

УДК 616.379-008.64:616.98:577.175.1

РІВНІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6, STAT3 ТА АКТИВАЦІЯ NF-κB У ПОСТ-КОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

В.М. ПУШКАРЬОВ, Л.К. СОКОЛОВА, О.І. КОВЗУН, А.М. СОКОЛОВА, В.В. ПУШКАРЬОВ, М.Д. ТРОНЬКО

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ 04114, Україна

E-mail: pushkarev.vm@gmail.com, liubov_sokolova@ukr.net, kovzun.oi@gmail.com, nastiya.sokolova@gmail.com,
axolotle@gmail.com, endocrinology.kiev@gmail.com

Автор для кореспонденції – В.М. Пушкарьов, e-mail: pushkarev.vm@gmail.com

IL-6 (інтерлейкін 6), STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) та NF-κB (ядерний фактор-κB) є основними чинниками, що викликають цитокіновий шторм у важких випадках COVID-19. Метою роботи було встановлення рівнів та активності NF-κB, IL-6 і STAT3 у пост-ковідному періоді (2024/2025 рр.) у хворих діабетом, що перехворіли COVID-19 в 2020–2022 рр. у порівнянні з до-ковідним (2018/2019 рр.) періодом. У дослідженнях використовували плазму та мононуклеари крові. Кількість IL-6 та STAT3 визначали методом імуноферментного аналізу, активацію NF-κB – методом Вестерн-блотингу. Кількість IL-6 у плазмі крові хворих на цукровий діабет, які перехворіли COVID-19 у 2020–2022 рр. була вище ніж у здорових осіб і хворих на цукровий діабет, які не хворіли COVID-19. Найвищий рівень STAT3 у плазмі крові спостерігається у хворих на діабет, які гарантовано не хворіли COVID-19. У осіб, що перехворіли COVID-19 кількість фактора помітно зменшується. У крові хворих на діабет і COVID-19, які приймали інсулін, кількість STAT3 зростає. Визначення експресії фосфо-IKK та IκB у мононуклеарах крові хворих показало практично повну відсутність фосфо-IKK у осіб, які не хворіли COVID-19 і високий рівень експресії цієї кінази у хворих, які перехворіли COVID-19. Зворотна картина спостерігалась щодо інгібітора NF-κB – IκB. Отже у хворих, які перехворіли COVID-19 спостерігається активація NF-κB, що може бути пов'язано із запальними процесами.

Ключові слова: інтерлейкін 6, ядерний фактор-κB, перетворювач сигналу та активатор транскрипції 3.

© ІНСТИТУТ КЛІТИННОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ НАН УКРАЇНИ, 2026

Вступ. Цитокинові шторми можуть спричинити важке клінічне ускладнення, відоме як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), який викликається надмірною імунною реакцією, а не вірусним навантаженням. З'являється все більше доказів щодо участі прозапальних цитокінів у патогенезі COVID-19 та пов'язаних з ним ускладненнях (Faga et al., 2020; Montazersaheb et al., 2022). Запропоновано потенційний механізм цитокинового шторму, через сигнальний шлях ангіотензину 2 (AngII) (Hirano, Murakami, 2020; Hu et al., 2021). SARS-CoV-2 активує ядерний фактор-κB (NF-κB) через рецептори розпізнавання образів (PRR – pattern-recognition receptors). Він зв'язується з ACE2 (angiotensin-converting enzyme II) на поверхні клітини, що призводить до зниження експресії ACE2 і збільшення кількості AngII. Окрім активації NF-κB, вісь AngII/AT1R (ангіотензин-рецептор типу 1) також може індукувати TNF-α та розчинну форму рецептора інтерлейкіну 6 (sIL-6Rα) через ADAM17 (дезінтегрин та металопротеаза 17) (Eguchi et al., 2018). IL-6 зв'язується з sIL-6Rα, який активує STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) у неімунних клітинах. NF-κB і STAT3 активують ампліфікатор IL-6 з подальшою індукцією прозапальних цитокінів та хемокінів, включаючи фактор росту судинного ендотелію (VEGF), хемоатрактантний білок моноцитів 1 (MCP-1), IL-8 та IL-6 (Murakami

et al., 2019). IL-6 не тільки зв'язується з sIL-6R для участі в цис-сигналінгу, але також може зв'язуватися з мембранозв'язаним рецептором IL-6 (mIL-6R) через gp130 для участі в транс-сигналінгу. Останній може призвести до плейотропних ефектів на клітини набутого та вродженого імунітету, що спричиняє цитокиновий шторм (Moore, June, 2020; Hu et al., 2021).

IL-6 – це глікопротеїн, що може діяти як прозапальний, так і протизапальний цитокін, який відіграє вирішальну роль у диференціації В-клітин та виробленні антитіл. Інші імуномодулюючі дії IL-6 пов'язані з розвитком автореактивної прозапальної відповіді CD4+ Т-клітин, стимуляцією активності цитотоксичних Т-лімфоцитів, регуляцією Т-хелперів 17 та регуляторним балансом Т-клітин (Jones et al., 2018; Montazersaheb et al., 2022).

STAT3 активується цитокінами, такими як IL-6, який є основним фактором, що викликає цитокиновий шторм у важких випадках COVID-19. Він сприяє гіперзапальним реакціям, незбалансованим імунним реакціям, лімфопенії, фіброзу легень, тромбозу та судинним порушенням. Також STAT3 гальмує противірусні імунні реакції, пригнічуючи сигналізацію інтерферону I типу та порушуючи функції Т-клітин і НК-клітин, що призводить до персистенції вірусу. Шлях IL-6/STAT3 посилює запалення, цитокинові шторми та активність клітин Th17, що сприяє тяжким наслідкам COVID-19 (Matsuyama et al., 2020; Jafarzadeh et al., 2021).

NF-κB відіграє подвійну роль у COVID-19, діючи як посередник реплікації вірусу, так і активатор імунітету. Вірус Sars-CoV-2 зв'язується з рецептором ACE2 на альвеолярних клітинах, ініціюючи активацію шляху NF-κB через комплекс IKK/IκB/NF-κB. Таким чином, NF-κB бере участь як у прогресуванні реплікації вірусу, так і в запальній реакції. Активація NF-κB сприяє цитокиновому шторму, стимулюючи продукцію прозапальних цитокинів, зокрема IL-6 (Attiq et al., 2021; Banchini, 2020; Hariharan et al., 2021).

Метою роботи було порівняння рівнів IL-6, STAT3 та активності NF-κB у до-ковідному (біоматеріал 2018/2019 рр.) та пост-ковідному (2024 р.) періодах.

Матеріали і методи. Дослідження проводилось у відділах діабетології та фундаментальних і прикладних проблем ендокринології.

Кров брали за допомогою стандартної венепункції та зберігали у вакуумних пробірках з EDTA. Плазму відокремлювали центрифугуванням впродовж 10 хв після забору крові. Мононуклеари периферичної крові виділяли, як описано раніше (Vatseba et al., 2019). Концентрацію білка в клітинних лізатах визначали за методом Бредфорд (Bradford, 1976).

Зразки зберігали при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до використання. STAT3 визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу Elabscience (США), IL-6 – за допомогою наборів Invitrogen (Австрія). Вимірювання проводили при довжині оптичної хвилі 450 нм на імуноферментному планшетному аналізаторі Stat Fax 3200 («Awareness Technology», США).

Вестерн-блоттинг. Клітини розморожували і лізували у буфері, що містив 25 мМ Tris HCl, pH 7,4, 1 % Triton X100, 150 мМ NaCl, 0,1 % SDS, 1 мМ EDTA, 1 % дезоксихолату натрію, 50 мМ NaF, 1 мМ Na_3VO_4 , 1 мМ PMSF та коктейль інгібіторів протеаз Complete Mini (Roche). Аліквоти лізату змішували з буфером Леммлі (30 % гліцерин, 3 % SDS, 125 мМ Tris HCl, pH 6,8), розділяли за допомогою 12 % SDS-PAGE та переносили на нітроцелюлозну мембрану (GVS North America №1212602). Нітроцелюлозні мембрани фарбували Ponceau S («Sigma», США), блокували TBST (150 мМ NaCl, 50 мМ Tris-Cl, Tween 20, pH 7,4), що містив 5 % BSA (GoldBio A-421-50) або 5 % знежиреного сухого молока та інкубували з первинними антитілами, розведеними в TBST з 5 % BSA. Після промивання та інкубації з вторинними антитілами, пов'язаними з пероксидазою хрому, детекцію проводили за допомогою реагенту Western Blotting Luminol (Santa Cruz, sc-2048). Використовували такі первинні антитіла: кролячі антитіла проти ІкарраВ-β (SAB4501995); кролячі поліклональні антитіла проти анти-фосфо-ІКК-α (pSer¹⁷⁶) (Cell signaling, #2697); моноклональні антитіла миші, кон'юговані з пероксидазою хрому (Abcam, ab20272). Усі первинні антитіла використовували у розведенні 1 : 1000. Вторинні козячі антикролячі антитіла, кон'юговані з пе-

роксидазою хрому (Cell signaling, #7074S), використовували у розведенні 1 : 3500.

Статистичний аналіз та представлення даних проводили за допомогою програмного забезпечення Origin 2019b. Результати дослідження представлені як $M \pm m$. Для порівняння груп даних використовувався *t*-критерій Стьюдента. Значення $P \leq 0,05$ вважалися значущими.

Результати і їх обговорення. Кількість ІЛ-6 у плазмі крові хворих на цукровий діабет, які перехворіли COVID-19 у 2020–2022 рр. була вище ніж у здорових осіб і хворих на цукровий діабет, які не хворіли COVID-19 (табл. 1, групи 1, 2), хоча і значно нижче, ніж у хворих гострою COVID-19 (Furmanova et al., 2022).

Також спостерігалася різниця між групами, що перехворіли легким і важким COVID-19 та з вакцинованими і невакцинованими пацієнтами (табл. 1, гр.4 і 5 та 6 і 7).

Зростаюча кількість досліджень показала, що підвищений рівень ІЛ-6 пов'язаний із синдромом вивільнення цитокінів. Оскільки патологіологічні ознаки COVID тісно пов'язані з важкими запальними реакціями – визначення рівня ІЛ-6 у сироватці крові може передбачити прогресування захворювання на COVID-19. Рівень ІЛ-6 був помітно вищим у 86,8 % госпіталізованих осіб з COVID-19 з важкими ускладненнями, а у 22,9 % рівень ІЛ-6 збільшився більш ніж у десять разів (Rostamian et al., 2020, Montazersaheb et al., 2022).

В цілому можна відмітити послаблення реакції ІЛ-6 у пост-ковідному періоді у порівнянні з гострим захворюванням і летальним ви-

падком (Furmanova et al., 2022; Montazersaheb et al., 2022; Rostamian et al., 2020).

За отриманими даними, вірусні компоненти індукують дисфункцію STAT1 і, як наслідок, компенсаторну гіперактивацію STAT3 (Attiq et al., 2021; Gajjela, Zhou, 2022; Jafarzadeh et al., 2021; Matsuyama et al., 2020). STAT3 активується шляхом фосфорилування залишку тирозину 705 рецептор-асоційованими Янус-кіназами (JAK), утворює гомо- або гетеродимери та переміщується до ядра клітини, де діє як активатор транскрипції.

Як видно з отриманих нами даних найвищий рівень STAT3 у плазмі крові спостерігається у хворих на діабет, які гарантовано не могли хворіти COVID-19 (табл. 2, група 1, 2018-2019 рр.). У хворих у пост-ковідному періоді (2024 р.), які не звертались до лікаря через COVID-19, але напевно могли хворіти легкою формою, кількість STAT3 зменшувалась майже у 2 рази (група 2). Ще нижче рівень STAT3 у осіб, які перехворіли COVID-19, що було підтверджено даними ПЛР (група 5). Необхідно відмітити, що у хворих на діабет, які не отримували інсулін, рівень STAT3 знижувався до мінімальних значень (групи 3 і 6). У хворих на інсулінової терапії, кількість STAT3 суттєво зростала (групи 4 і 7).

Зниження рівня STAT3 у хворих на діабет та COVID-19 можна пояснити тим, що у плазмі визначався саме неактивний STAT3, а не його активована форма – фосфо-STAT3, яка утворюється в клітинах. Крім того, у переважній більшості досліджень визначається не кількість STAT3, а його активація. Так, не було виявле-

Таблиця. 1. Кількість ІЛ-6 у плазмі крові хворих на цукровий діабет, які перехворіли COVID-19 у 2020–2022 рр.

	Групи	пг/мл	$\pm m$	%	$\pm m$
1	Контроль	2,75	0,09	100,00	2,75
2	ЦД	2,88	0,14	104,85	5,26
3	ЦД + COVID-19	3,30	0,11	120,05	3,97 ^{1,2}
4	COVID-19 легкий	3,13	0,10	113,81	3,63 ^{1,2}
5	COVID-19 важкий	3,37	0,04	122,65	1,50 ⁴
6	Без вакцинації	3,87	0,46	140,72	16,92
7	Вакцинація	3,13	0,14	114,01	5,10 ⁶

Примітки: Індексами позначені вірогідні відміни від відповідної групи, $P \leq 0,05$. $n = 88$.

но кореляції між експресією фосфо-STAT3 та клінічним результатом. Немає різниці в експресії генів як IL-6, так і STAT3 у мононуклеарах периферичної крові хворих COVID-19 та здорових донорів. Більше того, в неklasичних (CD14–CD16++) моноцитах кількість фосфо-STAT3 (за відсотком та середньою інтенсивністю флуоресценції) була набагато нижче у хворих COVID-19 ніж у здорових донорів (Mozzini et al., 2023). Також можливо, що STAT3 більш інтенсивно рекрутується клітинами у хворих COVID-19, що спричиняє зниження його рівня у плазмі.

Якщо розглядати підвищення кількості STAT3 у плазмі як позитивне явище для хворих на діабет і COVID-19, стає зрозумілим ефект інсуліну щодо відновлення рівня фактора.

NF-κB – це сімейство індукованих транскрипційних факторів і центральний медіатор індукції прозапальних генів (Pushkarev et al., 2015; Peddapalli et al., 2021). У стані спокою інгібіторні білки ІκВ зв'язуються з димерами NF-κB і затримують комплекси NF-κB в цитоплазмі. Стимул-залежна деградація інгібіторів відбувається шляхом фосфорилування білків ІκВ комплексом ІκВ кінази (ІКК), який складається з двох каталітично активних кіназ, ІКК α та ІКК β , та регуляторної субодиниці ІКК γ . Після фосфорилування білки ІκВ зазнають значної убіквітинації та протеасомної деградації, що

звільняє зв'язані димери NF-κB для ядерної транслокації і трансактивації генів, пов'язаних з запаленням (Attiq et al., 2021).

Посилення активації NF-κB вважається основним механізмом запальної патології легень, спричиненої респіраторними вірусами, включаючи SARS-CoV. Крім того, документально підтверджено, що шипоподібний білок SARS-CoV пов'язаний з посиленням деградації ІκВ, що призводить до активації шляху NF-κB (An et al., 2020; Peddapalli et al., 2021; Shrihari, 2021).

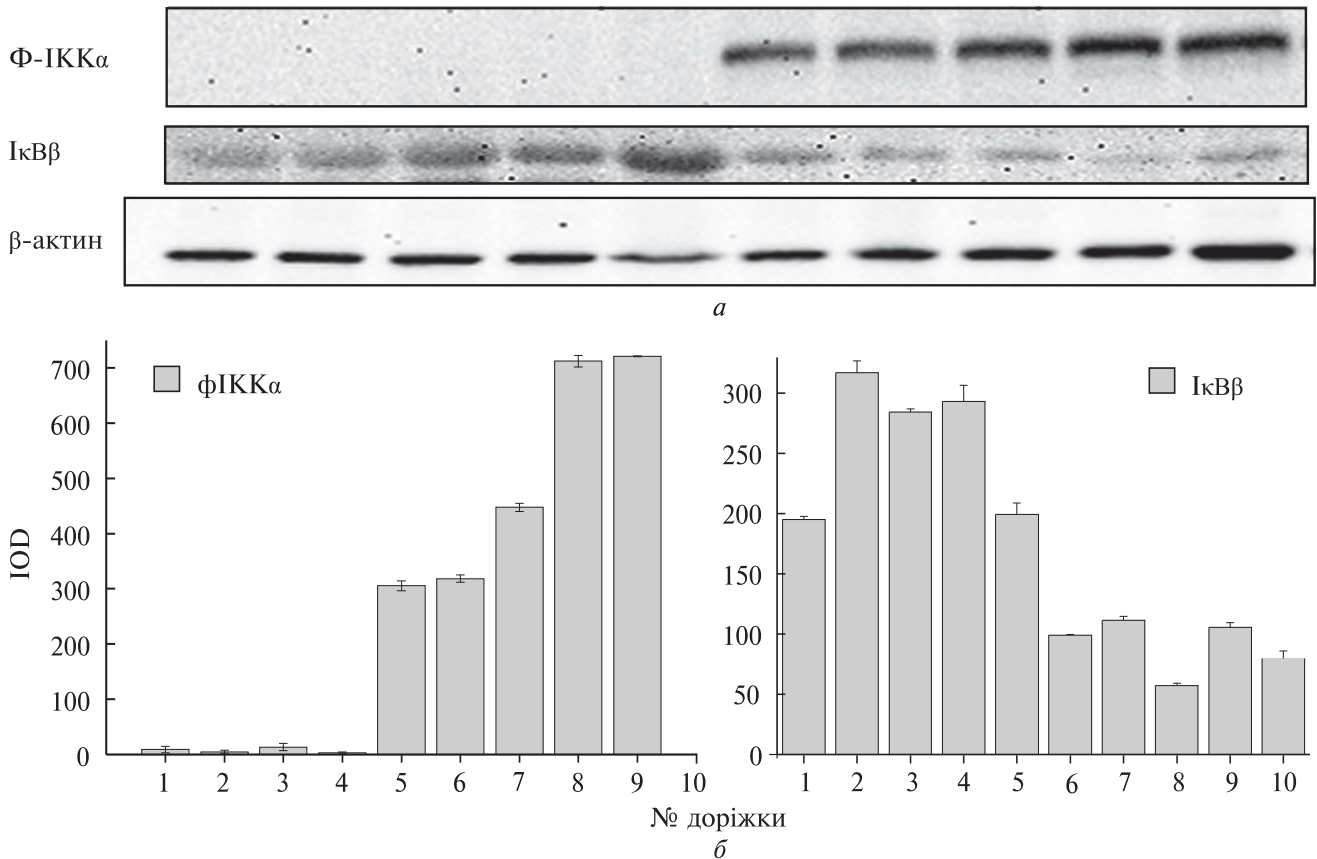
Визначення експресії фосфо-ІКК α та ІκВ β у мононуклеарах крові хворих, які хворіли, або не хворіли COVID-19 показало практично повну відсутність фосфо-ІКК α у осіб, які не хворіли COVID-19 і високий рівень експресії цієї кінази у хворих, які перехворіли COVID-19 (рисункові а та б, доріжки 1–4 і 5–9, відповідно). Зворотна картина спостерігалась щодо інгібітора NF-κB – ІκВ. Досить високий рівень ІκВ у хворих, які не хворіли COVID-19 (доріжки 1–5) і значно (більш ніж у 2 рази) нижчий рівень кількості інгібітора у хворих, які перехворіли COVID-19 (дор. 6–10).

Таким чином, у хворих на діабет, які гарантовано не хворіли COVID-19, не спостерігається активації ІКК, а отже NF-κB і пов'язаних з фактором запальних процесів. У хворих на діабет, які перехворіли COVID-19 у 2020–2024 рр. високий рівень активації ІКК та деградації ІκВ,

Таблиця. 2. Кількість STAT3 у плазмі крові хворих на цукровий діабет, які не хворіли COVID-19 та перехворіли COVID-19 у 2020–2022 рр.

	Групи	нг/мл	$\pm m$	%	$\pm m$	n
1	Контроль	0,405	0,041	100,00	10,13	10
2	COVID-19 –	0,216	0,030 ¹	53,25	7,34	9
3	COVID-19 – Інсулін –	0,062	0,013 ²	15,38	3,26	6
4	COVID-19 – Інсулін +	0,183	0,046 ³	45,27	11,39	6
5	COVID-19 +	0,120	0,022 ²	29,64	5,47	11
6	COVID + Інсулін -	0,042	0,012 ⁵	10,33	2,85	6
7	COVID + Інсулін +	0,132	0,031 ⁶	32,54	7,56	6

Примітки: 1 група – хворі на діабет, які гарантовано не хворіли COVID-19 (біоматеріал з 2018–2019 рр.); 2 група – хворі на діабет, які за документами не хворіли COVID-19 (біоматеріал з 2020–2022 рр.), але могли перенести хворобу у легкій формі; 3 – хворі на діабет, які за документами не хворіли COVID-19 (2020–2022 рр.) і не приймали інсулін; 4 група – хворі на діабет, які не хворіли COVID-19, на інсуліновій терапії; 5 група – хворі на діабет, у яких був підтверджений COVID-19; 6 група – хворі на діабет з підтвердженим COVID-19, які не приймали інсулін; 7 група – хворі на діабет з підтвердженим COVID-19, на інсуліновій терапії. Індексом позначені вірогідні відмінності від відповідної групи, $P \leq 0,05$.



Кількість фосфо-ІКК та ІκВ у мононуклеарах крові хворих на діабет, які гарантовано не хворіли COVID-19 (біоматеріал від 2018–2019 рр.) і у клітинах хворих, які перехворіли COVID-19. *a* – результат Вестерн-блотингу; *б* – кількісна оцінка білкових смуг. IOD – інтегрована оптична густина білкової смуги

що може призводити до активації NF-κB і запальних процесів.

Слід відмітити, що цитокіни беруть участь в імунних реакціях через активацію багатьох сигнальних шляхів, таких як JAK/STAT3; фактор, пов'язаний з рецептором TNF (TRAF)-NF-κB; білок-активатор 1 (AP-1) та кіназа, пов'язана з рецептором інтерлейкіну-1 (IRAK)-NF-κB (Catanzaro et al., 2020). Надлишок запальних цитокінів вивільняється через зниження регуляції ACE2 внаслідок порушення регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (вісь ACE/AngII/ATR1), що призводить до надмірного вироблення AngII, тим самим посилюючи продукцію IL-6 через шлях JAK/STAT, і зрештою призводить до загострення судинних та легневих уражень (An et al., 2020). Зниження регуляції ACE2 призводить до гіперактивації NF-κB вісю STAT/IL-6 (Peddapalli et al., 2021).

Є дані, що аномальна активація NF-κB, яка виникає внаслідок інфекції SARS-CoV-2, може бути пов'язана з патогенним профілем імунних клітин, цитокіновим штормом та поліорганичними дефектами. Таким чином, фармакологічна інактивація сигнального шляху NF-κB може представляти собою потенційну терапевтичну мішень для лікування симптомів COVID-19 (Thabet et al., 2023). Такими підходами можуть бути фармакологічна блокада фосфорилювання ІКК, ключового ефектора сигналіну NF-κB (Kandasamy, 2021), блокада рецепторів IL-6 моноклональними антитілами та пригнічення JAK специфічними інгібіторами (Cron et al., 2023) для послаблення COVID-19.

Висновки. Рівень IL-6 у плазмі крові хворих на цукровий діабет, у пост-ковідному періоді (2024 р.) залишається підвищеним, хоча й значно нижче ніж при гострому захворюван-

ні COVID-19. Кількість STAT3 у плазмі крові хворих на цукровий діабет, що перехворіли COVID-19 у 2020-2022 роках суттєво нижче ніж у осіб, які не хворіли COVID-19. Інсулінова терапія підвищує рівень фактора у першій групі. У мононуклеарах крові хворих на діабет, які не хворіли COVID-19, активна ІκВ кіназа (ІКК) практично відсутня, а рівень інгібітора NF-κB – ІκВ високий. У клітинах крові хворих, які перехворіли COVID-19 спостерігається інтенсивна активація ІКК і суттєве зниження рівня ІκВ, що може свідчити про активацію NF-κB та запальних процесів.

Дотримання етичних стандартів. Протокол дослідження № 26-KE від 10.04.2019 р. був затверджений Комітетом з етики ДУ «Інститут ендокринології і метаболізму ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Усі хворі підписали інформовану згоду на використання біоматеріалів для проведення подальших діагностичних і наукових досліджень. В процесі виконання дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р., належної клінічної практики (*Good Clinical Practice, GCP*) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу Міністерства охорони здоров'я України №281 від 01.11.2000 р. **Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Робота виконана за підтримки Національного фонду досліджень України, грант 2021.01_0213.

LEVELS OF INTERLEUKIN-6, STAT3, AND NF-KB ACTIVATION IN THE POST-COVID PERIOD

V.M. Pushkarev, L.K. Sokolova, O.I. Kovzun, A.M. Sokolova, V.V. Pushkarev, M.D. Tronko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine
E-mail: pushkarev.vm@gmail.com

IL-6 (interleukin 6), STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) and NF-κB (nuclear factor-κB)

are the main factors causing cytokine storm in severe cases of COVID-19. The aim of the work was to establish the levels and activity of NF-κB, IL-6 and STAT3 in the post-COVID period (2024/2025) in diabetic patients who had COVID-19 in 2020–2022 compared to the pre-COVID (2018/2019) period. Plasma and blood mononuclear cells were used in the studies. The amount of IL-6 and STAT3 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay, NF-κB activation by Western blotting. The amount of IL-6 in the blood plasma of diabetic patients who recovered from COVID-19 in 2020–2022 was higher than in healthy individuals and diabetic patients which did not have COVID-19. The highest level of STAT3 in the blood plasma is observed in diabetic patients who are guaranteed not to have COVID-19. In patients who have recovered from COVID-19, the amount of the factor is noticeably reduced. In the blood of diabetic and COVID-19 patients who took insulin, the amount of STAT3 increases. Determination of the expression of phospho-IKK and ІκВ in the blood mononuclear cells of patients showed an almost complete absence of phospho-IKK in patients who did not have COVID-19 and a high level of expression of this kinase in patients who recovered from COVID-19. The opposite pattern was observed for the NF-κB inhibitor – ІκВ. Thus, in patients who have recovered from COVID-19, activation of NF-κB is observed, which may be associated with inflammatory processes.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Attiq, A., Yao, L.J., Afzal, S., and Khan, M.A., The trimvirate of NF-κB, inflammation and cytokine storm in COVID-19, *Int. Immunopharmacol.*, 2021, vol. 101, pt. B, pp. 108255. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108255>
- An, P.J., Zhu, Y.Z., and Yang, L.P., Biochemical indicators of coronavirus disease 2019 exacerbation and the clinical implications, *Pharmacol. Res.*, 2020, vol. 159, pp. 104946. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104946>
- Banchini, F., COVID-19 and NF-κB: The Hepcidin paradox and the Iron Storm – Reply, *Acta Biomed.*, 2020, vol. 91, no. 4, pp. e2020137. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10904>
- Bradford, M.M., A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding, *Anal. Biochem.*, 1976, vol. 72, no. 1, pp. 248–254. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3)
- Catanzaro, M., Fagiani, F., Racchi, M., Corsini, E., Govoni, S., and Lanni, C., Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2, *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 84. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1>

- Cron, R.Q., Goyal, G., and Chatham, W.W., Cytokine storm syndrome, *Annu. Rev. Med.*, 2023, vol. 74, pp. 321–337. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-112837>
- Eguchi, S., Kawai, T., Scalia, R., and Rizzo, V., Understanding angiotensin II type 1 receptor signaling in vascular pathophysiology, *Hypertension*, 2018, vol. 71, no. 5, pp. 804–810. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10898>
- Fara, A., Mitrev, Z., Rosalia, R.A., and Assas, B.M., Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines, *Open Biol.*, 2020, vol. 10, no. 9, pp. 200160. <https://doi.org/10.1098/rsob.200160>
- Furmanova, O.V., Vyshnevskaya, O.A., Sokolova, L.K., Popova, V.V., Pushkarev, V.V., Cherviakova, S.A., and Pushkarev, V.M., Extremely low apolipoprotein A1 in a patient with severe COVID-19, hyperglycemia, and obesity with fatal results: a clinical case report, *Endokrynologia*, 2022, vol. 27, no. 3, pp. 271–276. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2022.27-3.271>
- Gajjela, B.K., and Zhou, M.M., Calming the cytokine storm of COVID-19 through inhibition of JAK2/STAT3 signaling, *Drug Discov. Today*, 2022, vol. 27, no. 2, pp. 390–400. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.10.016>
- Hariharan, A., Hakeem, A.R., Radhakrishnan, S., Reddy, M.S., and Rela, M., The role and therapeutic potential of NF-κB pathway in severe COVID-19 patients, *Inflammopharmacology*, 2021, vol. 29, no. 1, pp. 91–100. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00773-9>
- Hirano, T., and Murakami, M., COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome, *Immunity*, 2020, vol. 52, no. 5, pp. 731–733. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>
- Hu, B., Huang, S., and Yin, L., The cytokine storm and COVID-19, *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 1, pp. 250–256. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
- Jafarzadeh, A., Nemati, M., and Jafarzadeh, S., Contribution of STAT3 to the pathogenesis of COVID-19, *Microb. Pathog.*, 2021, vol. 154, pp. 104836. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104836>
- Jones, B.E., Maerz, M.D., and Buckner, J.H., IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity, *Curr. Opin. Immunol.*, 2018, vol. 55, pp. 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.09.002>
- Kandasamy, M., NF-κB signalling as a pharmacological target in COVID-19: potential roles for IKKβ inhibitors, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2021, vol. 394, no. 3, pp. 561–567. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-02035-5>
- Matsuyama, T., Kubli, S.P., Yoshinaga, S.K., Pfeffer, K., and Mak, T.W., An aberrant STAT pathway is central to COVID-19, *Cell Death Differ.*, 2020, vol. 27, no. 12, pp. 3209–3225. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00633-7>
- Montazersaheb, S., Hosseiniyan Khatibi, S.M., Hejazi, M.S., Tarhriz, V., Farjami, A., Ghasemian Sorbeni, F., Farahzadi, R., and Ghasemnejad, T., COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions, *Virol. J.*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 92. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>
- Moore, J.B., and June, C.H., Cytokine release syndrome in severe COVID-19, *Science*, 2020, vol. 368, no. 6490, pp. 473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
- Mozzini, C., Lucchini, G., and Pagani, M., STAT3 eye-opener in COVID-19, *Ital. J. Med.*, 2023, vol. 17, no. 3. <https://doi.org/10.4081/itjm.2023.1650>
- Murakami, M., Kamimura, D., and Hirano, T., Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines, *Immunity*, 2019, vol. 50, no. 4, pp. 812–831. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.027>
- Peddapalli, A., Gehani, M., Kalle, A.M., Peddapalli, S.R., Peter, A.E., and Sharad, S., Demystifying excess immune response in COVID-19 to reposition an orphan drug for down-regulation of NF-κB: a systematic review, *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 378. <https://doi.org/10.3390/v13030378>
- Pushkarev, V.M., Kovzun, O.I., Pushkarev, V.V., Guda, B.B., and Tronko, N.D., Chronic inflammation and cancer: role of nuclear factor NF-κB, *J. Natl. Acad. Med. Sci. Ukr.*, 2015, vol. 21, no. 3–4, pp. 287–298.
- Rostamian, A., et al., Interleukin-6 as a potential predictor of COVID-19 disease severity in hospitalized patients and its association with clinical laboratory routine tests, *Immunoregulation*, 2020, vol. 3, no. 1, pp. 29–36. <https://doi.org/10.22034/immunoregulation.2020.108794>
- Shrihari, T.G., NF-κB: a key transcription factor in disease progression of patients with COVID-19, *Ann. Ibadan Postgrad. Med.*, 2021, vol. 19, suppl. 1, pp. S83–S84.
- Thabet, R.H., Massadeh, N.A., Badarna, O.B., and Al-Momani, O.M., Highlights on molecular targets in the management of COVID-19: possible role of pharmacogenomics, *J. Int. Med. Res.*, 2023, vol. 51, no. 1, 3000605231153764. <https://doi.org/10.1177/03000605231153764>
- Vatseba, T.S., Sokolova, L.K., Pushkarev, V.M., Kovzun, O.I., Guda, B.B., Pushkarev, V.V., et al., Activation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 signaling cascade in the mononuclear cells of peripheral blood: association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of cancer patients and diabetes, *Cytol. Genet.*, 2019, vol. 53, no. 6, pp. 489–493. <https://doi.org/10.3103/S0095452719060097>

Надійшла в редакцію 05.08.2025
Після доопрацювання 03.09.2025
Прийнята до друку 18.01.2026