

ИНДУЦИРОВАННАЯ IFN γ ПРОДУКЦИЯ КИНУРЕНИНА И ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ИНДОЛАМИН 2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ ПРИ ПСОРИАЗЕ

Каут Д.А.^{1,2}, Ямиданов Р.С.¹, Садовников С.В.¹,
Капулер О.М.², Вахитов В.А.¹, Сибиряк С.В.^{1,2}

¹ Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа

² Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Резюме. Реализуемый индоламин 2,3-диоксигеназой (INDO) альтернативный путь биотрансформации L-триптофана с образованием «кинурениновых» метаболитов играет важнейшую роль в механизмах иммунорегуляции и «негативном» контроле иммунного воспаления. Мононуклеары периферической крови здоровых доноров, больных прогрессирующим вульгарным неосложненным псориазом и псориазом, осложненным артропатией, инкубировали 24 часа в присутствии IFN γ (500 IU/ml, стимулированные культуры) или без цитокина (контрольные культуры). Установлено, что мононуклеары периферической крови больных прогрессирующим псориазом характеризуются изменением спонтанной и индуцированной экспрессии гена индоламин 2,3-диоксигеназы (INDO) и изменением спонтанной и стимулированной продукции кинуренина. При неосложненном псориазе в сравнении со здоровыми донорами спонтанная продукция кинуренина, спонтанная и индуцированная экспрессия INDO в мононуклеарах незначительно нарастают, но индуцированный синтез кинуренина резко увеличен. При псориазе, осложненном артропатией, спонтанная продукция кинуренина и экспрессия INDO снижены, а резкое возрастание индуцированной IFN γ экспрессии гена INDO не сопровождается адекватным нарастанием продукции кинуренина.

Ключевые слова: IFN γ , кинуренин, индоламин 2,3-диоксигеназа, псориаз.

Kaut D.A., Yamidanov R.S., Sadovnikov S.V., Kapuler O.M., Vakhitov V.A., Sibiryak S.V.

IFN γ -INDUCED KINURENINE PRODUCTION AND INDOLAMINE 2,3-DIOXYGENASE GENE EXPRESSION IN PSORIASIS

Abstract. An alternative pathway of L-tryptophan biotransformation is provided by the indolamine 2,3-dioxygenase (INDO), and it results into synthesis of kynurenine and other «distal» metabolites, playing a pivotal role in immunoregulation and down-regulation of immune inflammation. PBMCs from healthy volunteers, patients with progressive vulgar psoriasis (PASI (M \pm SD) = 25.6 \pm 16.6), or patients with psoriatic arthropathy (PASI = 40.3 \pm 24.5). The cells were incubated for 24 hrs with IFN γ (500 IU/ml, stimulated cultures) or without cytokine (control cultures). Distinct abnormalities in spontaneous and induced kynurenine production (colorimetric method) and INDO expression (semi-quantitative RT-PCR) were observed in psoriasis and psoriatic arthritis. PBMCs from psoriatic patients, in comparison with healthy donors, were characterized with slightly increased spontaneous kynurenine production, spontaneous and IFN γ -induced INDO expression, while IFN γ -induced kynurenine levels were approximately two times higher. In psoriatic arthritis, spontaneous

Адрес для переписки:

Сибиряк Сергей Владимирович,
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 71,
Институт биохимии и генетики УНЦ РАН
Тел.: (347) 235-60-88.
E-mail: s.sibiryak@gmail.com

kynurenine production and INDO expression were significantly lower than in donor's PBMC, whereas IFN γ -induced kynurenine production were the same as for the donors, while IFN γ – induced INDO expression was markedly increased. (*Med. Immunol., Vol. 11, N 2-3, pp 147-152*).

Введение

Индоламин 2,3-диоксигеназа (INDO) экспрессируется во многих тканях организма и обеспечивает «альтернативный» путь катаболизма L-триптофана. Образующиеся в результате этого пути биотрансформации L-триптофана метаболиты, первоначально N-формилкинуренин, затем кинуренин, «дистальные» метаболиты (гидроксикинуренин, кинуреновая, ксантуреновая, хинолиновая кислоты и др.) обладают высокой биологической активностью, участвуя, в числе прочего, в механизмах психо-нейроиммунорегуляции [10, 11]. INDO является индуцибельным ферментом, индукторами экспрессии и активности INDO (опосредовано через «неканонический» путь активации NF-κB) в подавляющем большинстве клеток, включая моноциты, макрофаги и дендритные клетки, является IFN γ , а также TNF α и, возможно, сигналы, поступающие с TLR4 [10, 11, 13]. Согласно существующим представлениям, INDO реализует, с одной стороны, антимикробную защиту (уменьшение «доступности» L-триптофана в инфицированной ткани и прямая антимикробная активность метаболитов) [14]. С другой стороны, осуществляется важнейший механизм отрицательной обратной связи, поскольку снижение L-триптофана в микроокружение способствует уменьшению пролиферативного потенциала, а кинуренин и другие метаболиты инициируют апоптоз активированных T-лимфоцитов [5, 10, 11]. Высказывается предположение, что нарушение INDO-зависимого механизма играет существенную роль в развитии иммуновоспалительных процессов. Изменение экспрессии INDO, ее активности, продукции метаболитов альтернативного пути катаболизма триптофана обнаружено при ревматоидном артрите [17], болезни Крона [15]. Нарушениям INDO-зависимых механизмов отводится важная роль в развитии нейродегенеративных и нейровоспалительных процессов [9]. Обнаружено, что экспрессия INDO в биоптатах кожи больных псориазом и атопическим дерматитом повышена, что также выявлено при моделировании контактной гиперчувствительности [6].

В настоящем исследовании изучена спонтанная и индуцированная IFN γ продукция кинуренина мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и больных прогрессирующим псориазом, а также спонтанная и индуцированная экспрессия гена INDO в этих клетках.

Материалы и методы

В исследование были включены 16 больных вульгарным псориазом (прогрессирующая стадия) и 16 условно здоровых доноров. Группа

условно здоровых доноров (контрольная группа) состояла из 11 мужчин и 5 женщин, средний возраст ($M \pm SD$) $40,0 \pm 16,2$ лет. Группа больных прогрессирующим псориазом состояла из 12 мужчин и 4 женщин, средний возраст $40,0 \pm 14,7$ лет. Продолжительность заболевания составляла более 5 лет. У 8 пациентов диагностирован неосложненный прогрессирующий псориаз, величина псориазического индекса (PASI) составила ($M \pm SD$) $25,6 \pm 16,6$; у 8 пациентов диагностирована псориазическая артропатия, величина PASI составила $40,3 \pm 24,5$.

Взятие крови для иммунологического обследования (пункция локтевой вены) осуществляли в утренние часы натощак. Мононуклеары периферической крови выделяли стандартным методом градиентного центрифугирования (1000 g, 30 мин, 20 °C), используя HISTOPAQUE-1077 (Sigma). После выделения клетки дважды отмывали средой RPMI-1640 и ресуспендировали в обогащенной глутамином среде RPMI-1640, содержащей 10% инактивированной фетальной бычьей сыворотки (Sigma) и 50 мкг/мл гентамицина сульфата (Sigma). Концентрация клеток составляла 1×10^6 кл/мл.

Для оценки продукции кинуренина $0,5 \times 10^6$ кл помещали в лунки 48-луночных планшетов для культивирования (Costar), в лунки добавляли L-триптофан (Sigma) (конечная концентрация 100 μ M), 50 мкл среды RPMI-1640 (спонтанная продукция) или эквивалентное количество среды, содержащей 250 ЕД человеческого рекомбинантного IFN γ (ImmunoTools) (конечная концентрация 500 ЕД/мл) (индуцированная продукция). После 24-часовой инкубации (37 °C, 5% CO $_2$) в культуральной среде определяли, используя колориметрический метод [3]. Кратко: к 200 мкл культуральной среды добавляли 50 мкл 30% трихлоруксусной кислоты, инкубировали 30 мин при 55 °C для гидролиза N-формилкинуренина, центрифугировали 5 мин при 10 000 об/мин. Затем к 80 мкл супернатата добавляли 80 мкл 0,8% раствора N-диметиламинобензальдегида (Sigma) в ледяной уксусной кислоте. Оптическую плотность окрашенного продукта (490 нм) определяли на планшетном фотометре Benhanalyzer (BioRad). Для построения калибровочной кривой использован раствор кинуренина (Sigma) в среде RPMI-1640.

Для оценки спонтанной и индуцированной экспрессии гена INDO 1000 мкл суспензии клеток (1×10^6 кл) помещали в плоскодонные пробирки для культивирования объемом 2 мл (Axugen), добавляли среду (спонтанная экспрессия) или 500 ЕД IFN γ (индуцированная экспрессия), инкубировали 24 часа. После инкубации культуры центрифугировали, удаляли супернатат. Выделение

ТАБЛИЦА 1. СПОНТАННАЯ И ИНДУЦИРОВАННАЯ IFN γ ПРОДУКЦИЯ КИНУРЕНИНА МОНОНУКЛЕАРАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ И ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПСОРИАЗОМ

| | Содержание кинуренина в культуральной среде, μM M \pm стандартное отклонение (SD) | | | |
|--|---|----------------|----------------------|---------------|
| | Здоровые доноры | Псориаз | | |
| | | вся группа | неосложненный | артропатия |
| Спонтанная продукция | 6,7 \pm 5,9 | 6,4 \pm 3,6 | 7,0 \pm 3,8 | 5,2 \pm 3,4 |
| Индукцированная IFN γ продукция | 10,0 \pm 7,7 | 13,7 \pm 9,3 | 18,4 \pm 10,1*, ** | 8,4 \pm 3,5 |
| Индекс стимуляции | 1,8 \pm 1,0 | 2,6 \pm 1,9 | 3,3 \pm 2,4*, ** | 1,8 \pm 1,0 |

Примечание. * – различия с группой здоровых доноров статистически значимы, $P_{N-K} < 0,05$; ** – различия с группой «Артропатия» статистически значимы, $P_{N-K} < 0,05$.

суммарных препаратов РНК из лимфоцитов человека проводили с использованием TRIzol Reagent (Invitrogen, США) в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя. Примеси ДНК удаляли обработкой ДНКазой I (Promega, США) с последующей фенольно-хлороформной очисткой. Количество и нативность выделенных образцов РНК контролировали дважды, до и после обработки ДНКазой, с помощью спектрофотометра NanoDrop™ 1000 (NanoDrop Technologies, США), а также электрофорезом в 1 % агарозном геле. кДНК получали из 0,3-0,5 мкг суммарной РНК реакцией обратной транскрипции с использованием праймера oligo(dT)₁₂₋₁₈ (Invitrogen, США) и M-MuLV обратной транскриптазы (MBI Fermentas, США). Эффективность построения кДНК проверяли помощью набора Gene Checker™ (Invitrogen, США). Полуколичественная ПЦР в реальном времени проводилась в iCycler iQTM Real-Time PCR Detection System (Bio-rad, США) с использованием 2 х iQTM SYBR® Green Supermix (Bio-rad, США), 100 нМ прямого и обратного праймеров (Синтол, Россия), 2 мкл кДНК и деионизированной воды. Праймеры к генам *indo* (прямой 5'-AGACTGCTGGTGGAGGACAT-3', обратный 5'-CACGGACTGAGGGATTTGAC-3') и *pgk* (прямой 5'-TGCAGACAAGATCCAGCTCA-3', обратный 5'-AGCCATTCCACCACCAATAA-3') подбирали с помощью программы Primer 3 (www.genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3www.cgi) с последующим анализом в программах DNASTar (LaserGene, США) и Primer Express 2.0 (Applied Biosystems, США). Определение нормализованного по *pgk* относительного уровня мРНК гена *indo* проводилось с помощью пакета программ Relative Expression Software Tools V 2,0,7 – REST 2008 с использованием модификации метода по-роговых циклов.

Статистическая обработка результатов произведена в рамках программного обеспечения Statistica для Windows (версия 6,0). Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$. В процессе статистической обработки использовали однофакторный дисперсионный анализ

(ANOVA), для сравнения значимости различий между группами применяли критерий Ньюмана–Кеульса (PN-K).

Результаты

Спонтанная и индуцированная IFN γ продукция кинуренина мононуклеарами у больных псориазом

Результаты анализа спонтанной и индуцированной IFN γ продукции кинуренина мононуклеарами периферической крови у здоровых доноров и больных прогрессирующим псориазом иллюстрирует таблица 1. При сравнении оцениваемых показателей между группой доноров и всей группой пациентов с псориазом, несмотря на отчетливую тенденцию к нарастанию значений индуцированной IFN γ продукции кинуренина и индекса стимуляции (отношение индуцированной IFN γ продукции кинуренина к спонтанной продукции), статистически значимых различий выявлено не было. Это было обусловлено неоднозначным характером реагирования мононуклеаров пациентов с неосложненным псориазом и пациентов с псориазом, осложненным артропатией. При неосложненном псориазе интенсивность спонтанной продукции кинуренина имела тенденцию к нарастанию, а индуцированная IFN γ продукция, равно как и индекс стимуляции, возрастали почти вдвое. У пациентов с псориатической артропатией спонтанная продукция имела тенденцию к снижению, в то время как индуцированная IFN γ продукция и индекс стимуляции не отличались от таковых в группе доноров и были значимо ниже, нежели в группе пациентов с неосложненным псориазом.

Спонтанная и индуцированная IFN γ экспрессия гена INDO в мононуклеарах периферической крови больных псориазом

Спонтанную и индуцированную экспрессию гена INDO в мононуклеарах периферической крови иллюстрирует рисунок 1. Отмечались межгрупповые различия в величине спонтанной экспрессии, которые имели такую же направлен-

ность, как и различия в спонтанной продукции кинуренина. Так, нестимулированные мононуклеары больных неосложненным псориазом характеризовались более высоким уровнем мРНК INDO, нежели мононуклеары здоровых доноров ($P_{N-K} = 0,022$). Спонтанная экспрессия INDO в мононуклеарах больных артропатическим псориазом была снижена как в сравнении со здоровыми донорами ($P_{N-K} = 0,08$), так и тем более в сравнении с группой больных с неосложненным псориазом ($P = 0,0009$).

Содержание мРНК INDO в стимулированных IFN γ мононуклеарах пациентов с неосложненным псориазом было несколько выше такового у здоровых доноров, но статистически значимых различий не выявлено. Напротив, инкубация мононуклеаров больных псориатической артропатией с IFN γ вызывала нарастание содержания мРНК INDO, значительно превышающее таковое и в контрольной группе ($P_{N-K} = 0,001$), и в группе больных с неосложненным псориазом ($P_{N-K} = 0,003$).

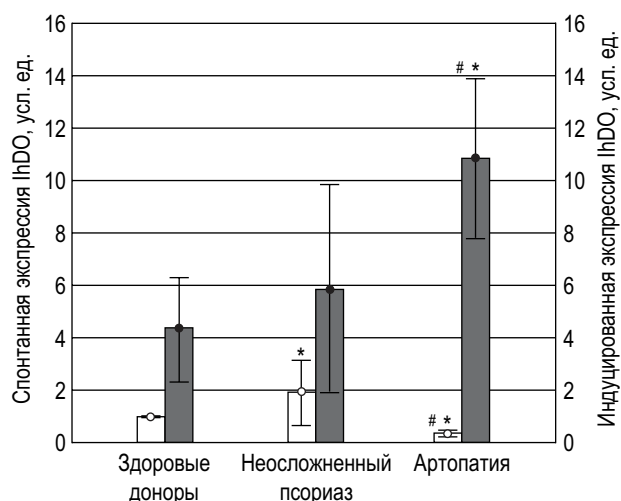


Рисунок 1. Спонтанная и индуцированная IFN γ (500 IU/106 клеток, 24 часа) экспрессия гена INDO (содержанием мРНК INDO) в мононуклеарах периферической крови здоровых доноров, больных неосложненным прогрессирующим вульгарным псориазом и артропатическим псориазом

Примечания. По оси ординат: относительный уровень мРНК INDO. В случае спонтанной экспрессии (светлые столбики) величины в группах больных выражены относительно экспрессии мРНК в донорской группе, взятой за 1. В случае индуцированной экспрессии (темные столбики) данные в выражались относительно экспрессии мРНК в мононуклеарах нестимулированных культур у одного и того же человека. Данные представлены, как M \pm доверительные интервалы при $\beta = 0,095$. По оси абсцисс: группы обследованных.

* – значения статистически значимо отличаются от донорской группы ($P_{N-K} < 0,05$); # – значения статистически значимо отличаются от группы больных с неосложненным псориазом ($P_{N-K} < 0,05$).

В группе здоровых доноров была выявлена достоверная ($P = 0,005$) внутригрупповая корреляция между индуцированной IFN γ экспрессией гена INDO и индексом стимуляции продукции кинуренина (ковариация 1,04), что не наблюдалось в группе больных с неосложненным прогрессирующим псориазом. В этой же группе не выявлено взаимосвязи между анализируемыми показателями и величиной PASI. Напротив, в группе больных с псориатической артропатией установлена статистически значимая положительная внутригрупповая корреляция между величиной псориатического индекса и индуцированной экспрессией гена INDO ($P = 0,0044$, ковариация 74,6).

Обсуждение

Супрессия иммунного ответа, опосредуемая INDO-зависимым механизмом, связана с индукцией INDO в моноцитах, макрофагах и дендритных клетках, что приводит к деградации необходимого для пролиферации Т-лимфоцитов L-триптофана в микроокружении, а также продукции токсичных для активированных Т-клеток и НК-клеток метаболитов [10, 11]. В недавних исследованиях установлено, что ферменты альтернативного пути катаболизма L-триптофана экспрессируются не только в клетках макрофагального ряда и дендритных клетках, но в CD4⁺ Т-лимфоцитах, причем экспрессия INDO и триптофан-tRNA-синтазы возрастает при связывании CTLA-4 [1, 10, 11, 12]. Получены также сведения, что падение концентрации L-триптофана в микроокружении, совместно с возрастающей концентрацией кинуренина, являются факторами, инициирующими дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в клетки с фенотипом регуляторных (супрессорных) Т-лимфоцитов (FoxP3⁺, CD25⁺, CD69⁻, CD45RBlow, CD62L⁺, CTLA-4⁺, BTLAlow, GITR⁺) [4]. Кроме того, показано, что продуцируемый дендритными клетками кинуренин индуцирует супрессорную активность естественных Т-регуляторных лимфоцитов [2]. Таким образом, INDO-зависимый механизм может вносить существенный вклад в поддержание периферической аутоиммунной патологии увеличение экспрессии INDO рассматривается с позиций компенсаторной реакции, направленной на лимитирование повреждения тканей активированными лимфоцитами [6, 16].

В нашем исследовании резких межгрупповых различий в спонтанной (фоновой) продукции кинуренина мононуклеарами не выявлено, тем не менее, прослеживались тенденции к нарастанию спонтанной продукции у больных

с неосложненным псориазом и, напротив, снижению спонтанной секреции кинуренина при псориатической артропатии. Межгрупповые различия в спонтанной экспрессии гена INDO имели аналогичную направленность, но были статистически значимы. Заманчиво предположить, что эти изменения отражают характер нарушений цитокиновой регуляции INDO-зависимых механизмов при псориазе. Так, общеизвестно, что при прогрессирующем псориазе резко возрастает уровень провоспалительных цитокинов, в первую очередь TNF α и IFN γ , причем больные с осложненными формами характеризуются максимально высокими уровнями IFN γ и TNF α в циркуляции [7]. Возможно, это объясняет наиболее низкий фоновый уровень экспрессии гена INDO (и спонтанной продукции кинуренина) у больных артропатией (блокада транскрипционных механизмов в условиях гиперцитокинемии). Однако анализ индуцированной IFN γ продукции кинуренина и индуцированной экспрессии INDO показал неожиданные результаты. Так, у здоровых лиц IFN γ -индуцированная экспрессия INDO сопровождалась адекватным нарастанием продукции метаболита (уровень кинуренина в супернататах стимулированных IFN γ мононуклеаров возрастал на 49,2%). Используя близкие условия постановки эксперимента, Fallarino и соавторы [4] наблюдали 10-кратную индукцию INDO в пуле мононуклеаров, причем «отвечающие» популяции клеток включали моноциты и CD4⁺ Т-лимфоциты. При прогрессирующем неосложненном псориазе уровень мРНК INDO в стимулированных мононуклеарах мало отличался от такового в контроле, однако индуцированная продукция кинуренина возросла почти 2-кратно против контрольных значений. Напротив, резкое нарастание IFN γ -индуцированной экспрессии гена INDO в мононуклеарах больных осложненным псориазом, коррелирующее с тяжестью процесса, не сопровождалось адекватным усилением продукции метаболита. Это противоречие может быть объяснено недавними исследованиями Карег и соавторов [8]. Авторы установили, что соотношение концентраций L-триптофана во внутриклеточной и внеклеточной среде контролируется не только его метаболическими превращениями, но и специфическими мембранными транспортными системами, что необходимо для контроля уровня метаболизма и, в конечном счете, защиты клетки от апоптоза. Функционирование этих систем может быть нарушено. Отсутствие адекватного нарастанию мРНК увеличения продукции кинуренина у больных с артропатией может быть связано и с посттрансляционными механизмами супрессии. Так, Zhu и соавторы [17] отмечают,

что аутореактивные Т-лимфоциты, обнаруженные в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом, способны депонировать L-триптофан благодаря возрастанию активности триптофанил-tRNA-синтазы (TTS), что изменяет характер метаболизма и делает клетки резистентными к сверхиндукции INDO (и депривации триптофана). В исследовании [12] была выявлена гиперэкспрессия INDO в клетках синовиальной жидкости больных ЮРА, что не сопровождалось изменением уровня L-триптофана (уровень метаболитов «кинуренинового» пути не оценивался). Как бы то ни было, полученные данные свидетельствуют, что нарушение INDO-зависимых механизмов супрессии иммунного ответа может иметь значение в патогенезе развития псориаза, особенно его осложненных форм, а углубленное понимание этих механизмов будет способствовать развитию новых подходов к терапии.

Выводы

Мононуклеары периферической крови больных прогрессирующим псориазом характеризуются изменением спонтанной и индуцированной IFN γ экспрессии гена индоламин 2,3-диоксигеназы (INDO) и изменение спонтанной и стимулированной продукции кинуренина. При неосложненном псориазе в сравнении со здоровыми донорами спонтанная продукция кинуренина, спонтанная и индуцированная экспрессия INDO в мононуклеарах незначительно нарастают, но индуцированная продукция кинуренина резко увеличена. При псориазе, осложненном артропатией, спонтанная продукция кинуренина и экспрессия INDO снижены, а резкое возрастание индуцированной IFN γ экспрессии гена не сопровождается адекватным нарастанием продукции кинуренина.

Список литературы

1. Boasso A., Herbeuval J.-Ph., Hardy A., Winkler C., Shearer G. Regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophanyl-tRNA-synthetase by CTLA-4-Fc in human CD4⁺ T cells // *Blood*. — 2005. — Vol. 105. — P. 1574-1581.
2. Brusko T., Wasserfall C., Agarwal A., Kapturczak M., Atkinson M. An Integral Role for Heme Oxygenase-1 and Carbon Monoxide in Maintaining Peripheral Tolerance by CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 174. — P. 5181-5186.
3. Däubener W., Wanagat N., Pilz K., Seghrouchni S., Fischer H., Hadding U. A new, simple, bioassay for human IFN- γ // *J. Immunol. Meth.* — 1994. — Vol. 168. — P. 39-47.

4. Fallarino F., Grohmann U., You S., McGrath B., Cavener D., Vacca C., Orabona C., Bianchi R., Belladonna M., Volpi C., Santamaria P., Fioretti M., Puccetti P. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176. – P. 6752-6761.
5. Frumento G., Rotondo R., Tonetti M., Damonte G., Benatti U., Ferrara G-B. Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase // J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 196. – P. 459-463.
6. Ito M., Ogawa K., Takeuchi K., Nakada A., Heishi M., Suto H., Mitsuishi K., Sugita Y., Ogawa H., Ra C. Gene expression of enzymes for tryptophan degradation pathway is upregulated in the skin lesions of patients with atopic dermatitis or psoriasis // J. Dermatol. Sci. – 2004. – Vol. 36. – P. 157-164.
7. Jacob S., Nassiri M., Kerdel F., Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity // Mediators Inflamm. – 2003. – Vol. 12. – P. 309-13.
8. Kaper T., Looger L., Takanaga H., Platten M., Steinman L., Frommer W. Nanosensor detection of an immunoregulatory tryptophan influx/kynurenine efflux cycle // PLoS Biol. – 2007. – Vol. 5 – P. 257.
9. Maes M., Mihaylova I., Ruyter M., Kubera M., Bosmans E. The immune effects of TRYCATs (tryptophan catabolites along the IDO pathway): relevance for depression – and other conditions characterized by tryptophan depletion induced by inflammation // Endocrinol Lett. – 2007. – Vol. 28. – P. 826-831.
10. Mellor A., Munn D. Tryptophan catabolism and T cell tolerance: immunosuppression by starvation? // Immunol. Today - 1999. – Vol. 20. – P. 469-473.
11. Mellor A., Munn D. Tryptophan Catabolism and Regulation of Adaptive Immunity // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170. – P. 5809-5813.
12. Metzler M., Herrmann H., Rauh M.R., Wassmuth R., Rascher W., Haas J. Intraarticular alteration of tryptophan metabolism in juvenile idiopathic arthritis // Ann Rheum Dis. – 2001. – Vol. 60. – P. 7-17.
13. Tas S., Vervoordeldonk M., Hajji N., Schuitemaker J., Van de Sluijts K., May M., Ghos S., Kapsenberg M., Tak P., De Jong E. Noncanonical NF- κ B signaling in dendritic cells is required for indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) induction and immune regulation // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P. 1540-1549.
14. Taylor M., Feng G. Relationship between interferon- γ , indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism // FASEB J. - 1991. – Vol. 5. – P. 2516-2522.
15. Torres M., Lopez-Casado M., Lorite P., Rios A. Tryptophan metabolism and indoleamine 2,3-dioxygenase expression in coeliac disease // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – Vol. 148. – P. 419-424.
16. Wolf A., Wolf D., Rumpold H., Moschen A., Kaser A., Obrist P., Fuchs D., Brandacher G., Winkler C., Geboes K., Rutgeerts P., Tilg H. Overexpression of Indoleamine 2,3-dioxygenase in human inflammatory bowel disease // Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 47-55.
17. Zhu L., Ji F., Wang Y., Zhang Y., Liu Q., Zhang J., Matsushima K., Cao Q., Zhang Y. Synovial Autoreactive T Cells in Rheumatoid Arthritis Resist IDO-Mediated Inhibition // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177. – P. 8226-8233.

поступила в редакцию 20.01.2009
отправлена на доработку 03.02.2009
принята к печати 05.02.2009