10.15789/2220-7619-IAE-17947

IL-27 КАК ЭФФЕКТОРНОЕ ЗВЕНО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Коробова З. Р. [1,2],

Арсентьева Н. А. [1,2],

Тотолян А. А. [1,2]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

IL-27 AS EFFECTOR MOLECULE IN VIRAL INFECTIONS AND IMMUNITY

Korobova Z. R. [a, b],

Arsentieva N. A. [a, b],

Totolian A. A. [a, b]

[a] Saint Petersburg Pasteur Institute.

[b] Pavlov First State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

Резюме

Интерлейкин-27 (IL-27) — это цитокин, обладающий разнонаправленным влиянием на иммунный ответ. Он состоит из двух субъединиц: IL-27p28 впервые идентифицирован в 2002 году как гомолог IL-12p35 и IL-6. Рецепторный комплекс для IL-27 представлен молекулой IL-27R, также являющейся гетеродимером. Он состоит из молекул IL-27Rα и gp130; данный рецептор, как правило, несут разные клетки, включая Т-лимфоциты, В-клетки, NK-клетки, дендритные клетки, макрофаги, а также эндотелиальные и эпителиальные клетки. Первоначально его связывали преимущественно с развитием Th1-опосредованных иммунологических реакций, однако теперь известно, что он также обладает противовоспалительными функциями. Синтез IL-27 в основном осуществляется антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки и макрофаги, но может продуцироваться и клетками адаптивного иммунитета; его продукция связана с инфекционными и аутоиммунными процессами. Основные эффекты, реализуемые данным цитокином, включают: прямое воздействие на функции эффекторных CD4+ и CD8+ Т-клеток, стимуляцию выработки противовоспалительного IL-10, рекрутинг специализированных регуляторных Т-клеток (Treg). В условиях in vitro IL-27 стимулирует пролиферацию наивных CD4+ Т-лимфоцитов посредством одновременного связывания с CD3 и Т-клеточным рецептором. Кроме того, данный цитокин усиливает мобилизацию CD4+ Т-клеток, повышая секрецию хемокинов и молекул адгезии. При этом IL-27 реализует и противовоспалительные эффекты – в частности, в отношении Th17-опосредованного иммунного ответа. Несмотря на некоторую «дуальность» своих эффектов, IL-27 часто сопровождает развитие инфекционных процессов в экспериментах in vitro и на мышиных моделях. IL-27 выступает важным модулятором иммунных процессов, способным как активировать защитные реакции, так и ограничивать чрезмерное воспаление. Настоящая работа

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

основана на данных литературы и собственных результатах авторов, и демонстрирует многообразие функций IL-27 в при таких вирусных инфекциях как грипп, ВИЧ-инфекция, COVID-19, вирусные гепатиты B и C. Роль IL-27 в качестве лабораторного маркера клинического течения вирусных инфекций еще предстоит раскрыть. Его содержание в периферической крови зависит от множества факторов, в том числе от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний. Таким образом, IL-27 является одним из ключевых цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе вирусных инфекций. Изучение его дифференциально-диагностической информативности при перечисленных состояниях может стать актуальной научной задачей.

Ключевые слова: IL-27, вирусные инфекции, COVID-19, ВИЧ, вирусные гепатиты, грипп, герпесвирусные инфекции.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

Abstract

Interleukin-27 (IL-27) is a cytokine with multifaceted effects on immune responses. It is composed of two subunits: IL-27p28 and IL-6. The receptor complex for IL-27 consists of the heterodimeric IL-27R, which includes IL-27Rα and gp130. This receptor is expressed on various cell types, including T lymphocytes, B cells, NK cells, dendritic cells, macrophages, as well as endothelial and epithelial cells. Initially, IL-27 was primarily associated with Th1-mediated immune responses, but it is now recognized to also exhibit anti-inflammatory functions. IL-27 is mainly produced by antigen-presenting cells, such as dendritic cells and macrophages, but can also be secreted by adaptive immune cells. Its production is linked to infectious and autoimmune processes. The key effects of this cytokine include: direct modulation of effector CD4+ and CD8+ T-cell functions, stimulation of anti-inflammatory IL-10 production, recruitment of specialized regulatory T cells (Treg). In vitro, IL-27 promotes the proliferation of naïve CD4+ T lymphocytes through simultaneous binding to CD3 and the T-cell receptor. Additionally, this cytokine enhances CD4+ T-cell mobilization by increasing the secretion of chemokines and adhesion molecules. At the same time, IL-27 exerts anti-inflammatory effects, particularly by suppressing Th17-mediated immune responses. Despite its dual functionality, IL-27 is frequently associated with the progression of infectious processes in in vitro experiments and murine models. It serves as a crucial modulator of immune responses, capable of both activating protective mechanisms and restraining excessive inflammation. This study, based on literature data and the personal findings, highlights the diverse roles of IL-27 in viral infections such as influenza, HIV, COVID-19, and hepatitis B and C. The potential of IL-27 as a laboratory marker for clinical progression of viral infections remains to be fully elucidated. Its levels in peripheral blood are influenced by multiple factors, including the presence or absence of comorbidities. Thus, IL-27 is a key cytokine involved in the immunopathogenesis of viral infections. Investigating its diagnostic and

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

differential significance in the aforementioned conditions may become a relevant scientific challenge.

Keywords: IL-27, viral infections, COVID-19, HIV, viral hepatitis, influenza, herpesvirus infections.

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

1 **Введение**

Интерлейкин-27 (IL-27) — это гетеродимерный цитокин семейства IL-6/IL-12. Он состоит из двух субъединиц: IL-27p28 впервые идентифицирован в 2002 году как гомолог IL-12p35 и IL-6. Эта субъединица кодируется геном, расположенным на 16-й хромосоме человека и обладает четырёхспиральной структурой, характерной для цитокинов семейства IL-6 [26], а EBI3 (Epstein-Barr-virus-induced protein 3, белок, ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр) открыт в 1996 году [8]. Ген *EBI3* локализован на 19-й хромосоме и структурно схож с субъединицей IL-12p40. Обычно синтез белка с генов, кодирующих субъединицы IL-27, происходит синхронно, иммунными клетками организма [24]. Рецепторный комплекс для IL-27 представлен молекулой IL-27R, также являющейся гетеродимером. Он состоит из молекул IL-27Rα и gp130; данный рецептор, как правило, несут разные клетки, включая Т-лимфоциты, В-клетки, NK-клетки, дендритные клетки, макрофаги, а также эндотелиальные и эпителиальные клетки [16]. Синтез IL-27 в основном осуществляется антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки и макрофаги, при активации Toll-подобными рецепторами (TLR), особенно TLR4, что связывает его продукцию с инфекционными и аутоиммунными процессами. Связывание IL-27 с рецептором активирует внутриклеточные сигнальные пути, преимущественно JAK-STAT (через STAT1 и STAT3), что модулирует транскрипцию генов, связанных с иммунным ответом [36]. Данный цитокин стимулирует дифференцировку Th1-клеток через активацию T-bet и продукцию IFNγ, усиливает цитотоксическую активность NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов. В то же время, он индуцирует регуляторные Т-клетки (Treg) и продукцию IL-10, ограничивая гипервоспаление [38, 6].

Интерлейкин-27 (IL-27) обладает разнонаправленным влиянием на иммунный ответ. Первоначально его связывали преимущественно с развитием Th1-опосредованных иммунологических реакций, однако теперь известно, что

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

он играет роль и в подавлении различных типов воспаления. Основные механизмы его действия включают: прямое воздействие на функции эффекторных CD4+ и CD8+ Т-клеток, стимуляцию выработки противовоспалительного IL-10, активацию специализированных регуляторных Т-клеток (Treg) [38].

В условиях *in vitro* IL-27 стимулирует пролиферацию наивных CD4+ Т-лимфоцитов посредством одновременного связывания с CD3 и Т-клеточным рецептором. Кроме того, данный цитокин усиливает мобилизацию CD4+ Т-клеток, повышая секрецию хемокинов и молекул адгезии. Экспериментальные исследования демонстрируют, что IL-27 способен индуцировать экспрессию хемокинов CCL2, CCL3 и CCL4 в клетках бронхиального эпителия человека, а также усиливать продукцию CXCL9, CXCL10 и CXCL11 в эпителиальных клетках ротовой полости [39]. При этом IL-27 реализует и противовоспалительные эффекты – в частности, в отношении Th17-опосредованного иммунного ответа [14].

Несмотря на некоторую «дуальность» своих эффектов, IL-27 часто сопровождает развитие инфекционных процессов в экспериментах in vitro и на мышиных моделях [9, 32]. Доказана его роль в развитии неонатального сепсиса, при бактериальных инфекциях [26, 31]. Более того, Hanna и соавт. предложено использование сывороточного IL-27 в качестве маркера-предиктора скрытых нозокомиальных инфекций у больных в реанимационных отделениях [13]. Однако особый интерес представляет роль IL-27 в контексте вирусных инфекций.

Интерлейкин-27 (IL-27) играет сложную регуляторную роль в противовирусном иммунном ответе. Как показано в исследованиях, этот цитокин обладает способностью подавлять репликацию вирусов за счет индукции интерферон-стимулируемых генов (ISG, Interferon-Stimulated Genes), что было продемонстрировано на моделях ВИЧ-1 и других вирусных

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

инфекций [38]. При этом IL-27 оказывает модулирующее действие на Т-клеточный ответ. С одной стороны, он способствует дифференцировке вирус-специфических CD8+ Т-лимфоцитов, усиливая их цитотоксическую активность, с другой - ограничивает патологическое воспаление через индукцию IL-10 и регуляторных Т-клеток, что особенно важно при хронических вирусных инфекциях [6].

IL-27 и влияние на иммунный ответ при гриппе

При инфицировании вирусом гриппа IL-27 раскрывает другой аспект своей активности – модуляцию функций NK-клеток. Как продемонстрировали Kumar и соавторы [20], IL-27 через активацию пути MAF-NRF2 значительно усиливает цитотоксическую активность NK-клеток и их способность продуцировать IFNγ. В работе Liu показано, что уровни IL-27 повышены при вирусной инфекции, вызванной гриппом А [22], они коррелируют с концентрациями простагландинов, что способствует ингибированию вирусной репликации. Применение рекомбинантного IL-27 снижало вирусную нагрузку при гриппе [21]. При этом показано, что нокаутирование гена рецептора IL-27 ведет к улучшению клиренса бактериальных патогенов (в частности, S. Aureus), что может быть связно с противовоспалительными эффектами IL-27, которые не реализуются в отсутствие рецепторного комплекса [30].

Общие данные по роли IL-27 при вирусных инфекциях представлены в таблице 1.

IL-27 и влияние на иммунный ответ при ВИЧ-инфекции

Интерлейкин-27 занимает уникальное положение в противовирусной защите при ВИЧ-инфекции, проявляя свою активность преимущественно на посттранскрипционном уровне [28]. Ключевой механизм его действия заключается в модуляции функции Y-бокс связывающего белка 1 (YB-1) – многофункционального РНК-связывающего белка, критически важного для

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

регуляции трансляции вирусных мРНК. IL-27 индуцирует фосфорилирование YB-1, что изменяет его способность связываться с вирусными мРНК и нарушает сборку трансляционного комплекса. Это приводит к эффективному подавлению синтеза ключевых структурных белков ВИЧ, таких как Gag и Pol, без какого-либо воздействия на интегрированную провирусную ДНК. Важнейшим аспектом является эффективность этого механизма не только в активно инфицированных CD4+ Т-клетках, но и в клетках с латентной интеграцией провируса, составляющих основное препятствие к излечению. В отличие от стандартных антиретровирусных препаратов (АРВТ), действие IL-27 не зависит от активной репликации вируса, что открывает возможности для таргетирования латентных резервуаров. Экспериментальные данные подтверждают значительное снижение продукции вирусного капсидного белка p24 (на 60–80%) под действием IL-27 in vitro, при этом отсутствует влияние на провирусную ДНК, что минимизирует риск возникновения мутаций или резистентности. Клинические наблюдения коррелируют с этими данными: у пациентов с контролируемой ВИЧ-инфекцией, таких как длительные непрогрессоры, часто выявляются повышенные уровни сывороточного IL-27. Несмотря на значительные преимущества, включая способность воздействовать на латентные резервуары, отсутствие индукции резистентности и потенциальную синергию с существующей АРВТ, терапевтическое применение IL-27 сталкивается с существенными ограничениями. К ним относятся короткий период полужизни in vivo, риск иммунотоксичности при системном введении и отсутствие избирательных методов доставки в специфические клетки-мишени. Хотя IL-27 рассматривается как перспективный агент для функционального излечения ВИЧ [33], его путь в клинику остается сложным: рекомбинантный IL-27 не прошел необходимые клинические испытания, и на данный момент отсутствуют данные по безопасности и долгосрочным эффектам у людей.

IL-27 при герпесвирусных инфекциях

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

Вовлеченность IL-27 в противовирусную защиту показана и для цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции – экспериментальные модели продемонстрировали, что на ранних стадиях инфекции субъединица IL-27 p28 интенсивно синтезируется клетками миелоидного и лимфоидного ростка [7, 37].

При инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), мутации в гене *IL27RA* приводят к тяжелой первичной ВЭБ-инфекции, но с благоприятным исходом. Также обнаружено, что аллель rs201107107 распространена в финской популяции и связана с риском тяжелого инфекционного мононуклеоза при гомозиготности [23]. IL-27RA — это рецептор для IL-27, и его отсутствие нарушает сигнализацию через STAT1/STAT3 в Т-клетках. Это приводит к нарушению пролиферации CD8+ Т-клеток, которые отвечают за основной ответ на ВЭБ. При этом ВЭБ-инфицированные В-клетки сами производят IL-27, создавая аутокринную петлю для поддержания своей трансформации. Это объясняет, почему у пациентов с дефицитом IL-27RA исход заболевания все же благоприятный — возможно, из-за нарушения поддержки ВЭБ-инфицированных клеток. У многих пациентов с хронической ВЭБ-инфекцией обнаружены аутоантитела против IL-27, что может указывать на эволюционно сформировавшиеся вирусные механизмы избегания иммунного ответа.

IL-27 и острые и хронические вирусные гепатиты

Другой вирусной инфекцией, при которой роль IL-27 изучена достаточно подробно, является вирусный гепатит В. При хроническом вирусном гепатите В IL-27 демонстрирует сложное двойственное действие, участвуя как в противовирусной защите, так и в регуляции иммунопатологических процессов. В печеночной ткани IL-27 продуцируется преимущественно клетками Купфера и звездчатыми клетками печени в ответ на вирусную инфекцию, создавая уникальный иммуномодулирующий ландшафт [29].

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

При хронизации инфекции роль IL-27 становится более сложной и неоднозначной. С одной стороны, он продолжает выполнять защитные функции, ограничивая вирусную нагрузку, но с другой - способствует развитию иммуносупрессивного микроокружения в печени. Это проявляется в индукции регуляторных Т-клеток (Treg) и подавлении Th17-опосредованного иммунного ответа, что может способствовать персистенции вируса [34]. Клинические исследования выявили значительное повышение уровня IL-27 в сыворотке крови пациентов с активной HBV-инфекцией, причем его концентрация коррелирует с показателями вирусной нагрузки, степенью фиброза печени и эффективностью противовирусной терапии [41]. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом В отмечались не просто повышенные уровни данного цитокина, но и отмечена положительная корреляция со степенью фиброза печени [3]. Интересно, что в наших собственных данных противоположная картина наблюдается для вирусного гепатита С – нами показано стабильное повышение IL-27 у больных HCV инфекцией вне зависимости от степени фиброзирующего процесса [1]. Важное дополнение к этим результатам можно найти в работе Frank и соавт. [11], где показано, что IL-27 обладает выраженной способностью индуцировать противовирусные гены *ISG* в гепатоцитах через STAT1-зависимый, но интерферон-независимый механизм. Это только подтверждает вовлеченность IL-27 в противовирусную защиту в печеночной ткани.

IL-27 как участник иммунопатогенеза и маркер тяжелого течения COVID-19

При COVID-19 было обнаружено, что уровень IL-27 повышается при острой инфекции и коррелирует с тяжестью заболевания. Этот цитокин может участвовать как в противовирусной защите, так и в предотвращении «цитокинового шторма», демонстрируя свою двунаправленную регуляторную функцию [5]. Ранее мы исследовали динамику IL-27 при COVID-19. Данный цитокин был повышен у пациентов в острой фазе заболевания у больных

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

COVID-19 первой волны и был снижен у реконвалесцентов [2]. IL-27 единственный цитокин, который продемонстрировал корреляционные взаимосвязи с CCR6+ клетками Tc17 [19]. Общие данные о роли IL-27 в развитии COVID-19 представлены в таблице 2.

В связи с этим нами была предложена гипотеза разнонаправленного действия IL-27 на клетки иммунной системы при COVID-19 [18]:

При заражении SARS-CoV-2 вирус взаимодействует с рецепторами врожденного иммунитета, такими как TLR4 на макрофагах, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, интерферонов и хемокинов. В этом процессе IL-27 играет ключевую регуляторную роль, влияя на различные звенья иммунного ответа.

IL-27 способствует развитию Th1-иммунного ответа, стимулируя дифференцировку наивных Т-клеток в Th1-лимфоциты и усиливая продукцию IFNγ, который критически важен для противовирусной защиты. Важным аспектом действия IL-27 является его влияние на цитотоксические Т-лимфоциты. Он усиливает их активность, способствуя уничтожению инфицированных вирусом клеток. В гуморальном иммунном ответе IL-27 участвует в переключении классов антител, поддерживая образование вируснейтрализующих IgG, а также способствует дифференцировке В-клеток в плазматические клетки и клетки памяти.

Помимо стимуляции противовирусного иммунитета, IL-27 выполняет важную регуляторную функцию, ограничивая избыточное воспаление. Он индуцирует развитие регуляторных Т-клеток (Treg) через стимуляцию IL-10 и подавляет патогенный Th17-ответ, тем самым предотвращая развитие цитокинового шторма.

Таким образом, при COVID-19 IL-27 выступает как важный иммунорегуляторный цитокин, который с одной стороны усиливает противовирусную защиту через активацию Th1-ответа и цитотоксических

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

лимфоцитов, а с другой - ограничивает иммунопатологические реакции, способствуя более сбалансированному течению заболевания.

Роль IL-27 в качестве лабораторного маркера клинического течения вирусных инфекций еще предстоит раскрыть. Его содержание в крови зависит от множества факторов, в том числе от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний [10]. Изучение дифференциально-диагностической информативности данного цитокина при перечисленных состояниях может стать актуальной научной задачей.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Данные литературы о роли IL-27 в иммунопатогенезе вирусных инфекций.

Table 1. Existing data on IL-27 in viral infections.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

Год публикации Year of publication	Авторы Authors	Основные выводы о роли IL-27 при вирусных инфекциях Conclusions on IL-27 in viral infections	Ссылка Source
ВИЧ-инфекция			
2019	Poudyal D. и соавт.	Модуляция белка YB-1, ключевого регулятора трансляции вирусной мРНК. Подавление продукции вирусных белков в инфицированных клетках.	[28]
2013	Sawminathan S. и соавт.	Возможно применение рекомбинантного IL-27 в терапии ВИЧ-инфекции.	[33]
Герпесвирусы			
2016 2018	Clement M. и соавт. Wehrens E. и соавт.	При цитомегаловирусной инфекции наблюдается активная экспрессия IL-27p28.	[7, 37]

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

2024	Martin E. и соавт.	При ВЭБ-инфекции мутации в гене IL-27R ведут к нарушению пролиферации CD8+ Т-клеток, продукция IL-27 вирус-инфицированными клетками, что создает парадоксальную аутокринную петлю. Отмечается наличие аутоантител к IL-27.	[23]
Грипп			
2019	Kumar и соавт.	Активация пути MAF-NRF2 с усилением продукции IFN- γ и цитотоксичности NK-клеток.	[20]
2012	Liu L. и соавт.	Уровни IL-27 повышены при гриппе А и коррелируют с уровнем простагландина Е2.	[22]
2014	Liu F.D. и соавт.	Рекомбинантный IL-27 снижает вирусную нагрузку.	[21]
2015	Robinson K.M. и соавт.	IL-27 способствует активации супрессорных механизмов, что ведет к вторичным бактериальным инфекциям, в частности, S. Aureus.	[30]
Вирусные гепатиты			

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

2016	Ramamurthy N. и соавт.	Реализация противовирусных свойств клетками Купфера и звездчатыми клетками печени.	[29]
2012	Wang H.L. и соавт.	Индукция Treg и супрессия Th17 в печени – усиление вирусной персистенции.	[36]
2009	Zhu C и соавт.	Повышение уровня IL-27 при хронической HBV инфекции и его корреляция с клиническими и лабораторными показателями тяжести заболевания.	[41]
2024	Арсентьева и соавт.	Стабильное повышение IL-27 у больных с хронической HCV инфекцией вне зависимости от тяжести течения и степени фиброза.	[1]
2010	Frank A.C. и соавт.	IL-27 индуцирует гены *ISG* в гепатоцитах при хронической HCV инфекции.	[11]
2025	Бацунов О.К. и соавт.	IL-27 стабильно повышен у больных с хронической HBV инфекцией; при этом была продемонстрирована корреляция со степенью фиброза печени	[3]

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

Таблица 2. Данные литературы о роли IL-27 в иммунопатогенезе COVID-19.

Table 2. Existing data on IL-27 in COVID-19.

Год публикации Year of publication	Авторы Authors	Основные выводы о роли IL-27 при COVID-19 Conclusions on IL-27 in COVID-19	Ссылка Source
2021	Арсентьева Н.А. и соавт.	Уровень IL-27 значительно повышен у пациентов в острой фазе COVID-19 по сравнению со здоровыми донорами (p<0,0001). У реконвалесцентов уровень IL-27 ниже, чем у здоровых доноров (p=0,0015).	[2]
2022	Arsentieva N.A. и соавт.	Уровень IL-27 значительно повышен у пациентов с COVID-19 (как у выживших, p <0,05, так и у умерших, p<0,001).	[4]
2022	Korobova Z.R. и соавт.	IL-27 входит в число 4 биомаркеров, уровень которых значительно меняется при заражении разными вариантами SARS-CoV-2 (p<0,001).	[17]
2022	Kudryavtsev I.V. и соавт.	Обнаружена отрицательная корреляция между уровнем IL-27 и Tc17 клетками у пациентов в острой фазе COVID-19.	[19]

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

2022	Zamani B. и соавт.	IL-27 (наряду с IL-32 и NLR) — маркер тяжелого течения COVID-19 и летального исхода.	[40]
2022	Klingler J. и соавт.	Высокий сывороточный IL-27 предложен как один из критериев госпитализации для пациентов из групп социального риска более тяжелого исхода.	[15]
2023	Valdés-López и Urcuqui-Inchima	IL-27 вызывает STAT1-зависимый провоспалительный и противовирусный ответ в моноцитах/PBMC больных COVID-19 (без участия IFN); ассоциирован с неблагоприятным исходом; аналогичный эффект в макрофагах, стимулированных S-белком SARS-CoV-2.	[34]
2025	Hamdy H. и соавт.	Определенные полиморфизмы IL-27p28 связаны с большей чувствительностью к SARS-CoV-2, и, как следствие, с более тяжелым течением заболевания.	[12]

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Коробова Зоя Романовна, Младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера;
Ассистент кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова;
адрес: Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, 197101;
телефон: 89214002683;
e-mail: zoia-korobova@yandex.ru

Zoia R. Korobova, Junior researcher, Laboratory of molecular immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute;
Assistant professor, Immunology department, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;
address: Saint Petersburg, ul. Mira, 14, 197101;
telephone: 89214002683;
e-mail: zoia-korobova@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Арсентьева Н. А., кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера;
Доцент кафедры кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова;
Natalia A. Arsentieva, PhD, senior researcher, Laboratory of molecular immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, Associate professor, Immunology department, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

 10.15789/2220-7619-IAE-17947

Тотолян А. А., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера;
Заведующий кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова;
Areg A. Totolian, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Saint Petersburg Pasteur Institute, Head of Immunology department, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg.

Блок 3. Метаданные статьи

ПОЛНОЕ НАЗВАНИЕ СТАТЬИ, НАПРАВЛЯЕМОЙ В РЕДАКЦИЮ: IL-27 КАК ЭФФЕКТОРНОЕ ЗВЕНО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
IL-27 AS EFFECTOR MOLECULE IN VIRAL INFECTIONS AND IMMUNITY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
IL-27 ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
IL-27 IN VIRAL INFECTIONS

Ключевые слова: IL-27, вирусные инфекции, COVID-19, ВИЧ, вирусные гепатиты, грипп, герпесвирусные инфекции.
Keywords: IL-27, viral infections, COVID-19, HIV, viral hepatitis, influenza, herpesvirus infections.

Обзоры.
Количество страниц текста – 8,
количество таблиц – 2,
количество рисунков – 0.

 ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947
17.06.2025

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Арсентьева Н.А., Бацунов О.К., Любимова Н.Е., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Профиль цитокинов плазмы крови больных хроническим вирусным гепатитом С // Медицинская	Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Lyubimova N.E., Basina V.V., Esaulenko E.V., Totolian A.A. Cytokine profiling of plasma in patients with viral hepatitis C. Medical Immunology (Russia).	https://doi.org/10.15789/1563-0625-CPO-3117

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	иммунология. 2024. Т. 26, № 6. С. 1235–1248.	2024;26(6):1235-1248. (In Russ.)	
2	Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Коробова З.Р., Станевич О.В., Лебедева А.А. и др. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 2. С. 311–326.	Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Lioznov D.A., Sharapova M.A., Pevtcov D.E., Totolian A.A. Plasma cytokines in patients with COVID-19 during acute phase of the	https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2312

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

		disease and following complete recovery. Medical Immunology (Russia). 2021;23(2):311-326. (In Russ.)	
3	Бацунов О.К., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Зыонг Дык Чонг, Басина В.В., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Оценка уровня цитокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом В на различных стадиях	-	-

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	фиброза печени // Инфекция и иммунитет. 2025 - Т. 15. - №4. Принято в печать.		
4	Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Stanevich O.V., Lebedeva A.A. et al. Plasma cytokines in acute and convalescent COVID-19 patients. Medical Immunology. 2021. Vol. 23, no. 2. Pp. 311–326.	-	https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2312

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

5	Amsden H., Kourko O., Roth M., Gee K. Antiviral Activities of Interleukin-27: A Partner for Interferons? // Frontiers in Immunology. 2022. Vol. 13. Art. 902853	-	https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.902853
6	Andres-Martin F., James C., Catalfamo M. IL-27 expression regulation and its effects on adaptive immunity against viruses // Frontiers in Immunology. 2024. Vol. 15. Art. 1395921.	-	https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395921.
7	Clement M., Marsden M., Stacey M.A. et al.	-	https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006050

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	Cytomegalovirus-specific IL-10-producing CD4+ T cells are governed by type-I IFN-induced IL-27 and promote virus persistence // PLoS Pathogens. 2016. Vol. 12, no. 11. Art. e1006050.		
8	Devergne O., Hummel M., Koeppen H. et al. A novel interleukin-12 p40-related protein induced by latent Epstein-Barr virus infection in B lymphocytes // Journal of Virology. 1996. Vol. 70, no. 2. Pp. 1143–1153.	-	https://doi.org/10.1128/jvi.70.2.1143-1153.1996.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

9	Fan J., Zhang Y.C., Zheng D.F. et al. IL-27 is elevated in sepsis with acute hepatic injury and promotes hepatic damage and inflammation in the CLP model // Cytokine. 2020. Vol. 127. Art. 154936.	-	https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154936
10	Forrester M.A., Robertson L., Bayoumi N. et al. Human interleukin-27: wide individual variation in plasma levels and complex inter-relationships with	-	https://doi.org/10.1111/cei.12408.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	interleukin-17A // Clinical and Experimental Immunology. 2014. Vol. 178, no. 2. Pp. 373–383		
11	Frank A.C., Zhang X., Katsounas A. et al. Interleukin-27, an Anti-HIV-1 Cytokine, Inhibits Replication of Hepatitis C Virus // Journal of Interferon & Cytokine Research. 2010. Vol. 30, no. 6. Pp. 427–431.	-	https://doi.org/10.1089/jir.2009.0093
12	Hamdy H., Elhamammy R.H., Abdelmageed M., Wahid A. Impact of	-	https://doi.org/10.1186/s12985-025-02668-z.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	single nucleotide polymorphism of IL-27P28 rs153109 and IFITM3 rs12252 on susceptibility and severity of COVID-19 in Egyptian patients // Virology Journal. 2025. Vol. 22, no. 1. Art. 66.		
13	Hanna W.J., Berrens Z., Langner T. et al. Interleukin-27: a novel biomarker in predicting bacterial infection among the critically ill // Critical Care. 2015. Vol. 19. Art. 378.	-	https://doi.org/10.1186/s13054-015-1095-2

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

14	Jouhault Q., Cherqaoui B., Jobart-Malfait A. et al. Interleukin 27 is a novel cytokine with anti-inflammatory effects against spondyloarthritis through the suppression of Th17 responses // Frontiers in Immunology. 2023. Vol. 13. Art. 1072420.	-	https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1072420
15	Klingler J., Lambert G.S., Bandres J.C. et al. Immune Profiles to Distinguish Hospitalized versus Ambulatory COVID-19 Cases in	-	https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105608

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	Older Patients // iScience. 2022. Vol. 25. Art. 105608.		
16	Koltsova E.K., Kim G., Lloyd K.M. et al. Interleukin-27 receptor limits atherosclerosis in Ldlr−/− mice // Circulation Research. 2012. Vol. 111, no. 10. Pp. 1274–1285.	-	https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.277525
17	Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Lyubimova N.E. et al. Cytokine profiling in SARS-CoV-2 genetic variants. International	-	https://doi.org/10.3390/ijms232214146

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23. P. 14146.		
18	Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Santoni A., Totolian A.A. Role of IL-27 in COVID-19: A Thin Line between Protection and Disease Promotion // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25, no. 14. Art. 7953.	-	https://doi.org/10.3390/ijms25147953.
19	Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R. et al.	-	https://doi.org/10.3390/v14091906

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	Heterogenous CD8+ T Cell Maturation and ‘Polarization’ in Acute and Convalescent COVID-19 Patients // Viruses. 2022. Vol. 14, no. 9. Art. 1906.		
20	Kumar P., Rajasekaran K., Nanbakhsh A. et al. IL-27 Promotes NK Cell Effector Functions via MAF-NRF2 Pathway During Influenza Infection // Scientific Reports. 2019. Vol. 9, no. 1. Art. 4984.	-	https://doi.org/10.1038/s41598-019-41478-6

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

21	Liu F.D., Kenngott E.E., Schroter M.F. et al. Timed action of IL-27 protects from immunopathology while preserving defense in influenza // PLoS Pathogens. 2014. Vol. 10, no. 5. Art. e1004110.	-	https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004110.
22	Liu L., Cao Z., Chen J. et al. Influenza A virus induces interleukin-27 through cyclooxygenase-2 and protein kinase A signaling // Journal of Biological Chemistry.	-	https://doi.org/10.1074/jbc.M111.308064.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	2012. Vol. 287, no. 15. Pp. 11899–11910.		
23	Martin E., Winter S., Garcin C. et al. Role of IL-27 in Epstein–Barr virus infection revealed by IL-27RA deficiency // Nature. 2024. Vol. 628. Pp. 620–629	-	https://doi.org/10.1038/s41586-024-07213-6
24	Mei Y., Lv Z., Xiong L. et al. The dual role of IL-27 in CD4+ T cells // Molecular Immunology. 2021. Vol. 138. Pp. 172–180.	-	https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.08.00
25	Naya A., Bouklouze A., Zaid Y., Naciri M.	-	https://doi.org/10.1038/s41598-023-36489-3.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	Explanatory Predictive Model for COVID-19 Severity Risk Employing Machine Learning, Shapley Addition, and LIME // Scientific Reports. 2023. Vol. 13. Art. 1–19.		
26	Petes C., Odoardi N., Plater S.M. et al. IL-27 amplifies cytokine responses to Gram-negative bacterial products and Salmonella typhimurium infection // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. Art. 13704.	-	https://doi.org/10.1038/s41598-018-32007-y.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

27	Pflanz S., Timans J.C., Cheung J. et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells // Immunity. 2002. Vol. 16, no. 6. Pp. 779–790.	-	https://doi.org/10.1016/S1074-7613(02)00324-2
28	Poudyal D., Yang J., Chen Q. et al. IL-27 posttranslationally regulates Y-box binding protein-1 to inhibit HIV-1 replication in human CD4+ T cells // AIDS.	-	https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002288

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	2019. Vol. 33, no. 12. Pp. 1819–1830.		
29	Ramamurthy N., Boninsegna S., Adams R. et al. Impact of IL-27 on hepatocyte antiviral gene expression and function // Wellcome Open Research. 2016. Vol. 1. Art. 17.	-	https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.9917.1
30	Robinson K.M., Lee B., Scheller E.V. et al. The role of IL-27 in susceptibility to post-influenza Staphylococcus aureus pneumonia //	-	https://doi.org/10.1186/s12931-015-0168-8

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	Respiratory Research. 2015. Vol. 16. Art. 10.		
31	Seman B.G., Vance J.K., Rawson T.W. et al. Elevated Levels of Interleukin-27 in Early Life Compromise Protective Immunity in a Mouse Model of Gram-Negative Neonatal Sepsis // Infection and Immunity. 2020. Vol. 88, no. 3. Art. e00828-19	-	https://doi.org/10.1128/IAI.00828-19
32	Shaoju Qian, Xingyi Zhang, Xiaoxiao Zheng et al. Development of interleukin-27	-	https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.137113

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	recombinant Lactococcus lactis and its efficacy in treating psoriasis and colitis in mice // International Journal of Biological Macromolecules. 2024. Vol. 282. Art. 137113.		
33	Swaminathan S., Dai L., Lane H.C., Imamichi T. Evaluating the potential of IL-27 as a novel therapeutic agent in HIV-1 infection // Cytokine & Growth Factor Reviews. 2013. Vol. 24, no. 6. Pp. 571–577.	-	https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.07.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

34	Valdés-López J.F., Urcuqui-Inchima S. Antiviral Response and Immunopathogenesis of Interleukin 27 in COVID-19 // Archives of Virology. 2023. Vol. 168. Pp. 1–19.	-	https://doi.org/10.1007/s00705-023-05772-7
35	Wang H.-L., Zhang H.-Y., Zhai Z.-L., Zhou X. The correlation between hepatitis B virus infection and IL-27 // Bio-Medical Materials and Engineering. 2012. Vol. 22, no. 1–3. Pp. 187–193.	-	https://doi.org/10.3233/BME-2012-0706

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

36	Wang X., Liu X., Zhang Y. et al. Interleukin (IL)-39 [IL-23p19/Epstein-Barr virus-induced 3 (Ebi3)] induces differentiation/expansion of neutrophils in lupus-prone mice // Clinical and Experimental Immunology. 2016. Vol. 186, no. 2. Pp. 144–156.	-	https://doi.org/10.1111/cei.12840.
37	Wehrens E.J., Wong K.A., Gupta A. et al. IL-27 regulates the number, function and cytotoxic program of antiviral CD4 T cells and promotes	-	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201249.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	cytomegalovirus persistence // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, no. 7. Art. e0201249		
38	Yoshida H., Hunter C.A. The immunobiology of interleukin-27 // Annual Review of Immunology. 2015. Vol. 33. Pp. 417–443.	-	https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112134.
39	Yoshitaka Hosokawa, Ikuko Hosokawa, Kazumi Ozaki, Takashi Matsuo. IL-27 Modulates Chemokine Production in TNF-α-Stimulated Human Oral Epithelial	-	https://doi.org/10.1159/000481760

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

	Cells // Cellular Physiology and Biochemistry. 2017. Vol. 43, no. 3. Pp. 1198–1206		
40	Zamani B., Najafizadeh M., Motedayyen H., ArefNezhad R. Predicting Roles of IL-27 and IL-32 in Determining the Severity and Outcome of COVID-19 // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2022. Vol. 36. Art. 03946320221145827	-	https://doi.org/10.1177/03946320221145827

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-IAE-17947

41	Zhu C., Zhang R., Liu L. et al. Hepatitis B virus enhances interleukin-27 expression both in vivo and in vitro // Clinical Immunology. 2009. Vol. 131, no. 1. Pp. 92–97.	-	https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.10.011

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)