

со смежными органами вследствие частичной редукции и рарификации лимфатических сплетений, оформления капсулы и увеличения размеров. Изменчивые отношения, обусловленные вариантами строения лимфоколлекторов, устойчиво сохраняются у плодов во второй половине внутриутробной жизни.

Заключение

Дистальные отрезки грудных протоков и лимфатические мешки поясничной области формируются на месте разрушающихся эмбриональных вен. У плодов 9–10 недель поясничный лимфоколлектор представлен ретроперитонеальным и ретроаортальным лимфатическими мешками. Они имеют топические контакты не только с различными поверхностями аорты и нижней полой вены, но также с левой почечной веной, пояснично-аортальным параганглием, аортопочечным, брюшным аортальным и нижнебрыжеечным нервными сплетениями, с ганглиями симпатических стволов, медиальными ножками диафрагмы, поясничными позвонками, поясничными артериями и ответвлениями внутренностных нервов. Топические взаимоотношения с этими

органами сохраняются на протяжении всего внутриутробного периода, однако у плодов 11–13 недель их образуют не стенки лимфатических мешков, а единое многоканальное поясничное лимфатическое сплетение. У плодов 15–36 недель отмечаются прямые контакты и поясничных узлов, и соединяющих их сосудов с органами. Для взаимоотношений дистальных отрезков грудных протоков с грудной аортой, непарной и полунепарной венами характерна такая же динамика преобразований.

Литература

1. *Жданов Д.А.* Хирургическая анатомия грудного протока и главных лимфатических коллекторов и узлов туловища. Горький: Горьковский мед. ин-т; 1945.
2. *Сапин М.Р., Борзяк Э.И.* Внеорганные пути транспорта лимфы. М.: Медицина; 1982.

References

1. *Zhdanov D.A.* Surgical anatomy of thoracic duct and main lymphatic collectors and lymph nodes of the trunk. Gor'kiy: Gor'kovsiy Meditsinskiy Institut; 1945 (in Russian).
2. *Sapin M.R., Borzyak E.I.* Extraorganic paths of lymph transport. Moscow: Meditsina; 1982 (in Russian).

Поступила 29.08.2014

© Коллектив авторов, 2014

УДК 577.152.343:612.112.94:616-005.93:615.28

М.В. Робинсон, В.В. Нимаев, М.С. Любарский

АКТИВНОСТЬ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ IV (CD26) В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЛИМФЕДЕМОЙ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙКИНФЕРОНА

ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», ул. Тимакова, 2, Новосибирск, 630060, Российская Федерация

Робинсон Маргарита Владимировна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр., e-mail: robin@physiol.ru;

Нимаев Вадим Валерьевич, доктор мед. наук, руководитель лаборатории;

Любарский Михаил Семенович, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора

Введение. В связи с высокой частотой развития лимфатических отеков конечностей при комбинированном лечении онкологических заболеваний в настоящее время актуальна необходимость разработки новых хирургических и лимфотропных технологий, их коррекции и возможной оценки и прогноза с помощью иммуноморфологических методов.

Лимфотропная иммуномодулирующая терапия для профилактики часто встречающегося рожистого воспаления является одной из составных частей комплексной программы консервативных и хирургических

ческих лимфогенных технологий в лечении больных с постмастэктомической лимфедемой. Следует отметить, что иммунная система не остается индифферентной при возникновении, течении и лечении лимфедемы. Участвуют в функционировании иммунной системы и некоторые лейкоцитарные антигены, являющиеся ферментами (в частности дипептидилпептидаза IV (CD26)).

Цель работы – изучить активность дипептидилпептидазы IV в лимфоцитах крови больных с лимфатическими отеками конечностей после лечения рака молочной железы до и после применения в комплексной терапии иммуномодулятора лейкинферона.

Материал и методы. Обследованы 39 больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей II–IV стадии (возраст 35–78 лет) после радикального лечения рака молочной железы. Все больные получали базовое консервативное лечение. Пациентки методом конвертов были рандомизированы в группу больных с использованием иммуномодулятора лейкинферона (основная группа) или без его использования (группа сравнения). У всех больных и здоровых доноров выявляли активность дипептидилпептидазы IV (лейкоцитарного антигена CD26).

Результаты. Непрямое лимфотропное введение лейкинферона как комплекса цитокинов позволяет в сроки наблюдения до 12 мес снизить вероятность возникновения рецидива рожистого воспаления у больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей в 2,3 раза по сравнению с группой сравнения. У больных с лимфедемой верхних конечностей при выборе консервативной терапии без применения лейкинферона активность фермента в лимфоцитах здоровой и пораженной конечностей до и после лечения не отличались. У больных с лимфатическими отеками, получавших лейкинферон, активность фермента в лимфоцитах крови была значительно выше, чем в группе контроля, до и после лечения. Количество клеток, содержащих антиген CD26, выше в лимфоцитах больных, получавших лейкинферон, до и после лечения (по сравнению со здоровыми лицами).

Заключение. Таким образом, на любой стадии заболевания при наличии в анамнезе эпизодов рожистого воспаления показана его профилактика как общепринятым способом, так и с применением лимфотропных инъекций лейкинферона.

Активность дипептидилпептидазы IV в лимфоцитах крови неодинакова у здоровых лиц и больных с лимфедемой верхних конечностей. Активность фермента у больных основной группы и группы сравнения отличается. Применение лейкинферона, оказывая иммуномодулирующее действие на иммунную систему больных с лимфатическими отеками верхней конечности, влияет и на иммуноморфологические показатели лимфоцитов крови и, в частности, на содержание дипептидилпептидазы IV (лейкоцитарного антигена CD26).

Ключевые слова: лимфедема; лимфоцит; лейкинферон; дипептидилпептидаза IV.

M.V. Robinson, V.V. Nimaev, M.S. LubarSKIY

THE ACTIVITY OF DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV (CD26) IN BLOOD LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH LYMPHEDEMA OF UPPER EXTREMITY AFTER THE USE OF LEUKINFERON IN COMPLEX TREATMENT

Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Institution of Clinical and Experimental Lymphology", ulitsa Timakova, 2, Novosibirsk, 630060, Russian Federation

Robinson Margarita Vladimirovna, Doctor in Biol. Sci., Chief Research Associate; e-mail: robin@physiol.ru;

Nimaev Vadim Valer'evich, MD, DM, Chief of Laboratory;

Lyubarskiy Mikhail Semenovich, MD, DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director

Introduction. An urgent need to develop new surgical and lymphotropic technologies, their correction and possible assessment and prediction with the help of immunomorphological methods exists due to the high percentage of lymphedema of limbs in the combined treatment of cancer. Lymphotropic immunomodulating therapy for the prevention of frequent erysipelas is an integral part of a comprehensive program of conservative and surgical lymphogenic technology in the treatment of patients with postmastectomy lymphedema. The immune system does not remain indifferent in the event, course and treatment of lymphedema. Some leukocyte antigens, which are enzymes, are involved in the functioning of the immune system (particularly dipeptidyl peptidase IV (CD26)).

The purpose of this work is to study the activity of dipeptidyl peptidase IV in blood lymphocytes of patients with postmastectomy lymphedema before and after the application of immunomodulator leukiniferon in the complex therapy.

Materials and methods. 39 female patients with secondary lymphedema of the upper limbs of II–IV stages (35–78 years) after radical treatment of breast cancer have been examined. All patients received basic conservative treatment. Patients who were randomized in two groups: receiving (basic group) or not receiving (comparison group) immunomodulator leukiniferon. The activity of dipeptidyl peptidase IV (leukocyte antigen CD26) has been revealed in all patients and healthy donors.

Results. Indirect leukiniferon lymphotropic injection allows observation periods up to 12 months, to reduce the likelihood of erysipelas recurrence in patients with secondary lymphedema of the upper limbs by 2.3 times compared to the comparison group. The enzyme activity in blood lymphocytes before and after treatment did not differ in the lymphocytes of healthy

and diseased limbs in patients with lymphedema after conservative treatment without leukiniferon. The enzyme activity of lymphedema patients, treated with leukiniferon, was higher than the control before and after treatment.

Number of cells, containing the CD26 antigen, is higher in the lymphocytes of patients treated with leukiniferon, before and after the treatment. CD26 (as compared with healthy).

Conclusion. Thus, one can use conventional methods and lymphotropic leukiniferon injection for erysipelas prophylaxis at any stage of disease.

Lymphocyte dipeptidyl peptidase IV activity differs between healthy subjects and patients with lymphedema and in basic and comparison patients groups. Leukiniferon use, providing immunomodulatory effects on the immune system of patients with lymphedema of the upper limb, influences on immunomorphological parameters of blood lymphocytes of patients and, in particular, the maintenance of dipeptidyl peptidase IV (leukocyte antigen CD26).

Key words: lymphedema; lymphocyte; leukiniferon; dipeptidylpeptidase IV.

Развитие лимфатических отеков конечностей является одним из неблагоприятных последствий при комбинированном лечении онкологических заболеваний [1, 2]. Удельный вес больных с лимфатическими отеками после комбинированного лечения онкологических заболеваний составляет 22,5 – 60% от общего числа больных с лимфатическими отеками [3]. Несмотря на внедрение новых методов лечения, частота лимфедемы, связанной с лечением рака молочной железы, остается высокой и развивается у 30,9 – 81% больных [4], как результат, до 40% из них становятся нетрудоспособными [5].

В настоящее время несомненна актуальность не просто проблемы лечения, но и необходимость разработки новых хирургических и лимфотропных технологий коррекции патологических процессов у больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей и их возможной оценки и прогноза с помощью иммуноморфологических методов.

В клинике НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ) разработана комплексная программа консервативных и хирургических лимфогенных технологий в лечении больных с постмастэктомической лимфедемой. Одной из составных частей является лимфотропная иммуномодулирующая терапия [6] с использованием для профилактики часто встречающегося рожистого воспаления лейкоинферона, содержащего смесь природных цитокинов и обладающего широкими возможностями клинического применения [7–9].

Следует отметить, что иммунная система не остается индифферентной при возникновении, течении и лечении лимфедемы. Наблюдаются изменения реактивности Т- и В-клеточного и макрофагального звеньев иммунитета. Нарушаются и основные процессы существования лимфоцита – пролиферация, дифференцировка, миграция. Указанные изменения зависят от патогенеза заболе-

вания, осложнений процесса, применяемого лечения, что, по-видимому, необходимо учитывать при оценке патофизиологии и коррекции заболевания [10–12].

В 80-х годах прошлого столетия было открыто, что некоторые лейкоцитарные антигены (CD10, CD13, CD26, CD73) являются ферментами (нейтральная эндопептидаза, аминопептидаза, дипептидилпептидаза IV (DPPIV), 5-нуклеотидаза) [13]. Показано участие данных энзимов в основных процессах, сопровождающих существование лимфоцита – пролиферации, дифференцировке, миграции, клеточной гибели [14–16].

Примером фермента, который относится к лейкоцитарным антигенам, служит дипептидилпептидаза IV – серинпептидаза, отщепляющая N-концевой глицилпролин от различных три- и олигопептидов и обнаруженная практически во всех органах [17]. Было показано, что она способствует адгезии, миграции и формированию тубулярных структур лимфатическими эндотелиальными клетками [18].

Изучение активности ферментов, которые являются лейкоцитарными антигенами, у больных с лимфатическими отеками конечностей не проводилось. Между тем, определение вышеуказанных энзимов, участников иммунных реакций и морфогенетических процессов, позволит детальнее выявить роль этих процессов не только в патогенезе лимфедемы верхних конечностей после радикального лечения рака молочной железы, но и в патологическом лимфангиогенезе и лимфатическом метастазировании [18].

Учитывая вышесказанное, поставили *цель настоящей работы* – изучить активность дипептидилпептидазы IV в лимфоцитах крови больных с лимфатическими отеками конечностей после лечения рака молочной железы до и после применения в комплексной терапии иммуномодулятора лейкоинферона.

Материал и методы

В настоящем исследовании приводятся материалы клинического наблюдения за 39 больными с вторичной лимфедемой верхних конечностей II–IV стадии после радикального лечения рака молочной железы, находившимися на лечении в клинике НИИКЭЛ.

Возраст больных составил от 35 до 78 лет, при этом чуть менее половины (46,5%) из них – пациентки трудоспособного возраста. Правая верхняя конечность была поражена у 56,5%, левая – у 43,5% больных. В исследовании включали пациенток, у которых с момента окончания лечения по поводу рака молочной железы прошло не менее 12 мес. Все больные проконсультированы онкологом. Исследование одобрено этическим комитетом НИИКЭЛ (протокол № 8 от 10. 02. 2005 г.).

Пациентки методом конвертов были рандомизированы в группу больных с использованием иммуномодулятора лейкинферона (основная группа) и без его использования (группа сравнения, табл. 1).

Базовое консервативное лечение у всех больных включало постоянную компрессионную терапию в виде эластического бинтования или применения медицинского компрессионного рукава II класса компрессии, проведение пневмомассажа конечностей аппаратом «Лимфа – Э» в режиме «бегущей волны» в течение 40 мин один раз в сутки с компрессией 60–80 мм рт. ст., возвышенное положение пораженной конечности, прием лимфовенононизирующих препаратов (троксевазин по 1 капсуле 3 раза в сутки или детралекс по 1 таблетке 2 раза в сутки). В качестве десенсибилизирующей терапии больные получали диазолин по 1 таблетке 2 раза в сутки. Физиотерапевтическое лечение ограничивалось крайне высокочастотной (КВЧ) терапией, не противопоказанной онкологическим больным, с помощью аппарата «Явь-1» на 2–4 точки (10 сеансов).

Для эффективной профилактики рожистого воспаления у больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей проводилось непрямым лимфотропное введение в первый межпальцевый промежуток кисти пораженной конечности местного анестетика лидокаина (2% – 1 мл) и лейкинферона (10 тыс. ед.) трехкратно с интервалом 48 ч. Противопоказаниями являются непереносимость какого-либо препарата, входящего в состав смеси,

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Основная группа (n=21)	Группа сравнения (n=18)
Возраст, лет	56±9,1	60,1±8,4
Давность заболевания, мес	46,1±6,8	36,8±7,5
Стадия лимфедемы, %:		
II	95,2	88,9
III	4,8	11,1
Рожистое воспаление, %	95,2	75
Без рожистого воспаления, %	20	25

и наличие местного воспалительного процесса в месте введения.

У больных с лимфедемой верхней конечности исследование активности дипептидилпептидазы IV (лейкоцитарного антигена CD26) проводили в следующих группах: здоровые лица (группа контроля); группа сравнения, в которой больным проводилось общепринятое консервативное лечение; основная группа, в которой больным наряду с общепринятым консервативным лечением назначали иммуномодулятор лейкинферон. Содержание фермента в лимфоцитах определяли на уровнях: 1) донор – больной до лечения – больной после лечения и 2) пораженная – контралатеральная конечности. У больных с лимфедемой верхней конечности анализировали венозную кровь из обеих рук. Контролем служила кровь здоровых доноров сходного пола и возраста. Кровь доноров и больных забирали в утренние часы.

Активность дипептидилпептидазы IV (ЕС 3.4.14.4) выявляли гистохимически методом одновременного азосочетания с глицилпролил-4-метокси-2-нафтиламидом [17] с последующей обработкой на сканирующем микроскопе – фотометре «Люмам ПМ-11» («ЛОМО») по специальным программам, разработанным старшим инженером И.Б. Беланом. Определяли площадь клетки (SC), площадь, занимаемую ферментом (SE), активность фермента (E).

Экспрессию лейкоцитарного антигена CD26 оценивали методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACScan («Becton Dickinson»).

Статистический анализ данных проводился при помощи статистического программного

пакета Microsoft Excel. Достоверность оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Непрямое лимфотропное введение лейкинферона как комплекса цитокинов позволяет, по крайней мере, в сроки наблюдения до 12 мес снизить вероятность возникновения рецидива рожистого воспаления у больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей в 2,3 раза по сравнению с группой сравнения.

У больных с лимфедемой верхних конечностей после консервативного лечения без применения лейкинферона площадь клетки и площадь, занимаемая ферментом, а также активность фермента в лимфоцитах здоровой и пораженной конечностей до и после лечения не отличались. В лимфоцитах здоровой конечности после лечения увеличена пло-

щадь клетки, незначительно уменьшена площадь, занимаемая ферментом, и активность фермента (табл. 2).

Другие взаимозависимости показателей обнаружены у больных при применении лейкинферона. Так, до лечения в пораженной конечности (по сравнению со здоровой) были увеличены площадь, занимаемая ферментом, и количество (активность) фермента. После лечения площадь клетки и площадь, занимаемая ферментом, в пораженной конечности имели тенденцию к уменьшению (по сравнению с непораженной). В пораженной конечности после лечения (по сравнению с аналогичным показателем до лечения) наблюдалось сокращение площади клетки и фермента и количества (активности) фермента. Активность фермента в лимфоцитах крови больных с лимфатическими отеками была значительно выше, чем в контрольной группе (табл. 3).

Таблица 2

Активность дипептидилпептидазы IV в лимфоцитах больных после консервативного лечения без применения лейкинферона ($M \pm m$).

Группа	Показатель		
	SC	SE	E
Больные до лечения			
Здоровая конечность	29,8±1,4	13,3±1,4	1,5±0,24
Пораженная конечность	29,7±1,4	13,4±0,7	1,5±0,12
Больные после лечения			
Здоровая конечность	32,8±1,6	12,0±1,3	1,3±0,2
Пораженная конечность	30,1±2,0	11,0±0,8	1,3±0,1
Контроль	30,3±3,5	12,1±1,2	1,21±0,12

Таблица 3

Активность дипептидилпептидазы IV в лимфоцитах больных после консервативного лечения с применением лейкинферона ($M \pm m$).

Группа	Показатель		
	SC	SE	E
Больные до лечения			
Здоровая конечность	33,8±2,1	16,7±1,5	1,57±0,18*
Пораженная конечность	32,6±2,0	19,1±1,6	1,80±0,23*
Больные после лечения			
Здоровая конечность	34,2±2,3	17,7±1,8	1,58±0,21*
Пораженная конечность	30,1±2,6	16,5±1,7	1,70±0,24*
Контроль	30,3±3,5	12,1±1,2	1,21±0,12

* Различия достоверны по сравнению с контролем.

Консервативное лечение с применением лейкинферона приводит к снижению процента клеток (тенденция), содержащих фермент, в здоровой и пораженной конечностях (по сравнению с аналогичными показателями до лечения). Количество клеток, положительных на CD26, выше в лимфоцитах больных до (тенденция) и после лечения (по сравнению со здоровыми). Экспрессия лейкоцитарного антигена CD26 в лимфоцитах до лечения в здоровой конечности составила $6,20 \pm 0,73$, в пораженной – $7,98 \pm 0,67$ (различия достоверны по сравнению с контролем), после лечения соответственно $5,97 \pm 0,71$ и $7,35 \pm 0,50$ (различия достоверны по сравнению с контролем), в контрольной группе – $5,22 \pm 0,47$.

Таким образом, активность CD 26 (DPPIV) неодинакова у здоровых людей и больных с лимфатическими отеками конечностей. У больных с лимфатическими отеками активность фермента в лимфоцитах крови повышена, что можно связать с появлением в интерстиции веществ различных классов. Известно, что на начальных этапах развития лимфатического отека в интерстиции прогрессирует накопление кислых и нейтральных мукополисахаридов, протеинов, жиров и других коллоидных частиц с большой молекулярной массой. Происходит скопление в тканях фибрина, затрудняющего всасывание в лимфатических капиллярах, возможна задержка бактерий в тканях. Нарушение водного и белкового обмена приводит к разрастанию соединительной ткани с последующим гиалинозом и склерозом. На этом фоне создаются благоприятные условия для развития инфекционного процесса [19]. Возможно, изменение активности фермента вызвано влиянием этих продуктов, нарушенного белкового, водного и углеводного обмена и происходящих при этом процессов. В литературе найдены работы о взаимосвязи DPPIV (CD26) и составляющих экстраклеточного вещества. Так, показано, что наряду с молекулами клеточной поверхности лимфоциты могут взаимодействовать с основными компонентами внеклеточного матрикса (ЕСМ) через рецепторы лимфоцитов для ЕСМ, одним из которых является CD26 молекулы. Известно также, что DPPIV обладает способностью связываться с компонентами внеклеточного вещества (матрикса), такими как фибронектин или коллаген [20]. DPPIV клеток и жидкостей способна взаимодействовать не только

с матриксом, но и с соседними клетками. Выявлено, что протеолитические ферменты участвуют в трансклеточном протеолизе [21]. Таким образом, изменение содержания DPPIV (CD26) при нарушенном микроокружении кажется вполне вероятным.

Неодинаковы результаты консервативного лечения больных с лимфедемой верхних конечностей после и без применения лейкинферона.

По данным ряда авторов, использование лейкинферона при различных инфекционных процессах улучшает клинические проявления заболевания, положительно влияет на фагоцитоз, гемопоэз, приводит к нормализации измененных параметров гуморального и клеточного иммунитета, изменяет экспрессию рецепторов нейтрофилов и соотношение субпопуляций Т-клеток [7–9].

В доступной литературе нет работ о взаимосвязи лейкинферона и DPPIV (CD26). Однако имеются работы о взаимосвязи отдельных цитокинов, входящих в состав лейкинферона (альфа-интерферон (IFN- α), фактор некроза опухоли, интерлейкин-1), и лейкоцитарного антигена CD26. Действие интерлейкинов, например, подавлялось специфическими ингибиторами DPPIV [22]. Отмечается взаимосвязь IFN- α и CD26 [23, 24], связь с TNF- α [25]. Все это свидетельствует об участии DPPIV в опосредуемой цитокинами передаче сигналов между иммунокомпетентными клетками.

Возможно, значительные нарушения активности DPPIV (CD26) при разных заболеваниях в ответ на лечение цитокинами связаны с присутствием различного количества субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Но при развитии лимфатических отеков конечностей нарушения количества субпопуляций не столь выражены. Поэтому изменения DPPIV (CD26) могут быть связаны с влиянием измененного в результате патологического процесса микроокружения. Двойная функция DPPIV заключается, с одной стороны, в модуляции провоспалительных цитокинов, с другой – в регуляции взаимодействия лимфатических сосудов с экстраклеточным матриксом [18].

Заключение

Таким образом, на любой стадии заболевания при наличии в анамнезе эпизодов рожистого воспаления показана его профилактика как общепринятым способом, так

и с применением лимфотропных инъекций лейкинферона. Проведенное исследование выявило, что не прямое лимфотропное введение лейкинферона как комплекса природных цитокинов позволяет в сроки наблюдения до 12 мес снизить вероятность возникновения рецидива рожистого воспаления у больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей в 2,3 раза по сравнению с группой контроля. Активность дипептидилпептидазы IV неодинакова у здоровых лиц и больных с лимфедемой верхних конечностей. Применение лейкинферона, оказывая иммуномодулирующее действие у больных с лимфатическими отеками верхней конечности, влияет и на иммуноморфологические показатели лимфоцитов крови и, в частности, на содержание дипептидилпептидазы IV (лейкоцитарного антигена CD26).

Литература

1. Fu M.R., Deng J., Armer J.M. Putting evidence into practice: cancer-related lymphedema. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2014; 1(18): 68–79.
2. Maclellan R.A., Greene A.K. Lymphedema. *Semin. Pediatr. Surg.* 2014; 23(4): 191–7.
3. Abu-Rustum N.R., Alektiar K., Iasonos A., Lev G., Sonoda Y., Aghajanian C. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103(2): 714–8.
4. Jose R., Holmes J., Nath S., Imran D. Lymphoedema following sentinel node biopsy – a need for informed consent. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2006; 59 (3): 312–4.
5. Augustin M., Bross F., Földi E., Vanscheidt W., Zschocke I. Development, validation and clinical use of the FLQA-I, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with lymphedema. *Vasa.* 2005; 34 (1): 31–5.
6. Нимаев В.В., Робинсон М.В., Шевела А.И., Любарский М.С. Влияние иммуномодулирующей терапии на иммуноморфологические характеристики лимфоцита при постмастэктомической лимфедеме. В кн.: Матер. II съезда лимфологов России. СПб.; 2005: 214–5.
7. Папуашвили М., Шелканов М. Эффективность комбинированной терапии герпесной инфекции у ВИЧ-больных. *Вопр. вирусол.* 2004; 49 (2): 25–9.
8. Цымбалов О., Неделько Н., Кузнецов В. Лейкинферон-индуцированные изменения в цитохимических параметрах раневого экссудата в ядрах и цитоплазме нейтрофилов у больных флегмоной. *Стomatология.* 2003; 82 (6): 23–6.
9. Робинсон М.В., Мельникова Е.В., Любарский М.С., Шевела А.И., Нимаев В.В. Иммуноморфологические особенности лимфоцитов крови больных постмастэктомической лимфедемой при применении лейкинферона в комплексном лечении. В кн.: Матер. VII Междунар. конгресса по иммунореабилитации. Канн, Франция. 2002; 4(1): 159.
10. Olszewski W.L. The pathophysiology of lymphedema. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 2012; 44(6): 322–8.
11. Szolnoky G., Dobozy A., Kemény L. Decongestion improves cell-mediated immunity in postmastectomy arm lymphoedema. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27(12): 1579–82.
12. Робинсон М.В., Мельникова Е.В., Шевела А.И., Нимаев В.В., Любарский М.С. Иммуноморфология лимфоцита при постмастэктомической лимфедеме. *Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2003; 4 (5): 100.
13. Робинсон М.В., Труфакин В.А. Ферменты, являющиеся лейкоцитарными антигенами, в норме и патологии: еще один двуликкий Янус иммунологии. *Бюлл. СО РАМН.* 2001; 4: 89–92.
14. Ohnuma K., Takahashi N., Yamochi T. Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function. *Front. Biosci.* 2008; 1 (13): 2299–310.
15. Bengsch B., Seigel B., Flecken T., Wolanski J., Blum H.E., Thimme R. Human Th17 cells express high levels of enzymatically active dipeptidylpeptidase IV (CD26). *J. Immunol.* 2012; 188(11): 5438–47.
16. Broxmeyer H.E. Counteracting the enzymatic activity of dipeptidylpeptidase 4 for potential therapeutic advantage, with an emphasis on cord blood transplantation. *Korean. J. Intern. Med.* 2013; 28 (6): 639–45.
17. Лойда З., Госсрай Р., Шублер Т. Гистохимия ферментов. М.: Медицина; 1982.
18. Shin J.W., Jurisic G., Detmar M. Lymphatic-specific expression of dipeptidyl peptidase IV and its dual role in lymphatic endothelial function. *Exp. Cell. Res.* 2008; 314 (16): 3048–56.
19. Markhus C.E., Karlsen T.V., Wagner M., Svendsen S., Tenstad O., Alitalo K. Increased interstitial protein because of impaired lymph drainage induce fibrosis and inflammation in lymphedema. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33 (2): 266–74.
20. Ghersi G., Dong H., Goldstein L.A., Yeh Y., Hakkinen H. Regulation of fibroblast migration on collagenous matrix by a cell surface peptidase complex. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(32): 29231–41.
21. Lorey S., Faust J., Mrestani-Klaus C., Kahne T., Ansoerge S., Neubert K. Transcellular proteolysis demonstrated by novel cell surface-associated substrates of dipeptidyl peptidase IV (CD26). *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (43): 412.
22. Dai Y., Dai D., Wang X., Ding Z., Mehta J.L. DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1beta via GLP-1receptor in macrophages through protein kinase C pathway. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 2014; 28 (5): 425–32.
23. Yan S., Marquet D., Dobers J. Deficiency of CD26 results in a change of cytokine and immunoglobulin secretion after stimulation by pokeweed mitogen. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33(6): 1519–27.
24. Liao G., Gen C., Lin C. Soluble CD26/30 levels before and after treatment with interferon-alpha and ribavirin combination therapy in a pediatric hepatitis C patient. *J. Microbiol.* 2004; 37(1): 67–70.
25. Mavropulos J., Cuchacovich M., Lianos C. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy augments dipeptidyl peptidase IV activity and decreases autoantibodies to GRP78/BIP and phosphoglucose isomerase in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32(11): 2116–24.

References

1. Fu M.R., Deng J., Armer J.M. Putting evidence into practice: cancer-related lymphedema. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2014; 1(18): 68–79.
2. Maclellan R.A., Greene A.K. Lymphedema. *Semin. Pediatr. Surg.* 2014; 23(4): 191–7.
3. Abu-Rustum N.R., Alektiar K., Iasonos A., Lev G., Sonoda Y., Aghajanian C. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103(2): 714–8.
4. Jose R., Holmes J., Nath S., Imran D. Lymphoedema following sentinel node biopsy – a need for informed consent. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2006; 59 (3): 312–4.
5. Augustin M., Bross F., Földi E., Vanscheidt W., Zschocke I. Development, validation and clinical use of the FLQA-I, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with lymphedema. *Vasa.* 2005; 34 (1): 31–5.
6. Nimaev V.V., Robinson M.V., Shevela A.I., Lyubarskiy M.S. The influence of immunomodulating therapy on lymphocyte immunomorphological characteristics in post-mastectomy lymphedema. In: Proc. Congress of Russian lymphologists. Saint-Peterburg; 2005: 214–5 (in Russian).
7. Papuashvili M., Shchelkanov M. The efficacy of combined therapy of herpes infection in HIV patients. *Voprosy Virusologii.* 2004; 49 (2): 25–9 (in Russian).
8. Tsymbalov O., Nedel'ko N., Kuznetsov V. Leukiniferon-induced changes in cytochemical parameters of wound exudation in neutrophil nucleus and cytoplasm in phlegmon patients. *Stomatologiya.* 2003; 82 (6): 23–6 (in Russian).
9. Robinson M.V., Mel'nikova E.V., Lyubarskiy M.S., Shevela A.I., Nimaev V.V. Immunomorphological peculiarities of blood lymphocytes in postmastectomy lymphedema patients during the use of leukiniferon in complex treatment. In: Proc. VII International Congress on immunorehabilitation. Cannes, France. 2002; 4(1): 159 (in Russian).
10. Olszewski W.L. The pathophysiology of lymphedema. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 2012; 44(6): 322–8.
11. Szolnoky G., Dobozy A., Kemény L. Decongestion improves cell-mediated immunity in postmastectomy arm lymphoedema. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27(12): 1579–82.
12. Robinson M.V., Mel'nikova E.V., Shevela A.I., Nimaev V.V., Lyubarskiy M.S. Lymphocyte immunomorphology in postmastectomy lymphedema. *Bulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakouleva RAMS.* 2003; 4 (5): 100 (in Russian).
13. Robinson M.V., Trufakin V.A. Enzymes, which are leukocyte antigens, in normal and pathological conditions: one god Janus of immunology more. *Bulleten' Sibirskogo Otdeleniya RAMS.* 2001; 4: 89–92 (in Russian).
14. Ohnuma K., Takahashi N., Yamochi T. Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function. *Front. Biosci.* 2008; 1 (13): 2299–310.
15. Bengsch B., Seigel B., Flecken T., Wolanski J., Blum H.E., Thimme R. Human Th17 cells express high levels of enzymatically active dipeptidylpeptidase IV (CD26). *J. Immunol.* 2012; 188(11): 5438–47.
16. Broxmeyer H.E. Counteracting the enzymatic activity of dipeptidylpeptidase 4 for potential therapeutic advantage, with an emphasis on cord blood transplantation. *Korean. J. Intern. Med.* 2013; 28 (6): 639–45.
17. Loida Z., Gossrau R., Shibler T. Enzyme histochemistry. Moscow: Meditsina; 1982 (in Russian).
18. Shin J.W., Jurisic G., Detmar M. Lymphatic-specific expression of dipeptidyl peptidase IV and its dual role in lymphatic endothelial function. *Exp. Cell. Res.* 2008; 314 (16): 3048–56.
19. Markus C.E., Karlsen T.V., Wagner M., Svendsen S., Tenstad O., Alitalo K. Increased interstitial protein because of impaired lymph drainage induce fibrosis and inflammation in lymphedema. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33 (2): 266–74.
20. Gherzi G., Dong H., Goldstein L.A., Yeh Y., Hakkinen H. Regulation of fibroblast migration on collagenous matrix by a cell surface peptidase complex. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(32): 29231–41.
21. Lorey S., Faust J., Mrestani-Klaus C., Kahne T., Ansoerge S., Neubert K. Transcellular proteolysis demonstrated by novel cell surface-associated substrates of dipeptidyl peptidase IV (CD26). *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (43): 412.
22. Dai Y., Dai D., Wang X., Ding Z., Mehta J.L. DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1beta via GLP-1receptor in macrophages through protein kinase C pathway. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 2014; 28 (5): 425–32.
23. Yan S., Marquet D., Dobers J. Deficiency of CD26 results in a change of cytokine and immunoglobulin secretion after stimulation by pokeweed mitogen. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33(6): 1519–27.
24. Liao G., Gen C., Lin C. Soluble CD26/30 levels before and after treatment with interferon-alpha and ribavirin combination therapy in a pediatric hepatitis C patient. *J. Microbiol.* 2004; 37(1): 67–70.
25. Mavropulos J., Cuchacovich M., Lianos C. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy augments dipeptidyl peptidase IV activity and decreases autoantibodies to GRP78/BIP and phosphoglucose isomerase in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32(11): 2116–24.

Поступила 02.09.2014