

TİBB

MEDICINE

DOI: <http://www.doi.org/10.36719/2707-1146/16/5-13>

Mahirə Firudin qızı Əmirova
Azərbaycan Tibb Universiteti
biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
gerayelmira@gmail.com

Firəngiz Eyvaz qızı Quliyeva
Azərbaycan Tibb Universiteti
biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, baş müəllim
fquliyeva1@amu.edu.az

Gülnarə İbrahim qızı Əzizova
Azərbaycan Tibb Universiteti
biologiya elmləri doktoru, professor
ORCID: 0000-0001-5598-6995

SARS-COV-2 İNFEKSIYASININ MÜASİR YAYILMA VƏ KORREKSIYA MEXANİZMLƏRİ

Xülasə

Koronavirus infeksiyası son onilliklərdə yayılmış pandemiyaların yüksək ölüm göstəricisi ilə fərqlənən və ən geniş yayılmış formalarından biridir. Koronavirusun hazırkı forması əsasən ağır kəskin respirator sindrom (SARS-CoV) ilə nəticələnir, beləliklə SARS-CoV-nin profilaktikası və müalicəsi tibbin ən aktual problemlərindən birinə çevrilmişdir. Ancaq orqanların zədələnməsi və xəstəliyin yayılması ilə nəticələnən virusun toxumalara daxil olmasının incə mexanizmlərini bilmədən bu mümkün deyil. SARS-CoV-2 virusun hədəf hüceyrələrə spayk zülalınının aktiv angiotenzin II əmələ gətirən angiotenzin-çevirici ferment-2 (ACE2) vasitəsilə birləşməsi aşkar edilmişdir; SARS virusu həmçinin CD147 hüceyrə reseptoruna da bağlana bilər. Bu reseptorlar əsasən tənəffüs və mədə-bağırsaq traktının epitel hüceyrələrinin səthində yerləşir və infeksiyanın giriş qapılarıdır. Virus hüceyrəyə birləşdikdən sonra spayk zülalı 2-ci tip transmembran serin proteaza vasitəsilə proteolizə uğradıqdan sonra S1 və S2 subvahidlərə parçalanır; bundan sonra virus endositozu aktivləşdirir. SARS-CoV-2 I və II tip alveositləri, həmçinin endotel hüceyrələrini zədələyə bilər. Bu proses, bu yazıda ətraflı təsvir olunmuş iltihab əleyhinə sitokinlərin ekspresiyası və sekresiyası ilə nəticələnir. SARS virulentliyinin inkişaf mexanizmlərinin qarşısının alınması üçün nəzərdə tutulmuş preparatlar bu günkü rəsmi protokolların əsasını təşkil edir.

Açar sözlər: antioksidant terapiya, SARS-CoV, sitokin tufanı, oksigenin aktiv formaları

Mahira Firudin Amirova
Firangiz Eyvaz Guliyeva
Gulnara Ibrahim Azizova

Modern mechanisms of SARS-COV-2 Spread and its correction

Abstract

Coronavirus infection has been and remains the most common form of pandemic with high mortality in recent decades, and the current form of coronavirus mainly results in severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV). Prophylaxis&treatment of SARS-CoV is the most urgent problem of medicine. However, this is impossible without knowledge of the subtle mechanisms of the virus entry into the body, stimulating organ damage and the spread of the disease. It was revealed, that the spike

protein of the SARS-CoV-2 virus binds to target cells through the angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), which forms active angiotensin II; the SARS virus can also bind to the CD147 cell receptor. They are mainly located on the surface of respiratory and gastrointestinal epithelial cells and play role of the entry routes of infection. After the attachment of the virus to the cell, the spike protein is cleaved into subunits S1 and S2 as a result of proteolysis through a transmembrane serine protease type 2. The virus then activates endocytosis. SARS-CoV-2 is capable of damaging alveocytes type I and II, as well as endothelial cells. This process leads to the expression and secretion of anti-inflammatory cytokines, detailed in this paper. Preparations preventing the development of these mechanisms of SARS virulence form the basis of today's official protocols.

Key words: *antioxidant therapy, SARS-CoV, cytokine storm, reactive oxygen forms*

Giriş

Tarix insan sağlamlığına və ölkələrin iqtisadiyyatına zərbə vuran bir çox epidemiyanın şahidi olmuşdur. Koronavirus infeksiyalarının son epidemiyaları 2002 və 2012-ci illərə təsadüf edir, lakin onlar nisbətən aşağı yoluxuculuq və yayılma dərəcəsi ilə xarakterizə olunurdu. Koronavirusların aşağıdakı növləri məlumdur: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 və HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-Cov, SARS-CoV-2. Hal-hazırkı SARS-CoV-2 növü ən yüksək virulentlik və yayılma dərəcəsi ilə xarakterizə olunan növdür. Ölüm hallarının yüksək olması, eləcə də ciddi iqtisadi və sosial çatışmazlıqlar yaratması, bu xəstəliyin yaranma mexanizmlərinin və terapeutik yolların öyrənilməsinə təbii ən aktual probleminə çevirmişdir. Lakin hələ indiyə qədər bu infeksiyanın tam patogenezi aşkarlanmamışdır, lakin toplanmış məlumatlar virusun poliorqan patologiyanı törədən və yalnız ağciyəri deyil, damar divarını, hemostazı zədələyən amil olduğunu düşünməyə əsas verir. Bu virus həmçinin oksigenin aktiv formalarının (OAF) artması və onlardan müdafiə sisteminin pozulması ilə səciyyələnən komorbid patologiyaya güclü təkan verən amildir. Virusun induksiya etdiyi OAF və redoks-disbalans SARS-CoV infeksiyası zamanı yaranan iltihabi reaksiyanın güclənməsinə təkan verir, bununla əlaqədar olaraq OAF-nın əmələ gəlmə ocağı olan mitoxondrilər yaxından araşdırılır. Lakin SARS-CoV-2 ilə bağlı məlumatlar olduqca azdır, virus aktivliyinin oksidativ streslə qarşılıqlı əlaqələri, bu münasibətlərin hüceyrə və toxumalara təsiri, habelə antioksidant müdafiə sistemin çatışmazlıqlarının infeksiyanın genezində rolu hələ tam öyrənilməmişdir. Koronavirus patogenliyinin 20 ilə yaxın dövrdə yaxından öyrənilməsinə baxmayaraq onların effektiv profilaktika və terapeutik üsulları hələ hazırlanmamışdır. Bunun bir sıra səbəbi var, onlardan bəzilərinə virusun intensiv mutasiya qabiliyyəti, ştamlarının yüksək virulentliyi, patogenetik gedişatın xüsusiyyətləri, sürətlə yayılması aiddir

Metabolizm zamanı əmələ gələn oksigenin aktiv formaları hüceyrədə messenger rolunu oynamaqla böyük əhəmiyyətə malikdirlər. Məlumdur ki AOF asılı kinazlar, iltihab genlərin transkripsiya və ekspressiyasını artırmaqla hüceyrədə iltihab siqnallarını stimullaşdırırlar. Antimikrob təsir göstərən hüceyrələrin, o cümlədən neytrofil və makrofaqların aktivləşdirilməsi, iltihab törədicilərin sitokinlərin əmələ gəlməsi əsasən OAF-dan asılıdır. OAF-un orqanizmdəki optimal səviyyəsi fermentativ və qeyri-fermentativ antioksidant sistem (AOS) tərəfindən təmin olunur. Antioksidant müdafiənin zəifləməsi hallarında oksidləşdirici stress adlandırılan vəziyyət yaranır. Çoxsaylı araşdırmalar nəticəsində sübut edilmişdir ki ROF-un artması bütün yoluxucu tənəffüs virus infeksiyalarını, həmçinin HIV və hepatit xəstəliklərini müşayiət edir (Costela-Ruiz VJ. et.al., 2020). Orqanizm üçün fəsadlar törədən bir sıra patoloji proseslərin işə düşməsi OAF-ın artması ilə yanaşı baş verir, koronavirus infeksiyanın inkişafı da bu qaydadan kənara çıxmır. Koronaviruslar (latınca *Coronaviridae*) insan populyasiyasında və heyvanlar arasında geniş yayılmış təxminən 40 zoonoz RNT-tərkibli viruslar sinfidir. Koronavirusların 5 əsas tipi var ki, onlardan ikisi (α - və β -viruslar) insanları yoluxdurur.

İlk dəfə insanı yoluxdurən koronavirus (HCoV-B814) 1965 -ci ildə kəskin respirator virus infeksiyasına yoluxmuş xəstədə aşkarlanmışdır (8). XXI əsrin əvvəllərində koronaviruslar veterinar patogen olub insan üçün təhlükə təşkil etməyən patogenlər kimi tanınırdılar. Təsbit edilmişdir ki, koronavirus infeksiyaları orta dərəcəli xəstəliklərdir, yuxarı tənəffüs yollarının yüngül simptomları ilə xarakterizə olunur, lakin son onilliklərdə meydana çıxan β -koronavirus epidemiyaları əvvəlki fikirləri alt-üst etmişdir. 2002-2003-cü illərdə yayılmış Çinin ağır kəskin tənəffüs sindromunu törədən

koronavirus SARS-CoV və 2012 -ci ilin Orta Şərq koronavirusu (MERS-CoV) 10 mindən çox insanın ölümə səbəb oldu; SARS-CoV-də ölüm halları 10% və MERS-CoV-də 37% təşkil etmişdir. 2019-cu illərin sonunda ÜST-nin SARS-CoV-2 kimi qələmə verilən və yeni ağır kəskin respirator sindromu (COVID-19-u) törədən koronavirus növü aşkarlandı. Son genetik araşdırmalar sübut etdi ki virus ilkin olaraq yarasalarda meydana çıxıb, lakin yarasaların özünə həmin virusu ötürən canlılığın olub olmaması hələ araşdırılmaqdadır. İnsanlarda Epidemiyə törədən SARS-CoV-2 yarasaların iki koronavirus növünün, bat-SL-CoVZC45 və bat-SL-CoVZXC21 ilə sıx bağlılığı var, bu özünü β -CoV/bat/Yunnan/RaTG 13/2013 ardıcılıqda biruzə verir. SARS-CoV-2-nin genomu MERS-CoV genomunu 50%, SARSCoV-1 genomunu 79%, BtRsCoV genomunu 88% təkrarlayır. SARS-CoV-2-nin 86 tam və natamam genomunun analizi nəticəsində onun kodlaşdıran və kodlaşdırmayan sahələrində çoxsaylı mutasiyalar aşkar edilmişdir ki, bu da bir tərəfdən yeni koronavirus növünün geniş genetik materiala sahib olmasından, digər tərəfdən onun sürətlə evolyusiyaya etmə imkanlarından xəbər verir. Virus 80-229 nm ölçüdə lipid örtüklü dairəvi pleyomorf patogendir; onun səthində üç patogen struktur zülal yerləşir. Virusun xarici tərəfində hədəf hüceyrənin səthi ilə birləşmək üçün nəzərdə tutulan tac şəkilli qlikoprotein çıxıntılar (spayk S-zülal) yerləşir. Aşkar edilmişdir ki, spayk zülal konformasiya dəyişikliklərə uğrayaraq anadangəlmə immunitətdən gizlənmə imkanını əldə edir. SARS-CoV-2 virusun spayk zülalı hədəf hüceyrələrlə aktiv angiotenzini əmələ gətirən angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) vasitəsilə birləşir. ACE2 əsasən mədə-bağırsaq traktı, böyrək, qan damarları, ürək və ağciyər hüceyrələrdə ekspressiya olunur. SARS virusu həmçinin əlavə olaraq BASIGIN kimi tanınan CD147 hüceyrə reseptoru ilə də birləşə bilər. Virusun hüceyrəyə yapışması nəticəsində spayk zülalı proteoliz yoluyla hüceyrənin 2ci tip transmembran serin proteazası (transmembrane serine 2 protease, TMPRSS2) vasitəsilə S1 və S2 subvahidlərə dağıdılır. Bundan sonra S1 subvahid ACE2 ilə birləşir, daha sonra S1-RBD PD-ACE2 kompleksi dissosiasiyaya uğrayır, S2-dən hidrofob S2-FP peptid (fusion peptide) ayrılır və endositozu işə salmaqla virusun hədəf hüceyrəyə girməsini əmin edir. Daha sonra isə virusun daimi işləmə mexanizmi işə düşür: hədəf hüceyrənin orqanelləri hesabına virus RNT-si translyasiya olunur, nəticədə virusun inkişafı üçün zəruri struktur zülallar əmələ gəlir, onlar da yeni SARS-CoV-virionlar nəslini əmələ gətirirlər, və yeni hədəf hüceyrələri zədələməkdə davam edirlər. SARS-CoV-2-yə qarşı həssas ACE2 və CD147 reseptorları və TMPRSS2, infeksiyanın giriş yolları olan tənəffüsün yuxarı şöbələri və mədə-bağırsaq epiteliositlərinin səthində yerləşirlər. Virusun hədəf-hüceyrə ilə qarşılıqlı təsirinin məhsulları poliprotein kompleksin, inflammasomun, əmələ gəlməsində iştirak edən xüsusi NOD-reseptorlar [Wen H., 2013] vasitəsilə tanınır [Ni W. Et al., 2020]. RNT-viruslar xəstəliyin erkən mərhələsində NLRP3-inflammasomun yığılmasını və aktivləşməsini induksiya edirlər, həmin inflammasom virus əleyhinə immunitetin formalaşmasında aparıcı rol oynayır. Virusun mübadilə məhsulları OAF əmələ gətirirlər, onlar isə mitoxondriləri zədələyərək DNT-nin onlardan xaric olmasına təkan verirlər. İstilik şoku zülalı A1L (Heat Shock Protein A1L, HSPA1L) sahib hüceyrədə viral replikasiyanı artırır, SARS-CoV infeksiyada isə DNT-də metilləşmə dərəcəsi azalır, çünki COVID ağciyər toxumasının epitel hüceyrələrində DNT metil-transferazaların aktivliyini azaldır. Bu da SARS-CoV-2 zamanı A1L İstilik şoku zülalının hiperekspressiyasına, və nəticə olaraq virusun yayılmasına gətirib çıxarır [Sualeh J.M. et al., 2021] Virulentliyi zəif olan ştammlardan fərqli olaraq SARS-CoV-2 tənəffüs traktının aşağı şöbələrinə keçərək I və II növ alveositləri, habelə endoteliositləri zədələmə imkanına malikdir. Bu proses iltihab əleyhinə sitokinlərin ekspressiyası və sekresiyası ilə nəticələnir. Sitokinlərin sekresiyası mərhələsində alveositlərin epiteliumu piroptoza məruz qalır, və bunun nəticəsində əmələ gələn məhsullar qranulositlər və toxuma makrofaqları tərəfindən udulurlar [Carcatera M. et Caruso C., 2021]. Bu vəziyyətdə neytrofillər və sitotoksik T hüceyrələri əmələ gəlmiş sito- və xemokinlərlə yanaşı ağciyər toxumasını virusdan müdafiə prosesinə qoşulur. Virusla mübarizə zamanı zədə ocağında ödem inkişaf edir, kəskin tənəffüs distress- sindromunu törədən və fibrozla nəticələnən ağır ağciyər sətəlcəmi əmələ gəlir. Yaş faktoru patoloji prosesin ağırlaşmasını təmin edir, yəni yaşlılarda sadalanan dəyişiklərin özünü daha qabarıq şəkildə biruzə vermə ehtimalı yüksəkdir [López-Otín C. et al., 2013].

SARS-CoV-2 virusuna qarşı orqanizmin immun cavabı kifayət qədər effektiv olmadıqda virus qan dövranına daxil olur və səthində ona qarşı reseptorlar olan digər orqan və hüceyrələri zədələyə bilər:

bağırsağ, böyrəklər, qıda borusu, ürək, qan damarları, beyin, sidik kisəsi və s. Belə bir fikir də irəli sürülür ki, bu xəstəlik ümumi virus vaskulitinin bir növüdür, ağciyərin isə bu xəstəlikdə zədələnməsi angiogen ödemənin fərqli növüdür. SARS-CoV-2-nin fərqli cəhəti ondan ibarətdir ki, bu patogenezdə immun sistemin geniş şəkildə iştirakı qeydə alınır, bu isə ilkin mərhələdə CoV-nin eliminasiyasına gətirib çıxarsa da, gecikmiş mərhələdə bir sıra orqanların funksiyasının ağır, hətta fatal pozğunluğu ilə nəticələnən ağır iltihabın inkişafına təkan verir. Belə ki, COVID-19-un endogen immunomodulyatorların sintezini stimula etməsi ilə əlaqədar ağır formaları sitokin “tufanın” (cytokine storm syndrome) yaranması baş verir ki, bu da iltihabi prosesin nəzarətdən çıxmasına və orqan və sistemlərin nəzərə çarpacaq çatışmazlığı ilə nəticələnir [Jafarzadeh A. et al., 2020]. Xəstəliyin erkən mərhələsində virusun nsp1 və rp6 zülalları interferonun əmələ gəlməsi inhibə edilir. İltihab ocağına daxil olan makrofaqlar tək nüvəli hüceyrələr (mononuklearlar) üçün xemoattractantları hasil etməyə davam edir və beləliklə onların qatılığı sürətlə artır, bu isə iltihab prosesinin növbəti, sitokin “tufanı” mərhələsinə keçməsinə təkan verir. Bu mərhələdə iltihabtörədici sitokin və xemoattractantların səviyyəsi xoşagəlməz şəkildə artmağa davam edir, beləliklə interleykinlər, monositlərin xemoattractanti zülali MCP-1, makrofaqların iltihab zülali MIP-1a, TGF, CCL2, CXCL10, CXCL9, şiş nekrozu amili (TNF-a) kəskin şəkildə artır [Perreau, M. et. Al., 2021]. SARS-CoV-2 infeksiyanın ağır gedişi hallarında qanda kəskin faza göstəricilərində əhəmiyyətli dəyişikliklər yaranır, və bu mərhələdə C-reaktiv zülal, ferritin, ceruloplasmin, qanın laxtalanma amilləri, qan zərdabı fermentləri kimi markerlər çoxsaylı orqanların çatışmazlığından xəbər verir [Huang I. et al., 2019]. Periferik qanda təqribən 82% hallarda limfopeniya ilə müşayiət edilən leykopeniya, trombositopeniya və eozinofillərin qandan itməsi müşahidə edilir. Bu səbəbdən SARS infeksiyası immunopatoloji elementlərin nəzərə çarpacaq dərəcədə meydana çıxması ilə xarakterizə olunur. Koronaviruslar insanın tənəffüs sisteminin həm yuxarı, həm aşağı şöbələrini zədələyə bilirlər. Kliniki əlamətlərin əksəriyyəti müxtəlif virus növlərində fərqlənmir, ağır hallarda xəstəlik bronxit, pnevmoniya və kəskin ağır respirator distress-sindromla nəticələnir. Virus respirator infeksiyaları iltihabi prosesə təkan verərək sitokin və oksigenin və/ya azotun aktiv formalarının artıqlığı fonunda patofizioloji proseslərin inkişafına şərait yaradırlar. OAF-ın əsas generatoru mitoxondriyalardır, COVID virusun SARS-CoV -3b zülali və geyri-struktur zülal 10 (nsp10) isə mitoxondrilərdə proseslərin gedişini dəyişə bilirlər [Varshney B. et al., 2012]

SARS-CoV 3b mitoxondrilərə daxil ola bilir, nsp10 isə NADH 4L subvahidi və sitoxromoksidaza II ilə spesifik qarşılıqlı təsirdə ola bilir. Həmçinin məlum olmuşdur ki bu təsirdən sonra periferik qanın mononuklear hüceyrələrində mitoxondrial DNT-ni kodlaşdıran genlər, habelə peroxiredoxin 1 kimi oksidativ stresə həssas olan genlər, ferritinin ağır zəncirli polipeptidi geni aktivləşir. Oksidativ stres iltihab əleyhinə fosfolipaza A2-nin 2D növünün ekspressiyasını artırır, bu isə virus əleyhinə immuniteti aşağı salır. Maraqlı cəhət ondan ibarətdir ki, insanlarda fosfolipaza A2-nin 2D yaşlaşdıqca təbii yolla aktivləşir [Yamamoto K. et. al., 2015].

İnsanda oksidativ stres, DNT zədələnmələrin toplanması, kanserogenlər və viruslar kimi xarici mühitin zədələyici təsirindən mitogenlər vasitəsilə aktivləşən proteinkinaza da mövcuddur. Fosforlaşaraq aktivləşmiş mitogen proteinkinazalar SARS-CoV ilə yoluxmuş bütün hüceyrələrdə aşkarlanmışdır. Bir sıra tədqiqatlar oksidativ streslə anadangəlmə immunitetin zədələnməsi arasında birbaşa əlaqənin mövcudluğunu, və bu mexanizmin ağciyər toxumasının zədələnməsinin əsas yollarından biri olmasını təsdiqləyirlər. Belə ki, OAF əmələ gəlməsini stimullaşdıran ncf1 genin delesiya olan və anadangəlmə immuniteti aktivləşdirən Toll-bənzər reseptor-4-ü (TLR4) olmayanlarda respirator viruslara qarşı, o cümlədən SARS COVID virusuna qarşı təbii müqavimət var. Bunu onunla izah edirlər ki, organizmində bu kimi dəyişikliklər olan canlılarda makrofaqlar tərəfindən sitokinlərin əmələ gəlməsinə təkan verən və zədələyici mexanizmləri işə salan oksidləşmiş 1-palmitoil-2-araxidoinil-fosfatidil xolin yaranmır. Həmçinin məlumdur ki SARS-CoV-nin 3CLpro proteazası insanın promonositlərində apoptozu OAF əmələ gəlməsini artırmaqla induksiya edir. Oksidativ stresin meydana çıxması, transkripsiyanın NF-KB amilinin aktivləşməsi isə ağciyərin ağır dərəcəli zədələnməsinə gətirib çıxara bilər. Oksidativ stres in vivo şəraitində 3CLpro NF-icB-amili aktivləşdirir, lakin zülal-1-asılı transkripsiyayı inhibə edir, beləliklə 3CLpro ilə stimullaşdırılmış NF-KB siqnalını OAF-la induksiya yolu ilə ötürülməsi SARSCoV infeksiyanın patofiziologiyasında aparıcı rolu oynamış

ola bilər (Morgan MJ. et al, 2011). Çünki latent və ya xroniki infeksiyalar zamanı müxtəlif viruslar tərəfindən fosfatidilinositol-3-kinaza proteinkinaza yolun aktivləşməsi yoluxmuş hüceyrələrə apoptozdan yayınmaq imkanını verir, bu da öz növbəsində virusun orqanizmdə yayılmasına xidmət edir.

Yaşın artması ilə SARS-CoV infeksiyanın ağırlıq dərəcəsi də artır. Bunu immun müdafiə sistemində yaşla əlaqədar yaranan dəyişikliklərlə, oksidləşmiş məhsulların toplanması, antioksidant müdafiənin isə əksinə, zəifləməsi və bununla əlaqədar oksidləşmə-reduksiya balansının pozulması ilə əlaqədar kütləvi OAF toplanması ilə izah edirlər. Gecikmiş mərhələlərdə redoks-həssas amil transkripsiya amili NF- κ B aktivləşir, bu isə iltihab törədən sitokinlərin (IL-6, TNF- α) induksiyası, adheziv molekulların artması ilə müşayiət olunur. SARS-CoV-nin işə saldığı oksidativ stres və Toll-reseptorlarla NF- κ B yoluyla ötürülməsi hədəf-hüceyrələrin reaktivliyini əlavə olaraq artırır, bu isə ağciyərin ağır dərəcəli zədələnmələri ilə nəticələnir. Yaşla əlaqədar yaranan dəyişikliklər SARS-CoV infeksiyalara yoluxma hallarında daha qabarıq görünür, xüsusilə də pandemiya şəraitində, belə ki SARS-CoV-2-dən ölənlərin sayı 60 yaşa qədər populyasiyada 0,2%-dən az olduğu halda 80 yaşından yuxarı 10%-ə yaxınlaşır. Hipertoniya, şəkərli diabet, piylənmə və s. kimi xəstəliklər isə ölüm riskini bu yaş qrupunda 5%-ə çatdırır. Hal-hazırda koronavirus infeksiyası birmənalı olaraq sərbəst radikallı reaksiyalarla şərtləndirilmiş patologiyalar qrupuna aid edilir. Belə ki SARS-CoV orqanizmə daxil olduqdan sonra ağciyər toxumasına makrofaq, monosit və neytrofillərin infiltrasiyası başlayır, və virusun orqanizmdə olması olə əlaqədar aktiv şəkildə OAF əmələ gətirməyə başlayırlar. Əslinə qalsa bu mexanizm, yəni oksigenin müdafiə hüceyrələrində aktiv formalara çevrilməsi özünümüdafiə məqsədini güdür, çünki OAF virusa öldürücü təsir göstərirlər. Mitoxondrilərin FAD-asılı NADPH-oksidadzası sürətlə elektronları oksigenə ötürərək OAF sayını artırır. Bu kimi vəziyyət oksigenin on dəfələrlə artmasına gətirib çıxardığına görə "oksidativ paartlayış" adını qazanmışdır. Təbiidir ki OAF zədə zonasında ilk növbədə zədələnmiş, zəif, funksional cəhətdən gərəksiz hüceyrələrin aradan çıxarılmasına xidmət edir. Lakin zədə zonanın təmizlənmə prosesində ona sıx bitişik olan bəzi nisbətən sağlam hüceyrələrin də fəaliyyətinə xələl gəlir. Prosesi nəzarət altına almaq üçün orqanizmdə iltihab əleyhinə sitokinlər əmələ gəlməyə başlayır ki, bunlar qanda artdıqca sirkulyasiya edən neytrofillər zədə ocağına adheziya olunub ağciyət endotelini zədələyə bilirlər. OAF-la b'rab'r neytrofillərin ağciyər zülallarını parçalayan proteazalar o qədər kəskin artır ki, onlar ağciyər toxumasını zədələyən SARS-CoV infeksiyasında əsas hüceyrə elementləri kimi qəbul edirlər. Neytrofillərin aqressiv reaksiyası, qeyd etdiyimiz kimi, ilk növbədə virusla yoluxmuş hüceyrələ qarşı yönəlib, ona görə virusun daxil olduğu hüceyrələrin sayı azaldıqca neytrofillərin də sitotoksik təsiri zəifləyir. Amma proses nəzarətdən çıxdıqda və virusun orqanizmin geniş yayıldığı hallarında kəskin respirator distress-sindrom yaranır. Zədələnmiş hüceyrələr neytrofillər tərəfindən dağıldıqca xəstənin qan və böyrək ifrazatında DNT-nin deqradasiya məhsulları, habelə lipidlərin peroksid oksidləşməsindən əmələ gələn malon dialdehid, keto-və hidrosixolesterin artmağa başlayır. Ağciyərin zədələnmə dərəcəsinə müvafiq olaraq qan və sidikdə zülalın parçalanma məhsulları (karbonilləri) artır. Orqanizmin virusdan təmizlənmə prosesinə azotun oksidi də qoşulur, bu da nitroquanozinin artması ilə müşahidə edilir. Antioksidant sistemin çatışmazlığı SARS-CoV infeksiyasının fatal nəticələnməsinə zəmin yaradır. Belə ki SARS-CoV infeksiyasında ferritinin ağır zəncirinin (FTH1) ekspressiyasının artması [[VasanthiDharmalingam P. et al., 2021]] antioksidant sistemin güclənməsinə ehtiyac olduğunu göstərir, çünki ferritin dəmiri depolaşdıraraq onun Fenton reaksiyalarına girərək OAF əmələ gəlməsinin qarşısını alır, və bu yolla orqanizmin çox mühüm antioksidant sistemini təşkil edir. SARS-CoV infeksiyasında OAF əmələ gəlmə sürətini məhdudlaşdıran digər antioksidant dəmir-birləşdirici zülalın da artması müşahidə edilir. Təbii ki SARS-CoV-2 infeksiyanın progressiv mərhələsində, virusun orqanizmdə sürətlə yayılması şəraitində antioksidant deyil, prooksidantlara tələbat artır. Çünki OAF virusla yanaşı zədələnmiş hüceyrələri aradan götürür və infeksiyanın yayılmasının qabağını kökündən kəsir. Məhz bu səbəbdən bu mərhələdə orqanizmdə antioksidant rolunu oynayan və dəmirin mübadiləsini tənzimləyən zülalların - haptoglobulin, ferrinin, transferrin və ceruloplazminin qatılığı qanda aşağı düşür. Təbiidir ki sağlam mərhələsində OAF əmələ gəlməsinin zəncirvari reaksiyaların qabağını alan və anadangəlmə immunitetin təmin edilməsində aktiv

iştirak edən yuxarıda sadalanan zülalların çatışmazlığı orqanizm üçün xoşagəlməz ağırlaşmalarla nəticələnə bilər.

SARS-CoV-2-nin inkişafı mexanizmi haqqında ədəbiyyatda toplanan homeostazın pozulması məlumatları nəzərə alaraq müalicədə aşağıdakı mühüm məsələlərə diqqət yetirmək məqsədə uyğundur: virus replikasiyasının inhibə edilməsi; hipoksiyanın zəiflədilməsi; medikamentoz zəhərlənmənin, habelə toksik və allergik nəticələrin aradan qaldırılması sağalma mərhələsində OAF-nın əmələ gəlməsinin qarşısını alan antioksidant terapiyası və iltihab əleyhinə terapiyanın aparılması. Bu məqsədə birgə antiviral və antioksidant xassəyə malik antioksidantların yeridilməsi ilə, habelə antioksidant təsirə malik virus əleyhinə preparatları istifadə etməklə nail olmaq olar. Lakin ədəbiyyatdakı məlumatlar SARS-CoV-2 infeksiyasında antioksidant terapiyanın ayrılıqda aşağı effektivliyə malik olduğunu göstərir, bu səbəbdən müalicədə əsasən əvvəlki respirator və o cümlədən SARS-CoV-1 infeksiyada istifadə olunan dərmanların istifadəsinə yönəlmək məsləhətdir. Məsələn, alimlər superoksid dismutazanın mimetikləri və antioksidant müdafiənin induktorlarını istifadə etməklə aşağı tənəffüs yollarının infeksiyasında xəstəliyin inkişafını dayandıran və bir birinin təsirini artıran maddələri təklif edirlər. Buna nail olmaq üçün antioksidant fermentlərin genlərinin ekspressiyasını və ya fermentin özünün aktivliyini artırmaq mümkündür. Bu öz növbəsində virusla induksiya olunan NF^κ və IRF-3 transkripsiya amillərin, habelə sitokin və xemokinlərin azalmasına gətirib çıxarar. Belə bir fərziyyə də irəli sürülür ki, sistem iltihabı nəzarət altına almaq məqsədiylə “sitokin tufanının” qarşısını almaq lazımdır. Sitokinlərin antiviral aktivliyinə baxmayaraq onların bu infeksiya zamanı artıq miqdarda əmələ gəlməsi ağciyər toxumasına hətta virusun özündən belə daha güclü məhvedici təsir göstərir. Belə respirator xəstəliklərin yayılma hallarda müalicə məqsədilə virus əleyhinə preparatların sırasından immunomodulyatorlar seçilməlidir. Bu qrupa interferonlar aiddir, lakin interferonlar özləri sitokin sinfinə aid olduğundan immun heceyrələrin əlavə aktivləşməsinə gətirib çıxarır ki, bu da SARS-CoV-2 halında həmin preparatların istifadəsinə kölgə salır. Bu səbəbdən hal-hazırda interferona alternativ preparatların aktiv axtarışı gedir, və bu dərmanların sırasında orqanizmin fermentativ və qeyri-fermentativ müdafiəsini təmin edən antioksidant preparatları göstərmək olar (Forcados G.E. et al., 2021). Orqanizmin qeyri-fermentativ antioksidant müdafiəsini artıran amillərdən biri vitamin C-dir ki, OAF-in əmələ gəlməsinə sürətlə azaldaraq iltihab əleyhinə təsir göstərə bilər. C vitamini antiviral aktivlik göstərdiyinə görə virus əleyhinə orqanizmdə yaranmış “sitokin tufanını” da sakitləşdirir, və bu nöqtəyi nəzərdən interferondan daha əlverişlidir (de Melo AF. et al., 2020). Maraqlıdır ki, C vitamini həm ayrıca, həm də onunla sinergizm təsirə malik olan digər dərman preparatları ilə kombinə edilmiş şəkildə istifadə etmək mümkündür. Belə ki, C vitamini sulforafanla ağciyərin süni ventilyasiya tələb edən kəskin iltihabi xəstəliklərin müalicəsində müsbət təsir göstərmişdir (Gasparello J. et al., 2021.; Hosseinabadi B.M. Et al., 2021). Hal-hazırda C vitamini Çində SARS-CoV-2 müalicəsində aktiv istifadə olunmaqdadır, hətta bu antioksidant ClinicalTrials.gov protokollara da daxil edilmişdir.

Tiol antioksidantlar, məsələn qlutation da hüceyrələrin qeyri-fermentativ müdafiə sistemində iştirak edir, çünki o virus təbiətli respirator xəstəliklər zamanı peroksid radikalları parçalayaraq apoptozu zəiflədir və virusun replikasiyasını inhibə edir (Sinbad O.O. et al., 2019). Tokoferol, tiamin, pantoten turşusu, piridoksin, biotin və qlutation kimi 5 antioksidant komponentin virus əleyhinə müqayisəli təsirinin in vitro analizi ən çox qlutation və piridoksinin aktiv olduğunu, tiamin, biotin və tokoferolun da kifayət qədər yüksək inhibəedici təsirə malik olduğunu göstərdi. Doymamış piy turşularından omeqa-3 və omeqa-6, habelə E, A və D vitaminlərin, dəyişik valentli metal ionların da antioksidant və iltihabəleyhinə təsirləri nəzərəcarpacaq dərəcədə yüksək olduğundan onları SARS-CoV xəstələrin müalicəsində istifadəsi tövsiyə edilir. Son tədqiqatlar İspaniya, İtaliya və İsveçrədəki yaşlı əhali arasında D vitaminin defisiti və COVID-19-a yoluxmanın arasında sıx əlaqənin mövcud olduğunu aşkarlamışdır [Weir EK. et al., 2020]. Sistein amin turşunun törəməsi olan N-asetil-L-sistein mukolitik təsirlə yanaşı apoptoz və iltihab əleyhinə olan IL-6, IL-8 sitokinlərin induksiyaının qarşısını ala bilər, güclü virus əleyhinə təsiri ilə səciyyələnilir. Hal-hazırkı mərhələdə C vitamini və N-asetil-sistein ağciyər zədələnmələrində ən geniş istifadə olunan antioksidantlardır (Shi Z. Et al., 2020). Bəzi flavonoidlərin CoV virus əleyhinə təsirini, onların 3C-bənzər proteazanı inhibə etməsi ilə birbaşa əlaqədirlər. Belə ki, təbii flavonoid qrupundan olan kversetin preparatının virus RNT-nin sintezi və qandakı sitokinlərin

səviyyəsinə mənfi təsir göstərməsi aşkarlanmışdır (Saeedi-Boroujeni A. et al., 2021). Tədqiqatlar həmçinin təbii polifenollar qrupundan olan resveratrol və kateksin preparatların da nəzərəcarpacaq antiviral aktivliyini aşkarlamışdır. Bu birləşmələr virus replikasiyası və virus zülallarının gecikmiş ekspressiyası əleyhinə aktivlik göstərmişdir. Yüksək antikoronavirus aktivliyə malik olan təbii birləşmələrin kompyuter modelləşməsi, əksəriyyəti polifenollar qrupuna aid olan konyuqat halqalı strukturlu kiçik polyar molekulların gələcəkdə istifadə olunacağını təsdiqləmişdir. Bu maddələr SARS-CoV-2 əleyhinə hazırlanan preparatların tərkibinə, onların potensialını artırmaq üçün daxil edilməlidirlər. Heyvan mənşəli qida məhsullarında yayılmış taurin, karnozin və 4-hidroksiprolinin iltihab əleyhinə və antioksidant, anti-koronaviral təsiri aşkarlanmışdır (Wu G., 2020).

Tədqiqatlar antioksidant müdafiə sistemin ferment qolunun tənəffüs sistemin pozulmuş tənzimlənmə mexanizmlərini bərpa edə bilməsi ilə yanaşı virus titrlərinin antioksidant fermentlərin təsiri altında da xeyli azalmasını aşkarlamışdır. Məsələn belə təsirə superoksid radikalın inaktivasiyasını təmin edən əsas antioksidant ferment, superoksid-dismutaza və hidrogen peroksidi inaktivasiya edən katalaza malikdir. Yüksək sürətlə mənimsənən melatonin də nəzərəcarpacaq dərəcədə antioksidant xassəyə malikdir. Ədəbiyyatda SARS-CoV zamanı NLRP3- iltihabın inhibə edilməsi vasitəsilə işə düşən hüceyrələrin proqramlaşdırılmış ölümünə-nekrotik piroptoza melatoninin inhibəedici təsiri haqqında məlumatlar var (Şehirli AÖ. et al., 2021). Tədqiqatlar göstərmişdir ki melatonin və a-lipoy turşusu virus əleyhinə olan dərmanların zədələyici təsirini xeyli azalda bilər. Melatoninin antioksidant xassələri dolayı yolla orqanizmin antioksidant fermentlərinin aktivləşməsinə bağlıdır, bu isə orqanizmin ümumi müdafiə imkanlarını artırmağa imkan verir. Məlumdur ki yaşla əlaqədar olaraq melatoninin orqanizmdə azması baş verir, və bu xüsusiyyət yaşlı SARS-CoV xəstələri müalicəsində nəzərə alınmalıdır. Melatoninin stress əleyhinə təsiri də təsdiqlənmişdir, bu isə pandemiyanın yayılma ərafəsində müsbət təsir göstərir.

Digər antioksidant, astaksantin, yüksək iltihabəleyhinə aktivliyə malikdir, çünki C-reaktiv zülal, interleykin-1 və o cümlədən tənəffüs yollarının digər bir sıra iltihab mediatorlarının təsirini aşağı salır (Talukdar J. et al., 2020).

Son zamanlar SARS-CoV-2 xəstələrin müalicəsi məqsədilə Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının geniş spektr xəstəliklərin müalicəsində istifadəsinə icazə verdiyi tanınmış antiseptikin, leykometilenin (metilen abısının reduksiya olmuş forması) istifadəsi haqqında məlumatlar dərc olunur (Dabholkar N. Et al., 2021). Bu maddə methemoqlobinemiya, Alshaymer xəstəliyi, malyariya kimi xəstəliklərinə geniş istifadə olunur. Bu maddə C vitamini, N-asetilsisterin, a-lipoy turşusu ilə birgə nəzərəcarpacaq antioksidant effektə malik olub, virus RNT-nin yayılmasının qarşısını alır, iltihabın və hipoksiyanın zəifləməsinə gətirib çıxarır.

SARS-CoV-2 infeksiyanın müalicəsi şəraitində virus əleyhinə dərmanların istifadəsindən sonra toksik yan təsirlərin antioksidant dərmanların vasitəsilə aradan qaldırılmasına ehtiyac duyulur. Məlumdur ki bioloji strukturların OAF-dan müdafiəsi fərqli tənzimlənmə yollarıyla reallaşan müxtəlif antioksidant mexanizmlərlə həyata keçirilir. Bu səbəbdən patogenetik baxımdan, sinergizm və dərmanın kumulasiyasını təmin etmək məqsədilə antioksidant preparatları izlə olunmuş şəkildə deyil, kompleks şəkildə, həm fermentativ, həm qeyri-fermentativ müdafiə yollarını stimule edəcək formada təyin edilməlidir, və artıq SARS-CoV-2 xəstələrin müalicəsində bu aspekt öz ifadəsini tapmışdır. Belə ki, qəbul olunmuş protokola əsasən SARS-CoV-2 xəstələrin profilaktika və müalicəsi, tərkibində D və C vitaminləri, metionin, sink, kversetin, olan “vitamin kokteyli” vasitəsilə aparılır. Antioksidant müdafiəni təmin edən sadalanan komponentlərin bu cür kombinasiyası həm profilaktika, həm müalicə nöqtəyindən nəzərdən məqsəduyğundur.

Vaksinlərin hazırlanmasına ümid bəslənilə bilər, lakin bu çoxlu zaman və küllü maddi vəsait tələb edən prosesdir. Nəzərdən çıxmış SARS-CoV-2 infeksiyaya yoluxma və ölüm hallarının artımı dünya alimlərini iltihab əleyhinə sitokinlərin sekresiyasını (“sitokin tufanı”) azalda biləcək yeni strategiyalar düşünməyə sövq edir. İltihabi reaksiyanın nəzərdən çıxması hətta virusun təsirindən daha ağır nəticələrə gətirib çıxarır, və çox vaxt ölümlə bitən bir sıra həyati zəruri, o cümlədən tənəffüs sistemin sıradan çıxması ilə nəticələnir. Ona görə indiki dövrdə pandemiyanın öhdəsindən gəlmək üçün əsas məqsədlərdən biri, oksidativ stresin fəsadı olaraq meydana çıxan “sitokin tufanı” yatırmaqdır. Hal-

hazırda anti-sitokin terapiyası məqsədiylə istifadə olunan dərmanlar hepatotoksik təsir göstərə bilər (Buckley LF. et al., 2020). Onlara alternativ preparat kimi istifadə olunan maddələr yüksək effektivliyə malik olub, yaxşı mənimsənilən antioksidant xassə göstərməlidir. Digər respirator virus infeksiyalar misalında C vitamini, N-asetilsistein və qlisin, habelə melatonin, kversetin, astaksantin, qlutation, yağda həll olan vitaminlər, polifenollar, doymamış piy turşularının və bir sıra başqa maddələrin yüksək iltihabəleyhinə təsiri göstərilmişdir. Bu preparatların kombinə edilmiş formaları özünü daha qabarıq göstərir, və bu fakt SARS-CoV-2 xəstələrin müalicə protokollarında əks olunur.

Antioksidant preparatların istifadəsi həmçinin antiviral terapiyanın fəsadlarını aradan qaldırmaq nöqtəyi-nəzərdən zərurət kəsb edir. Belə ki, bir çox hallarda antioksidant maddələrin ənənəvi dərman terapiyası ilə yanaşı istifadəsi mürəkkəb tibbi vəziyyətləri nəzarət altında saxlamağa imkan yaradır. Şübhə doğurmur ki, yeni koronavirus infeksiya ilə mübarizənin effektivliyini artırmaq məqsədilə bu istiqamətdə hələ kifayət qədər geniş kompleks kliniki tədqiqatlar aparılmalıdır.

References

1. Costela-Ruiz V.J, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta J.M, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 54:62-75.
2. Wen H, Miao EA, Ting JP. Mechanisms of NOD-like receptor-associated inflammasome activation. *Immunity.* 2013; 39(3):432-441.
3. Ni W, Yang X, Yang D, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.* 2020; 24(1):422. Published 2020 Jul 13.
4. Sualeh J.M., Sharif-Askari N.S., Cui Z., Hamad M., Halwani R. SARS-CoV-2 Infection-Induced Promoter Hypomethylation as an Epigenetic Modulator of Heat Shock Protein A1L (HSPA1L) Gene/ *Front. Genet.*, 19 February 2021
5. Carcaterra M, Caruso C. Alveolar epithelial cell type II as main target of SARS-CoV-2 virus and COVID-19 development via NF-Kb pathway deregulation: A physio-pathological theory. *Med Hypotheses.* 2021 Jan; 146:110412.
6. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153(6):1194-1217.
7. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S, Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci.* 2020; 257:118102.
8. Perreau, M., Suffiotti, M., Marques-Vidal, P. et al. The cytokines HGF and CXCL13 predict the severity and the mortality in COVID-19 patients. *Nat Commun* 12, 4888 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25191-5>.
9. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14:1753466620937175. doi:10.1177/1753466620937175.
10. Varshney B, Agnihotram S, Tan YJ, Baric R, Lal SK. SARS coronavirus 3b accessory protein modulates transcriptional activity of RUNX1b. *PLoS One.* 2012; 7(1):e29542. doi: 10.1371/journal.pone.0029542. Epub 2012 Jan 12. Erratum in: *PLoS One.* 2012;7(3). doi:10.1371/annotation/64ae6047-0f9b-4d17-a065-e08c153aa435.
11. Yamamoto K, Gelb M, Murakami M, Perlman S. Critical role of phospholipase A2 group IID in age-related susceptibility to severe acute respiratory syndrome-CoV infection. *J Exp Med.* 2015 Oct 19; 212(11):1851-68.
12. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Res.* 2011; 21(1):103-115.
13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.622271>
14. Forcados G.E., Muhammad A., Oladipo O.O. et al. Metabolic Implications of Oxidative Stress and Inflammatory Process in SARS-CoV-2 Pathogenesis: Therapeutic Potential of Natural

- Antioxidants REVIEW article. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 26 May 2021 | [https://doi.org/ 10.3389/fcimb.2021.654813](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.654813).
15. De Melo AF, Homem-de-Mello M. High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):500. Published 2020 Aug 13. doi:10.1186/s13054-020-03228-3
 16. Gasparello J., D'Aversa E., Papi C. et al. Sulforaphane inhibits the expression of interleukin-6 and interleukin-8 induced in bronchial epithelial IB3-1 cells by exposure to the SARS-CoV-2 Spike protein, Elsevier, *Phytomedicine*, 2021, V.87 153583,
 17. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153583>.
 18. Bagheri Hosseinabadi M, Khanjani N, Norouzi P, Faghihi-Zarandi A, Darban-Sarokhalil D, Khoramrooz SS, Mirbadie SR, Mirzaii M. The Effects of Antioxidant Vitamins on Proinflammatory Cytokines and Some Biochemical Parameters of Power Plant Workers: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Bioelectromagnetics*. 2021 Jan; 42(1):18-26. doi: 10.1002/bem.22294. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32931612.].
 19. Sinbad O.O., Folorunsho A.A., Okeleji Lateef Olabisi O.L. et al. Vitamins as Antioxidants. *Journal of Food Science and Nutrition Research* 2 (2019): 214-235.
 20. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond)*. 2020; 20 (4):e107-e108. doi:10.7861/clinmed.2020-0301
 21. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16:1047-1055. Published 2020 Nov 2. doi:10.2147/TCRM.S273700
 22. Saeedi-Boroujeni, A., Mahmoudian-Sani, MR. Anti-inflammatory potential of Quercetin in COVID-19 treatment. *J Inflamm* **18**, 3 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12950-021-00268-6>
 23. Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids* **52**, 329–360 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02823-6>
 24. Şehirli A.Ö, Aksoy U, Koca-Ünsal RB, Sayiner S. Role of NLRP3 inflammasome in COVID-19 and periodontitis: Possible protective effect of melatonin. *Med Hypotheses*. 2021 Jun; 151:110588. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110588. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33848919; PMCID: PMC8007534.
 25. Talukdar J, Bhadra B, Dattaroy T, Nagle V, Dasgupta S. Potential of natural astaxanthin in alleviating the risk of cytokine storm in COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110886. doi:10.1016/j.biopha.2020.110886
 26. Dabholkar N., Gorantla S., Dubey S.K. et al. Repurposing methylene blue in the management of COVID-19: Mechanistic aspects and clinical investigations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021: 142, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112023>.
 27. Buckley LF, Wohlford GF, Ting C, et al. Role for Anti-Cytokine Therapies in Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020; 2(8):e0178. Published 2020 Aug 10. doi:10.1097/CCE.000000000000178

Göndərilib: 22.12.2021

Qəbul edilib: 11.01.2022