory cytokines, cytokine therapy.