

UBICHINOL A KÚPEĽNÁ REHABILITÁCIA URÝCHĽUJÚ REGENERÁCIU PACIENTOV S POST-COVID-19 SYNDRÓMOM

Ochorenie COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) zapríčiňuje vírus SARS-CoV-2.

Ku klinickým príznakom ochorenia patrí zvýšená teplota nad 37 °C, horúčka, zimnica, suchý kašeľ, dýchavičnosť, bolesť svalov, kĺbov, hlavy, celková únava, malátnosť, depresia, vypadávanie vlasov, nechutenstvo, strata hmotnosti. Mnohé z uvedených klinických príznakov môžu pretrvávať u pacientov niekoľko týždňov po prekonaní ochorenia COVID-19 (post-acute COVID-19), až niekoľko mesiacov (post-COVID-19 syndróm). Následky post-COVID-19 syndrómu sú často spojené s kardiovaskulárnymi komplikáciami, s hlbokou žilovou trombózou, plúcnou embóliou a multiorgánovým zlyhaním. Na prežitie a replikáciu vírusu sú dôležité mitochondrie, subcelulárne organely.

Mechanizmy účinku vírusu SARS-CoV-2 na funkcie mitochondrií

Mitochondrie sú dynamické, elastické štruktúry, ktoré sa vyskytujú takmer vo všetkých eukaryotických bunkách. Okrem intracelulárnych mitochondrií bola zistená prítomnosť aj extracelulárnych mitochondrií, ktoré majú hlavnú úlohu v primárnych obranných mechanizmoch hostiteľa proti vírusovým infekciám. Extracelulárne mitochondrie majú nezastupiteľný význam z hľadiska regulácie mnohých metabolických procesov v organizme – v zdraví aj v chorobách.

Na vývoji SARS-CoV-2 vírusovej infekcii participuje niekoľko mechanizmov. V prípade napadnutia organizmu vírusom dochádza k stimulácii mitochondriálneho (MAVS), ktorý sprostredkuje aktiváciu NF- κ -B a indukciu interferónov. SARS-CoV-2 atakuje mitochondrie, moduluje signalizáciu antivírusovej imunity, mení intracelulárnu distribúciu mitochondrií, spôsobuje dysfunkciu a agregáciu trombocytov, môže zvýšiť oxidačný stres a znížiť antioxidantnú ochranu organizmu. Predpokladá sa, že SARS-CoV-2 „spike proteín“ interaguje s megakaryocytmi, môže sa viazať na trombocyty cez CD42b receptor, čím sa vysvetľuje hyperkoagulácia, aktivácia monocytov a cytokínová búrka pri ťažkom ochorení COVID-19. SARS-CoV-2 vírus manipuluje bioenergetiku mito-

chondrií nepriamo, reguláciou receptora ACE2 (angiotenzín konvertujúci enzým 2) a priamo, prostredníctvom „spike proteínu“ vírus vstupuje do hostiteľskej bunky cez ORF-9b proteín. SARS-CoV-2 vírus môže unášať a transportovať mitochondrie imunitných buniek, čím zhoršuje ich dynamiku, môže viesť až k apoptóze buniek.

Únos mitochondrií SARS-CoV-2 vírusom patrí k molekulárnym mechanizmom, ktoré by mohli byť kľúčovým faktorom v patogenéze vírusu a v indukcii ochorenia COVID-19. SARS-CoV-2 vírus reprogramuje bioenergetiku mitochondrií smerom ku glykolýze namiesto oxidačnej fosforylácie. Presný mechanizmus účinku SARS-CoV-2 vírusu nie je celkom objasnený.

funkciu mitochondrií trombocytov, zníženú tvorbu energie (ATP – adenosín trifosfát) oxidačnou fosforyláciou a redukciu endogénnych hladín koenzýmu Q10 (CoQ10). Vplyv SARS-CoV-2 na bioenergetiku mitochondrií trombocytov u pacientov s post-COVID-19 syndrómom sme nazvali „Mitochondriálny COVID-19“, obr.1.

Vakcinácia chráni bioenergetiku mitochondrií

Predpokladá sa, že najúčinnějšíou stratégiou prevencie ochorenia COVID-19 je očkovanie. Na zlepšenie prevencie a imunity sa aplikujú opakované dávky vakcín proti SARS-CoV-2 vírusu. Napriek tomu mnoho ľudí sa nakazí SARS-CoV-2 vírusom, vo väčšine prípadov s miernejším priebehom ochorenia COVID-19. Počas

„Dva týždne po akútnej infekcii vírusom SARS-CoV-2 sme zistili, že vakcinácia zabránila zníženiu tvorby ATP v mitochondriách trombocytov v porovnaní s hodnotami zdravých jedincov.“

Naše pracovisko sa niekoľko desaťročí venuje štúdiu bioenergetiky mitochondrií, antioxidantom a oxidačnému stresu v experimente, aj u pacientov s rôznymi chorobami. Po vypuknutí ochorenia COVID-19 sme sa zamerali na štúdium bioenergetiky mitochondrií u pacientov s post-akútnym COVID-19 (vakcinovaných a bez vakcinácie), aj u pacientov s post-COVID-19 syndrómom. U pacientov s post-COVID-19 syndrómom sme zistili redukovanú

očkovania proti vírusu SARS-CoV-2 imunitný systém rozpozná vstup cudzieho „spike proteínu“ do organizmu, čoho dôsledkom je tvorba protilátok proti tomuto proteínu. Očkováním sa zabráni vstupu SARS-CoV-2 vírusu do trombocytov. Vytvorené protilátky sa viažu na „spike proteín“ a vírus SARS-CoV-2 nie je schopný sa naviazať na ACE2 alebo CD42b receptory. Týmto mechanizmom sa vysvetľuje ochrana mitochondrií pred infekciou SARS-CoV-2 vírusom.



V roku 2021 sme zaradili do štúdie zdravých dobrovoľníkov, ktorí boli očkovaní vakcínami BionTech/Pfizer vakcíny (Comirnaty), Astra-Zeneca (Vaxzervia) a Moderna (Spikevax), napriek tomu boli infikovaní vírusom SARS-CoV-2. Skupinu pacientov sme označili V+PAC19 (vakcinácia + post-akútny COVID-19). Dva týždne po akútnej infekcii vírusom SARS-CoV-2 sme zistili, že vakcinácia zabránila zníženiu tvorby ATP v mitochondriách trombocytov v porovnaní s hodnotami zdravých jedincov.

V inej skupine pacientov PAC-19 (po prekonaní post-akútneho COVID-19, bez vakcinácie), respirácia mitochondrií, spojená s komplexom I respiračného systému bola štatisticky významne znížená na 61,9 % ($p=0.073$) a tvorba ATP dosahovala hodnotu 36,6 % ($p=0.034$) v porovnaní so zdravými jedincami. Nedostatok tvorby energie sa prejavil v klinických príznakoch ochorenia COVID-19 celkovou únavou, malátnosťou, bolesťou kĺbov a svalov.

SARS-CoV-2 vírus redukuje endogénne hladiny koenzýmu Q_{10} u pacientov s post-COVID-19

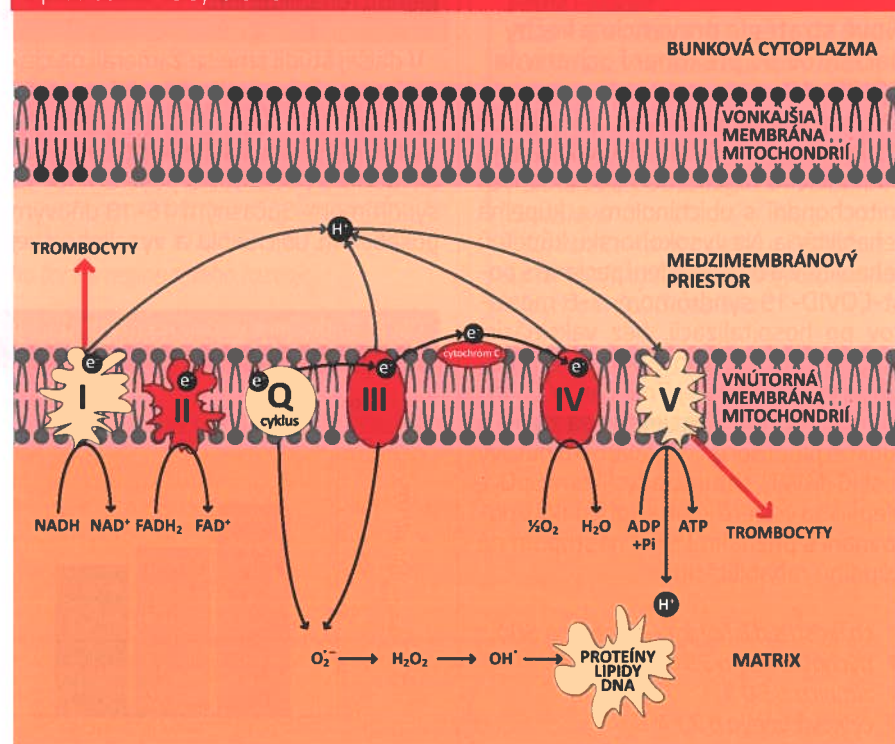
Integrálnou súčasťou respiračného systému mitochondrií a kľúčovou látkou pre tvorbu ATP je koenzým Q_{10} (CoQ₁₀). V organizme sa nachádza v rámci „Q-CYKLU“ v troch formách: približne 90 % tvorí ubiquinol (redukovaná forma koenzýmu Q_{10}), 10 % ubiquinón (oxidovaná forma koenzýmu Q_{10}) a malú časť celko-

vého obsahu CoQ₁₀ tvorí ubisemichinón (radikál koenzýmu Q_{10}).

U pacientov s post-akútnym COVID-19 (bez vakcinácie), 4 – 7 týždňov po prekonaní ochorenia COVID-19 (PAC19)

a u očkovaných pacientov s post-akútnym COVID-19, 2 týždne po prekonaní ochorenia COVID-19 (V+PAC19), SARS-CoV-2 vírus štatisticky významne znížil endogénne hladiny CoQ₁₀ v trombocytoch a v plazme (obr. 2.).

Obr. 1. Účinok SARS-CoV-2 vírusu na bioenergetiku mitochondrií trombocytov u pacientov s post-COVID-19 syndrómom



Legenda: Komplexy respiračného reťazca: I, II, III, IV, V; Q-cycle – Q-cyklus koenzýmu Q_{10} ; Cyt c – cytochróm c; e^- – elektrón; NADH – redukovaný nikotinamid adenín dinukleotid; NAD⁺ – nikotinamid adenín dinukleotid; FADH₂ – redukovaný flavín adenín dinukleotid; FAD⁺ – flavín adenín dinukleotid; O₂⁻ – superoxidový radikál; H₂O₂ – peroxid vodíka; DNA – deoxyribonukleová kyselina; O₂ – kyslík; H₂O – voda; ADP – adenosindifosfát; ATP – adenosintrifosfát; Pi – anorganický fosfát.



Znížené hladiny endogénneho CoQ₁₀ sme zistili aj u pacientov s post-COVID-19 syndrómom, 3–6 mesiacov po prekonaní ochorenia COVID-19. Deficit endogénnej biosyntézy CoQ₁₀ je jednou z hlavných príčin svalovej slabosti a únavy u pacientov s post-COVID-19 syndrómom. Znížená tvorba energie v mitochondriách môže prispieť k progresii ochorenia COVID-19.

Nové stratégie prevencie a liečby pacientov po prekonaní ochorenia COVID-19

K novým stratégiám prevencie a liečby pacientov s post-COVID-19 syndrómom patrí cieľená regenerácia poškodených mitochondrií s ubichinolom a kúpeľná rehabilitácia. Na vysokohorskú kúpeľnú rehabilitáciu boli zaradení pacienti s post-COVID-19 syndrómom, 3–6 mesiacov po hospitalizácii, bez vakcinácie. Vplyvom 16 – 18 dňovej kúpeľnej rehabilitácie v Tatranskej Polianke, v Sanatóriu Dr. Guhra, u pacientov sa zlepšila funkcia pľúc (Borgova škála, 6-minútový test (6-MWT), saturácia kyslíkom (SpO₂), zlepšili sa viaceré klinické príznaky v porovnaní s príznakmi pred nástupom na kúpeľnú rehabilitáciu:

- ťažkosti s dýchaním sa zlepšili o 50 %,
- dýchavičnosť o 25 %,
- zimnica o 50 %,
- celková únava o 71.4 %,
- bolesti svalov a kĺbov o 50 %.

Kúpeľná rehabilitácia štatisticky významne zvýšila bazálnu respiráciu mitochondrií

„Znížená tvorba energie v mitochondriách môže prispieť k progresii ochorenia COVID-19.“

drií trombocytov (+48 %, $p=0.029$) v porovnaní s hodnotami pred nástupom na kúpeľnú rehabilitáciu. Tvorba ATP v mitochondriách a endogénne hladiny CoQ₁₀ neboli ovplyvnené vysokohorskou kúpeľnou rehabilitáciou.

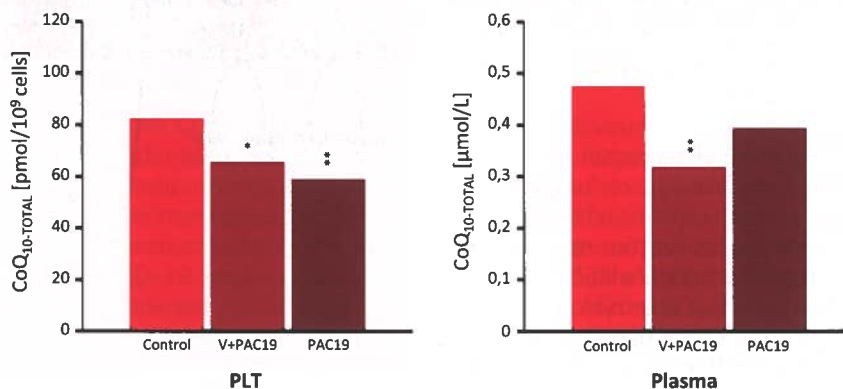
V ďalšej štúdii sme sa zamerali na cieľenú regeneráciu mitochondrií trombocytov účinkom ubichinolu, v dennej dávke 2×100 mg v kombinácii s kúpeľnou rehabilitáciou u pacientov s post-COVID-19 syndrómom. Súčasným 16–18 dňovým pôsobením ubichinolu a vysokohorskej

kúpeľnej rehabilitácie sa zlepšila funkcia pľúc (Borgova škála, 6-minútový test (6-MWT), saturácia kyslíkom (SpO₂), zlepšili sa klinické príznaky u pacientov:

- ťažké dýchanie o 38.5 %,
- dýchavičnosť o 53.8 %,
- zimnica, triaška o 100 %,
- celková únava o 58.8 %,
- bolesti svalov a kĺbov o 63.6 %.

Kúpeľná rehabilitácia so súčasným pôsobením ubichinolu štatisticky významne zvýšila bazálnu respiráciu mitochondrií trombocytov (+48 %, $p=0.01$) ako aj res-

Obr. 2. Endogénne hladiny koenzýmu Q₁₀ v trombocytoch a v plazme u pacientov s post-akútnym COVID-19



Legenda: Control – zdraví dobrovoľníci; V+PAC19 – pacienti vakcinovaní s post-akútnym COVID-19; PAC19 – pacienti bez vakcinácie s post-akútnym COVID-19; PLT – trombocyty; CoQ₁₀-TOTAL = ubichinol + ubichinón; Plasma – plazma; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$;

ZHRNUTIE POZNATKOV A ICH APLIKÁCIA VO FARMACEUTICKEJ PRAXI:

- U pacientov s post-akútnym COVID-19 – vakcinácia zabránila poškodeniu bioenergetiky mitochondrií trombocytov – pilotné výsledky.
- U pacientov s post-akútnym COVID-19 – bez vakcinácie – tvorba ATP v mitochondriách trombocytov je štatisticky významne znížená.
- U pacientov s post-COVID-19 syndrómom – tvorba ATP v mitochondriách trombocytov je štatisticky významne znížená.
- U všetkých pacientov po prekonaní COVID-19 je deficit endogénnej hladiny koenzýmu Q₁₀, kľúčovej látky pre tvorbu energie v organizme, čo je jednou z hlavných príčin celkovej slabosti pacientov.
- Vysokohorská kúpeľná rehabilitácia pacientov s post-COVID-19 syndrómom zlepšila viaceré klinické príznaky, mierne zlepšila funkciu mitochondrií trombocytov.
- Vysokohorská kúpeľná rehabilitácia v kombinácii s ubichinolom pacientov s post-COVID-19 syndrómom významne zlepšila viaceré klinické príznaky. Zlepšila bioenergetiku mitochondrií trombocytov, zvýšili sa koncentrácie koenzýmu Q₁₀ v trombocytoch na 168 % a v plazme na 336 % v porovnaní s hodnotami pred nástupom na liečbu.
- Ubichinol a kúpeľná rehabilitácia prispeli k regenerácii mitochondrií a k urýchleniu zdravia pacientov s post-COVID-19 syndrómom.

piráciu mitochondrií, spojenú s tvorbou ATP (+25 %, $p=0.001$) v porovnaní s hodnotami pred nástupom na kúpeľnú rehabilitáciu. Súčasným pôsobením ubichinolu a kúpeľnou rehabilitáciou sa zvýšila koncentrácia CoQ₁₀ v trombocytoch na 168 % a v plazme na 336 %.

„Súčasným pôsobením ubichinolu a kúpeľnou rehabilitáciou sa zvýšila koncentrácia CoQ₁₀ v trombocytoch na 168 % a v plazme na 336 %.“

Uvedené výsledky prispievajú k objasneniu pozitívneho vplyvu vakcinácie na tvorbu energie v mitochondriách trombocytov u pacientov s post-akútnym COVID-19, významu cielenej terapie poškodených mitochondrií s ubichinolom a k významu kúpeľnej rehabilitácie pacientov s post-COVID-19 syndrómom. Ubichinol a kúpeľná rehabilitácia prispeli k regenerácii mitochondrií a k urýchleniu zdravia pacientov s post-COVID-19 syndrómom.

Anna Gvozdjáková^{1*},
Jarmila Kucharská¹,
Zuzana Rausová¹,
Barbora Bartolčíčová²,
Patrik Palacká³,
Zuzana Sumbalová¹

¹Univerzita Komenského v Bratislave,
Lekárska fakulta, Farmakobiochemické
laboratórium III. Internej kliniky,
Bratislava

²Slovenská zdravotnícka univerzita,
Bratislava

³Univerzita Komenského v Bratislave,
Lekárska fakulta, II. Onkologická klinika
LF UK a NOÚ, Bratislava

Podakovanie: Tieto výskumné úlohy boli podporené Komenského Univerzitou v Bratislave, lekárskou fakultou, Grantami MŠ SR: VEGA 1/0754/20, VEGA 2/0136/20. Táto publikácia vznikla vďaka podpore Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Výskum a vývoj v lekárskejších vedách – cesta k personalizovanej liečbe závažných neurologických, kardiovaskulárnych a nádorových ochorení (ITMS kód: 313011T431), spolufinancované z prostriedkov z Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Literatúra:

- Gvozdjáková A, Klačo F, Kucharská J, Sumbalová Z: Is mitochondrial bioenergetics and coenzyme Q10 the target of a virus causing COVID-19? Bratisl Med J 2020; 121/11: 775-778. doi: 10.4149/BLL_2020_126.
- Gvozdjáková A, Kucharská J, Sumbalová Z: Hypotéza: Terčom vírusu SARS-CoV-2 môže byť bioenergetika mitochondrií a koenzým Q10. In: Koenzym Q10 v zdraví a v chorobách. A. Gvozdjáková, J. Kucharská, Z. Sumbalová, HERBA s.r.o., Bratislava, 2020: 143-147.
- Gvozdjáková A, Jendřichovský M, Kovalčíková E: Kúpeľná rehabilitácia a cieľová energetická a antioxidačná terapia pacientov s post-COVID-19 syndrómom. Praktické lekárnictvo 2021; 11/2: 96-98.
- Gvozdjáková A, Kucharská J, Rausová Z, Palacká P, Kovalčíková E, Takáčsová T, Bartolčíčová B, Mojto V, Sumbalová Z: Nové možnosti regenerácie pacientov po prekonaní ochorenia COVID-19 kúpeľnou rehabilitáciou a koenzýmom Q10. Monitor medicíny SLS, 2022; 1-2:10-16.
- Gvozdjáková A, Sumbalová Z, Takáčsová T, Kucharská J, Rausová Z, Kovalčíková E: Kúpeľná rehabilitácia a koenzým Q10 urýchľujú regeneráciu fyzického a psychického zdravia pacientov s post-COVID-19 syndrómom. Praktické lekárnictvo, 2022; 12/2: 78-81.
- Sumbalová Z, Kucharská J, Palacká P, Rausová Z, Langsjøen PH, Langsjøen AM, Gvozdjáková A: Platelet mitochondrial function and endogenous coenzyme Q10 levels are reduced in patients after COVID-19. Bratisl Med J 2022; 123/1: 9-15. DOI: 10.4149/BLL_2022_002.
- Sumbalová Z, Kucharská J, Rausová Z, Palacká P, Kovalčíková E, Takáčsová T, Mojto V, Navas P, López-Lluch G, Gvozdjáková A: Reduced platelet mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation in patients with post COVID-19 syndrome are regenerated after spa rehabilitation and targeted ubiquinol therapy. Frontiers in Molecular Biosciences - Cellular Biochemistry; 2022, https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1016352.
- Gvozdjáková A, Sumbalová Z, Kucharská J, Rausová Z, Kovalčíková E, Takáčsová T, Navas P, López-Lluch G, Mojto V, Palacká P: Mountain spa rehabilitation improved health of patients with post-COVID-19 syndrome. Environmental Science nad Pollution Research, 2022; https://doi.org/10.1007/s11356-022-22949-2.
- Kucharská J, Sumbalová Z, Rausová Z, Palacká P, Navas P, López-Lluch G, Kovalčíková E, Takáčsová T, Gvozdjáková A: Benefit of mountain spa rehabilitation and ubiquinol treatment in patients with post-COVID-19 syndrome. Bratisl Med J 2023; 124/2: 89-96.
- Gvozdjáková A, Kucharská J, Rausová Z, López-Lluch G, Navas P, Palacká P, Bartolčíčová B, Sumbalová Z: Effect of vaccination on platelet mitochondrial bioenergy function of patients with post-acute-COVID-19. Viruses, 2023; 15, 1085.
- Gvozdjáková A, Kucharská J, Sumbalová Z: Prevention and targeted therapy of mitochondrial bioenergetics dysfunction of patients with post-COVID-19. Lek Obzor 2023; 72/4: 152-157.

Poznámka: Kompletný zdroj literatúry sa nachádza v uvedených publikáciách.