

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.349

# Роль брадикініну в розвитку COVID-19 та інших захворювань

В.М. Пушкарьов,  
О.І. Ковзун,  
Н.І. Левчук,  
В.В. Пушкарьов,  
Л.К. Соколова,  
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Огляд літератури присвячений участі брадикініну (БК) в розвитку коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненою вірусом SARS-CoV-2, та інших патологічних станів, а також можливості застосування деяких препаратів, які впливають на сигналінг вищезазначеного нанопептиду. БК є потужною короткоживучою вазоактивною сполукою, яка діє як вазодилататор і медіатор запалення в різних сигнальних каскадах. Він входить до складу калікреїн-кінінової системи (ККС), що входить до складу системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), яка відіграє ключову роль у патогенезі COVID-19. Як фактор ККС, БК залежить від інших компонентів, необхідних для його синтезу та підтримки. Наразі існує гіпотеза, яка свідчить про те, що шлях БК дерегульований у пацієнтів із COVID-19, що призводить до різних ускладнених респіраторних захворювань. Теорії шторму цитокінів і БК пропонують пояснення різноманітності симптомів і систем органів, уражених після інфекції SARS-CoV-2. Наведені в огляді дані свідчать, що БК є молекулою величезного терапевтичного потенціалу, яка заслужено потребує відповідної спрямованої уваги. Встановлено, що наслідком посилення утворення БК є важкі мультисимптомні патологічні зміни при інфекції COVID-19. Оскільки COVID-19 значною мірою впливає на ККС, існує багато медіаторів, які можуть посилювати тяжкість захворювання. Тому, важливим моментом терапії при COVID-19 є модуляція сигналінгу БК. Було показано, що ефекти БК компенсуються за допомогою деяких сполук, які є антагоністами B2R. Фактори БК-шляху та цитокіни, такі як інтерлейкін-6 (IL-6) та IL-1, можуть бути ключовими для використання блокаторів, навіть як допоміжних засобів. Таким чином, щоб запобігти тяжким ускладненням, викликаних COVID-19 та покращити результати лікування цього інфекційного захворювання необхідно проводити фармакологічне таргетування компонентів ККС, пов'язаних із БК, головним чином – кінінових рецепторів.

**Ключові слова:** коронавірусна інфекція, калікреїн-кінінова система, брадикінін, інтерлейкіни, кінінові рецептори, система ренін-ангіотензин-альдостерон.

Досі немає чіткого розуміння зв'язку між важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) та ускладненнями ниркової, серцево-судинної та дихальної систем. Наразі серед дослідників існують дві

популярні гіпотези: теорія цитокінового шторму та теорія брадикінінового шторму. З точки зору першої теорії, підвищення рівня цитокінів викликає багатосистемні патологічні прояви коронавірусної хвороби 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), включаючи гостре ураження

## Огляди

легенів і респіраторний дистрес-синдром у тяжко хворих пацієнтів. Новіша теорія брадикінінового шторму підкреслює важливість зниження кількості ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 (АПФ2) в епітеліальних клітинах легенів, що призводить до нездатності розщеплювати аналог БК des-Arg9-брадикінін (ДАБК) у межах норми. І АПФ2, і БК є важливими компонентами РААС, і тепер вони пов'язані з патофізіологією SARS-CoV-2. Це проливає світло на помітну частку пацієнтів із таким супутнім захворюванням як гіпертонія [1].

БК є потужним короткоживучим вазоактивним пептидом, який діє як вазодилататор і медіатор запалення в різних сигнальних каскадах. Він входить до складу ККС, пов'язаної із реакцією запалення і такої, що опосередковує різні функції проникності судин, такі як тромбоз і згортання крові. БК індукує вазодилатацію в системі периферичного кровообігу шляхом зниження тону м'язу гладкої мускулатури артерій та збільшення кровотоку [2-4]. Крім того, він ініціює екстравазацію плазми, через вплив на ендотелій капілярів і вазоконстрикцію шляхом індукції гладком'язових волокон вен. Під час запальних станів, таких як астма, він сприяє руху клітин від крові до тканин і активує тучні клітини, фібробласти, макрофаги та гладку мускулатуру органів [5]. Передача сигналів, опосередкована БК, також залучена до васкулопатії, ожиріння, нейропатії, діабету, раку та хронічного болю [6, 7].

### Калікреїн-кінінова система та синтез брадикініну

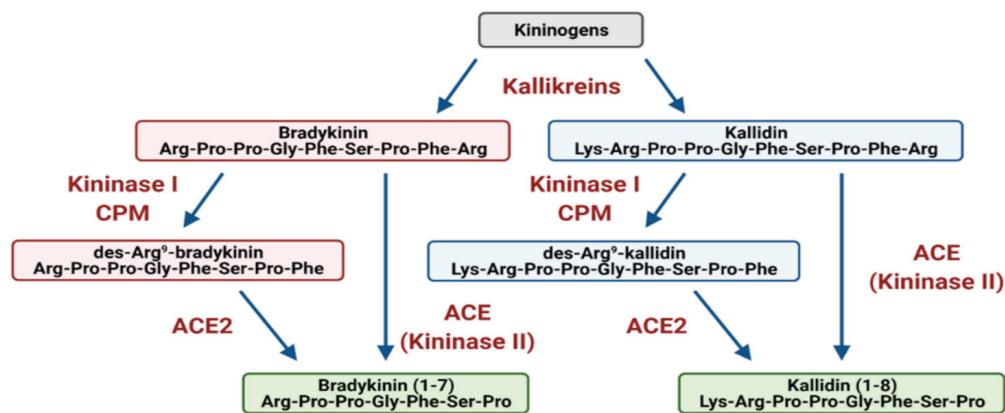
Кініни – це низькомолекулярні пептиди, які вивільняються з високомолекулярних кініногенів (High-molecular-weight kininogens, HMWK) і низькомолекулярних кініногенів (Low-molecular-weight kininogens, LMWK) під дією калікреїну плазми (Plasma kallikrein, PK) або тканинного калікреїну (Tissue kallikrein, TK), відповідно, які є інтегральною частиною ККС. Окремі транскрипти генів HMWK плазми та тканинних LMWK походять із гена кініногену (kininogen gene-1, KNG1), розташованого в людини на хромосомі 3q26, шляхом альтернативного сплайсингу. Цей ген містить 11 екзонів, із яких 9 (крім 10-го екзону) кодують важкий ланцюг обох кініногенів. ККС плазми бере участь у конститутивній антикоагулянтній активності,

захищаючи ендотелій, тоді як тканинна система має важливе значення для відновлення тканин і реакції на шкідливі або штучні стимули [3]. HMWK в основному експресується в печінці, тоді як LMWK широко поширені та експресуються в ендотеліальних клітинах васкулатури [8]. PK виробляється у вигляді зимогену прекалікреїну плазми, що секретується переважно з гепатоцитів у кров. У крові він циркулює у вигляді комплексу з HMWK. У нормі циркулюючий PK неактивний, але може бути активований негативно зарядженою поверхнею, як-от базальні мембрани, що може бути опосередковане згортанням крові за дії фактора XII (фактор Хагемана/FXII) і HMWK як кофактора. Потім PK процесує HMWK (120 кДа), вивільняючи нонапептид БК [9]. Водночас ТК відрізняється від PK тим, що кодується різними генами й секретується багатьма органами, зокрема, підшлунковою і слинними залозами, а також нирками. Відомо 15 ТК, кодованих генами від KLK1 до KLK15, (найзначніша родина протеаз у геномі людини), які розташовані на хромосомі 19q13 [10]. ТК продукує декапептид, калідин або Lys-БК (ЛБК), головним чином діючи на LMWK (70 кДа). Крім того, ТК також може діяти на HMWK, генеруючи ЛБК [11] (**рис. 1**). За деяких обставин ЛБК може перетворюватися на БК під дією амінопептидаз плазми після видалення N-кінцевого лізину. Ці активовані кініни можуть стимулювати ендотеліальні клітини, збільшуючи вазодилатацію, проникність судин, виробництво оксиду азоту (NO) і мобілізацію арахідонової кислоти [3, 4]. Внутрішня поверхня судин вистелена суцільним моношаром ендотеліальних клітин (поєднаних між собою щільними з'єднаннями), утворюючи захисний селективний бар'єр проникності між циркулюючою кров'ю та позасудинною тканиною. Ендотелій є метаболічно активним гомеостатичним органом, який регулює тонус, структуру та проникність судинної системи у відповідь на різні стимули, наприклад, напруга (стрес) зсуву, ацетилхолін та інсулін [12-16]. Обмежена проникність судин є функцією збалансованого ендотеліального фенотипу, який являє собою розслаблення гладкої мускулатури, а також низьку активацію тромбоцитів і швидкість утворення фібрину. Ендотеліальна дисфункція порушує цей баланс і проковує запалення судинної стінки, активацію тромбоцитів, порушення регуляції коагуляції,

тромбоз та підвищення проникності судин [12, 17]. Кініни та утворення активних форм кисню (reactive oxygen species, ROS), опосередковане ангіотензином-2 (Angiotensin II, Ang-II), сприяють судинній проникності та тромбозу. Ang-II опосередковане порушення епітеліальних натрієвих каналів (epithelial sodium channels, ENaC) погіршує кліренс альвеолярної рідини (alveolar fluid clearance, AFC), посилюючи набряк легенів. Це основні компоненти гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який є важким ускладненням COVID-19. Рівень Ang-II значно підвищений у пацієнтів із COVID-19 і тісно пов'язаний із вірусним навантаженням і ураженням легенів [18-22].

Інший кінін, ДАБК, набагато більш стабільний, ніж БК, але може бути деградований за дії АПФ2 (рис. 1). Це вказує на інший прямий зв'язок між ККС і РААС [2, 12].

АПФ є ключовою кініназою II, яка відщеплює С-кінцеві дипептиди від кінінів, що робить їх неактивними. Кініни розщеплюються по залишку внутрішнього фенілаланіну (Phe5 у БК) мембранозв'язаною нейтральною ендопептидазою (neutral endopeptidase, NEP) [23]. Таким чином, враховуючи цей консорціум перетравлюючих ферментів, тривалість перебування БК у циркуляції після його тимчасової активності відповідає лише кільком секундам [24].



**Рис. 1.** Система калікреїн-кінін/брадікінін. Калікреїнові серинові протеази розщеплюють кініногени з вивільненням вазоактивних пептидів брадікінину (БК) і калідину (КД). Пептидаза кініназа I (карбоксипептидаза M, CPM) далі розщеплює БК і КД на активний des-Arg<sup>9</sup>-брадікінін (des-Arg<sup>9</sup> bradykinin, ДАБК) і des-Arg<sup>10</sup>-калідін (des-Arg<sup>10</sup> kallidin, ДАКД). Кініназа II або АСЕ інактивує ККС шляхом розкладання БК, КД, ДАБК і ДАКД на неактивні метаболіти. Подібним чином АПФ2 метаболізує ДАБК до БК (1-7) і ДАКД до КД (1-8) [2]. (Створено за допомогою Biorender.com).

**Fig. 1.** The kallikrein-kinin/bradykinin system. Kallikrein serine proteases cleave kininogens to release the vasoactive peptides bradykinin (BK) and kallidin (KD). Peptidase kininase I (carboxypeptidase M, CPM) further cleaves BK and KD into active des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin (DABK) and des-Arg<sup>10</sup>-kallidin (DAKD). Kininase II or ACE, inactivates the KKS by degrading BK, KD, DABK and DAKD into inactive metabolites. Similarly, ACE2 metabolizes DABK to BK (1-7) and DAKD to KD (1-8) [2]. (Created with Biorender.com).

Амінопептидаза В може діяти на ЛБК і видаляти N-кінцевий лізин, тим самим утворюючи БК без подальшої деградації. Кініни модифікуються низкою ферментів, включаючи карбоксипептидазу М (carboxypeptidase M, CPM), фермента типу кінінази I, який модифікує БК і ЛБК на ДАБК і des-Arg<sup>10</sup>-ЛБК відповідно. Крім того, С-кінцеві залишки аргініну кінінів можуть бути видалені карбоксипептидазою N (carboxypeptidase M, CPN) плазми [3]. Кінін БК не дуже стабільний і легко розкладається ангіотензин I-перетворюючим ферментом (АПФ).

**Кінінові рецептори.** Кінінові рецептори охарактеризували за допомогою фармакологічних досліджень. Рецептори клітинної поверхні, такі як кінін B1 (Bradykinin receptor B1, B1R) і B2 (Bradykinin receptor B2, B2R), є трансмембранними G-білковими рецепторами з сімома доменами, які опосередковують біологічні ефекти кінінів. Gαq і Gαi для B1 та Gαq, Gαi і β-арестин для B2. BDKRB1 (B1R) опосередковує в клітині зміни активності та кількості фосфоліпази C (phospholipase C, PLC), фосфоліпази A (phospholipase A, PLA), Akt, індуцибельної

## Огляди

синтази оксиду азоту (inducible nitric oxide synthase, iNOS) підвищує кількість NO та  $Ca^{2+}$ , знижує концентрацію cAMP, активує G-білок-зв'язані калієві канали внутрішнього випрямлення (G protein-gated inwardly rectifying potassium, GIRK). BDKRB2 (B2R) – опосередковує взаємодію з цими ж факторами, але, крім того, через  $\beta$ -арестин забезпечує інтерналізацію та рециклінг рецепторів. Фізіологічні ефекти B1R: розслаблення судин; вивільнення арахідонової кислоти й простагландинів; підтримка тривалої активації довготермінового запалення. B2R забезпечує десенсибілізацію короткочасних ефектів [2].

B2R широко експресується в багатьох здорових тканинах і стимулюється зв'язуванням незмінених кінінів. На відміну від B2R, B1R є індукцибельним і мінімально присутній у здорових тканинах, але швидко експресується під час запалення та реагує на кініни без C-кінцевих залишків аргініну [7]. B1R майже не виявляється в периферичних тканинах за нормальної фізіології, але його мРНК конститутивно присутня в різних областях головного та спинного мозку. B1R швидко індуктується майже при всіх запальних і стресових станах на транскрипційних і посттранскрипційних рівнях у всьому організмі [3, 4].

Прозапальні медіатори, такі як інтерлейкін-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ), інтерферон гамма (interferon gamma, IFN- $\gamma$ ), фактор некрозу пухлини альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ), розчинний gC1qR та епідермальний фактор росту, у місцях запалення можуть активізувати *de novo* синтез B1R у різних клітинах, особливо ендотеліальних [25]. СРМ зв'язується із зовнішньою петлею B1R, посилюючи конформаційну активацію, і генерує агоністи B1R із кінінів [26]. B2R конститутивно локалізується в більшості релевантних щодо запалення клітин, включаючи ендотеліальні клітини, остеобласти, епітеліальні клітини та нейрони мозку. Він також експресується в різних типах пухлинних клітин та імунних клітинах [3, 4].

При зв'язуванні з агоністом B2R активується шляхом фосфорилування залишків серину (S339, S346, S348) і треоніну (T342, T345) у C-кінцевій області, що призводить до опосередкованої арестином інтерналізації через вкриті клатрином везикули. При взаємодії з кініном протягом тривалого періоду часу B2R ізолюється

в лізосоми для деградації, тоді як короткочасна стимуляція призводить до дефосфорилування і повернення рецептора назад на клітинну поверхню. Навпаки, інтерналізації, спричиненої агоністами, не спостерігається у випадку B1R. За відсутності зв'язування з агоністом B1R інтерналізується незалежно від  $\beta$ -арестину і розщеплюється в лізосомах. При зв'язуванні B1R із лігандом, доступна кількість рецепторів збільшується шляхом перенаправлення секвестрованої везикули B1R, покритої клатрином, на клітинну мембрану [27].

Як правило, рецептори B1R і B2R беруть участь у розвитку, прогресуванні та підтримці хронічного болю [28, 29]. Крім того, обидва рецептори активуються при патологіях, пов'язаних із пошкодженням тканин через окислювальний стрес, прозапальні стимули, ліпополісахариди, ендотоксини та вазоактивні пептидні стимули, як ті, що належать до системи ренін-ангіотензин. Ці рецептори також регулюються посттрансляційними модифікаціями (Post-translational modifications, PTM) [30]. Захисні або патологічні наслідки регуляції рецепторів сімейства кінінів (B1R, B2R), опосередкованої ККС, у випадках як нормального, так і патофізіологічного стану потребують подальших фундаментальних досліджень [24, 31].

### Участь у процесах запалення

БК є потужним прозапальним медіатором, хемоаттрактантом нейтрофілів і ангіогенним фактором, який діє через B1R і B2R при багатьох запальних захворюваннях, таких як хронічний біль, васкулопатія, діабет, астма, ожиріння, алергічний риніт, нейропатія, ревматоїдний артрит, рак та інфекційні захворювання [6, 7]. Lys-ДАБК/B1R індуктує через рецептор епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor, EGFR) і низхідний сигналінг шляхом активації мітоген-активованої протеїнкінази 1/3 (mitogen-activated protein kinase 1/3, MAPK1/3), механізм, що модулює міграцію нейтрофілів, підвищуючи регуляцію матриксних металопротеїназ MMP-2 і MMP-9 в естроген-чутливих і -нечутливих клітинах раку молочної залози. Активація B1R підвищує експресію хемокіну CXCL5A, який бере участь у рекрутуванні нейтрофілів у місцях запалення [3, 4].

БК індуктує внутрішньоклітинний сигналінг, що сприяє виживанню та проліферативній

активності в зірчастих клітинах печінки людини та гепатоцитах щурів через опосередковану Akt транслокацію ядерного фактора каппа В (nuclear factor kappa B, NF-κB) та пригнічення експресії *TGFB1* та *COL1A1*, що послаблює пошкодження та фіброз печінки [32]. Крім того, в епітеліальних клітинах дихальних шляхів людини БК активує шлях Ras/Raf-1/MAPK, що, своєю чергою, призводить до активації ІКК $\alpha/\beta$  та NF-κB і посилення активності циклооксигенази-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), яка бере участь у переході гострих алергічних реакцій у хронічні запальні захворювання дихальних шляхів, такі як астма. БК ініціює активацію іонних каналів TRPA1 (сенсори болю, холоду та свербіння) через шляхи PLC і PKA у відповідь на запалення тканин, що може викликати відчуття болю в нейронах дорсального корінцевого ганглію (dorsal root ganglion, DRG) щурів. Рецептори БК індукують надмірну експресію цитокінів, включаючи TNF- $\alpha$  та IL-10, які беруть участь у запаленні в клітинах слинних залоз людини [3, 33].

БК індукує експресію IL-8 через зв'язування транскрипційних факторів AP-1, ядерного фактора (NF)-IL-6 і NF-κB з промотором IL-8 через простагландин E2-залежну та незалежну активацію в гладком'язових клітинах дихальних шляхів людини. Недавні дослідження показали, що індукована БК експресія COX-2 і вивільнення простагландину E2 (prostaglandin E2, PGE2) через PKC- $\delta$ -залежну активацію шляхів MAPK1/3 і NF-κB можуть призвести до пошкодження головного мозку та запальних захворювань у клітинах циліарного м'яза людини, подоцитах, астроцитах щурів і клітинах A549 [3, 34]. У фіброблестах вульви БК/B2R індукує активацію NF-κB, що посилює вивільнення IL-6 і викликає біль [35]. У суглобових хондроцитах людини та епітеліальних клітинах нирок БК індукує вивільнення запальних цитокінів, таких як IL-6 та IL-8, за допомогою сигнального механізму NF-κB [36].

#### **Брадикінін і його участь у захворюваннях**

БК-активовані сигнальні шляхи відіграють значну роль у різних патологічних станах, таких як серцево-судинні ускладнення, фіброз, інфекція COVID-19 та ін.

*COVID-19 і брадикінін.* COVID-19 – це вірусна інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV-2.

У пацієнтів із важким перебігом COVID-19 продемонстровано розвиток цитокінового шторму. Активуються загальні медіатори імунної відповіді як лейкоцити, так і хемокіни, інтерферони, інтерлейкіни, TNF- $\alpha$ . Ці цитокіни вивільняються у відповідь на появу вірусів і використовуються для ініціювання та опосередкування відповіді на вірусну інфекцію. Показано, що IL-6 експресується на вищому рівні ніж інші фактори [37, 38]. Окрім IL-6 та IL-1 $\beta$ , також експресується рецептор IL-1. Таке значне посилення рекрутування імунних клітин було названо цитокіновим штормом, який призводить до неконтрольованого запалення та посилення активації відповідних цитокінів. Це запалення в таргетних для COVID-19 тканинах може призвести до протікання судин і подальшої інфільтрації імунних клітин, що може призвести до утворення набряку. Прозапальні цитокіни, утворення яких посилюється у хворих, сприяють протіканню судинної мережі та некрозу клітин разом з антитілами, кількість яких також підвищується під час хвороби, що впливає на серцеву функцію та викликає імунну прокоагулянтну мікросудинну ендотеліопатію [39]. Це свідчить про автозапальний шлях цитокінів, що веде до вироблення прозапальних IL-6 та IL-18, які призводять до серйозних патофізіологічних проявів COVID-19. Двадцять три цитокіни були ідентифіковані в пацієнтів із різним ступенем тяжкості захворювання, які по-різному експресуються при COVID-19. Рівні інших важливих цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$ , також підвищуються в пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 [40]. У пацієнтів, які отримували противірусний засіб Ремдесивір, було продемонстровано зниження рівня IL-6 у плазмі. Застосування Ремдесивіру мало позитивні терапевтичні переваги, але це не було надзвичайно ефективним лікуванням для всіх симптоматичних пацієнтів. Це означає, що існують інші важливі шляхи, які викликають важкі захворювання, і, отже, є додатковими терапевтичними цілями [1, 39].

Важкий гострий респіраторний синдром, викликаний SARS-CoV-2, порушує ККС і РААС, викликаючи брадикініновий шторм, процес, що призводить до посилення експресії БК та подальших ефектів, опосередкованих його сигналіном.

Існує гіпотеза, що шлях БК дерегульований у пацієнтів із COVID-19 і це призводить до різних

## Огляди

ускладнених респіраторних захворювань. Показано, що рідина бронхоальвеолярного лаважу (broncho-alveolar Lavage Fluid, BALF) пацієнтів із COVID-19 знижує експресію гена АПФ і підвищує рівень АПФ2, реніну, ангіотензину, АТ1 і АТ2, кініногену та калікреїну, які активують рецептори В1R і В2R [41]. Повідомлялося, що експресія рецепторів В1R і В2R була підвищена у 2945 і 207 разів відповідно. Експресія кініногену та калікреїнів не була виявлена в контролі, але виражена при COVID-19. Експресія гена АПФ зменшувалася у вісім разів, що призводило до посилення активності БК, а down-регуляція АПФ2 спричиняє гальмування деградації ДАБК. Усе це разом із підвищеною експресією рецепторів В1R і В2R може призвести до брадикінінового шторму [41, 42], який призводить до розширення судин, збільшення проникності судин і гіпотензії. Можливо, цей БК виробляється тучними клітинами бронхіол і альвеол. Відомо, що тканинні резидентні гранулоцити та тучні клітини генерують БК шляхом синтезу гепарину, активації фактора згортання крові XII та утворення калікреїну плазми [43].

Підвищення рівня БК пояснюють збільшенням маси та щільності клітин у легенях пацієнтів із COVID-19 [44]. Також припускають, що метаболіт БК, ДАБК через рецептори БК, може призводити до запалення, розширення судин, збільшення проникності судин, рекрутування нейтрофілів [38, 45]. Це є важливим, оскільки ДАБК розщеплюється АПФ2 [46] і встановлено, що SARS-CoV-2 інфікує клітини-мішені через взаємодію свого спайкового білкового (S) антигена та АПФ2 [47, 48]. Інтерналізація утвореного комплексу знижує активність АПФ2. Це посилює передачу сигналів через В1R, що призводить до екстравазації рідини та руху лейкоцитів у легені [46].

БК є основою багатьох розрізнених симптомів COVID-19, таких як втрата нюху та смаку [49], втрата герметичності (протікання) кровеносних судин, накопичення рідини в тканинах і органах, аномальна коагуляція. Ці процеси порушують передачу кисню з легенів у кров, що є поширеною аномалією в пацієнтів із COVID-19 [3, 41]. Варто зауважити, що інгібітори АПФ також можуть призвести до нюхової дисфункції [50]. Сухий кашель як симптом COVID-19 можна пояснити опосередкованою БК сенсорною нервовою активністю, подібно до сухого кашлю, викликаного інгібіторами АПФ [3].

Як фактор ККС, БК залежить від інших компонентів, необхідних для його синтезу та підтримки рівня. Цікаво, що біохімія цих компонентів, а саме рецепторів БК, пептидів, пов'язаних із БК, агоністів і антагоністів рецепторів і інших різноманітних факторів, описана набагато детальніше, ніж сам БК [6, 51].

АПФ2 відповідає за перетворення Ang-II в ангіотензин 1-7 (Ang<sub>1-7</sub>), що призводить до протилежних ефектів, ніж ті, що індукуються Ang-II, оскільки останній є судинозвужувальним і прозапальним, а Ang<sub>1-7</sub> є судинорозширювальним і протизапальним засобом.

Втрата функції АПФ2 і, як наслідок, підвищений рівень Ang-II також може призвести до зниження активності АПФ через петлю негативного зворотного зв'язку – нирковий АПФ і ген реніну down-регулюються Ang-II. Таке зниження рівня АПФ може призвести до підвищення рівня БК. Крім того, є дані, що Ang-II бере участь у підвищенні експресії проліл-карбоксіпептидази, а це, своєю чергою, призводить до РК-індукованої генерації БК [3, 4].

Зниження рівня АПФ2 не тільки підвищує рівень Ang-II, але також призводить до підвищення рівнів ДАБК, що пов'язано з гострим пошкодженням легенів і запаленням [52]. Подальша дерегуляція сприяє виникненню брадикінінового шторму: через відсутність розпаду ДАБК суттєво зростають рівні вільного БК, доступного для дії на клітини-мішені (рис. 1).

Зниження кількості АПФ2 призводить до вазоконстрикції, зростання рівня прозапальних цитокінів [53], С-реактивного білка [54], легеневого фіброзу [55], коагулопатії зі збільшенням кількості D-димера в плазмі, легеневого тромбозу і венозної тромбоемболії [56], дисперсної внутрішньосудинної коагуляції та ГРДС [3], що спостерігається в пацієнтів із COVID-19.

БК має вирішальне значення в спричиненні вазодилатації та гіпотензії. Зрідка виникають кропив'яні реакції та відомо про кілька випадків ангіоневротичного набряку, які виникали за відсутності COVID-19, переважно в пацієнтів, що приймають інгібітори АПФ. Відомо, що ДАБК зв'язується не лише з В1R, але й з В2R [52]. IL-1 та IL-6 активізуються інфекцією SARS-CoV-2, і їхні ефекти додаються до дій, спричинених посиленням утворенням БК у легенях і в усьому організмі. Крім того, IL-1 та IL-6 стимулюють експресію В1R, що надалі може призвести до

брадикінінового шторму, який має критичне значення для тяжкості та широкого поширення симптомів COVID-19.

У пацієнтів із COVID-19 і ендотеліальною дисфункцією спостерігається зниження активності eNOS і рівня NO, що призводить до тромбозу та дисфункції органів [57, 58]. Це може бути наслідком зниженої стимуляції B2R, що ініціює eNOS і генерацію NO. Окрім АПФ2, лізосомальна цистеїнова ендопептидаза, катепсин L, також сприяє проникненню SARS-CoV-2 у клітини через трансмембранну протеазу серин-2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2). Вона має кініногеназну активність і утворює кініни з LMWK і HMWK. Це може призводити до вивільнення BK та гіпотензії. Підвищення рівнів BK, DABK та Ang-II у легеневому судинному руслі та периферичній судинній системі внаслідок інфекції SARS-CoV-2 може призвести до появи ГРДС, потенційно смертельної легеневої дихальної недостатності, спричиненої запаленням і накопиченням рідини в легенях, що призводить до жорсткості легень і гіпоксемії. Передбачається, що блокатори B2R та інгібування PK можуть запобігти розвитку ГРДС, індукованого COVID-19.

Крім того, у пацієнтів на інтенсивній терапії було виявлено зниження кількості серпіну-12 сімейства A (serpin family A member 12, SERPINA12) і дипептидилпептидази-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4). Ці фактори зазвичай відповідають за пригнічення опосередкованого калікреїном запалення. Однак зі зниженими рівнями SERPINA12 і DPP4 у пацієнтів із COVID-19 ККС стає ще активнішою, доповнюючи брадикініновий шторм і викликаючи симптоми, пов'язані з важчим перебігом захворювання [37, 52].

У відповідь на інфекцію збільшується вміст прозапального цитокіну IL-6. Ця надлишкова експресія IL-6 опосередковано спричиняє збільшення кількості B1R на поверхні клітини, а також призводить до зниження регуляції SERPINA12, супресора BK, згодом збільшуючи спорідненість клітини до незаінгібованого BK [1].

Наслідком посилення утворення BK є важкі мультисимптомні патологічні зміни при інфекції COVID-19 [41]. Оскільки COVID-19 значною мірою впливає на ККС, існує багато медіаторів, які можуть посилювати тяжкість захворювання.

Під час розпаду пандемії зростало занепокоєння щодо використання інгібіторів АПФ у пацієнтів, які отримали COVID-позитивний результат, і все ще залишається багато запитань без відповіді, коли йдеться про зв'язок між серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) та COVID-19. Пацієнти, які приймали інгібітори АПФ, як правило, були схильні до ризику розвитку ангіоневротичного набряку через підвищення рівня BK. Вивчаючи смертність від важких випадків COVID-19, встановили, що близько 30% померлих мали гіпертонію, як супутнє захворювання. Крім того, у популяції пацієнтів, які перенесли ГРДС і померли, гіпертонічну хворобу також мали майже 27% цих пацієнтів [59].

Із РААС та BK сигнальними шляхами тісно пов'язані утворення та функціонування гіалуронансинтази 2 (Hyaluronan synthase 2, HA-синтаза 2). Її експресія також зростає при інфекції COVID-19, що посилює продукцію гіалуронової кислоти (Hyaluronic acid, HA) і може призвести до затримки рідини, зниження газопроникності та ГРДС, який часто спостерігається в пацієнтів із COVID-19 [41, 60].

Теорії шторму цитокінів і BK пропонують пояснення різноманітності симптомів і систем органів, уражених після інфекції SARS-CoV-2. Вони висувають нові важливі терапевтичні мішені для запобігання поліорганній недостатності в пацієнтів, які найбільше постраждали від вірусу [1].

Отже, патологія COVID-19 може бути шкідливішим результатом шторму BK, ніж шторму цитокінів, і дисбаланс BK є важливим фактором у респіраторних розладах, спричинених інфекцією SARS-CoV-2 (рис. 2.) [37, 38, 41, 52, 61]. Наведені вище дані свідчать, що BK є молекулою величезного терапевтичного потенціалу, яка заслужено потребує відповідної спрямованої уваги. Тому, важливим моментом терапії при цьому захворюванні є модуляція сигналізації BK. Ключові фактори BK-шляху та цитокіни, такі як IL-6 та IL-1, можуть стати мішенями для розробки й використання їх блокаторів. Зниження кількості BK, особливо DABK, вважається актуальною стратегією для покращення клінічних кондицій пацієнтів із COVID-19. У цьому контексті, попри ще не доведену клінічну ефективність, препарати, які блокують активацію рецепторів B1 або B2, вже набули популярності у світі для лікування COVID-19 [62].



пов'язані з летальними наслідками COVID-19, є ССЗ [67]. Попередні дослідження показали, що пацієнти зі ССЗ були більш сприйнятливими до інфекції SARS-CoV-2 і мали підвищений ризик розвитку важкої форми COVID-19 [68].

Припускають, що підвищена сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2 при ССЗ пов'язана з експресією АПФ2. Після інфаркту міокарда та серцевої недостатності підвищується експресія АПФ2 в деяких типах клітин, зокрема, макрофаги, ендотеліальні клітини, гладком'язові клітини та кардіоміоцити [69]. Підвищені рівні АПФ2 створюють додаткові можливості для проникнення SARS-CoV-2 у клітини. Як наслідок, це підвищує рівень реплікації вірусу, а згодом і вірусне навантаження, що впливає на тяжкість COVID-19 [69, 70].

Порушення регуляції ККС може потенціювати ССЗ. Наприклад, підвищення регуляції Ang-II при ССЗ було пов'язане з опосередкованою рецептором ДАБК-В1 гіпертрофією серця [71]. Крім того, надлишок БК був причетний до гіпокаліємії, яка може призвести до аритмії та раптової серцевої смерті [72]. Гіперзапалення міокарда внаслідок цитокінового та брадикінінового шторму може додатково сприяти вже наявному пошкодженню міокарда. Таким чином, патогенний вплив SARS-CoV-2 на АПФ2, Ang-II, БК і ДАБК при ССЗ може бути механістичним шляхом до погіршення наслідків COVID-19 [2, 37].

*Брадикінін і серцево-судинні ускладнення.* Водночас, описані позитивні ефекти БК щодо серцево-судинних ускладнень. Тривала гіпертензія, як правило, пов'язана з порушенням функції нирок і пошкодженням тканин. Деякі дані свідчать про захисну функцію БК проти ускладнень, викликаних гіпертензією. Так, щурам зі спричиненою сіллю гіпертензією та ураженням нирок підшкірно вводили БК, що продемонструвало захисний ефект проти ураження нирок, але не проти гіпертензії. БК також позитивно впливає на проліферацію ендотеліальних клітин. Локально синтезований БК бере участь у неоваскуляризації, сприяє відновленню судинної стінки та її ремоделюванню після гострої ішемії. Він діє через, опосередковане сигналігом B2R/PI3K/eNOS, використання на місці пошкодження циркулюючих клітин-попередників, які мають регенераційну здатність. БК виконує ключову функцію в усіх механізмах кондиціонування серця. Інфузія БК в ізольовані

серця щурів забезпечує періодичний захист через шлях, що включає B2R, PKG, NOS і мітохондріальний канал K(ATP). БК також пригнічує апоптоз міокарда шляхом фосфорилування Akt і GSK-3 $\beta$ , покращує профіль антиапоптотичних білків і відіграє роль у ремоделюванні шлуночків [3].

Фармакологічні дослідження свідчать про захисну роль DKRB1 і B2R у міокарді при гострому коронарному синдромі в пацієнтів як із діабетом, так і без діабету [73]. Збільшення періоду напіврозпаду кінінів, включаючи БК, опосередковане кардіопротекторними препаратами, відіграє захисну роль у ремоделюванні серця, апоптозі та фіброзі через B2R/NO. Однак БК може мати антифіброзну дію при патогенному ремоделюванні оточення кардіоміоцитів, що призводить до розширення та дисфункції лівого шлуночка. Крім того, БК бере участь у спричиненому інфарктом болю в грудях (стенокардія), опосередкованому через продукцію 12-ліпоксигенази, іонні канали IP3 і TRPV1. БК також діє як серцевий ноцицептор, який стимулює B2R у верхніх грудних спінальних (симпатичних) сенсорних нейронах [74]. Тромбоксан A2, член сімейства ліпідів із протромботичними властивостями, реципрокно взаємодіє з БК під час ішемії міокарда, стимулюючи серцеві спинномозкові аференти [74]. Агоністи БК можуть бути терапевтично використані для врівноваження його дефіциту і заміни ендогенного БК-B2R щодо захисту серця. Однак визначення правильного дозування, терапевтичного вікна та періоду приймання ліків буде важливими визначальними факторами для контролю балансу [3].

*Брадикінін, COVID-19 і панкреатит.* Виявили, що ГРДС може також призводити до важкого гострого панкреатиту. Протягом тривалого часу було відомо, що рівень БК у плазмі при панкреатиті підвищений. Принаймні частково причиною цього, ймовірно, є вивільнення з некротичних ацинарних клітин калікреїну, фермента, який є каталізатором утворення БК. Останній викликає помітні сигнали Ca<sup>2+</sup> у перичинарних зірчастих клітинах, навіть у концентраціях, які лише трохи перевищують його концентрації в плазмі здорових тварин або людей у стані спокою. Найкрутіший підйом кривої «концентрація-відповідь» відбувається між нормальним рівнем БК в плазмі та концентрацією, що спостерігається в пацієнтів із гострим панкреатитом.

## Огляди

БК також викликає сигнали  $\text{Ca}^{2+}$  у макрофагах підшлункової залози, хоча й у дещо вищих концентраціях. Останні дані свідчать про те, що викликані БК  $\text{Ca}^{2+}$  сигнали опосередковують секрецію речовин, включаючи цитокіни, які керують некротичними петлями ампліфікації між ацинарними, зірчастими та імунними клітинами в екзокринній підшлунковій залозі. Цитокинові та брадикінінові шторми, що виникають у підшлунковій залозі у важких випадках гострого панкреатиту, мають наслідки для всього організму, потенційно спричиняючи поліорганну недостатність, включаючи ГРДС [75, 76].

Ще занадто рано прогнозувати, чи будуть фармакологічні втручання, спрямовані на зменшення утворення БК або його дії, корисними в лікуванні COVID-19 та/або гострого панкреатиту. Зараз триває клінічне випробування, яке оцінює ефективність і безпеку антагоніста B2R (Icatibant) та інгібітора C1-естерази/каліккреїну. Якщо виявиться, що БК відіграє ключову роль у розвитку COVID-19, а також гострого панкреатиту, і лікування, спрямоване на зниження рівня БК або його ефектів, виявиться ефективним у боротьбі з цими часто руйнівними захворюваннями, тоді це буде справді помітним відкриттям, де сполука, що довгий час була затінена гістаміном і викликала відносно незначний інтерес, може посісти центральне місце в боротьбі з великою пандемією [77].

### Препарати, які впливають на сигналінг брадикініну

Деякі препарати вивчались на предмет їх потенційної користі при COVID-19 шляхом модуляції передачі сигналу БК. Так, було показано, що ефекти БК компенсуються за допомогою таких сполук, як HOE140, який є антагоністом B2R [78]. Крім того, інгібітори калікреїну, такі як Icatibant, Noscipine, Lanadelumab, Garadacimab, Ecallantide (DX-88) і Verotrastat використовувалися для пригнічення активності РК, що перешкоджає розщепленню НМВК [62]. Недавнє дослідження показало, що нова хімічна речовина, Сполука 3, може протидіяти B2R навіть у пікомольній концентрації [79].

*Рецептор брадикініну як мішень.* Усвідомлення ролі кінінів, включаючи БК та його рецептори, опираються на прогрес, досягнутий за допомогою хімічно синтезованих пептидних і

непептидних селективних рецепторних лігандів. Дослідження, в яких повідомлялося про сполуки, що впливають на B2R, були розділені на три покоління. До першого покоління антагоністів B2R належать Vavrek і Stewart, які синтезували шляхом зміни С-кінцевого дипептиду Phe8-Arg9 БК і заміни Pro7 на залишок D-Phe. Друге покоління антагоністів B2R було представлено HOE140 (Icatibant), який характеризувався жорсткістю, стабільністю, підвищеним зв'язуванням та ефективністю без часткової агоністичної активності [80]. Пізніше були синтезовані непептидні перорально активні антагоністи B2R третього покоління, включаючи WIN64338 і FR173657.

Однак є затверджених препаратів, спрямованих саме на БК, недостатньо. Крім того, виклик стає серйозним через низькі результати трансляційних досліджень, а також враховуючи важкі випадки інфекційних захворювань (наприклад, COVID-19), резистентність патогенів та високу токсичність більшості антимікробних препаратів. Щоб протистояти проблемам, згаданим вище, і задовольнити потребу в покращенні результатів лікування супутніх захворювань, потребує ретельного розгляду багатостороння стратегія, яка використовує поточне розуміння аспектів опосередкованого брадикініном сигналінгу та здійснює фармакологічне таргетування компонентів ККС, пов'язаних із БК, головним чином – кінінових рецепторів [3].

### Список використаної літератури

1. Wilczynski SA, Wenceslau CF, McCarthy CG, Webb RC. A cytokine/bradykinin storm comparison: what is the relationship between hypertension and COVID-19? *Am J Hypertens.* 2021 Apr 20;34(4):304-6. doi: 10.1093/ajh/hpaa217.
2. Cooper SL, Boyle E, Jefferson SR, Heslop CRA, Mohan P, Mohanraj GGJ, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone and kinin-kallikrein systems in the cardiovascular complications of COVID-19 and long COVID. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 31;22(15):8255. doi: 10.3390/ijms22158255.
3. Rex DAB, Vaid N, Deepak K, Dagamajalu S, Prasad TSK. A comprehensive review on current understanding of bradykinin in COVID-19 and inflammatory diseases. *Mol Biol Rep.* 2022a Oct;49(10):9915-9927. doi: 10.1007/s11033-022-07539-2.
4. Rex DAB, Deepak K, Vaid N, Dagamajalu S, Kandasamy RK, Flo TH, et al. A modular map of bradykinin-mediated inflammatory signaling network. *J Cell Commun Signal.* 2022b Jun;16(2):301-310. doi: 10.1007/s12079-021-00652-0.
5. Sharma JN. Basic and clinical aspects of bradykinin receptor antagonists. *Prog Drug Res.* 2014;69:1-14. doi: 10.1007/978-3-319-06683-7\_1.
6. Dagnino APA, Campos MM, Silva RBM. Kinins and their receptors in infectious diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Aug 27;13(9):215. doi: 10.3390/ph13090215.
7. Lau J, Rousseau J, Kwon D, Bénard F, Lin KS. A Systematic Review of molecular imaging agents targeting bradykinin B1 and

- B2 receptors. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Aug 17;13(8):199. doi: 10.3390/ph13080199.
8. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2018 Aug;13(6):612-32. doi: 10.1177/1747493018778713.
  9. Björkqvist J, Jämsä A, Renné T. Plasma kallikrein: the bradykinin-producing enzyme. *Thromb Haemost*. 2013 Sep;110(3):399-407. doi: 10.1160/TH13-03-0258.
  10. Boyukozer FB, Tanoglu EG, Ozen M, Ittmann M, Aslan ES. Kallikrein gene family as biomarkers for recurrent prostate cancer. *Croat Med J*. 2020 Oct 31;61(5):450-6. doi: 10.3325/cmj.2020.61.450.
  11. Nokkari A, Abou-El-Hassan H, Mechref Y, Mondello S, Kindy MS, Jaffa AA, et al. Implication of the Kallikrein-Kinin system in neurological disorders: Quest for potential biomarkers and mechanisms. *Prog Neurobiol*. 2018 Jun-Aug;165-167:26-50. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.01.003.
  12. Hoevenaar M, Goossens D, Roorda J. Angiotensin-converting enzyme 2, the complement system, the kallikrein-kinin system, type-2 diabetes, interleukin-6, and their interactions regarding the complex COVID-19 pathophysiological crossroads. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020 Oct-Dec;21(4):1470320320979097. doi: 10.1177/1470320320979097.
  13. Deng H, Tang TX, Chen D, Tang LS, Yang XP, Tang ZH. Endothelial Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Association and therapeutic strategies. *pathogens*. 2021 May 11;10(5):582. doi: 10.3390/pathogens10050582.
  14. Соколова ЛК, Пушкарёв ВМ, Пушкарёв ВВ, Тронько НД. Механізми патогенезу атеросклерозу у хворих на діабет. Роль NF-κB (огляд літератури). *Проблеми ендокринної патології*. 2017;(2):64-76 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Mechanisms of pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes. The role of NF-κB (literature review) *Problems of endocrine pathology*. 2017;(2):64-76. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.10.
  15. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun EI, Tronko ND. Diabetes and atherosclerosis. The role of inflammation processes in pathogenesis. Literature review. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2017;13(7):486-98. Russian. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747.
  16. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *K: TOV «Vydavnychyy dim Medknyha»*; 2018. 264 p. Russian.
  17. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.14817.
  18. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Aug;507:167-73. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
  19. Toluian R, Vahed SZ, Ghiyasvand S, Toluian A, Ardalan M. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J Renal Inj Prev*. 2020; 9(2): e19. doi: 10.34172/jrip.2020.19.
  20. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 7;9(7):e016219. doi: 10.1161/JAHA.120.016219.
  21. Trac PT, Thai TL, Linck V, Zou L, Greenlee M, Yue Q, et al. Alveolar nonselective channels are ASIC1a/α-ENaC channels and contribute to AFC. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017 Jun 1;312(6):L797-L811. doi: 10.1152/ajplung.00379.2016.
  22. Silhol F, Sarlon G, Deharo JC, Vaïsse B. Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin-angiotensin system in COVID-19: should we block the renin-angiotensin system? *Hypertens Res*. 2020 Aug;43(8):854-6. doi: 10.1038/s41440-020-0476-3.
  23. Rex DAB, Arun Kumar ST, Modi PK, Keshava Prasad TS. Broadening COVID-19 interventions to drug innovation: neprilysin pathway as a friend, foe, or promising molecular target? *OMICS*. 2021 Jul;25(7):408-16. doi: 10.1089/omi.2021.0080.
  24. Kayashima Y, Smithies O, Kakoki M. The kallikrein-kinin system and oxidative stress. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Jan;21(1):92-6. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834d54b1.
  25. Ghebrehiwet B, Ji Y, Valentino A, Pednekar L, Ramadass M, Habel D, Kew RR, et al. Soluble gC1qR is an autocrine signal that induces B1R expression on endothelial cells. *J Immunol*. 2014 Jan 1;192(1):377-84. doi: 10.4049/jimmunol.1302031.
  26. Zhang X, Tan F, Skidgel RA. Carboxypeptidase M is a positive allosteric modulator of the kinin B1 receptor. *J Biol Chem*. 2013 Nov 15;288(46):33226-40. doi: 10.1074/jbc.M113.520791.
  27. Enquist J, Skróder C, Whistler JL, Leeb-Lundberg LM. Kinins promote B2 receptor endocytosis and delay constitutive B1 receptor endocytosis. *Mol Pharmacol*. 2007 Feb;71(2):494-507. doi: 10.1124/mol.106.030858.
  28. Brusco I, Justino AB, Silva CR, Scussel R, Machado-de-Ávila RA, Oliveira SM. Inhibitors of angiotensin I converting enzyme potentiate fibromyalgia-like pain symptoms via kinin receptors in mice. *Eur J Pharmacol*. 2021 Mar 15;895:173870. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173870.
  29. Gonçalves ECD, Vieira G, Gonçalves TR, Simões RR, Brusco I, Oliveira SM, et al. Bradykinin receptors play a critical role in the chronic post-ischaemia pain model. *Cell Mol Neurobiol*. 2021 Jan;41(1):63-78. doi: 10.1007/s10571-020-00832-3.
  30. Naffah-Mazzacoratti Mda G, Gouveia TL, Simões PS, Perra SR. What have we learned about the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in neurological disorders? *World J Biol Chem*. 2014 May 26;5(2):130-40. doi: 10.4331/wjbc.v5.i2.130.
  31. Albert-Weißenberger C, Sirén AL, Kleinschnitz C. Ischemic stroke and traumatic brain injury: the role of the kallikrein-kinin system. *Prog Neurobiol*. 2013 Feb-Mar;101-102:65-82. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.11.004.
  32. Sancho-Bru P, Bataller R, Fernandez-Varo G, Moreno M, Ramalho LN, Colmenero J, et al. Bradykinin attenuates hepatocellular damage and fibrosis in rats with chronic liver injury. *Gastroenterology*. 2007 Dec;133(6):2019-28. doi: 10.1053/j.gastro.2007.09.023.
  33. Lee K, Kim YJ, Choi LM, Choi S, Nam H, Ko HY, et al. Human salivary gland cells express bradykinin receptors that modulate the expression of proinflammatory cytokines. *Eur J Oral Sci*. 2017 Feb;125(1):18-27. doi: 10.1111/eos.12324.
  34. Saoud R, Jaffa MA, Habib A, Zhao J, Al Hariri M, Zhu R, et al. Modulation of proteomic and inflammatory signals by Bradykinin in podocytes. *J Adv Res*. 2020 May 28;24:409-22. doi: 10.1016/j.jare.2020.05.021.
  35. Falsetta ML, Foster DC, Woeller CF, Pollock SJ, Bonham AD, Haidaris CG, et al. A role for bradykinin signaling in chronic vulvar pain. *J Pain*. 2016 Nov;17(11):1183-97. doi: 10.1016/j.jpain.2016.07.007.
  36. Yang L, Zhang J, Li N, Xie H, Chen S, Wang H, et al. Bradykinin receptor in immune-mediated renal tubular injury in trichloroethylene-sensitized mice: Impact on NF-κB signaling pathway. *J Immunotoxicol*. 2018 Dec;15(1):126-36. doi: 10.1080/1547691X.2018.1532974.
  37. Van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020a Apr 27;9:e57555. doi: 10.7554/eLife.57555.
  38. Van de Veerdonk FL, Kouijzer IJE, de Nooijer AH, van der Hoeven HG, Maas C, Netea MG, et al. Outcomes associated with use of a kinin B2 receptor antagonist among patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020b Aug 3;3(8):e2017708. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17708.

## Огляди

39. Buszko M, Park JH, Verthelyi D, Sen R, Young HA, Rosenberg AS. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge. *Nat Immunol.* 2020 Oct;21(10):1146-51. doi: 10.1038/s41590-020-0779-1.
40. Battagello DS, Dragunas G, Klein MO, Ayub ALP, Velloso FJ, Correa RG. Unpuzzling COVID-19: tissue-related signaling pathways associated with SARS-CoV-2 infection and transmission. *Clin Sci (Lond).* 2020 Aug 28;134(16):2137-60. doi: 10.1042/CS20200904.
41. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020 Jul 7;9:e59177. doi: 10.7554/eLife.59177.
42. Kaplan AP, Ghebrehiwet B. Pathways for bradykinin formation and interrelationship with complement as a cause of edematous lung in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Feb;147(2):507-9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.025.
43. Oschatz C, Maas C, Lecher B, Jansen T, Björkqvist J, Tradler T, et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation *in vivo*. *Immunity.* 2011 Feb 25;34(2):258-68. doi: 10.1016/j.immuni.2011.02.008.
44. Motta Junior JDS, Miggiolaro AFRDS, Nagashima S, de Paula CBV, Baena CP, Scharfstein J, et al. Mast cells in alveolar septa of COVID-19 patients: A pathogenic pathway that may link interstitial edema to immunothrombosis. *Front Immunol.* 2020 Sep 18;11:574862. doi: 10.3389/fimmu.2020.574862.
45. Mendes GMM, Do Nascimento IJB, Marazzi-Diniz PH, Da Silveira IB, Itaborahy MF, Viana LE, et al. The des-Arg9-bradykinin/B1R axis: Hepatic damage in COVID-19. *Front Physiol.* 2022 Dec 19;13:1080837. doi: 10.3389/fphys.2022.1080837.
46. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, et al. Attenuation of pulmonary AПФ2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018 Jan 1;314(1):L17-L31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016.
47. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
48. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar;63(3):457-60. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
49. Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Dec;277(12):3519-23. doi: 10.1007/s00405-020-06102-8.
50. Scangas GA, Bleier BS. Anosmia: Differential diagnosis, evaluation, and management. *Am J Rhinol Allergy.* 2017 Jan 1;31(1):3-7. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4403.
51. Marceau F, Bachelard H, Bouthillier J, Fortin JP, Morissette G, Bawolak MT, et al. Bradykinin receptors: agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol.* 2020 Feb 24;82:106305. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106305.
52. Roche JA, Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB J.* 2020 Jun;34(6):7265-69. doi: 10.1096/fj.202000967.
53. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
54. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar;63(3):364-74. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
55. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):750-52. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8.
56. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1020-22. doi: 10.1111/jth.14821.
57. Green SJ. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect.* 2020 May-Jun;22(4-5):149-50. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006.
58. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
59. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020 Apr 29;33(5):373-74. doi: 10.1093/ajh/hpaa057.
60. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jul;20(7):389-91. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
61. Ghahestani SM, Mahmoudi J, Hajebrabimi S, Sioofy-Khojine AB, Salehi-Pourmehr H, Sadeghi-Ghyassi F, et al. Bradykinin as a probable aspect in SARS-Cov-2 scenarios: Is bradykinin sneaking out of our sight? *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020 May 17;19(S1):13-7. doi: 10.18502/ijaa.v19i(s1.r1).2850.
62. Da Silva MF, de Araújo-Júnior JX, da Silva-Júnior EF, Heimfarth L, Martins-Filho PR, Quintans JSS, et al. Bradykinin-target therapies in SARS-CoV-2 infection: current evidence and perspectives. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2022 Mar;395(3):275-83. doi: 10.1007/s00210-022-02206-6.
63. Gouda AS, Mégarbane B. Snake venom-derived bradykinin-potentiating peptides: A promising therapy for COVID-19? *Drug Dev Res.* 2021 Feb;82(1):38-48. doi: 10.1002/ddr.21732.
64. Yılmaz İ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induce cough. *Turk Thorac J.* 2019 Jan 1;20(1):36-42. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18014.
65. Alkotaji M, Al-Zidan RN. Indomethacin: can it counteract bradykinin effects in COVID-19 patients? *Curr Pharmacol Rep.* 2021;7(3):102-6. doi: 10.1007/s40495-021-00257-6.
66. Al-Shamlan F, El-Hashim AZ. Bradykinin sensitizes the cough reflex via a B2 receptor dependent activation of TRPV1 and TRPA1 channels through metabolites of cyclooxygenase and 12-lipoxygenase. *Respir Res.* 2019 Jun 6;20(1):110. doi: 10.1186/s12931-019-1060-8.
67. Bae S, Kim SR, Kim MN, Shim WJ, Park SM. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2021 Mar;107(5):373-80. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317901.
68. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Aug;29(8):104949. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
69. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020 May 1;116(6):1097-1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078.
70. Akhtar S, Benter IF, Danjuma MI, Doi SAR, Hasan SS, Habib AM. Pharmacotherapy in COVID-19 patients: a review of ACE2-raising drugs and their clinical safety. *J Drug Target.* 2020 Aug-Sep;28(7-8):683-99. doi: 10.1080/1061186X.2020.1797754.
71. Ceravolo GS, Montezano AC, Jordão MT, Akamine EH, Costa TJ, Takano AP, et al. An interaction of renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems contributes to vascular hypertrophy in angiotensin II-induced hypertension: *in vivo* and *in vitro* studies. *PLoS One.* 2014 Nov 4;9(11):e111117. doi: 10.1371/journal.pone.0111117.
72. Skogestad J, Aronsen JM. Hypokalemia-induced arrhythmias and heart failure: new insights and implications for therapy. *Front Physiol.* 2018 Nov 7;9:1500. doi: 10.3389/fphys.2018.01500.
73. Potier L, Waeckel L, Vincent MP, Chollet C, Gobeil F Jr, Marre M, et al. Selective kinin receptor agonists as cardioprotective agents in myocardial ischemia and diabetes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013 Jul;346(1):23-30. doi: 10.1124/jpet.113.203927.
74. Qin C, Du JQ, Tang JS, Foreman RD. Bradykinin is involved in the mediation of cardiac nociception during ischemia through

- upper thoracic spinal neurons. *Curr Neurovasc Res.* 2009 May;6(2):89-94. doi: 10.2174/156720209788185623.
75. Petersen OH, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Gryshchenko O, Peng S. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiol Rev.* 2021 Oct 1;101(4):1691-744. doi: 10.1152/physrev.00003.2021.
  76. Petersen OH. Bradykinin, COVID-19, and pancreatitis, a personal perspective. *function (Oxf).* 2021 Sep 3;2(5):zqab046. doi: 10.1093/function/zqab046.
  77. Mansour E, Bueno FF, de Lima-Júnior JC, Palma A, Monfort-Pires M, Bombassaro B, et al. Evaluation of the efficacy and safety of icatibant and C1 esterase/kallikrein inhibitor in severe COVID-19: study protocol for a three-armed randomized controlled trial. *Trials.* 2021 Jan 20;22(1):71. doi: 10.1186/s13063-021-05027-9.
  78. Shen JK, Zhang HT. Function and structure of bradykinin receptor 2 for drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2023 Mar;44(3):489-98. doi: 10.1038/s41401-022-00982-8.
  79. Lesage A, Gibson C, Marceau F, Ambrosi HD, Saupe J, Katzer W, et al. *In vitro* pharmacological profile of a new small molecule bradykinin B2 receptor antagonist. *Front Pharmacol.* 2020 Jun 19;11:916. doi: 10.3389/fphar.2020.00916.
  80. Whalley ET, Figueroa CD, Gera L, Bhoola KD. Discovery and therapeutic potential of kinin receptor antagonists. *Expert Opin Drug Discov.* 2012 Dec;7(12):1129-48. doi: 10.1517/17460441.2012.729038.

## Список скорочень

**АПФ** – ангіотензин І-перетворюючий фермент  
**АПФ2** – ангіотензин-перетворюючий фермент 2  
**АПФІ** – інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ)  
**БК** – брадикінін  
**ККС** – калікреїн-кінінова система  
**РААС** – ренін-ангіотензин-альдостеронова система  
**ССЗ** – серцево-судинні захворювання  
**Ang-II** – ангіотензин-2 (angiotensin II)  
**B1R** – рецептор брадикініну B1 (bradykinin receptor B1)  
**B2R** – рецептор брадикініну B2 (bradykinin receptor B2)  
**COVID-19** – коронавірусна хвороба 2019 (coronavirus disease 2019)  
**ДАБК** – des-Arg<sup>9</sup>-брадикінін (des-Arg<sup>9</sup> bradykinin)  
**НА** – гіалуронова кислота (hyaluronic acid)  
**HMWK** – високомолекулярні кініногени (high-molecular-weight kininogens)  
**IL-6** – інтерлейкін-6 (interleukin-6)  
**KNG1** – ген кініногену (kininogen gene-1)  
**LBK** – Lys-брадикінін  
**LMWK** – низькомолекулярні кініногени (low-molecular-weight kininogens)  
**NF-κB** – ядерний фактор каппа В (nuclear factor kappa B)  
**NO** – оксиду азоту  
**PK** – калікреїн плазми (plasma kallikrein)  
**SARS-CoV-2** – гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)  
**SERPINA12** – сімейство серпінів А член 12 (serpin family A member 12)  
**TK** – тканинний калікреїн (tissue kallikrein)

## The role of bradykinin in the development of COVID-19 and other diseases

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

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** The literature review is devoted to the involvement of bradykinin (BK) in the coronavirus disease (COVID-19) development caused by the SARS-CoV-2 virus and other pathological conditions, as well as the possibility of using some drugs that affect the signaling of the above-mentioned nanopeptide. BK is a potent short-lived vasoactive compound that acts as a vasodilator and mediator of inflammation in various signaling cascades. It is part of the kallikrein-kinin system (KKS), which is part of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which plays a key role in the pathogenesis of COVID-19. As a factor of KKS, BK depends on other components necessary for its synthesis and maintenance. It is currently hypothesized that the BK pathway is deregulated in patients with COVID-19, leading to various complicated respiratory diseases. The cytokine and BK storm theories offer an explanation for the variety of symptoms and organ systems affected following SARS-CoV-2 infection. The data presented in the review indicate that BK is a molecule of enormous therapeutic potential that deservedly requires appropriate attention. It has been established that the consequence of increased BK formation is severe multisymptomatic pathological changes in the case of COVID-19 infection. Because KKS is significantly affected by COVID-19, there are many mediators that can contribute to disease severity. Therefore, modulation of BK signaling is an important aspect of therapy for COVID-19. The effects of BK have been shown to be offset by some compounds that are B2R antagonists. Factors of the BK pathway and cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and IL-1 may be key to the use of blockers, even as adjuvants. Thus, to prevent severe complications caused by COVID-19 and to improve the results of treatment of this infectious disease, it is necessary to pharmacologically target KKS components related to BK, mainly kinin receptors.

**Keywords:** coronavirus infection, kallikrein-kinin system, bradykinin, interleukins, kinin receptors, renin-angiotensin-aldosterone system.

**Для цитування:** Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Левчук НІ, Пушкарєв ВВ, Соколова ЛК, Тронько МД. Роль брадикініну в розвитку COVID-19 та інших захворювань. *Ендокринологія.* 2023;28(4):349-362. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.349.

**Адреса для листування:** Пушкарєв Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Пушкарєв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Пушкарєв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106;

## Огляди

Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Особистий внесок:** Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Левчук Н.І., Соколова Л.К., Пушкарьов В.В. – аналіз літературних джерел, написання, оформлення, редагування тексту та переклад резюме; Тронько М.Д. – ідея роботи та консультація під час редагування статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 22.06.2023 р.; перероблена 31.10.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

**For citation:** Pushkarev VM, Kovzun OI, Levchuk NI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Tronko MD. The role of bradykinin in the development of COVID-19 and other diseases. *Endokrynologia*. 2023;28(4): 349-362. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.349.

**Correspondence address:** Pushkarev Volodymyr Mykhalovych, pushkarev.vm@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Pushkarev Volodymyr Mykhalovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher

of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981;

**Personal contribution:** Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Levchuk N.I., Pushkarev V.V., Sokolova L.K. – analysis of literature sources, writing, design, editing text and abstract translation; Tronko M.D. – idea of work and consultation when editing an article.

**Funding:** the article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Declaration of ethics:** the authors have declared no conflicts of interests or financial obligations.

**Article:** received June 22, 2023; revised October 31, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.