

УДК 577.217;616.98

## АКТИВАЦИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА Nrf2 КАК ПОДХОД К ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА ПРИ COVID-19

© 2020 Р.А. Зиновкин<sup>1,2,3\*</sup>, О.А. Гребенчиков<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия; электронная почта: roman.zinovkin@gmail.com

<sup>2</sup> НИИ Митохондриологии МГУ, 119992 Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт молекулярной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, 119991 Москва, Россия

<sup>4</sup> НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР, 107031 Москва, Россия

Поступила в редакцию 30.05.2020

После доработки 04.06.2020

Принята к публикации 04.06.2020

Nrf2 является ключевым фактором транскрипции, ответственным за антиоксидантную защиту во многих тканях и клетках, включая альвеолярный эпителий, эндотелий и макрофаги. Кроме того, Nrf2 функционирует как транскрипционный репрессор, подавляющий экспрессию цитокинов воспаления в макрофагах. Пациенты с COVID-19 в критическом состоянии зачастую имеют чрезвычайно высокие параметры окислительного стресса и системного воспаления, которое служит одной из основных причин летальности. В данной статье представлено обоснование использования индукторов транскрипционного фактора Nrf2 для предотвращения развития избыточного воспалительного ответа при COVID-19.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Nrf2, SARS-CoV-2, COVID-19, цитокиновый шторм, окислительный стресс.

**DOI:** 10.31857/S0320972520070118

### ВВЕДЕНИЕ

Патогенез COVID-19 является предметом чрезвычайно активного изучения, при этом до сих пор не разработана эффективная терапия против этого заболевания, вызываемого коронавирусом SARS-CoV-2. Первоначально SARS-CoV-2 инфицирует клетки эпителия верхних дыхательных путей. Если инфекция ограничена лишь этими клетками, то болезнь обычно протекает в достаточно мягкой форме. При проникновении вируса в альвеолы легких происходит заражение пневмоцитов второго типа, в этом случае может развиваться тяжелая пневмония. При инфекции происходит ингибирование интерферонового ответа клеток, при этом экспрессируется большое количество хемокинов, которые привлекают из сосудистого русла в альвеолы иммунные клетки: моноциты, В- и Т-лимфоциты [1]. Чрезмерная экстравазация этих клеток в альвеолы считается основной причиной патогенетических изменений в легких, приводящих к развитию дыхательной недостаточности и ост-

рого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [2].

В тяжелых случаях вирус может проникать в кровотоки и заражать эндотелиальные клетки, а также другие клетки-мишени, которые находятся в тканях почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца и ЦНС. Высвобождающиеся при гибели зараженных клеток эндогенные «образы опасности» (damage-associated molecular patterns, DAMPs) вносят дополнительный вклад в активацию иммунных клеток и развитие цитокинового шторма. Таким образом, при тяжелых формах COVID-19 наблюдается полиорганная недостаточность, сопряженная с гиперактивацией иммунной системы. Пациенты с COVID-19 в критическом состоянии имеют чрезвычайно высокие параметры системного воспаления, включая С-реактивный белок и цитокины IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8 и др. [3–5].

Цитокиновый шторм неизбежно сопровождается повышенной генерацией активных форм кислорода (АФК) иммунными клетками и развитием окислительного стресса [6]. Цитокины воспаления и АФК действуют совместно, активируя клетки легочного эпителия и эндотелия. Это приводит к разрыву межклеточных контактов, заполнению интерстициального пространства альвеол жидкостью и нарушению газообме-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

\* Адресат для корреспонденции.

на в легких. Кроме того, цитокиновый шторм и окислительный стресс приводят к АФК-зависимому апоптозу эндотелиальных клеток [7], что способствует высвобождению факторов свертывания крови и образованию тромбов [8].

Для терапии цитокинового шторма при COVID-19 в настоящее время используют кортикостероиды, а также ингибиторы воспалительных каскадов на основе моноклональных антител: тоцилизумаб (анти IL-6), секукинумаб (анти IL-17A), канакинумаб (анти IL-1 $\beta$ ), руксолитиниба фосфат (ингибитор JAK-киназ), и др. [4]. Опыт использования кортикостероидов при COVID-19 показал заметные ограничения их применимости, связанные, прежде всего, с общим подавлением специфического иммунитета и повышением вероятности развития вторичной бактериальной пневмонии [9, 10]. Применение препаратов на основе моноклональных антител имеет ряд ограничений, обусловленных их узконаправленным действием лишь на один из множества цитокинов воспаления. Таким образом, представляется крайне важной разработка новых подходов к предотвращению развития цитокинового шторма при COVID-19.

## ДИСКУССИЯ

Транскрипционный фактор Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) обеспечивает функционирование клеток в условиях электрофильного и окислительного стресса. В отсутствие стресса Nrf2 находится в цитоплазме в комплексе со своим ингибитором – белком Keap1, который стимулирует убиквитинилирование Nrf2 и его последующую деградацию. При появлении избыточного количества АФК или электрофилов происходит разрушение комплекса Keap1–Nrf2, в результате чего Nrf2 мигрирует в ядро. В ядре Nrf2 взаимодействует с последовательностями ARE в промоторах генов, стимулируя их транскрипцию [11]. Nrf2 управляет экспрессией генов, участвующих в антиоксидантном ответе, редокс-гомеостазе, биогенезе митохондрий и других процессах, активация этих генов защищает клетки от развития воспаления [12]. При активации Nrf2 повышается экспрессия гемоксигеназы (HO-1), ответственной за деградацию провоспалительных свободных гемов и образование противовоспалительных соединений, таких как СО и билирубин; НАД(Ф)Н:хинон оксидоредуктазы (NQO1), обладающей антиоксидантными активностями; а также ключевыми ферментами биосинтеза глутатиона – основного клеточного антиоксиданта. Отсутствие Nrf2 у нокаутных мышей вызыва-

ет неконтролируемый воспалительный ответ: активацию клеток врожденного иммунитета, высокую продукцию цитокинов, хемокинов и АФК – все эти факторы способствуют повреждению клеток и тканей [13].

Активация Nrf2 приводит к снижению воспалительного ответа не только за счет увеличения антиоксидантного ответа, но и за счет активности Nrf2 как транскрипционного репрессора, снижающего количество мРНК и белков (цитокинов воспаления IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF) в макрофагах человека [14]. Действие индукторов Nrf2 на снижение цитокинов воспаления в крови описано для множества животных моделей [12, 15–17]. Защитная роль активации Nrf2 при различных воспалительных воздействиях продемонстрирована в многочисленных экспериментах на клетках эпителия дыхательных путей и сосудистого эндотелия [18–22]. В настоящий момент проводятся десятки клинических исследований эффективности индукторов Nrf2 ответа на людях с целью профилактики и лечения воспалительных и респираторных заболеваний.

Ниже суммированы основные факты и наблюдения, обосновывающие целесообразность активации Nrf2 при COVID-19:

1. Избыточный воспалительный ответ при COVID-19 связан с высокой летальностью пациентов [3]. Активация Nrf2 снижает воспалительный ответ, предотвращая экспрессию цитокинов воспаления [14] и макрофагов [23, 24]. Использование индукторов Nrf2 позволяет снизить избыточные воспалительные реакции у пациентов, страдающих острыми и хроническими заболеваниями [25].

2. ОРДС является основным фактором смертности у больных COVID-19 [26]. Активация Nrf2 защищает эпителий дыхательных путей от разрывки межклеточных плотных контактов при воспалительном воздействии и от развития ОРДС [27].

3. В патогенезе COVID-19 нарушение целостности сосудов считается ключевым событием, приводящим к дисфункции эндотелия и тромбообразованию [28]. Активация Nrf2 защищает эндотелий сосудов от повреждения, вызванного окислительным стрессом или цитокинами воспаления [29].

4. Повышенный окислительный стресс характерен для тяжелых случаев течения COVID-19 [30], при этом наблюдаются отдельные случаи успешного лечения COVID-19 с помощью глутатиона [31]. Под контролем транскрипционного фактора Nrf2 находятся ключевые ферменты биосинтеза глутатиона [32]. Снижение активности Nrf2 приводит к развитию окислительного стресса, а стимуляция – к увеличению

содержания глутатиона в организме и восстановлению редокс-баланса [33].

5. Возраст является важнейшим фактором риска при инфекции COVID-19 [34]. С возрастом происходит угасание активности Nrf2 [33].

6. Активность Nrf2 снижена у пациентов с гипергликемией [35], которая тоже является фактором риска при COVID-19 [34].

7. У пациентов мужского пола COVID-19 протекает тяжелее и смертность у них выше, чем у женщин [34]. Половые различия в активности Nrf2 у людей неизвестны, но у самок мышей активность Nrf2 выше, чем у самцов [36].

До сих пор не было предпринято попыток исследовать соединения-индукторы Nrf2 в качестве средств, уменьшающих окислительный стресс и развитие воспаления при инфекциях, вызываемых SARS-CoV-2. Данная задача может быть решена тестированием тех соединений-активаторов Nrf2, которые уже являются лекарственными средствами, или находятся в различных стадиях клинических испытаний на людях. Для активации Nrf2 может применяться широкий спектр соединений, в том числе следующие индукторы:

1. Сульфорафан – растительное соединение, содержащееся в крестоцветных, таких как брокколи и брюссельская капуста. Действие сульфорафана на снижение уровня цитокинов воспаления в крови показано на множестве животных моделей [37]. В настоящее время проводится около 70 клинических испытаний с сульфорафаном для терапии широкого круга заболеваний, в том числе хронической обструктивной болезни легких, астмы, артрита, онкологических заболеваний. Сульфорафан перорально хорошо переносится в суточных дозах до 200 мкмоль, достигая эффективных действующих концентраций в плазме крови [38].

2. Диметилфумарат – диметиловый эфир фумаровой кислоты. В США он был одобрен FDA для лечения рецидивирующего рассеянного склероза (торговое название Tecfidera), а в Германии – для лечения псориаза (торговое название Фумадерм). Интересно, что диметилфумарат способен снижать воспалительные реакции как Nrf2-зависимым [39], так и Nrf2-независимым образом [40, 41].

3. Тиосульфат натрия – лекарственное средство, применяемое внутривенно и перорально. Безопасная субстанция, которая используется для терапии интоксикаций различного генеза. Тиосульфат натрия является донором сероводорода ( $H_2S$ ), который является индуктором Nrf2. Сероводород поддерживает редокс-баланс клеток, обладает противовоспалительным действием [42]. Соединения-доноры  $H_2S$  обладают противовоспалительной активностью и антивирусным действием против широкого спектра пато-

генных вирусов [43]. Недавно опубликована обзорная работа, обосновывающая применение ингаляционной формы тиосульфата натрия для пациентов с COVID-19 [44].

4. Эпигаллокатехин 3-галлат – полифенол, содержащийся в зеленом чае. Это нетоксичное соединение обладает противовоспалительной активностью *in vitro* и *in vivo* [45]. Помимо этого, эпигаллокатехин 3-галлат является ингибитором фурина – протеазы, осуществляющей процессинг S-белка SARS-CoV-2 и способствующей проникновению вируса в клетку [46–48].

5. Ресвератрол – полифенол растительного происхождения. Активирует Nrf2, снижая экспрессию его негативного регулятора KEAP1, также активирует деацетилазу SIRT1 [49]. Пероральное употребление ресвератрола приводит к снижению цитокинов воспаления ( $IL-1\beta$  и TNF) и активации экспрессии генов-мишеней Nrf2 (NQO1 и глутатион S-трансферазы) [50]. Ресвератрол повышает синтез эндогенного глутатиона и защищает альвеолярные клетки эпителия от окислительного стресса [51].

В основном данные препараты применяют при лечении хронических воспалительных реакций, а не острых состояний. Неизвестно, насколько эффективно будет применение этих индукторов Nrf2 при цитокиновом шторме и ОРДС. Возможно, индукторы Nrf2 могут применяться для предотвращения развития цитокинового шторма, или в процессе его манифестации, в комбинации с уже используемыми противовоспалительными препаратами.

Для большинства предложенных препаратов уже известна их токсичность и биодоступность, что позволяет быстро приступить к соответствующим клиническим испытаниям. Для снижения окислительного стресса и воспаления при COVID-19 представляется логичным применение индукторов Nrf2 совместно с предшественниками биосинтеза глутатиона, например N-ацетилцистеином. Подобную терапию можно использовать с целью уменьшения повреждения клеток и тканей, предупреждения развития дыхательной недостаточности и ОРДС.

**Благодарности.** Авторы благодарят А. С. Приходько (НИИ физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского МГУ) за полезное обсуждение работы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W.-C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., Jordan, T. X., Oishi, K., Panis, M., Sachs, D., Wang, T. T., Schwartz, R. E., Lim, J. K., Albrecht, R. A., and tenOever, B. R. (2020) Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19, *Cell*, **181**, 1036-1045, doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
- Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., and Jonigk, D. (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19, *N. Engl. J. Med.*, doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., and HLH Across Speciality Collaboration (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *Lancet*, **395**, 1033-1034, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., Wang, J., Qin, Y., Zhang, X., Yan, X., Zeng, X., and Zhang, S. (2020) The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China, *Clin. Immunol.*, **214**, 108393, doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., and Ning, Q. (2020) Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019, *J. Clin. Invest.*, **130**, 2620-2629, doi: 10.1172/JCI137244.
- Schieber, M., and Chandel, N. S. (2014) ROS function in redox signaling and oxidative stress, *Curr. Biol.*, **24**, R453-R462, doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034.
- Winn, R. K., and Harlan, J. M. (2005) The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases, *J. Thromb. Haemost.*, **3**, 1815-1824, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01378.x.
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., and Endeman, H. (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19, *Thromb. Res.*, **191**, 145-147, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, H., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., and Zhang, L. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, *Lancet*, **395**, 507-513, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Zha, L., Li, S., Pan, L., Tefsen, B., Li, Y., French, N., Liyun Chen, L., Gang Yang, G., and Villanueva, E. V. (2020) Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), *Med. J. Aust.*, **212**, 416-420, doi: 10.5694/mja2.50577.
- Motohashi, H., and Yamamoto, M. (2004) Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism, *Trends. Mol. Med.*, **10**, 549-557, doi: 10.1016/j.molmed.2004.09.003.
- Ahmed, S. M. U., Luo, L., Namani, A., Wang, X. J., and Tang, X. (2017) Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1863**, 585-597, doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
- Kensler, T. W., Wakabayashi, N., and Biswal, S. (2007) Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **47**, 89-116, doi: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046.
- Kobayashi, E. H., Suzuki, T., Funayama, R., Nagashima, T., Hayashi, M., Sekine, H., Tanaka, N., Moriguchi, T., Motohashi, H., Nakayama, K., and Yamamoto, M. (2016) Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription, *Nat. Commun.*, **7**, 11624, doi: 10.1038/ncomms11624.
- Thimmulappa, R. K., Scollick, C., Traore, K., Yates, M., Trush, M. A., Liby, K. T., Sporn, M. B., Yamamoto, M., Kensler, T. W., and Biswal, S. (2006) Nrf2-dependent protection from LPS induced inflammatory response and mortality by CDDO-Imidazolide, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **351**, 883-889, doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.102.
- Lin, W., Wu, R. T., Wu, T., Khor, T.-O., Wang, H., and Kong, A.-N. (2008) Sulforaphane suppressed LPS-induced inflammation in mouse peritoneal macrophages through Nrf2 dependent pathway, *Biochem. Pharmacol.*, **76**, 967-973, doi: 10.1016/j.bcp.2008.07.036.
- Motterlini, R., Nikam, A., Manin, S., Ollivier, A., Wilson, J. L., Djouadi, S., Muchova, L., Martens, T., Rivard, M., and Foresti, R. (2019) HYCO-3, a dual CO-releaser/Nrf2 activator, reduces tissue inflammation in mice challenged with lipopolysaccharide, *Redox Biol.*, **20**, 334-348, doi: 10.1016/j.redox.2018.10.020.
- Kosmider, B., Messier, E. M., Janssen, W. J., Nahreini, P., Wang, J., Hartshorn, K. L., and Mason, R. J. (2012) Nrf2 protects human alveolar epithelial cells against injury induced by influenza A virus, *Respir. Res.*, **13**, 43, doi: 10.1186/1465-9921-13-43.
- Chan, K., and Kan, Y. W. (1999) Nrf2 is essential for protection against acute pulmonary injury in mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 12731-12736, doi: 10.1073/pnas.96.22.12731.
- Boutten, A., Goven, D., Artaud-Macari, E., Boczkowski, J., and Bonay, M. (2011) NRF2 targeting: a promising therapeutic strategy in chronic obstructive pulmonary disease, *Trends Mol. Med.*, **17**, 363-371, doi: 10.1016/j.molmed.2011.02.006.
- Zakkar, M., Van der Heiden, K., Luong, L. A., Chaudhury, H., Cuhlmann, S., Hamdulay, S. S., Krams, R., Edirisinghe, I., Rahman, I., Carlsen, H., Haskard, D. O., Mason, J. C., and Evans, P. C. (2009) Activation of Nrf2 in endothelial cells protects arteries from exhibiting a proinflammatory state, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **29**, 1851-1857, doi: 10.1161/ATVBAHA.109.193375.
- Chen, X.-L., Dodd, G., Thomas, S., Zhang, X., Wasserman, M. A., Rovin, B. H., and Kunsch, C. (2006) Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **290**, H1862-H1870, doi: 10.1152/ajpheart.00651.2005.
- Jhang, J.-J., and Yen, G.-C. (2017) The role of Nrf2 in NLRP3 inflammasome activation, *Cell. Mol. Immunol.*, **14**, 1011-1012, doi: 10.1038/cmi.2017.114.
- Zhao, C., Gillette, D. D., Li, X., Zhang, Z., and Wen, H. (2014) Nuclear factor E2-related factor-2 (Nrf2) is required for NLRP3 and AIM2 inflammasome activation, *J. Biol. Chem.*, **289**, 17020-17029, doi: 10.1074/jbc.M114.563114.
- Robledinos-Antón, N., Fernández-Ginés, R., Manda, G., and Cuadrado, A. (2019) Activators and inhibitors of NRF2: a review of their potential for clinical development, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2019**, 9372182, doi: 10.1155/2019/9372182.
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J.,

- Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., Zhou, F., Jiang, J., Bai, C., Zheng, J., and Song, Y. (2020) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China, *JAMA Intern. Med.*, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
27. Mehla, K., Balwani, S., Agrawal, A., and Ghosh, B. (2013) Ethyl gallate attenuates acute lung injury through Nrf2 signaling, *Biochimie*, **95**, 2404-2414, doi: 10.1016/j.biochi.2013.08.030.
  28. Sardu, C., Gambardella, J., Morelli, M. B., Wang, X., Marfella, R., and Santulli, G. (2020) Is COVID-19 an endothelial disease? Clinical and basic evidence, *J. Clin. Med.*, **9**, E1417, doi: 10.3390/jcm9051417.
  29. Chapple, S. J., Siow, R. C. M., and Mann, G. E. (2012) Crosstalk between Nrf2 and the proteasome: therapeutic potential of Nrf2 inducers in vascular disease and aging, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **44**, 1315-1320, doi: 10.1016/j.biocel.2012.04.021.
  30. Buinitskaya, Y., Gurinovich, R., Wlodaver, C. G., and Kastsuchenka, S. (2020) Highlights of COVID-19 pathogenesis. Insights into oxidative damage, doi: 10.6084/m9.figshare.12121575.v9.
  31. Horowitz, R. I., Freeman, P. R., and Bruzzese, J. (2020) Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: a report of 2 cases, *Respir. Med. Case Rep.*, 101063, doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101063.
  32. Li, N., Alam, J., Venkatesan, M. I., Eiguren-Fernandez, A., Schmitz, D., Di Stefano, E., Slaughter, N., Killeen, E., Wang, X., Huang, A., Wang, M., Miguel, A. H., Cho, A., Sioutas, C., and Nel, A. E. (2004) Nrf2 is a key transcription factor that regulates antioxidant defense in macrophages and epithelial cells: protecting against the proinflammatory and oxidizing effects of diesel exhaust chemicals, *J. Immunol.*, **173**, 3467-3481, doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3467.
  33. Zhang, H., Davies, K. J. A., and Forman, H. J. (2015) Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging, *Free Radic. Biol. Med.*, **88**, 314-336, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.036.
  34. Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., and the Northwell COVID-19 Research Consortium (2020) Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area, *JAMA*, **323**, 2052-2059, doi: 10.1001/jama.2020.6775.
  35. Urano, A., Furusawa, Y., Yagishita, Y., Fukutomi, T., Muramatsu, H., Negishi, T., Sugawara, A., Kensler, T. W., and Yamamoto, M. (2013) The Keap1-Nrf2 system prevents onset of diabetes mellitus, *Mol. Cell. Biol.*, **33**, 2996-3010, doi: 10.1128/MCB.00225-13.
  36. Rooney, J., Oshida, K., Vasani, N., Vallanat, B., Ryan, N., Chorley, B. N., Wang, X., Bell, D. A., Wu, K. C., Aleksunes, L. M., Klaassen, C. D., Kensler, T. W., and Corton, J. C. (2018) Activation of Nrf2 in the liver is associated with stress resistance mediated by suppression of the growth hormone-regulated STAT5b transcription factor, *PLoS One*, **13**, e0200004, doi: 10.1371/journal.pone.0200004.
  37. Innamorato, N. G., Rojo, A. I., García-Yagüe, A. J., Yamamoto, M., de Ceballos, M. L., and Cuadrado, A. (2008) The transcription factor Nrf2 is a therapeutic target against brain inflammation, *J. Immunol.*, **181**, 680-689, doi: 10.4049/jimmunol.181.1.680.
  38. Tahata, S., Singh, S. V., Lin, Y., Hahm, E.-R., Beumer, J. H., Christner, S. M., Rao, U. N., Sander, C., Tarhini, A. A., Tawbi, H., Ferris, L. K., Wilson, M., Rose, A., Dietz, C. M., Hughes, E. K., Fahey, J. W., Leachman, S. A., Cassidy, P. B., Butterfield, L. H., Zarour, H. M., and Kirkwood, J. M. (2018) Evaluation of biodistribution of sulforaphane after administration of oral broccoli sprout extract in melanoma patients with multiple atypical nevi, *Cancer Prev. Res.*, **11**, 429-438, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0268.
  39. Lin, S. X., Lisi, L., Dello Russo, C., Polak, P. E., Sharp, A., Weinberg, G., Kalinin, S., and Feinstein, D. L. (2011) The anti-inflammatory effects of dimethyl fumarate in astrocytes involve glutathione and haem oxygenase-1, *ASN Neuro*, **3**, doi: 10.1042/AN20100033.
  40. Schulze-Topphoff, U., Varrin-Doyer, M., Pekarek, K., Spencer, C. M., Shetty, A., Sagan, S. A., Cree, B. A. C., Sobel, R. A., Wipke, B. T., Steinman, L., Scannevin, R. H., and Zamvi, S. S. (2016) Dimethyl fumarate treatment induces adaptive and innate immune modulation independent of Nrf2, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 4777-4782, doi: 10.1073/pnas.1603907113.
  41. Kornberg, M. D., Bhargava, P., Kim, P. M., Putluri, V., Snowman, A. M., Putluri, N., Snowman, A. M., Putluri, N., Calabresi, P., and Snyder, S. H. (2018) Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity, *Science*, **360**, 449-453, doi: 10.1126/science.aan4665.
  42. Corsello, T., Komaravelli, N., and Casola, A. (2018) Role of hydrogen sulfide in NRF2- and sirtuin-dependent maintenance of cellular redox balance, *Antioxidants (Basel)*, **7**, doi: 10.3390/antiox7100129.
  43. Bazhanov, N., Escaffre, O., Freiberg, A. N., Garofalo, R. P., and Casola, A. (2017) Broad-range antiviral activity of hydrogen sulfide against highly pathogenic RNA viruses, *Sci. Rep.*, **7**, 41029, doi: 10.1038/srep41029.
  44. Evgen'ev, M. B., and Frenkel, A. (2020) Possible application of H<sub>2</sub>S-producing compounds in therapy of coronavirus (COVID-19) infection and pneumonia, *Cell Stress Chaperones*, doi: 10.1007/s12192-020-01120-1.
  45. Ohishi, T., Goto, S., Monira, P., Isemura, M., and Nakamura, Y. (2016) Anti-inflammatory action of green tea, *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.*, **15**, 74-90, doi: 10.2174/1871523015666160915154443.
  46. Zhu, J., Van de Ven, W. J. M., Verbiest, T., Koeckelberghs, G., Chen, C., Cui, Y., and Vermorken, A. J. M. (2013) Polyphenols can inhibit furin *in vitro* as a result of the reactivity of their auto-oxidation products to proteins, *Curr. Med. Chem.*, **20**, 840-850, doi: 10.2174/0929867311320060009.
  47. Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., and Li, F. (2020) Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**, 11727-11734, doi: 10.1073/pnas.2003138117.
  48. Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., and Decroly, E. (2020) The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade, *Antiviral Res.*, **176**, 104742, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
  49. Ungvari, Z., Bagi, Z., Feher, A., Recchia, F. A., Sonntag, W. E., Pearson, K., de Cabo, R., and Csizsar, A. (2010) Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **299**, H18-H24, doi: 10.1152/ajpheart.00260.2010.
  50. Ghanim, H., Sia, C. L., Korzeniewski, K., Lohano, T., Abuayseh, S., Marumganti, A., Chaudhuri, A., and Dandona, P. (2011) A resveratrol and polyphenol preparation suppresses oxidative and inflammatory stress response to a high-fat, high-carbohydrate meal, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**, 1409-1414, doi: 10.1210/jc.2010-1812.
  51. Kode, A., Rajendrasozhan, S., Caito, S., Yang, S.-R., Megson, I. L., and Rahman, I. (2008) Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **294**, L478-L488, doi: 10.1152/ajplung.00361.2007.

**TRANSCRIPTION FACTOR Nrf2 AS A THERAPEUTIC TARGET FOR THE PREVENTION OF CYTOKINE STORM IN COVID-19****R. A. Zinovkin<sup>1,2,3\*</sup> and O. A. Grebenchikov<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia; E-mail: roman.zinovkin@gmail.com*

<sup>2</sup> *Institute of Mitoengineering, Lomonosov Moscow State University, 119992 Moscow, Russia*

<sup>3</sup> *Institute of Molecular Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, 119991 Moscow, Russia*

<sup>4</sup> *Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, 107031 Moscow, Russia*

Received May 30, 2020

Revised June 4, 2020

Accepted June 4, 2020

Nrf2 is a key transcription factor responsible for antioxidant defense in many tissues and cells, including alveolar epithelium, endothelium, and macrophages. Furthermore, Nrf2 functions as a transcriptional repressor that inhibits expression of the inflammatory cytokines in macrophages. Critically ill patients with COVID-19 infection often present signs of high oxidative stress and systemic inflammation – the leading causes of mortality. This article suggests rationale for the use of Nrf2 inducers to prevent development of an excessive inflammatory response in COVID-19 patients.

*Keywords:* Nrf2, SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine storm, oxidative stress