

ТРИПТОФАН И INDOLEAMINE-2,3-DIOXYGENASE (IDO) В ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Козлов В.А., Демина Д.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Все больше и больше литературных данных свидетельствуют о ведущей роли в формировании иммуносупрессорных механизмов фермента indoleamin 2,3-deoxygenase (IDO), которая продуцируется в основном дендритными клетками, в индукции которой участвует в основном IFN γ и функции которой состоят в индукции катаболизма незаменимой аминокислоты триптофана. Уже одно снижение уровня триптофана в окооклеточной среде обуславливает подавление ряда функций клеток иммунной системы и индукцию регуляторных Т-клеток. Появление ряда катаболитов триптофана еще более усугубляет иммунодепрессивное состояние, индуцированное повышенной экспрессией IDO. Предполагается, что цепочка из IDO, триптофана и его катаболитов в значительной степени определяет формирование гиперсупрессорного состояния при опухолевом росте и гипотетического (или недостаточного) супрессорного состояния при аутоиммунных и аллергических заболеваниях. Отсюда вытекают и новые задачи в терапии: найти способы терапии, направленные на снижение активности фермента IDO, участвующего в индукции клеток-супрессоров при опухолевом росте, и в то же время направленные на стимуляцию активности данного фермента для повышения супрессорной активности регуляторных клеток.

Ключевые слова: иммунопатология, иммуносупрессия, триптофан, indoleamine 2,3-dioxygenase, кинуренин

TRYPTOPHAN AND INDOLEAMINE-2,3-DIOXYGENASE (IDO) IN PATHOGENESIS OF IMMUNOSUPPRESSIVE CLINICAL CONDITIONS

Kozlov V.A., Demina D.V.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Increasing amounts of literature data suggest the leading role of indoleamine 2,3-deoxygenase (IDO) enzyme in regulation of immunosuppressive mechanisms. IDO is produced, mostly, by dendritic cells, being induced, e.g., under IFN γ involvement. Its function is to provide catabolism of tryptophan, an essential amino acid. Any reduction of tryptophan levels in extracellular environment was shown to cause functional suppression of certain immune cells, and induction of T regulatory cells. Accumulation of different tryptophan catabolites may exacerbate the immunosuppressive status induced by increased IDO expression. It is assumed

Адрес для переписки:

Козлов Владимир Александрович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-66-27.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Address for correspondence:

Kozlov Vladimir A.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (383) 222-66-27.
Fax: 7 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Образец цитирования:

В.А. Козлов, Д.В. Демина «Триптофан и indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) в патогенезе иммунокомпрометированных заболеваний» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 3. С. 225–240.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-225-240
© Козлов В.А., Демина Д.В., 2017

For citation:

V.A. Kozlov, D.V. Demina "Tryptophan and indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) in pathogenesis of immunosuppressive clinical conditions", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 225–240. doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-225-240
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-225-240

that the interactions between IDO, tryptophan and its catabolites largely determine a development of hyper-suppressor state in tumor growth and a hypo- (or lack of) suppressor status in autoimmune and allergic diseases. This implies some novel tasks for the therapy, including a treatment aimed for reduction of the IDO activity since the latter is involved in suppressor cell induction during tumor growth. Respectively, stimulation of IDO activity may augment suppressor activity of the regulatory cells.

Keywords: immunopathology, immunosuppression, tryptophan, indoleamine 2,3-dioxygenase, kynurenine

Речь в данном обзоре пойдет о внутриклеточном несекретируемом ферменте indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO), основная активность которого базируется на его способности индуцировать катаболизм триптофана (Три) с образованием целого ряда продуктов, оказывающих существенное влияние на функции иммунной системы. Описаны три фермента, катаболизирующие Три: tryptophan 2,3-dioxygenase, indoleamine 2,3-dioxygenase 1 и 2. IDO1 и IDO2. Гены последних двух ферментов располагаются тандемом на хромосоме 8p21, являясь структурно и эволюционно родственными белками [40]. Впервые антипролиферативный эффект IDO (42kD мономерный протеин) в отношении бактерий, простейших и опухолевых клеток был описан в 1984 г. [55], а через 5-6 лет был описан индуцирующий эффект IFN γ на экспрессию фермента в макрофагах [76, 83]. Первые знания функции IDO касались противомикробного эффекта. Несколько позднее было показано, что IDO играет центральную роль в одном из самых загадочных явлений природы, беременности, т. е. способности материнского организма сохранять в течение 9 мес. (у человека) генетически чужеродный организм в себе. Оказалось, что именно IDO индуцирует состояние иммунологической толерантности к аллоантигенам плода, подавляя активность Т-лимфоцитов матери в своеобразной реакции хозиян против трансплантата [44].

Немного про indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO)

Сейчас известно, что IDO экспрессируется в различных тканях организма, таких как плацента и легкие (эндотелиальные клетки), в эпителиальных клетках генитального тракта у женщин, в лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках (ДК) в лимфоидной ткани, трофобластах, клетках-супрессорах миелоидного происхождения (КСМП), стволовых мезенхимальных клетки (СМК) [77]. При определенных условиях экспрессировать IDO могут также фибробласты, Т- и В-лимфоциты и др. [13]. IDO имеет высокую аффинность к Три ($K_m \sim 0,02 \text{ mM}$), что способствует быстрому катаболизму Три и снижению его уровня в клеточном окружении. Наиболее употребляемый метод оценки активности фермента состоит в определении уровней в периферической крови и других жидкостях организма кинуренина (Кин — основной продукт катаболизма триптофана) и Три. Изменения соотношения Кин/Три и будут свидетельствовать об изме-

нении активности и/или увеличении продукции IDO. Однако в близких к нормальным условиям начальные повышения Кин могут не выявляться в силу эффективного его катаболизма в печени за счет активности в ней фермента TDO (tryptophan 2,3-dioxygenase), который также участвует в катаболизме Три. В таких условиях больше информации можно получить с помощью определения в сыворотке продукта катаболизма самого Кин — квинолининовой кислоты (quinolinic acid) [71].

Считается, что IFN γ является основным индуктором экспрессии IDO в самых различных клетках, в которых (IDO) начинает катаболизм Три. Промотор гена *Ido* (кодирует IDO) содержит одиночный активный участок, специфичный для IFN γ , и два неспецифических элемента, стимулирующих IFN-ответ, которые могут отвечать к IFN α и IFN β , так же как к IFN γ . Показано, что IFN γ в десятки раз потентнее в индукции IDO в различных клетках по сравнению с IFN α и IFN β [19]. И в то же время в ДК совместное введение IFN γ и IFN α оказывает аддитивный или даже синергичный эффект на индукцию фермента [59]. Многие механизмы индукции IDO опосредуются TLR. Стимуляция через TLR3 и TLR4 индуцирует экспрессию IDO в ДК, а стимуляция через TLR7/8 — в моноцитах. Лигация TLR3/4 через канонический путь стимуляции NF- κ B с участием фактора транскрипции IRF3 (interferon regulatory factor) индуцирует синтез TNF α и IFN β , которые в дальнейшем и стимулируют экспрессию IDO [40]. При этом TNF α на уровне экспрессии гена IDO оказывает стимулирующий эффект на индуцирующее влияние IFN γ [62]. Не остается в стороне и TLR9, лигация которого, например CpG-обогащенными олигонуклеотидами (CpG-ODN), также может индуцировать экспрессию IDO с последующим накоплением Treg [19]. Простагландин E $_2$ является участником индукции IDO в мДК [58]. Главное, следует подчеркнуть, что в индукции экспрессии IDO участвуют разные факторы, через различные механизмы, однако функция синтезированных молекул IDO при этом не меняется. В продолжении процесса катаболизма Три, начатого IDO, принимает участие целый ряд ферментов, специфичных для каждой стадии катаболизма Три (indoleamine dioxygenase, kynureninase, kynurenine monooxygenase, 3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase). Оказалось, что IFN γ в ДК прак-

тически одновременно индуцирует экспрессию этой цепочки ферментов, которые отвечают в виде скоординированного кластера генов [41]. Более того, IFN γ способен индуцировать экспрессию данной цепочки генов в CD8-ДК у мышей при отсутствии индукции в них IDO, когда эти ДК поглощают Кин, продуцированными другими ДК, в которых Кин образовывался из Три под влиянием IDO. При этом они сами становятся толерогенными клетками за счет образования в них продуктов катаболизма Кин, таких как quinolinate, обладающих иммуносупрессорной активностью [4].

Незаменимая аминокислота триптофан и ее катаболизм

Необходимо обратить особое внимание на то, что само по себе понимание функциональной активности IDO никак не отделимо от знаний о роли триптофана в организме. Во-первых, триптофан является незаменимой аминокислотой, которая не синтезируется в организме человека, т. е. человек является ауксотрофом в отношении триптофана, как и в отношении всех восьми незаменимых аминокислот. Можно добавить, что дети являются ауксотрофами в отношении еще двух аминокислот — аргинина и гистидина. Интересен факт отсутствия у детей способности синтезировать аргинин, снижение уровня которого у взрослых является одним из механизмов иммуносупрессорной функции КСМП. Уровень Три в организме определяется, прежде всего, уровнем поступления его извне с продуктами питания. Источником Три являются также бактерии в толстом кишечнике, продуцирующие данную аминокислоту. Во-вторых, Три необходим для образования белков, пролиферации клеток, включая, конечно, и клетки иммунной системы, которые характеризуются активной пролиферацией. Таким образом, любое снижение уровня Три в организме будет сказываться на показателях функций клеток его различных гомеостатических системах. Предполагается, что в жидкостных составляющих организма Три находится как в свободном состоянии, так и в связанной форме, например с альбумином [66]. Пока еще не ясно, какие механизмы определяют взаимоотношения между свободным и связанным Три, какова их роль в определении концентрации Три при тех или иных условиях.

Иммунодепрессивные эффекты триптофана и продуктов его катаболизма

Что касается конечных продуктов катаболизма Три, то ими являются такие биологически важнейшие молекулы, как серотонин, который, в свою очередь, является предшественником мелатонина, и как ниацин (витамин В₃), имеющий отношение к процессам метилирования ДНК. Первым и основным иммунодепрессивным катаболитом Три является кинуренин. В свою оче-

редь, последний также подвергается процессу катаболизма с помощью целого ряда последовательно действующих ферментов с образованием промежуточных катаболитов, обладающих как иммуносупрессивными, так и иммуностимулирующими свойствами [49].

Выше уже говорилось о том, что основным продуцентом IDO являются ДК. В то же время показано, что КСМП также могут экспрессировать IDO, оказывая иммуносупрессивное действие через прямой контакт с активированными Т-клетками [92]. Одним из условий формирования популяции регуляторных ДК является, по-видимому, снижение уровня Три в околочлещной среде. Последнее индуцирует увеличение активности фермента GCN2 (general control nondepressing 2 kinase), что инициирует активность сигнальных путей для компенсаторной адаптации клетки. По крайней мере это описано для CD19⁺ ДК у мышей. Обнаружено, что культивирование ДК человека моноцитарного происхождения в условиях сниженного содержания в среде Три обуславливает резкое увеличение способности ДК индуцировать накопление Treg. Показано, что данное увеличение регуляторной активности ДК связано с возросшей экспрессией в них ингибиторных рецепторов ILT3 и ILT4 (specific Ig-like transcripts), но остается неизменной их способность поддержания пролиферации Т-лимфоцитов при добавлении кинуренина и других продуктов катаболизма Три [79]. При популяционной оценке супрессорная активность Treg, индуцированных ДК в условиях триптофанового голода, была гораздо выше, чем у Treg, индуцированных ДК в условиях нормального содержания Три [9]. По-видимому, эти данные следует учитывать при работе с ДК в условиях *in vitro*, полученными от пациентов со сниженным уровнем Три в организме при различных патологиях.

Представляется важным подчеркнуть, что иммуносупрессивный дуплет из IDO и Три обуславливает накопление регуляторных Т-клеток из CD4⁺CD25⁺ Т-клеток через активацию GCN2 киназного механизма с последующим увеличением экспрессии FoxP3 протеина. Этот процесс протекает без участия в нем наивных Treg и независимо от них. Хотя не исключено, что именно наивные Treg индуцируют экспрессию IDO в ДК, запуская механизм накопления новых Treg, препятствующих развитию аутоиммунной патологии [18].

Уже начальные этапы активации IDO в ДК сопровождаются индукцией анергии в Т-клетках с увеличением апоптотической их гибели, подавлением пролиферации Т-клеток, что связывают с уменьшением уровня Три в околочлещном пространстве и накоплением регуляторных Treg с усилением их супрессорной активности, связанным с активностью метаболита триптофана

кинуренном. В сравнительном аспекте, эти изменения в Т-клетках индуцируются дозой кинуренина в 10 раз меньшей, чем в ДК [73]. Что касается апоптоза при снижении уровня триптофана с участием кинуренина, то, по-видимому, процесс индуцируется Fas-независимым образом, с активацией каспазного механизма, при этом в основном, по неясным причинам, в Th1-клетках, но не в Th2. Апоптозу подвергаются как незрелые Т-клетки, так и активированные, а в его индукции активное участие принимают ДК, активированные $IFN\gamma$ [15]. Косвенно, при определенных ситуациях, преимущественный апоптоз Th1-клеток может вносить позитивный терапевтический вклад в развитие аутоиммунных заболеваний, например РА, где Th1 вместе с Th17 являются ведущим звеном патогенеза, но значительный негативный вклад в течение онкозаболеваний, где подавленная активность Th1 определяет выраженность недостаточного противоопухолевого иммунитета. Необходимо подчеркнуть, что апоптоз аутореактивных лимфоцитов, индуцированный ДК, экспрессирующими IDO, является критическим способом поддержать в норме иммунную толерантность на периферии. Следует обратить внимание на то, что $IFN\gamma$, являясь цитокином Th1-типа и наиболее сильным индуктором IDO в различных клетках (ДК, КСМП, СМК, фибробласты и др.), обеспечивает формирование негативных механизмов обратной связи в отношении активности Th1-клеток, обуславливая повышенный апоптоз последних. Что касается отношений между IDO и Th2, то здесь имеются данные о некой резистентности Th2-клеток к апоптозу из-за «триптофанового голода», резистентности к продуктам катаболизма триптофана. Более того, предполагается, что экспрессия IDO на низком уровне поддерживает функционирование этой субпопуляции Т-клеток. Однако данные достаточно противоречивы, чтобы окончательно судить о роли IDO в механизмах регуляции функции Th2-клеток. Трактовка *in vivo* данных затрудняется еще и тем, что Treg подавляют активность как Th1-, так и Th2-клеток, хотя первые все же более чувствительны к результатам экспрессии IDO, чем вторые, и за счет этого может казаться, что клетки Th2 меньше подвержены влиянию [86]. Если учесть, что одним из механизмов супрессивного действия Treg является их значительная потребность в IL-2 для пролиферации в ущерб другим субпопуляциям Т-клеток, то, возможно, клетки Th1 в большей степени страдают от нехватки цитокина, чем Th2. Наряду с индукцией апоптоза эффекторных Т-клеток, триптофанный голод вместе с Кин обуславливают уменьшение цитотоксической активности $CD8^+$ клеток у мышей, вероятно, связанной с подавлением ζ -цепи Т-клеточного рецептора [17].

В принципе апоптоз должен бы приводить к индукции аутоиммунного процесса. Однако в норме это не происходит, т. к. макрофаги, фагоцитирующие апоптотические клетки, продуцируют IDO, которая и ингибирует возможность развития аутоиммунного процесса [61]. Несомненно, что нарушение процесса фагоцитирования апоптотических клеток макрофагами в целом будет вносить свой вклад в патогенез аутоиммунных процессов с фоновым нарушением иммунной толерантности.

Клеточные механизмы защиты от триптофанового «голода»

Наличие негативного влияния катаболизма Три на активность эффекторных Т-клеток, по-видимому, не должно сказываться на активности клеток, экспрессирующих IDO, ибо если бы активность последних снижалась в условиях падения уровня триптофана, тогда затем следовало бы относительное повышение уровня триптофана с последующим возрастанием активности Т-клеток. Однако этого не происходит в силу того, что индуцируя экспрессию IDO, например в ДК, $IFN\gamma$ индуцирует образование в этих же клетках транспортера, специфического для триптофана, и только. В индукции транспортера принимает участие кинуренин через взаимодействие с AhR [7]. Получается, что, с одной стороны, клетки, экспрессирующие IDO, сами не страдают от триптофанового голодания, но с другой — при этом усугубляется негативное действие на Т-клетки в силу возрастания уровня снижения триптофана в окооклеточном пространстве за счет возрастающего поступления триптофана в эти «не голодающие» клетки. Интересно, что продолжительная экспрессия IDO в ДК не зависит от индуцирующего действия экзогенного или аутокринного $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$, но связана с экспрессией AhR, индуцированными $IFN\gamma$, и действием на них продукта катаболизма триптофана кинуренина [34]. Следовательно, $IFN\gamma$ запускает механизмы экспрессии IDO, а кинуренин, как продукт ферментной активности IDO, поддерживает пролонгированную его активность через дополнительные механизмы (экспрессия AhR), также индуцированные $IFN\gamma$. В стабилизации регуляторных свойств пДК принимает участие TGF- β , в присутствии которого Fyn опосредованное фосфорилирование IDO активирует ряд сигнальных путей, включая SHPs и неканонический (противовоспалительный) NF- κ B-путь для дальнейшего продолжения продукции TGF- β и IFN I-го типа и пролонгированием регуляторной функции пДК [20].

В организме существует и другой механизм противодействия триптофановому голоду и, прежде всего, в клетках, продуцирующих IDO. Тот же $IFN\gamma$, который индуцирует в клетках экспрессию IDO, индуцирует экспрессию фермента

tryptophanyl-tRNA-synthetase (TTS), ответственного за ассоциацию триптофана со специфической tRNA. Данный комплекс играет роль своеобразного «запасного резервуара» триптофана, что делает клетку защищенной от недостатка триптофана в околоклеточном пространстве. Данные свидетельствуют о большей чувствительности CD4⁺T-клеток к триптофановому голоду по сравнению с CD8⁺ клетками [8].

Молекулярно-клеточные механизмы регуляции активности IDO

Необходимо подчеркнуть, что в индукции дифференцировки CD4⁺T-клеток в Treg принимают участие самые разные клеточные популяции, экспрессирующие IDO, включая плазмацитоидные и миелоидные ДК [12, 37] и те же фибробласты кожи. Очевидно, что при участии IDO индуцируются как CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg, так и Tr1-регуляторные клетки, продуцирующие IL-10. Последние образуются под влиянием пДК, экспрессирующих IFN α , TNF α , IL-6 при участии молекул ICOS-L (inducible costimulator ligand) [45]. Падение уровня Три в коже, например, способствует подавлению пролиферации внутриклеточных бактерий и паразитов [13]. В свою очередь, индуцированные с помощью IDO клетки Treg мышей сами способствуют индукции IDO в ДК через взаимодействие CTLA-4 на Treg с лигандами CD80/CD86 на ДК, блокируя взаимодействие с последними CD28 на Т-клетках. Кроме того, активированные Treg могут индуцировать экспрессию IDO в ДК и другими механизмами, в частности с помощью продуцированных ими IFN γ и IL-10. Первый из них индуцирует экспрессию IDO, а второй пролонгирует механизмы экспрессии [16]. Описан и другой возможный механизм индукции фермента регуляторными Т-клетками. Оказалось, что CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg мышей, не отвечающих к инъекциям staphylococcal enterotoxin B, характеризовались способностью индуцировать экспрессию IDO в ДК с помощью экспрессированной на Treg молекулы CD152. Причем этот механизм не зависел от действия IFN γ [21].

Одним из механизмов подавления экспрессии IDO с последующим уменьшением катаболизма триптофана, индуцированного IFN γ , может быть действие IL-6. Показано, что у мышей IL-6 отменяет эффект IFN γ на индукцию экспрессии IDO в CD8 α ⁺ лимфоидных ДК с последующим снижением уровня апоптоза в Т-клетках. Предполагается, что отмена толерогенной, иммуносупрессорной активности CD8 α ⁺ ДК на фоне увеличения экспрессии на них CD40 также опосредуется продуцированным эндогенно IL-6. Возможно, это связано с подавлением экспрессии в ДК рецепторов к IFN γ [23]. По всей вероятности, действие IL-6 связано с активностью SOCS3 (suppressor of cytokine signaling protein). Данные свидетельству-

ют, что SOCS белки являются основополагающими регуляторами иммунного ответа. Наличие этих белков в клетке с их активностью определяет посттрансляционную, протеасомальную деградацию внутриклеточных белков, включая IDO в ДК [48]. Сам процесс протеасомальной деградации белков внутри клетки является центральным в регуляции многих важнейших биологических процессов, включая прогрессию клеточного цикла, апоптоз, репарацию ДНК [47]. Показано, что иммуногенная или толерогенная активности пДК связаны с уровнем SOCS3, когда снижение уровня обуславливает иммуногенную активность, а повышение — толерогенную. Провоспалительный эффект IL-6 и связан с его стимулирующим действием на уровень данного белка [48]. Поиск препаратов, влияющих на внутриклеточный уровень SOCS3 белка, может лечь в основу нового направления в проблеме иммунотерапии многих и многих заболеваний. По крайней мере показано, что специфический ингибитор протеасомы MG132 обуславливает трансформацию иммуногенной активности CD8⁺ ДК мышей в толерогенную, а ингибитор IDO 1-МТ ретрансформирует иммуногенную активность ДК [50]. Сделаны попытки использовать данные ингибиторы в лечении аутоиммунных заболеваний [5]. Повышение продукции IL-6 может быть обусловлено простым контактом CD28 на активированных Т-клетках с CD80/CD86 на ДК [8]. Можно себе представить, что данный механизм обуславливает снижение супрессорной активности Treg при аутоиммунной патологии, например при РА, при котором определяется повышенная продукция IL-6, также как и у мышей В6. ТС генотипа с аутоиммунным волчаночным нефритом и уменьшенным содержанием Treg со сниженной супрессорной активностью [82]. Следует отметить, что повышение уровня IL-6 в данных исследованиях отмечается на фоне увеличения экспрессии IDO, который обуславливает подавление продукции данного цитокина [3] в тех же самых пДК. Отсюда — либо существуют какие-то количественные взаимоотношения между уровнем экспрессии IDO и его способностью подавлять продукцию IL-6, либо в ходе развития аутоиммунного процесса формируются механизмы резистентности экспрессии гена IL-6 к ингибирующему эффекту IDO.

Тандем IDO—триптофан в патогенезе социально значимых заболеваний

Инфекции

Данные литературы однозначно свидетельствуют об активном участии в патогенезе таких вирусных инфекций, как ВИЧ, грипп, повышение экспрессии IDO в ДК с последующим негативным влиянием на уровень триптофана, на противовирусную активность Т-клеток и, в случае с ВИЧ-инфекцией, с остановкой CD4⁺

в G1/S фазе и снижением экспрессии на CD8⁺ костимулирующего рецептора CD28. При этом в роли индуктора IDO при обеих инфекциях выступает IFN γ , в случае ВИЧ-инфекции в индукции фермента участвует также и Tat-вирусный белок (N-terminal domain of HIV-1 transactivator regulatory protein) [67].

Выясняется, что иммуносупрессивные механизмы, обусловленные увеличением индукции IDO и катаболизма триптофана, принимают активное участие в патогенезе инфекции, вызванных вирусом Эпштейна–Барр, вирусом папилломы человека, вирусами гепатита В и С. При хроническом гепатите С регистрируется повышенная активность IDO, которая коррелирует со степенью воспаления и фиброза в печени, а ДК от таких больных индуцировали больше Treg по сравнению с донорами [25]. Интересно, что моноциты от больных, инфицированных вирусом гепатита С, дифференцировались в IDO⁺ ДК с более выраженной способностью индуцировать накопление Treg при стимуляции ЛПС или IFN γ по сравнению с моноцитами доноров [33]. Возможно, что уже на этом этапе инфекции в организме идет «подготовка» для увеличения экспрессии IDO и катаболизма триптофана с целью торможения репликации вируса. Предполагается, что сначала возрастает экспрессия IDO в клетках под влиянием IFN γ и только после этого отмечается снижение репликации вирусов С и В [25, 39].

В отношении роли «дуплета» IDO/триптофан в патогенезе туберкулеза имеются, по-видимому, пока еще противоречивые данные. Имеются данные как о повышении экспрессии IDO у больных туберкулезом, так и об отсутствии его влияния на течение заболевания [67]. По всей вероятности, данный дуплет имеет отношение к формированию туберкулезной гранулемы, где повышенная экспрессия IDO фиксируется и в центре гранулемы, и в окружающих структурах, в таких клетках, как CD68⁺ макрофаги и CD11c⁺S100⁺ дендритные клетки. При этом вокруг гранулемы возрастает численность Treg на фоне снижения уровня триптофана [57, 79]. С одной стороны, эти результаты трактуются авторами с точки зрения механизмов ограничения распространения микроорганизмов. Но с другой стороны, несомненно участие этих механизмов в подавлении функций эффекторных иммунокомпетентных клеток, что способствует «избеганию» микроорганизмов от иммунной системы. Получается, что снижение уровня триптофана как бы «палка о двух концах». Понижая уровень триптофана, макроорганизм старается не дать возможность активно размножаться микроорганизму. Последнему триптофан тоже необходим для жизнедеятельности последнего. По-видимому, эволюционно это самая примитивная, защитная, если хотите, иммунная

реакция макроорганизма на вторжение «иноземца». Но при этом «триптофановый голод» одновременно оказывает негативный эффект на активность иммунокомпетентных клеток, и тогда ее может не хватить для формирования специфического иммунного ответа достаточной силы, чтобы не позволить микроорганизму индуцировать развитие патологического процесса.

Сепсис

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о теснейшей зависимости клинической картины при сепсисе различного генеза и уровня активности IDO. Описано увеличение отношения кинуренин/триптофан как прогностический маркер выраженности течения и смертности при community-acquired pneumonia [74]. Увеличение активности IDO также оценивается как предиктор выраженности и смертности при сепсисе, а повышенная пропорция кинуренин/триптофан при сепсисе коррелирует с повышенным уровнем IFN γ и IL-10, которые участвуют в пролонгации индукции IDO, способствуя снижению у больных количества CD4⁺ и CD8⁺T-клеток. Главным источником IDO при сепсисе, по-видимому, являются CD14⁺ моноциты, стимуляция *ex vivo* которых IFN γ приводила к экспрессии IDO, что не зависело от сигналов через NF- κ B-путь [14, 75].

Значительно повышен уровень катаболизма Три при сосудистых заболеваниях сердца, который коррелирует с активностью заболевания и уровнем неоптерина. Последний, так же как и IDO, является продуктом деятельности IFN γ [84]. Отношение Кин/Три обнаружило предикторные значения при кардиоваскулярной смертности у пациентов со стабильным заболеванием коронарной артерии [53]. Уровень катаболитов Кин был повышен у пациентов со стабильной стенокардией и был предиктором риска развития острого инфаркта миокарда [54].

Аутоиммунная патология

По-видимому, все заболевания аутоиммунной природы, с точки зрения иммунопатогенеза, следует рассматривать как состояния нарушенной толерантности к собственным антигенам. Несомненно участие в срыве толерантности механизмов, связанных с экспрессией IDO и катаболизмом триптофана. В этом отношении данные свидетельствуют о снижении количества клеток, экспрессирующих IDO, в основном ДК, на периферии у пациентов с РА и СКВ [22]. Описано значимое увеличение отношения Кин/Три при РА. При этом снижение концентрации триптофана ассоциировалось с прогрессивной стадией заболевания, но не с активностью, со степенью которой лучше коррелировали показатели СРБ и СОЕ [69]. Авторы предполагают, что супрессивных механизмов, индуцированных катаболизмом Три, не достаточно, чтобы полностью заингибировать аутоиммунный про-

цесс при том же РА. Было показано при экспериментальном артрите у мышей, что экспрессия IDO и ферментов, участвующих в катаболизме Кин (kynurenine 3-monooxygenase, kynureninase, 3-hydroxyanthranilate 3,4 dioxygenase), возрастала в период индукции патологии, а экспрессия последних ферментов снижалась в фазе разрешения процесса. Данные, несомненно, свидетельствуют об активном участии «дуэта» IDO-Три в патогенезе аутоиммунной патологии [85]. Не безынтересно, что инвазия микроорганизмами клеток, экспрессирующих IDO, может подавлять экспрессию фермента, внося вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний снижением выраженности супрессорных механизмов [15].

При СКВ отмечается увеличение активности IDO на фоне сниженного содержания в сыворотке Три и серотонина, для которого Три является молекулой предшественником. Предполагается, что индуктором активации экспрессии IDO является $IFN\alpha$, продуцируемого пДК после взаимодействия TLR-7 и TLR-9 с иммунными комплексами, содержащими нуклеиновые кислоты [36].

При рассеянном склерозе, при обострении заболевания отмечается повышение экспрессии в клетках IDO и увеличение уровня неоптерина в сыворотке на фоне снижения экспрессии $IFN\gamma$. Возможно, последнее связано с ингибирующим эффектом IL-17. Было обнаружено, что пик экспрессии $IFN\gamma$ падает на начало обострения заболевания. Авторы считают, что увеличение активности Treg в ремиссии рассеянного склероза связано с увеличением экспрессии IDO [38].

Считается, что развитие диабета 1 типа у диабетических мышей линии NOD является результатом дефекта механизмов периферийной и центральной толерантности. Полученные данные свидетельствуют о дефективных ДК у самок этих мышей, т. к. $IFN\gamma$ практически не индуцировал супрессивные или толерогенные свойства у $CD8^+$ ДК, в отличие от самцов той же линии, в преддиабетический период. В этих же ДК и экспрессия белка IDO, и его функция были снижены. Предполагается, что в основе найденных изменений экспрессии IDO в ДК под влиянием $IFN\gamma$ лежат нарушения механизмов нитрации тирозина фактора Stat1 пероксинитритом, высоко реактивным оксидантом, продуцированным комбинацией свободных радикалов, супероксида и NO [24]. $IFN\gamma$ не индуцировал экспрессию IDO не только в пДК мышей NOD, но и в фибробластах кожи, также, возможно, вследствие дефекта фосфорилирования Stat1 фактора [29]. Показано, что TGF- β индуцирует фосфорилирование IDO1 в пДК, что обуславливает пролонгацию экспрессии IDO1 и супрессорную функцию ДК. Здесь IDO1 выполняет не просто энзиматические функции, а функционирует как сигнальная молекула, подобно факторам транскрипции, для поддержания

регуляторной роли пДК. Оказалось, что TGF- β не индуцирует IDO-зависимую иммуносупрессорную активность пДК у NOD мышей, по-видимому, из-за исходно низкого уровня содержания IDO в этих клетках, т. к. предварительное повышение уровня IDO в пДК мышей данного генотипа способствует появлению ответности ДК к действию TGF- β . Интересно, что ДК мышей NOD продуцируют значительно больше IL-6 и $IFN\alpha$ [52]. Вполне вероятно, что повышенный уровень IL-6 и является одним из механизмов снижения супрессорной активности ДК. Показано, что данный цитокин ингибирует толерогенную функцию $CD8\alpha^+$ ДК, экспрессирующих IDO [23]. Не исключено, что IL-6 участвует и еще в одном механизме формирования аутоиммунного процесса, т. к. он вместе с TGF- β способствует трансформации Treg в Th17-клетки, играющие ведущую роль в процессе формирования аутоиммунной патологии. Показан ингибирующий эффект IL-6 на экспрессию гена FoxP3 в Treg через STAT3 механизм [90]. При этом для фенотипической конверсии Treg в Th17 не требуется деления клетки. Не безынтересно отметить, что цитокин TGF- β необходим как для поддержания активности Treg, так и для их конверсии в Th17-клетки [60].

Следовательно, в организме NOD мышей формируется как бы комплексная нехватка IDO, что и способствует развитию у них аутоиммунной патологии. О возможном участии фибробластов в супрессорных механизмах, что, несомненно, надо иметь в виду, свидетельствуют данные о способности фибробластов кожи мышей экспрессировать IDO после стимуляции $IFN\gamma$ и поддерживать рост Treg в условиях культивирования *in vitro*, и не просто регуляторных клеток, а антиген-специфических Treg [13]. В принципе, именно фибробласты кожи могут стать терапевтическим препаратом для оказания супрессивного эффекта для лечения, например, аутоиммунных заболеваний при трансплантации после индукции экспрессии в них IDO с помощью $IFN\gamma$.

Способность фибробластов экспрессировать IDO имеет непосредственное отношение и к патологии. Показано, что синовиальные фибробласты от больных РА на высоком уровне экспрессируют IDO, с чем связывают их ингибирующее влияние на пролиферацию Т-клеток из периферической крови больных РА и здоровых доноров [65]. И в то же время показано, что эффекторные Т-клетки в синовиальной жидкости гораздо менее чувствительны к триптофановому голоду в силу повышенного уровня в них фермента TTS, обуславливающего достаточный уровень внутриклеточного Три. При этом такие провоспалительные цитокины, как $IFN\gamma$ и $IFN\alpha$, поддерживают экспрессию TTS на высоком уровне, а моАТ к этим цитокинам ингибировали их эф-

фект на TTS, после чего Т-клетки становились чувствительными к триптофановому голоду [91]. Кстати, IFN γ индуцирует фермент TTS и в фибробластах, что делает их также нечувствительными к триптофановому голоду [63]. В принципе, следует подумать об моАт против TTS как о лекарственном препарате для лечения аутоиммунных заболеваний.

Учитывая срыв иммунологической толерантности как основной механизм развития аутоиммунных заболеваний, естественно, следует разрабатывать способы индукции супрессорных клеток. Так, описан положительный клинический эффект введения метаболитов триптофана (N-(3,4,-dimethoxycinnamoy anthranlic acid)), индуцирующих накопление Treg, при аутоиммунном энцефаломиелите у мышей с подавлением пролиферации миелин-специфических Т-клеток и снижением накопления Th1-клеток [56]. Интересно, что Treg могут подавлять развитие аутоиммунного диабета при адаптивном переносе мышам NOD-SCID. Однако оказалось, что данный супрессивный механизм индуцированных Treg реализовался на фоне повышенного катаболизма триптофана, ибо ингибитор IDO отменял супрессорную активность переносимых Treg [18]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у мышей Treg, экспрессирующие CD25 на высоком уровне, индуцируют продукцию IDO в пДК через контактные механизмы путем взаимодействия CTLA-4 молекул на Treg с B7 на ДК. В то же время Treg с низкой экспрессией CD25 индуцируют продукцию IDO в ДК с помощью продуцированного IL-10 [16]. Авторы предполагают, что первые принимают участие в формировании иммунной толерантности к аутоантигенам, а вторые – в ограничении иммунного ответа к чужеродным антигенам.

Трансплантация органов

Не обходится без участия IDO и проблема пересадки органов и тканей. В опытах на мышах показано, что время отторжения аллогенных органов значительно пролонгируется в условиях повышенной активности IDO, в частности с помощью одновременной трансплантации органа и ДК донора, продуцирующих IDO, или с помощью IFN γ , введенного сразу же после трансплантации клеток костного мозга. В последнем случае тормозилось развитие РТПХ [10].

В то же время у человека повышенная экспрессия IDO является надежным признаком острого отторжения аллогенного сердца при отсутствии четких данных о влиянии на продолжительность приживания [73]. В условиях трансплантации аллогенного костного мозга повышенная активность IDO, повышенный уровень IFN γ в сыворотке и увеличенная пропорция Ки γ /Три носят характер информативного признака РТПХ. При лечении РТПХ глюкокортикоидами активность

IDO снижалась [88]. Предполагается, что найденные изменения являются результатом активации клеток Th1, продуцирующих IFN γ со всеми вытекающими отсюда последствиями. Можно думать, что в данных условиях опаздывает процесс накопления Treg, которые могли бы подавить активность клеток эффекторов РТПХ.

Онкологические заболевания

В литературе накапливается достаточно большой материал об эффективности различных иммунотерапевтических воздействий в онкологии. Однако, к сожалению, как правило, они действуют далеко не в 100% случаев. Скорее всего, это может быть связано с действием многочисленных иммуносупрессивных факторов, среди которых одно из ведущих мест занимает IDO, где только снижение уровня триптофана в клеточном окружении уже является первым толчком к снижению активности эффекторных иммунокомпетентных клеток. Впоследствии к этому механизму присоединяются иммуносупрессивные механизмы различных продуктов катаболизма триптофана, включая кинуренин. Показано, что последний принимает участие в индукции Treg, которые стимулируют экспрессию IDO в клетках иммунной системы.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют об экспрессии функционально активного белка IDO в самых различных опухолях гематологического происхождения (моноцитарная лейкемия, острая лимфоцитарная лейкемия, острая миелоидная лейкемия, Т-клеточная лимфома) и в солидных опухолях (рак груди, рак головы и шеи, немелкоклеточный рак легких, рак прямой кишки, эндометриальный рак, рак желудка, глиобластома, мелкоклеточный рак легких, меланома, мезотелиома, рак поджелудочной железы) [42]. При этом при многих опухолевых процессах прослеживается взаимосвязь между уровнем экспрессии в опухоли IDO и сниженной инфильтрации Т-клетками, прогрессией заболевания укорочением времени продолжительности жизни [42].

При ряде опухолей определяется экспрессия IDO в различных клетках. У больных с меланомой, например, она была найдена в пДК и моноцитарных КСМП (клетки супрессоры миелоидного происхождения). В последних экспрессия IDO была выше у больных с более тяжелым течением заболевания. У этих же больных экспрессия IDO определяется также в клетках регионарных лимфатических узлах, что, по мнению авторов, свидетельствует о системном участии фермента в формировании иммуносупрессивного состояния при меланоме. Предполагается участие IFN γ в индукции экспрессии IDO в иммунокомпетентных клетках и участие полиморфизма генов IFN γ и IDO в определении уровня катаболизма триптофана [11].

Экспрессия IDO опухолевыми клетками обуславливает миграцию в опухоль клеток супрессоров миелоидного происхождения (КСМП), как это было показано в экспериментах на мышах при трансплантации реципиентам клеток опухоли B16-IDO меланомы человека. Причем, выраженную супрессорную активность эти клетки приобретали в самой опухоли, т. к. клетки этого фенотипа CD11b⁺Gr1^{int} из селезенки не обладали иммуносупрессорной активностью в условиях *in vitro*. Интересно, что КСМП из B16-IDO опухоли принадлежали в основном к фенотипу моноцитарного, но не гранулоцитарного происхождения CD11b⁺Gr1^{high}. Авторы приводят доказательства, что Treg, расположенные в опухоли и в индукции которых также принимает участие IDO, несут ответственность за миграцию в нее КСМП моноцитарного фенотипа [27]. Остается не ясным, почему Treg предпочитают взаимодействовать с КСМП моноцитарного фенотипа, но не гранулоцитарного. Возможно, имеются различия в количестве лигандных молекул на поверхности КСМП, взаимодействующие с молекулами на Treg типа CTLA-4 и/или PD1. Интересно, что моноцитарные КСМП обладают более выраженным супрессивным эффектом в отношении пролиферации CD8⁺ клеток, по сравнению с гранулоцитарными. Первые реализуют супрессию через экспрессию NO синтазы 2 (NOS2) и аргиназы 1, через продукцию реактивных нитогенных молекул, а вторые — через ROS-опосредованные механизмы [43].

В определенных ситуациях, в экспериментах на мышах NOD.H2h4 с аутоиммунным тиреоидитом ускорение развития патологии было связано с увеличением экспрессии IDO в клетках. Авторами это трактуется как возможное компенсаторное увеличение иммуносупрессивных механизмов с целью подавления нарастающей активности клеток эффекторов [70].

Учитывая последние данные, можно было бы ожидать, что иммунотерапия опухоли (в частности, меланомы у мышей) с помощью антител против CTLA-4, эффективность которой далека от 100%, будет протекать более интенсивно на фоне снижения экспрессии IDO. При этом регистрировалось снижение содержания в опухоли Treg. Однако оказалось, что данная терапия сопровождалась увеличением уровня экспрессии данного фермента, возможно, вследствие действия других факторов, обуславливающих как усиление активности противоопухолевых лимфоцитов, так и увеличение экспрессии IDO. В роли такого фактора может выступать тот же IFN γ , эффект которого проявляется в обоих направлениях. Однако, когда анти-CTLA-4 иммунотерапию проводили в кооперации с ингибитором экспрессии IDO 1-MT (1-methyl-tryptophan), то противоопухолевый эффект

комбинированного воздействия, который проявлялся увеличением инфильтрации опухоли активными CD8⁺ и CD4⁺ лимфоцитами, значительно превышал эффект монотерапии антителами [26]. Именно с точки зрения негативного участия IDO в процессе авторы трактуют резистентность к терапии антителами.

Более интенсивный противоиммуносупрессивный эффект отмечался у мышей с опухолью B16-IDO при комплексном использовании ингибитора IDO IDOi (indoximod/D-MT) и блокатора CSF1R (colony stimulating factor-1) PLX647, по сравнению с действием отдельно взятых препаратов. Здесь применение блокатора CSF-1 рецептора базировалось на данных об иммуносупрессивной функции КСМП (клеток супрессоров миелоидного происхождения), которая усиливается при действии на КСМП данного фактора роста. Авторы подчеркивают, что целесообразность такого комплексного использования препаратов должно базироваться на предварительной оценке продукции клетками опухоли IDO и наличия в ней КСМП, продуцирующих и IDO) и экспрессирующих CSF-1R [28].

Помимо участия в создании иммуносупрессивной обстановки внутри опухоли IDO, которая способствует «убеганию» клеток опухоли от иммунного надзора, экспрессируемая опухолевыми клетками IDO обуславливает еще и резистентность опухолевых клеток к противоопухолевым препаратам. Это положение находит подтверждение в исследованиях, где экспрессия IDO в клетках опухоли яичников коррелировала с резистентностью опухоли к paclitaxel. Совместное применение paclitaxel с ингибитором IDO 1-methyl-DL-tryptophan (1-MT) в большей степени способствовало регрессии опухоли, по сравнению с одним paclitaxel. Подобного рода результаты были получены и при совместном использовании ингибитора IDO и cisplatin [46]. Здесь ясно просматривается цепочка формирования целой сети иммуносупрессивных факторов: опухоль продуцирует IDO (уже один иммуносупрессивный фактор), что обуславливает повышенную миграцию в опухоль КСМП, которые продуцируют целый ряд молекул с иммуносупрессивными свойствами, включая аргиназу-1 и IDO. Повышение уровня экспрессии IDO связано с индукцией накопления Treg и усилением их супрессорной активности. А выше уже говорилось о возможности Treg через CTLA-4 стимулировать экспрессию IDO в ДК.

Показано, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые могут дифференцироваться в остеобласты, хондробласты, миоциты и адипоциты, в интактном состоянии не экспрессируют IDO. Эти клетки экспрессируют IDO после стимуляции провоспалительными цитокинами IFN γ и TNF α в комбинации с

IL-1 β [72]. В этом, по-видимому, заключается противовоспалительная функция МСК, направленная на подавление местных воспалительных реакций, на оптимизацию иммунного гомеостаза на фоне формирования оптимальных соотношений между провоспалительным и противовоспалительным фенотипами с целью модулирования врожденного иммунного ответа *in vitro* и *in vivo* [6]. Супрессивную активность в МСК индуцируют также такие цитокины, как IL-10 и IFN β через активацию STAT1 сигнального пути, продуцируемые, в частности, клетками Tr1. Показано, что введение одних МСК мышам с индуцированным коллагеном артритом не влияет на течение заболевания, а инъекция МСК совместно с Tr1 оказывало значительный терапевтический эффект за счет индукции в МСК экспрессии IDO. Этими же авторами было показано, что Tr1 обладают большей стабильностью и функциональной активностью в процессе развития аутоиммунных реакций, по сравнению с Treg [35]. При введении МСК в участок трансплантата аорты у свиней наблюдалось развитие толерантности к трансплантату на фоне увеличения экспрессии IL-10, IFN γ и IDO при неизменной экспрессии FoxP3. По мнению авторов, в индукции толерантности к трансплантату в данных экспериментах принимают участие клетки, подобные Tr1 [32]. Создается впечатление, что клетки различного генеза с супрессорной активностью все время взаимодействуют друг с другом, поддерживая активность у партнера: МСК с помощью IDO индуцируют накопление Tr1 подобных клеток, а те, с помощью синтезированного IFN γ (этим они отличаются от истинных Tr1, продуцирующих IL-10 и TGF- β), стимулируют активность МСК. Показано, что в индукции Tr1 подобных клеток принимает участие не только IDO, но и ПГЕ $_2$, продуцируемый теми же клетками. Блокада обоих медиаторов супрессии, а не каждого в отдельности, в МСК практически полностью отменяла их супрессорную активность в аллостимулированном иммунном ответе [30].

Биосинтез IDO и кинурениновый путь катаболизма триптофана имеют непосредственной отношение к развитию нейропатологии. Например, при развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей экспрессия IDO в микроглии, индуцированная IFN γ из Th1-клеток, направлена на подавление воспалительной реакции. Но в то же время, продвинутые метаболиты катаболизма триптофана такие как QUIN (quinolinic acid) и 3-НАА (3-hydroxyanthranilic acid) обладают выраженным нейротоксическим эффектом, который лежит в основе развития таких заболеваний, как болезни Альцгеймера, Хантингтона, развития депрессивных состояний при различных воспалительных заболеваниях, включая ВИЧ-инфекцию, где регистрируется

формирование комплекса симптомов нарушения нейropsychических расстройств, включая деменцию [40, 64].

IDO как таргетная мишень в терапии различных заболеваний

В индукции экспрессии IDO в различных клетках принимают участие такие рецепторы, как TLR, TNFRs, IFNBR, IFNGR, TGF-bR и AhR (aryl hydrocarbon receptor). При этом оказалось, что стимуляция TLR3 и TLR4 индуцирует продукцию IDO1 в ДК, а стимуляция TLR7/8 – в моноцитах [40]. Такое разнообразие пусковых молекул, участвующих в запуске механизмов экспрессии IDO, может свидетельствовать о важности участия данных иммуносупрессивных механизмов в формировании иммунного ответа адекватного виду антигена, его дозе, возрасту отвечающего организма и состоянию характеристик его здоровья. Несомненно, что несогласованность функционирования этих пусковых молекул будет сказываться на развитии патологических состояний либо с выраженными иммуносупрессивными механизмами (рак, хронические воспалительные заболевания), либо состояний с недостаточной активностью иммуносупрессивных механизмов (аутоиммунные заболевания, атеросклероз, аллергические заболевания).

Иммунная тромбоцитопения, например, характеризуется сниженной экспрессией IDO в ДК. Обработка таких ДК CTLA-4Ig обуславливало увеличение экспрессии IDO и такие ДК активно подавляли активацию и пролиферацию Т-клеток, стимулировали апоптоз Т-клеток и индуцировали накопление Treg. Предполагается, что IDO играет существенную роль в патогенезе данного заболевания [87]. Не исключено, что в данном случае имеет место нарушение не ферментативской функции IDO, а ее участия в событиях внутриклеточной передачи сигналов, как это было показано в опытах с пДК мышей при обработке их TGF- β , для поддержания состояния толерогенной функции ДК [51].

Это, по-видимому, один из механизмов недостаточного участия супрессивных механизмов, индуцированных IDO в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Можно думать, что здесь либо снижен уровень провоспалительных цитокинов, необходимых для индукции IDO, либо существуют какие-то внутриклеточные механизмы, ингибирующие экспрессию гена IDO.

В настоящее время клинические испытания проходят несколько ингибиторов IDO: INCB024360, indoximod (D-1MT), IDO peptide vaccine, NLG919. Предварительные результаты свидетельствуют о достаточно выраженной клинической эффективности данных препаратов при ряде опухолей при использовании в виде монотерапии. Однако все больше и больше накапливается данных о большей эффективности

сочетанного использования ингибиторов IDO с другими ингибиторами опухолевого роста. Успешно проходят клинические испытания комплекс INCB024360 с ipilimumab (анти-CTLA-4 Ат), INCB024360 с MK3475 (ингибитор PD-1), INCB024360 с MEL1AC 12.1 (мультипептидная меланомная вакцина), indoximod с docetaxel, indoximod с ipilimumab и др. [42].

Очевидно, необходимо ставить вопрос о клиническом использовании в онкологии иммуномодулирующих коктейлей, состоящих из препаратов против нескольких точек, ответственных за формирование иммуносупрессивных условий в организме, способствующих росту опухоли на фоне снижения активности иммунокомпетентных клеток эффекторов. По-видимому, следует признать неоспоримым фактом, что монотерапия в онкологии может иметь только такой успех, который будет носить временный эффект недостаточной силы и глубины воздействия.

Несомненно, следует иметь в виду, что IFN γ помимо IDO индуцирует образование в ДК неоптерина с использованием фермента GTP-cyclohydrolase, который также обладает иммуносупрессивным эффектом. Кроме того, процесс катаболизма триптофана сопровождается активацией арахидоновой кислоты с последующим образованием тех же простагландинов, также оказывающих негативное влияние на активность иммунокомпетентных клеток. В какой степени один ингибитор IDO будет влиять на другие иммуносупрессивные механизмы, еще надо изучать... Одновременно с IDO и неоптерин IFN γ индуцирует в макрофагах образование NO (nitric oxide) с помощью NOS (nitric oxide synthase), также обладающим иммуносупрессивным эффектом, но при этом, как оказалось, он ингибирует активность IDO, обратимо связываясь с активным участком гена [78].

Имеется достаточно много исследований о положительном эффекте блокады IDO на рост опухоли. При многих опухолях блокада фермента обуславливала увеличение сроков жизни животных на фоне торможения роста опухоли. Однако нет подробных исследований зависимости эффекта ингибиции от дозы ингибитора, от кратности его введения, от сроков введения и т. д. В то же время появились работы по комбинированному воздействию на супрессорные механизмы при опухолях. При ряде опухолей совместное использование блокатора IDO 1-MT и цитостатика temozolomide обуславливает стимуляцию противоопухолевого иммунитета, хотя один блокаторов не оказывал влияния. Не было обнаружено эффекта блокатора и на рост глиомы у мышей. Но совместное введение 1-MT с блокаторами CTLA-4 и PD-L1 обуславливало значительное удлинение сроков жизни на фоне достижения эффекта в 100% случаев [81]. Если учесть, что IDO

обуславливает накопление Treg, а CTLA-4 и PD-L1 являются молекулами — характеристиками супрессорной активности, то можно думать, что суммарный эффект всех трех воздействий и складывается из ингибиции как накопления, так и функциональной активности Treg.

Аспирин хорошо известен как ингибитор активности фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). Оказалось, что он также в условиях *in vitro* подавляет процесс катаболизма Три, индуцируемого IDO в клетках периферической крови человека. Авторы склонны считать, что в основе данного эффекта лежит способность аспирина ингибировать продукцию IFN γ в стимулированных митогенами клетках и за счет этого влиять на экспрессию IDO [68]. Скорее всего, это не единственный возможный механизм действия аспирина, если учитывать тот факт, что ПГЕ $_2$ является одним из индукторов экспрессии гена IDO. Тогда следует ожидать, что снижение уровня ПГЕ $_2$ повлечет за собой уменьшение продукции IDO. По крайней мере способность подавлять катаболизм Три открывает новый противовоспалительный механизм аспирина как ингибитора ЦОГ2 в его обоим механизмах влияния на иммунную систему. Особенно важно учесть эти знания об аспирине в отношении его использования в терапии опухоли, где и ПГЕ $_2$, и IDO работают на «мельницу» иммуносупрессивных механизмов при опухолевом росте.

Если в онкологии стоит задача всеми способами попытаться «засупрессировать» супрессорные механизмы, чтобы дать возможность иммунокомпетентным клеткам-эффекторам «расправиться» с опухолевыми клетками, то в случае аутоиммунной патологии стоит противоположная задача — стимулировать разнообразные супрессорные механизмы как можно раньше и как можно сильнее. В обоих случаях это касается IDO, Три и Кин. В первом случае необходимо погасить активность IDO, чтобы катаболизм Три не дошел до образования его продуктов. Во втором случае необходимо использовать те катаболиты, которые имеют отношение к стимуляции накопления Treg. Прежде всего, это касается кинуренина, основополагающего продукта катаболизма Три. На модели экспериментального артрита показано, что терапия Кин значительно тормозит развитие клинической и гистологической прогрессии заболевания. Действуя, скорее всего, через AhR, Кин способствует дифференцировке Treg и подавляет активность Th17. Метаболит, уже кинуренина, 3-hydroxyanthranillic acid подавляет активность Th1- и Th17-клеток и тормозит развитие экспериментального энцефалита, индуцирует апоптоз в Т-клетках, практически не действуя на активность Th2-клеток [85].

Tranilast, синтетический дериват 3-hydroxyanthranillic acid, известный как антиаллерги-

ческое лекарство, при введении мышам с экспериментальным артритом обуславливал снижение клинической и гистологической выраженности заболевания на фоне снижения активности Th1-клеток и увеличения продукции IL-10, подавления продукции IFN γ и пролиферации Т- и В-лимфоцитов [85]. На основе сделанного заключения о противовоспалительных и анальгетических свойствах Tranilast был рекомендован для использования в терапии РА [31].

В проблеме лечения аутоиммунных заболеваний представляется важным факт необходимости поиска препаратов, стимулирующих накопление и активность клеток-супрессоров различного генеза, включая, естественно, и Treg. Несомненно, воздействия в данном направлении должны носить комплексный характер, как это было описано для эффектов на Т-супрессоры при онкологии, которые состояли из совместного применения анти-IDO, анти-CTLA-4, анти-PD-L1. В случае аутоиммунной патологии показано, например, что совместное применение IFN γ и zebularine, ингибитора метилирования ДНК, носит синергичный характер в отношении индукции экспрессии IDO [89].

Показано, что в организме существуют регуляторные механизмы, негативно влияющие на уровень продукции IDO клетками. К внутриклеточным механизмам можно отнести процесс протеосомальной деградации IDO после образования комплекса с SOCS3 (suppressor of cytokine signaling protein) [47]. Представляется весьма интересным тот факт, что в организме функционируют и внеклеточные механизмы, направленные на подавление активности IDO и связанное с последней снижение уровня Три. Несомненно, что это биологически оправданно, ибо любая активация активности фермента с последующим уменьшением содержания в тканях незаменимой аминокислоты Три могла заканчиваться катастрофой для организма, т. к. Три крайне необходим для нормального функционирования, практически всех клеток различных тканей. И иммунная система «находит» выход из критической ситуации. В ответ на повышение количества молекул фермента начинает формироваться популяция цитотоксических Т-лимфоцитов, которые способны убивать как ДК, экспрессирующие IDO, так и опухолевые клетки [2]. Подобного рода клетки были обнаружены как у больных с опухо-

лями различной локализации, так и у здоровых доноров [1].

В качестве заключения

Таким образом, проблема роли IDO, неотъемлемо связанная с содержанием в организме незаменимой аминокислоты триптофана, занимает ведущие позиции в выяснении механизмов функционирования иммунной системы вообще, как таковой. Это в первую очередь касается беременности, где протекание нормальной беременности, без патологических признаков, напрямую связано с формированием иммунной толерантности к антигенам плода со стороны иммунной системы матери, зависящей в значительной степени от активности IDO в плаценте.

Следует признать, что патогенез таких социально значимых заболеваний, как рак, атеросклероз, аутоиммунные и аллергические болезни довольно тесно связан с поломом иммунной толерантности (аутоиммунная патология) или с ее формированием в случаях опухолевой патологии, обусловлен нарушениями в системе иммуносупрессорных клеток, находящихся под регуляторным контролем IDO и продуктов катаболизма триптофана. Оказалось, что депрессивные состояния, которые по прогнозам футурологов могут занять первое место среди всех заболеваний по потере трудоспособности, также во многом базируются на патологических изменениях в системе IDO—триптофан в силу участия триптофана в продукции серотонина в качестве предшественника. Все это дает основание говорить, что необходимо уделять глубочайшее внимание данной проблеме в поисках и разработке новых методов оценки функций продуктов катаболизма триптофана на всех его этапах с изучением их роли в патологическом процессе любой направленности. Представляется важным разработка новых методов терапевтического воздействия на механизмы, участвующие в процессе катаболизма триптофана. Полученные данные позволят глубже понять механизмы функционирования иммунной системы в норме, понять роль их нарушений в процессах формирования различных патологий, что будет способствовать лечению основных, социально значимых заболеваний современного человека.

Список литературы / References

1. Andersen M.H. CD4 responses against IDO. *Oncoimmunology*, 2012, Vol. 1, pp. 1211-1212.
2. Andersen M.H. Anti-regulatory T cells. *Semin. Immunopathol.*, 2016.
3. Baban B., Chandler P.R., Sharma M.D., Pinkala J., Koni P.A., Munn D.H., Mellor A.L. IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into Th17-like T cells. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 4, pp. 2475-2483.
4. Belladonna M.L., Grohmann U., Guidetti P., Volpi C., Bianchi R., Fioretti M.C., Schwarcz R. Kynurenine pathway enzymes in dendritic cells initiate tolerogenesis in the absence of functional IDO. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, pp. 130-137.

5. Bennett M.K., Kirk C.J. Development of proteasome inhibitor in oncology and autoimmune diseases. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.*, 2008, Vol. 11, pp. 616-625.
6. Bernardo M.E., Fibbe W.E. Mesenchymal stromal cells: sensor and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell*, 2013, Vol. 13, pp. 392-402.
7. Bhutia Y.D., Babu E., Ganapathy V. Interferon- γ induces a tryptophan-selective amino acid transporter in human colonic epithelial cells and mouse dendritic cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015, Vol. 1848, pp. 453-462.
8. Boasso A., Herbeuval J.-P., Hardy A.W., Winker C., Shearer G.M. Regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophanyl-tRNA-synthetase by CTLA-4-Fc in human CD4⁺ N cells. *Blood*, 2005, Vol. 105, no. 4, pp. 1574-1581.
9. Brenk M., Scheler M., Koch S., Neumann J., Takikawa O., Hacker G., Bieber T., von Bubnoff D. Tryptophan deprivation induces inhibitory receptors ILT3 and ILT4 on dendritic cells favoring the induction of human CD4⁺CD25⁺Foxp3 T regulatory cells. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 1, pp. 145-154.
10. Brok H.P., Vossen J.M., Heidt P.J. IFN-gamma-mediated prevention of graft-versus-host disease: pharmacodynamic studies and influence on proliferative capacity of chimeric spleen cells. *Bone Marrow Transplant.*, 1998, Vol. 22, no. 10, pp. 1005-1010.
11. Chevolet I., Speckaert R., Schreuer M., Neyns B., Krysko O., Bachert C., Hennart B., Allorge D., van Geel N., Van Gele M., Brochez L. Characterization of the *in vivo* immune network of IDO, tryptophan metabolism, PD-L1, and CTLA-4 in circulating immune cells in melanoma. *Oncoimmunology*, 2015, Vol. 4, no. 3, doi: 10.4161/2162402X.2014.982382.
12. Chung D.J., Rossi M., Romano E., Ghith J., Yuan J., Munn D.H. and Young J.W. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing mature human monocyte-derived dendritic cells expand potent autologous regulatory T cells. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 3, pp. 555-563.
13. Curran T.A., Jalili R.B., Farrokhi A., Grahary A. IDO expressing fibroblasts promote the expression of antigen specific regulatory T cells. *Immunobiology*, 2014, Vol. 219, no. 1, pp. 17-24.
14. Darcy C.J., Davis J.S., Woodberry T., McNeil Y.R., Stephens D.P., Yeo T.W., Anstey N.M. An observational cohort study of the kynurenine to tryptophan ratio on sepsis association with impaired immune and microvascular function. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 6. doi: 10.1371/journal.pone.0021185.
15. Fallarino F., Grohmann U., Vacca C., Bianchi R., Orabona C., Spreca A., Orabona C., Spreca A., Fioretti M.C. and Puccetti P. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death and Differentiation*, 2002, Vol. 9, no. 10, pp. 1069-1077.
16. Fallarino F., Grohmann U., Hwang K.W., Orabona C., Vacca C., Bianchi R., Belladonna M.L., Fioretti M.C., Alegre M.-L. & Puccetti P. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nature Immunology*, 2003, Vol. 4, no. 12, pp. 1206-1212.
17. Fallarino F., Grohman U., You S., McGrath B.C., Cavener D.R., Vacca C., Orabona C., Bianchi R., Belladonna M.L., Volpi C., Santamaria P., Fioretti M.C., Puccetti P. The combined effect of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor ζ -chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 11, pp. 6752-6761.
18. Fallarino F., Grohman U., You S., McGrath B.C., Cavener D.R., Vacca C., Orabona C., Bianchi R., Belladonna M.L., Volpi C., Fioretti M.C., Puccetti P. Tryptophan catabolism generates autoimmune-preventive regulatory T cells. *Transplant Immunology*, 2006, Vol. 17, no. 1, pp. 58-60.
19. Fallarino F., Puccetti P. Toll-like receptor 9-mediated induction of the immunosuppressive pathway of tryptophan catabolism. *Eur. J. Immunol.*, 2006, Vol. 36, no. 1, pp. 8-11.
20. Fallarino F., Grohmann U., Puccetti P. Indoleamine 2,3-dioxygenase: From catalyst to signaling function. *Eur. J. Immunol.*, 2012, Vol. 42, no. 8, pp. 1932-1937.
21. Feunou P., Vanwetswinkel S., Gaudray F., Goldman M., Matthys P., Braun M.Y. Foxp3⁺CD25⁺ T regulatory cells stimulate IFN-gamma-independent CD152-mediated activation of tryptophan catabolism that provides dendritic cells with immune regulatory activity in mice unresponsive to staphylococcal enterotoxin B. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 2, pp. 910-917.
22. Furuzawa-Carballeda J., Lima G., Jakez-Ocampo J., Llorente L. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing peripheral cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a cross-selectional study. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2011, Vol. 41, no. 10, pp. 1037-1046.
23. Grohmann U., Fallarino F., Bianchi R., Belladonna M.L., Vacca C., Orabona C., Uyttenhove C., Fioretti M.C., Puccetti P. IL-6 inhibits the tolerogenic function of CD8 α ⁺ dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 166, pp. 708-714.
24. Grohmann U., Fallarino F., Bianchi R., Orabona C., Vacca C., Fioretti M.C., Puccetti P. A defect in tryptophan catabolism impairs tolerance in nonobese diabetic mice. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, no. 1, pp. 153-160.
25. Higashitani K., Kanto T., Kuroda S., Yoshio S., Matsubara T., Kakia N., Oze T., Miyazaki M., Sakakibara M., Hiramatsu N., Mita E., Imai Y., Kasahara A., Okuno A., Takikawa O., Hayashi N., Takehara T. Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection. *J. Gastroenterol.*, 2013, Vol. 48, pp. 660-670.
26. Holmgaard R.B., Zamarin D., Munn D.H., Wolchok J.D., Allison J.P. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4. *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, no. 7, pp. 1389-1402.
27. Holmgaard R.B., Zamarin D., Li Y., Gasmi B., Munn D.H., Allison J.P., Merghoub T., Wolchok J.D. Tumor-expressed IDO recruits and activates MDSC in a Treg-dependent manner. *Cell Reports*, 2015, Vol. 13, pp. 412-424.

28. Holmgaard R.B., Zamarin D., Lesokin A., Merghoub T., Wolchok J.D. Targeting myeloid-derived suppressor cells with colony stimulating factor-1 receptor blockade can reverse immune resistance tumors immunotherapy in indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing tumors. *EBioMedicine*, 2016, Vol. 6, pp. 50-58.
29. Hosseini-Tabatabael A., Baradar R., Li Y., Killani T., Rezakhanlou M.A., Ghahary A. Mechanism underlying interferon gamma-induced IDO expression in Non-obese diabetic mouse fibroblasts. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 5, pp. 1-11.
30. Hsu W.T., Lin C.-H., Chiang B.-L., Jui H.Y., Wu K. Kun-Yu, Lee C.-M. Prostaglandin E₂ potentiates Mesenchymal stem cell-induced IL-10⁺IFN- γ ⁺CD4⁺ regulatory T cells to control transplant arteriosclerosis. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, pp. 2372-2380.
31. Inglis J.J., Criado G., Andrews M., Feldman M., Williams R.O., Selley M.L. The anti-allergic drug, N-(3',4'-dimethoxycinnamonyl) anthranilic acid, exhibit anti-inflammatory and analgesic properties in arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, Vol. 46, no. 9, pp. 1428-1432.
32. Jui H.Y., Lin C.H., Hsu W.T., Liu Y.R., Hsu R.B., Chiang B.L., Tseng W.Y., Wu K.K., Lee C.M. Autologous Mesenchymal stem cells prevent transplant arteriosclerosis by enhancing local expression of interleukin-10, interferon- γ , and indoleamine 2,3-dioxygenase. *Cell Transplant.*, 2012, Vol. 21, no. 5, pp. 971-984.
33. Larrea E., Riezu-Boj J.I., Gil-Guerrero L., Casares N., Aldabe R., Sarobe P., Civeira M.P., Heeney J.L., Rollier C., Verstrepen B., Wakita T., Borrás-Cuesta F., Lasarte J.J., and Prieto J. Upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase in hepatitis C virus infection. *J. Virol.*, 2007, Vol. 81, pp. 3662-3666.
34. Li Q., Harden J.L., Anderson C.D., Egilmez N.K. Tolerogenic phenotype of IFN- γ -induced IDO⁺ dendritic cells is maintained via an autocrine IDO-kynurenine/AhR-IDO loop. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 197, no. 3, pp. 962-970.
35. Lim J.-Y., Im K.I., Lee E.S., Kim N., Nam Y.S., Jeon Y.W., Cho S.G. Enhanced immunoregulation of mesenchymal stem cells by IL-10-producing type 1 regulatory T cells in collagen-induced arthritis. *Scientific Reports*, 2016, Vol. 6. doi: 10.1038/srep26851.
36. Lood C., Tyden H., Gullstrana B., Klint C., Wenglen C., Nielsen C.T., Heegaard N.H.H., Jönsen A., Kahn R., Bengtsson A.A. Type I interferon-mediated skewing of the serotonin synthesis is associated with severe disease in systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 4, e0125.
37. Manches O., Munn D., Fallahi A., Lifson J., Chaperot L., Plumas J., Bhardwaj N. HIV-activated human plasmacytoid DCs induce Tregs through an indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent mechanism. *J. Clin. Invest.*, 2008, Vol. 118, no. 10, pp. 3431-3439.
38. Mancuso R., Hernis A., Agostini S., Rovaris M., Caputo D., Fichs D., Clerici M. Indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) expression and activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 6. doi: 10.1371/journal.pone.0130715.
39. Mao R., Zhag J., Jiang D., Cai D., Levy J.M., Cuconati A., Block T.M., Guo J.-T., and Guo H. Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates the antiviral effect gamma interferon against hepatitis B virus in human hepatocyte-derived cells. *J. Virol.*, 2011, Vol. 85, no. 2, pp. 1048-1057.
40. Mbongue J.C., Nicholas D.A., Torrez T.W., Kim N.S., Firek A.A., Langridge W.H.R. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and autoimmunity. *Vaccines*, 2015, Vol. 3, no. 3, pp. 703-729.
41. McIlroy D., Tanguy-Royer S., Le Meur N., Guisle I., Royer P.J., Leger J., Meflah K., Gregoire M. Profiling dendritic cell maturation with dedicated microarrays. *J. Leukocyte Biol.*, 2005, Vol. 78, no. 3, pp. 794-803.
42. Moon Y.W., Hajjar J., Hwu P., Naing A. Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer. *J. Immunotherapy of Cancer*, 2015, Vol. 3, pp. 51-56.
43. Movahedi K., Williams M., Van den Bossche J., Van den Bergh R., Gysemans C., Beschin A., De Baetselier P and Van Ginderachter J.A. Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T-cell-suppressive activity. *Blood*, 2008, Vol. 111, no. 8, pp. 4233-4244.
44. Munn D.H., Zhou M., Attwood J.T., Bondarev I., Conway S.J., Marshal B., Brown C., Mellor A.L. Prevention of allogenic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*, 1998, Vol. 281, no. 5380, pp. 1191-1193.
45. Ogata M., Ito T., Shimamoto K., Nakanishi T., Satsutani N., Miyamoto R., Nomura S. Plasmacytoid dendritic cells have a cytokine-producing capacity to enhance ICOS ligand-mediated IL-10 production during T-cell priming. *International Immunology*, 2013, Vol. 25, no. 3, pp. 171-182.
46. Okamoto A., Nikaido T., Ochiai K., Takakura S., Saito M., Aoki Y., Ishii N., Yanaiharu N., Yamada K., Takikawa O., Kawaguchi R., Isonishi S., Tanaka T., Urashima M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serious ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 2005, Vol. 11, no. 16, pp. 6030-6039.
47. Orabona C., Pallotta M.T., Volpi C., Fallarino F., Vacca C., Bianchi R., Belladonna M.L., Fioretti M.C., Grohmann U., Puccetti P. SOCS3 drives proteasomal degradation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and antagonizes IDO-dependent tolerogenesis. *PNAS*, 2008, Vol. 105, no. 52, pp. 20828-20833.
48. Orabona C., Pallotta M.T., Grohmann U. Different partness, opposite outcomes: a new perspective of the immunobiology of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Mol. Med.*, 2012, Vol. 18, pp. 834-842.
49. Palego L., Betti L., Rossi A., Giannaccini G. Tryptophan biochemistry: structural, nutritional, metabolic, and medical aspects in humans. *J. Amino Acids*, 2016, Vol. 2016, 13 p.
50. Pallotta M.T., Orabona C., Volpi C., Grohman U., Puccetti P., Fallarino F. Proteasomal degradation of indoleamine 2,3-dioxygenase in CD8⁺ dendritic cells is mediated by suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3). *International J. Tryptophan Res.*, 2010, Vol. 3, pp. 91-97.
51. Pallotta M.P., Orabona C., Volpi C., Vacca C., Belladonna M.L., Bianchi R., Servillo G., Brunacci C., Calvitti M., Biccato S., Mazza E.M., Boon L., Grassi F., Fioretti M.C., Fallarino F., Puccetti P., Grohmann U.

Indoleamine 2,3-dioxygenase is a signaling protein in long-term tolerance by dendritic cells. *Nat. Immunol.*, 2011, Vol. 12, no. 9, pp. 870-878.

52. Pallotta M.T., Orabona C., Bianchi R., Vacca C., Francesca Fallarino F., Belladonna M.L., Volpi C., Mondanelli G., Gargaro M., Allegrucci M., Talesa V.N., Puccetti P., Grohmann U. Forced IDO1 expression in dendritic cells restores immunoregulatory signalling in autoimmune diabetes. *J. Cell. Mol. Med.*, 2014, Vol. 18, no. 10, pp. 2082-2091.

53. Pedersen E.R., Svingen G.F., Schartum-Hansen N., Ueland P.M., Ebbing M., Nordrehaug J.E., Igland J., Seifert R., Nilsen R.M., Nygård O. Urinary excretion of kynurenine and tryptophanan, cardiovascular events, and mortality after elective coronary angiography. *Eur. Heart J.*, 2013, Vol. 34, no. 34, pp. 2689-2726.

54. Pedersen E.R., Tuseth N., Eussen S.J., Ueland P.M., Strand E., Svingen G.F., Midttun O., Meyer K., Mellgren G., Ulvik A., Nordrehaug J.E., Nilsen D.W., Nygård O. Association of plasma kynurenine with risk of acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015, Vol. 35, no. 2, pp. 455-462.

55. Pfefferkorn E.R. Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, Vol. 81, no. 3, pp. 908-912.

56. Platten M., Ho P.P., Youssef S., Fontoura P., Garren H., Hur E.M., Gupta R., Lee L.Y., Kidd B.A., Robinson W.H., Sobel R.A., Selley M.L., Steinman L. Treatment of autoimmune neuroinflammation with a synthetic tryptophan metabolite. *Science*, 2005, Vol. 310, no. 5749, pp. 850-855.

57. Popov A., Abdullah Z., Wickenhauser C., Saric T., Driesen J., Hanisch F.G., Domann E., Raven E.L., Dehus O., Hermann C., Eggle D., Debey S., Chakraborty T., Krönke M., Utermöhlen O., Schultze J.L. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells form suppurative granulomas following *Listeria monocytogenes* infection. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, no. 12, pp. 3160-3170.

58. Prendergast G.C., Metz R., Muller A.J., Merto L.M.F., Mandik-Nayak L. IDO2 in immunomodulation and autoimmune disease. *Frontiers in Immunology*, 2014, Vol. 5, pp. 1-6.

59. Puccetti P. On watching the watchers: IDO and type I/II IFN. *Eur. J. Immunol.*, 2007, Vol. 37, no. 4, pp. 876-879.

60. Radhakrishnan S., Cabrera R., Schenk E.L., Nava-Parada P., Bell M.P., Van Keulen V.P., Marler R.J., Felts S.J., Pease L.R. Reprogrammed FoxP3⁺ T regulatory cells become IL-17⁺ antigen-specific autoimmune effectors *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 5, pp. 3137-3147.

61. Ravishankar B., Liu H., Shinde R., Chandler P., Baban B., Tanaka M., Munn D.H., Mellora A.L., Karlsson M.C.I., McGaha T.L. Tolerance to apoptotic cells is regulated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *PNAS*, 2012, Vol. 109, no. 10, pp. 3909-3914.

62. Robinson C.M., Hale P.T., Carlin J.M. The role of IFN- γ and TNF- α -responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2005, Vol. 25, no. 1, pp. 20-30.

63. Rubin B.Y., Andersen D.L., Xing L., Powell R.J., Tate W.P. Interferon induces tryptophanyl-tRNA synthetase expression in human fibroblasts. *J. Biol. Chemistry*, 1991, Vol. 266, no. 36, pp. 24245-24248.

64. Samikkannu T., Rao K.V., Gandhi N., Saxena S.K., Nair M.P. Human immunodeficiency virus type 1 clade B and C Tat differentially induce indoleamine 2,3-dioxygenase and serotonin in immature dendritic cells implications for neuroAIDS. *J. Neuroviral.*, 2010, Vol. 16, no. 4, pp. 255-263.

65. Sarkhosh K., Tredget E.E., Karami A., Uludag H., Iwashina T., Kilani R.T., Ghahary A. Immune cell proliferation is suppressed by the interferon- γ -induced indoleamine 2,3-dioxygenase expression of fibroblasts populated in collagen gel (FPCG). *J. Cell Biochem.*, 2003, Vol. 90, no. 1, pp. 206-217.

66. Sasaki E., Ohta Y., Shinohara R., Ishiguro I. Contribution of serum albumin to the transport of orally administered L-tryptophan into liver of rats with L-tryptophan depletion. *Amino Acids*, 1999, Vol. 16, no. 1, pp. 29-39.

67. Schmidt S.V., Schultze J.L. New insight into IDO biology in bacterial and viral infections. *Frontiers in Immunology*, 2014, Vol. 5, pp. 1-12.

68. Schroecksnadel K., Winkler B., Wirleitner B., Schennach H., Fuchs D. Aspirin down-regulates tryptophan degradation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Clinical and Experimental Immunology*, 2005, Vol. 140, no. 1, pp. 41-45.

69. Schroecksnadel K., Winkler C., Duftner C., Wirleitner B., Schirmer M., Fuchs D. Tryptophan degradation increases with stage in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2006, Vol. 25, no. 3, pp. 334-337.

70. Sharma R., Di Dalmazi G., Caturegli P. Exacerbation of autoimmune thyroiditis by CTLA-4 blockade: a role for IFN- γ -induced indoleamine 2,3-dioxygenase. *Thyroid.*, 2016, Vol. 26, no. 8, pp. 1117-1124.

71. Strasser B., Becker K., Fuchs D., Gostner J.M. Kynurenine pathway metabolism and immune activation: peripheral measurement in psychiatric and co-morbid conditions. *Neuropharmacology*, 2016, pii: S0028-3908(16)30065-X.

72. Su J., Chen X., Huang Y., Li W., Cao K., Cao G., Zhang L., Li F., Roberts A.I., Kang H., Yu P., Ren G., Ji W., Wang Y., Shi Y. Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species. *Cell Death Differ.*, 2014, Vol. 21, no. 3, pp. 388-396.

73. Suarez-Fuentetaja N., Domenech-Garcia N., Paniagua-Martin M.J., Marzoa-Rivas R., Barge-Caballero E., Grille-Cancela Z., Pombo-Otero J., Muñiz-García J., Castro-Beirasa A., Crespo-Leiro M.G. Indoleamine 2-3 dioxygenase activity could be early marker of graft rejection in heart transplantation. *Transplantation Proc.*, 2012, Vol. 44, no. 9, pp. 2645-2648.

74. Suzuki Y., Suda T., Yokomura K., Suzuki M., Fujie M., Furuhashi K. Serum activity of indoleamine 2,3-dioxygenase predicts prognosis of community-acquired pneumonia. *J. Infect.*, 2011, Vol. 63, no. 3, pp. 215-222.

75. Tattevin P., Monnier D., Tribut O., Dulong J., Bescher N., Mourcin F. Enhanced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in patients with severe sepsis and septic shock. *J. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 201, no. 6, pp. 956-966.
76. Taylor M.W., Feng G.S. Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J.*, 1991, Vol. 5, no. 16, pp. 2516-2522.
77. Theate I., van Baren N., Pilotte L., Moulin P., Larrieu P., Renaud J.C., Hervé C., Gutierrez-Roelens I., Marbaix E., Sempoux C., Van den Eynde B.J. Extensive profiling of the expression of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 protein in normal and tumoral human tissues. *Cancer Immunol. Res.*, 2015, Vol. 3, no. 2, pp. 161-172.
78. Thomas S.R., Mohr D., Stocker R. Nitric oxide inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase activity in interferon-gamma primed mononuclear phagocytes. *J. Biol. Chem.*, 1994, Vol. 269, no. 20, pp. 14457-14464.
79. von Bubnoff D., Scheler M., Wilms H., von Bubnoff N., Häcker G., Schultze J., Popov A., Racz P., Bieber T., Wickenhauser C. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing myeloid dendritic cells and macrophages in infectious and noninfectious cutaneous granulomas. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011, Vol. 65, no. 4, pp. 819-832.
80. von Bubnoff D., Wilms H., Scheler M., Brenk M., Koch S., Bieber T. Human myeloid dendritic cells are refractory to tryptophan metabolites. *Human Immunology*, 2011, Vol. 72, no. 10, pp. 791-797.
81. Wainwright D.A., Chang A.L., Dey M., Balyasnikova I.V., Kim C.K., Tobias A., Cheng Y., Kim J.W., Qiao J., Zhang L., Han Y., Lesniak M.S. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2014, Vol. 20, no. 20, pp. 5290-5301.
82. Wan S., Xia C., Moral L. IL-6 produced by dendritic cells from lupus-prone mice inhibits CD4⁺CD25⁺ T cell regulatory functions. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 1, pp. 271-279.
83. Werner E.R., Bitterlich G., Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Szabo G., Dierich M.P., Wachter H. Human macrophages degrade tryptophan upon induction by interferon-gamma. *Life Sci.*, 1987, Vol. 41, no. 3, pp. 273-280.
84. Widner B., Laich A., Sperner-Unterwieser B., Ledochowski M., Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression – What is the link? *Brain, Behavior, and Immunity*, 2002, Vol. 16, no. 5, pp. 590-595.
85. Williams R.O. Exploitation of the IDO pathway in the therapy of rheumatoid arthritis. *International J. Tryptophan. Res.*, 2013, Vol. 6, no. 1, pp. 67-73.
86. Xu H., Zhang G.-X., Ciric B., Rostami A. IDO: a double-edged sword for T(H)1/T(H)2 regulation. *Immunol. Lett.*, 2008, Vol. 121, no. 1, pp. 1-6.
87. Xu S.Q., Wang C.Y., Zhu X.J., Dong X.Y., Shi Y., Peng J., Qin P., Sun J.-Z., Guo C., Ni H., Hou M. Decreased indoleamine 2,3-dioxygenase expression in dendritic cells and role of indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells in immune thrombocytopenia. *Annals of Hematology*, 2012, Vol. 91, no. 10, pp. 1623-1631.
88. Xu J., Wei J., Zhu X., Zhang X., Guan J., Wang J., Yin J., Xiao Y., Zhang Y. Increased plasma indoleamine 2,3-dioxygenase activity and interferon- γ levels correlate with the severity of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2013, Vol. 19, no. 2, pp. 196-201.
89. Xue Z.T., Sjogren H.O., Salford L.G., Widergren B. An epigenetic mechanism for high, synergistic expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) by combined treatment with zebularine and IFN-gamma potential therapeutic use in autoimmune diseases. *Mol. Immunol.*, 2012, Vol. 51, no. 2, pp. 101-111.
90. Yang X.O., Nurieva R., Martinez G.J., Kang H.S., Chung Y., Pappu B.P., Shah B., Chang S.H., Schluns K.S., Watowich S.S., Feng X.H., Jetten A.M., Dong C. Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs. *Immunity*, 2008, Vol. 29, no. 1, pp. 44-56.
91. Zhu L., Ji F., Wang Y., Zhang Y., Liu Q., Zhang J.Z., Matsushima K., Cao Q., Zhang Y. Synovial autoreactive T cells in rheumatoid arthritis resist IDO-mediated inhibition. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 177, no. 11, pp. 8226-8233.
92. Zoso A., Mazza E.M.C., Biccato S., Mandruzzato S., Bronte V., Serafini P., Invernardi L. Human fibrocytic myeloid-derived suppressor cells express IDO and promote tolerance via Treg-cell expansion. *Eur. J. Immunol.*, 2014, Vol. 44, no. 11, pp. 3307-3319.

Авторы:

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Демина Д.В. — к.м.н., заведующая отделением аллергологии клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director for Research, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Demina D.V., PhD (Medicine), Head, Department of Allergology, The Immunopathology Clinics, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 08.12.2016

Принята к печати 26.12.2016

Received 08.12.2016

Accepted 26.12.2016