proLékaře.cz | 9.11.2026

Suplementácia vitamínu D_3 a bunková homeostáza vápnika u pacientov pri chronickej chorobe obličiek

Ingrid Lajdová, Adrián Okša, Viera Spustová

Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

V práci sumarizujeme výsledky našich štúdií zameraných na objasnenie patofyziologických mechanizmov zmenenej homeostázy vápnika v neexcitabilných bunkách pacientov v skorých štádiách chronickej choroby obličiek (CKD) a zistenie vplyvu suplementácie vitamínu D_3 na tieto mechanizmy. Základné mechanizmy vstupu vápnika, ako aj jeho odčerpávania z bunky sú už v skorých štádiách CKD zmenené. Tieto poruchy spôsobujú zvýšenie koncentrácie voľného cytosolového vápnika ($[Ca^{2+}]_i$), čo môže viesť k zmene mnohých bunkových procesov a expresii rôznych signálnych molekúl. Suplementácia vitamínu D je štandardný postup korekcie nedostatku/deficitu vitamínu D u pacientov v skorých štádiách CKD, pričom pleiotropné účinky vitamínu D sa môžu podieľať na modulácii bunkovej homeostázy vápnika. Suplementácia vitamínu D_3 mala za následok zníženie $[Ca^{2+}]_i$ ovplyvnením niektorých transportných systémov vstupu katiónov vápnika do bunky a jeho odčerpávania z bunky. Normalizácia $[Ca^{2+}]_i$ môže mať priaznivý účinok na intracelulárnu signalizáciu, a tým pozitívne ovplyvňovať funkčnosť buniek, tkanív, resp. orgánov.

Kľúčové slová: bunková homeostáza vápnika – chronická choroba obličiek – intracelulárny vápnik – vitamín D

Vitamin D_3 supplementation and cellular calcium homeostasis in patients with chronic kidney disease

Summary

Mini review summarizes the results of our studies focused on elucidation of the pathophysiological mechanisms of altered calcium homeostasis in nonexcitable cells from patients with early stages of chronic kidney disease (CKD), as well as on determining the effect of vitamin D_3 supplementation on these mechanisms. The basic mechanisms of calcium entry to and removal of the cell are already changed in early stages of CKD. These disturbances cause an increased the concentration of cytosolic free calcium ($[Ca^{2+}]_i$), which may change a number of cellular processes, and the expression of various signaling molecules. Vitamin D_3 supplementation is a standard procedure of vitamin D insufficiency/ deficiency correction in these patients. The pleiotropic effects of vitamin D may be involved in the modulation of cellular calcium homeostasis. Vitamin D_3 supplementation resulted in a reduction in $[Ca^{2+}]_i$ by affecting of specific transport systems of calcium cations entry to and removal of the cell. The normalization $[Ca^{2+}]_i$ can have a beneficial effect on intracellular signalling, and thus positively influence the functioning of cells, tissues or organs.

Key words: cellular calcium homeostasis – chronic kidney disease – intracellular calcium – vitamin D

Úvod

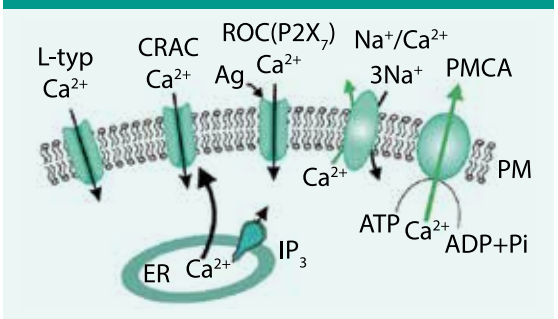
Nedostatok vitamínu D sa často vyskytuje v bežnej populácii aj u pacientov s chronickou chorobou obličiek (CKD) a je významným rizikovým faktorom pre rozvoj rôznych chronických ochorení. U pacientov s CKD sa odporúča podľa súčasných smerníc korigovať poruchu suplementáciou natívneho vitamínu D (cholekalciferol, ergokalciferol). U pacientov s progresívne stúpajúcou koncentráciou parathormónu sa odporúča liečba kalcitriolom alebo analógmi vitamínu D [1]. Dôležitou úlohou endokrinného systému vitamínu D je regulácia minerálového a kostného metabolizmu a udržiavanie homeostázy vápnika a fosforu v organizme [2,3]. Okrem týchto klasických účinkov má vitamín D aj nekalciotropné účinky, ktoré sú sprostredkované extrarenálnou syntézou $1,25(OH)_2D_3$ v mnohých tkanivách a orgánoch, v ktorých pôsobí autokrinne/parakrinne. Väzbou na receptor vitamínu D (VDR) zabezpečuje „neklasické" účinky vitamínu D, ako sú vplyv na proliferáciu a diferenciáciu buniek, imunitné funkcie atď. [4]. V obličkách tieto účinky vedú k zmierneniu poškodenia potlačením fibrózy, zápalu a apoptózy [5,6].

proLékaře.cz | 9.11.2026

Chronická choroba obličiek je spojená s významným zvýšením koncentrácie voľného cytosolového vápnika ($[Ca^{2+}]_i$), ktoré je pre bunky toxické a môže byť zodpovedné za multiorgánové dysfunkcie [7,8]. Vápnikové katióny (Ca^{2+}) majú dôležitú úlohu v bunkovej signalizácii mnohých fyziologických procesov. V prenose subcelulárnych signálov je dôležitá distribúcia vápnikových/katiónových kanálov, Ca^{2+}-ATPáz a výmenných systémov, ich vzájomná komunikácia a koordinácia. Výsledkom je prísne udržiavaná a regulovaná $[Ca^{2+}]_i$. Prechodné zvýšenie $[Ca^{2+}]_i$ je nevyhnutným signálom pre fyziologickú funkčnosť buniek a jej odpovedí na vonkajšie podnety, pretrvávajúce zvýšenie však môže spôsobiť ireverzibilné poškodenie funkcií buniek prípadne ich smrť. Homeostáza Ca^{2+} je v bunkách udržiavaná mechanizmami, ktoré regulujú vstup Ca^{2+} z extracelulárneho priestoru do bunky vápnikovými/katiónovými kanálmi plazmatickej membrány. Výstup Ca^{2+} z bunky sa uskutočňuje aktívnym prenosom Ca^{2+}-ATPázami a sodíkovo-vápnikovými výmennými systémami. Vápnikové katióny sa tiež môžu uvoľňovať z intracelulárnych kompartmentov alebo sa do nich transportovať (schéma) [9,10].

K zvýšeniu $[Ca^{2+}]_i$ ako aj koncentrácie Ca^{2+} v intracelulárnych kompartmentoch dochádza už v skorých štádiách CKD. Tiež mechanizmy udržiavania bunkovej vápnikovej homeostázy sú u pacientov v skorých štádiách CKD v porovnaní so zdravými subjektmi zmenené [11–14]. Je len málo informácií o regulačných mechanizmoch vápnikovej homeostázy na bunkovej úrovni a možnostiach ich ovplyvnenia v počiatočných štádiách tejto choroby. Preto sme sa v našich nedávnych štúdiách zamerali na objasnenie týchto mechanizmov, ako aj na zistenie vplyvu suplementácie vitamínu D_3 na stav intracelulárnej koncentrácie vápnika a základné regulačné mechanizmy udržiavania bunkovej homeostázy vápnika u pacientov s CKD.

Schéma. Základné mechanizmy prenosu vápnika cez plazmatickú membránu neexcitabilných buniek [47]



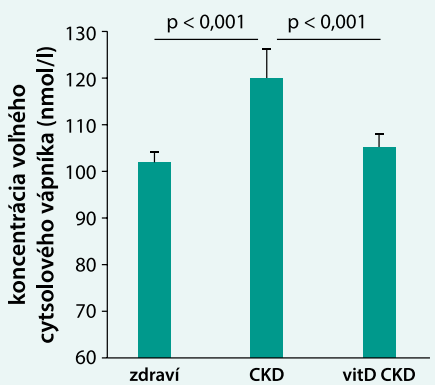
ADP – adenozín difosfát **Ag** – agonista **ATP** – adenozín trifosfát **CRAC** – calcium release activated calcium channel **ER** – endoplazmatické retikulum **IP3** – inositol trifosfát **L-typ** – L-typ vápnikového kanála **Na^+/Ca^{2+}** – sodíkovo-vápnikový výmenný systém **Pi** – anorganický fosfát **PM** – plazmatická membrána **PMCA** – Ca^{2+}-ATPáza plazmatickej membrány **ROC** – receptor operated calcium channel

Vitamín D_3 a intracelulárna koncentrácia vápnika

Intracelulárna koncentrácia vápnika zahŕňa koncentráciu voľného cytosolového vápnika ($[Ca^{2+}]_i$), zodpovedného za prenos signálu a koncentráciu vápnika v intracelulárnych kompartmentoch. V intracelularných kompartmentoch je uchovávaný prebytočný vápnik, ktorý je za určitých podmienok uvoľňovaný do cytosolu, čím sa zúčastňuje prenosu signálov v bunke. Pre niektoré fyziologické procesy môžu mať práve tieto zásoby vápnika rozhodujúci význam [10,15,16]. Intracelulárne zásoby Ca^{2+} sú viazané na proteíny, ich prevažná časť sa nachádza v endoplazmatickom/sarkoplazmatickom retikule, menej v mitochondriách, vezikulách a jadre. Naše predchádzajúce štúdie ukázali, že už v počiatočnom štádiu CKD je významne zvýšená $[Ca^{2+}]_i$ ako aj koncentrácia Ca^{2+} v intracelulárnych

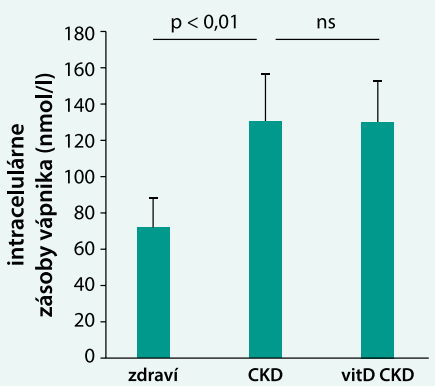
Graf 1. Voľný cytosolový vápnik

$[Ca^{2+}]_i$ bola meraná fluorescenčnou spektroskopiou v periférnych mononukleárnych bunkách (PBMC) izolovaných z krvi zdravých jedincov a pacientov s CKD v štádiu 2–3 pred a po suplementácii vitamínu D_3 [13,17].



Graf 2. Intracelulárne zásoby vápnika

Porovnanie Tg-senzitívnych intracelulárnych zásob vápnika zdravých jedincov a pacientov s CKD pred a po suplementácii. Na kvantifikáciu intracelulárnych zásob Ca^{2+} bol použitý špecifický inhibítor Ca^{2+}-ATPázy endoplazmatického retikula, thapsigargin (Tg) [13,17].



proLékaře.cz | 9.11.2026

kompartmentoch, čo poukazuje na zmeny vo vápnikovej signalizácii buniek a zmenené niektoré regulačné mechanizmy udržiavania bunkovej Ca^{2+} homeostázy [13]. Po 6-mesačnej suplementácii vitamínu D_3 poklesla $[Ca^{2+}]_i$ na hodnoty porovnateľné s hodnotami zdravých jedincov (graf 1), intracelulárne zásoby Ca^{2+} sa nezmenili (graf 2). Koncentrácia $25(OH)D_3$ u pacientov s CKD bola za bazálnych podmienok nízka (18 ± 2 ng/ml), štatisticky významne sa však zvýšila po 6-mesačnej suplementácii vitamínu D_3 (36 ± 9 ng/ml, $p < 0,001$), pričom absolútne zmeny $[Ca^{2+}]_i$ negatívne korelovali s absolútnou zmenou koncentrácie $25(OH)D_3$ (graf 3). Suplementácia vitamínu D_3 upravuje $[Ca^{2+}]_i$ u pacientov v skorých štádiách CKD [17].

Vstup katiónov vápnika do bunky – vitamín D_3 a vápnikové/katiónové kanály

CRAC kanály

Vápnik vstupuje do buniek rôznymi typmi vápnikových/katiónových kanálov. V neexcitabilných bunkách ako sú periférne mononukleárne bunky (peripheral blood mononuclear cell – PBMC), je charakteristický vstup Ca^{2+} prostredníctvom vápnikových kanálov nezávislých od napätia, ktoré sú aktivované uvoľnením Ca^{2+} z endoplazmatického retikula, CRAC kanálov (calcium release activated calcium). Vstup Ca^{2+} CRAC kanálom aktivuje príslušné transkripčné faktory, čím reguluje expresiu génov pre cytokíny zodpovedné za imunitnú odpoveď [18,19]. Dysregulácia Ca^{2+} spôsobená zmenou funkčnosti alebo expresie CRAC kanálov bola zistená pri neurodegeneratívnych ochoreniach, u imunodeficitných pacientov, pri akútnej pankreatitíde, polycystickej chorobe obličiek a srdcovej hypertrofii [18–23]. U pacientov v skorých štádiách CKD sme zaznamenali významne zvýšený vstup Ca^{2+} prostredníctvom CRAC kanálov v porovnaní so zdravými jedincami [13]. Po suplementácii vitamínu D_3 sa vstup Ca^{2+} cez tieto kanály znížil (graf 4) [17]. Vitamín D_3 teda upravuje reguláciu Ca^{2+}, a tým ovplyvňuje ďalšie regulačné mechanizmy v neexcitabilných bunkách.

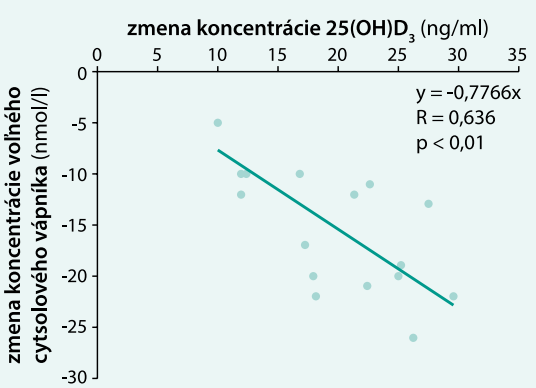
L-typ vápnikových kanálov

Neexcitabilné bunky exprimujú Ca^{2+} kanály, ktoré majú rovnaké štruktúrne vlastnosti ako L-typ Ca^{2+} kanálov závislých od napätia, ktoré sa nachádzajú v excitabilných bunkách. Ich prítomnosť v plazmatickej membráne kľúdových lymfocytov bola potvrdená až v roku 2003 [24]. Na rozdiel od kanálov excitabilných buniek nie sú senzitívne na zmenu membránového potenciálu. Nedávne štúdie poukazujú na účasť L-typu Ca^{2+} kanálov pri vstupe Ca^{2+} v priebehu aktivácie a proliferácie T-lymfocytov. Mechanizmus ich stimulácie však stále nie je objasnený [25,26]. V súlade s doterajšími poznatkami sme sledovali vstup Ca^{2+} cez tieto kanály. V PBMC pacientov s CKD sa vstup Ca^{2+} nezmenil, nedochádzalo k jeho zvýšeniu v porovnaní s bunkami zdravých jedincov [13]. Stimulácia buniek aktívnym metabolitom vitamínu D $[1,25(OH)_2D_3]$ nevyvolávala zmeny vo vstupe vápnika Ca^{2+} cez L-typ Ca^{2+} kanálov [27]. Vzhľadom na tento poznatok nebol sledovaný mechanizmus vstupu Ca^{2+} cez L-typ Ca^{2+} kanálov po suplementácii vitamínu D_3.

$P2X_7$ receptory

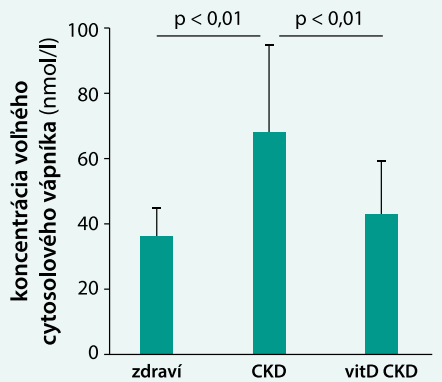
V súčasnej dobe je purinergná signalizácia považovaná za jeden z rozhodujúcich komponentov podieľajúcich sa na rôznych typoch chorôb. Naviazanie extracelulárnych purínov na receptory plazmatickej membrány vyvoláva intracelulárnu signalizačnú kaskádu, ktorej výsledkom je bunková odpoveď. V závislosti od typu buniek, purínové receptory sprostredkovávajú veľké množstvo biologických účinkov, ako sú exokrinná a endokrinná sekrécia, zápal, imunitné odpovede, agregácia krvných doštičiek, modulácia srdcových funkcií, kontrakcia hladkých svalov, neurotransmisia, bolesť [28–30]. Na aktivácii PBMC sa podieľajú purínové receptory patriace do skupiny P2X. Do dnešného dňa bolo identifikovaných 7 podtypov P2X receptorov. $P2X_1$-$P2X_6$ sú exprimované prevažne v neurónoch a v excitabilných bunkách. $P2X_7$ receptory sa nachádzajú hlavne v bunkách hemopoetického systému, kde sa podieľajú na imunitných odpovediach, bunkovej

Graf 3. Vzťah absolútnych zmien $[Ca^{2+}]_i$ a zmien $25(OH)D_3$ po 6 mesiacoch suplementácie vitamínu D_3 [17]



Graf 4. CRAC kanály

Vstup Ca^{2+} cez CRAC kanály je u pacientov v skorých štádiách CKD zvýšený, po 6-mesačnej suplementácii sa signifikatne znížil [13,17].

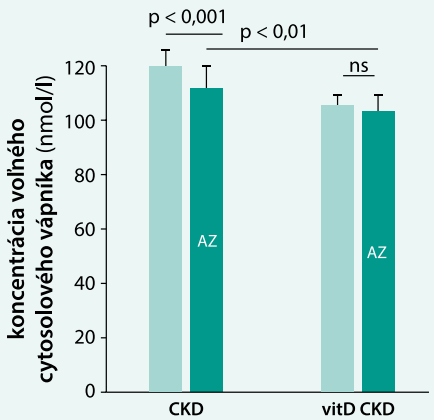


proLékaře.cz | 9.11.2026

proliferácii a bunkovej smrti, tvorbe kostí a ich resorpcii. $P2X_7$ receptory pozostávajú z katiónového kanálu a cytolytického póru. Po aktivácii $P2X_7$ receptorov dochádza za fyziologických podmienok k otvoreniu jeho katiónového kanálu a následne aj k otvoreniu neselektívneho cytolytického póru, ktorý v závislosti od typu buniek prepúšťa molekuly s molekulovou hmotnosťou do 900 Da [28,31]. V súčasnosti sa intenzívne študuje vzťah $P2X_7$ receptorov k mnohým typom ochorení, ako reumatoidná artritída, chronická obštrukčná choroba pľúc, neurologické choroby, hypertenzia, chronická leukémia z B-lymfocytov [32–34]. Tiež bola potvrdená kľúčová úloha P2X receptorov v regulácii fyziologických a patofyziologických procesov obličiek [35]. V našich štúdiách sme ukázali, že vstup Ca^{2+} cez $P2X_7$ kanály je zvýšený a priepustnosť $P2X_7$ pórov vzrástla. Okrem toho, funkčnosť $P2X_7$ kanálov aj pórov bola zmenená [12]. Aktívny metabolit vitamínu D [$1,25(OH)_2D_3$] v PBMC zdravých jedincov inhiboval vstup Ca^{2+} prostredníctvom $P2X_7$ kanálov a znižoval priepustnosť plazmatickej membrány $P2X_7$ pórmi [27]. Aj z tohto dôvodu sme sledovali vplyv suplementácie vitamínu D_3 na funkčnosť $P2X_7$ receptorov v PBMC pacientov s CKD. Suplementácia znižovala Ca^{2+} influx cez $P2X_7$ kanály a ovplyvňovala ich funkčnosť (graf 5A, 5B), nemala však vplyv na priepustnosť $P2X_7$ pórov [17]. Rozdielne účinky suplementácie na $P2X_7$ kanály a póry u týchto pacientov môžu byť spôsobené ich rozdielnou senzitivitou. Agonisti a antagonisti $P2X_7$ receptora môžu mať rozdielny vplyv na funkciu $P2X_7$ kanálov a pórov, ich vplyv môže byť zmenený aj pri rôznych patologických stavoch [36]. Nielen funkčnosť, ale aj expresia $P2X_7$ receptorov môže byť zmenená pri niektorých patologických stavoch [29,37–39]. V našej nedávnej štúdii sme zistili 1,5-násobné zvýšenie expresie $P2X_7$ receptorov plazmatickej membrány v PBMC pacientov s CKD v porovnaní s bunkami zdravých jedincov [12]. Suplementácia vitamínu D_3 ovplyvnila expresiu $P2X_7$ receptorov. Expresia sa po suplementácii znížila o 45 % (graf 5C) [17].

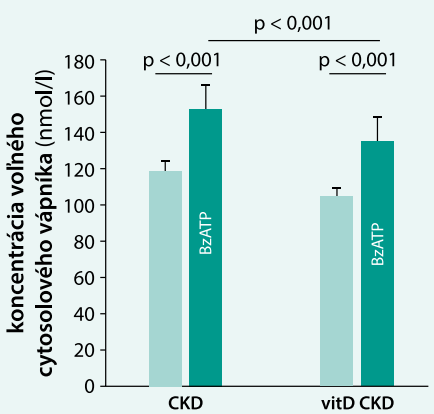
Graf 5A. Funkčnosť a expresia $P2X_7$ receptorov [12,17]

Aplikácia antagonistu $P2X_7$ receptorov (AZ11645373) na PBMC pacientov s CKD viedla k redukcii $[Ca^{2+}]_i$, nemala však účinok po suplementácii vitamínu D_3.



Graf 5B. Funkčnosť a expresia $P2X_7$ receptorov [12,17]

Aplikácia agonistu purinergných $P2X_7$ receptorov (BzATP) zapríčinila pretrvávajúce zvýšenie $[Ca^{2+}]_i$ v PBMC CKD pacientov aj po suplementácii vitamínu D_3, avšak toto zvýšenie nedosahovalo hodnoty $[Ca^{2+}]_i$ ako pred suplementáciou. Výsledky týchto experimentov dokazujú, že suplementácia vitamínu D_3 má inhibičný účinok na vstup Ca^{2+} prostredníctvom $P2X_7$ kanálov.

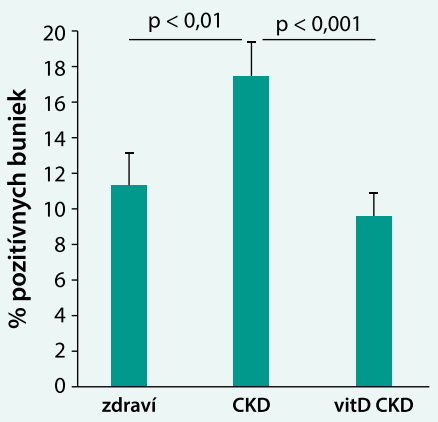


Výstup katiónov vápnika z bunky – vitamín D_3 a Ca^{2+}-ATPázy plazmatickej membrány

Plazmatické membrány majú 2 hlavné systémy, ktorými sa Ca^{2+} odčerpáva z intracelulárneho priestoru do extracelulárneho proti koncentračnému gradientu: Na^+/Ca^{2+} výmenný systém, ktorý je aktívny najmä v excitabilných bunkách a Ca^{2+}-ATPázy plazmatickej membrány (PMCA) v neexcitabilných bunkách. Aktivita PMCA je rozhodujúca pri udržiavaní nízkej $[Ca^{2+}]_i$. Znížením jej aktivity dochádza k nahromadeniu Ca^{2+} v bunke a následne k ovplyv-

Graf 5C. Funkčnosť a expresia $P2X_7$ receptorov [12,17]

Expresia $P2X_7$ receptorov bola meraná prietokovou cytometriou s použitím protilátky anti-$P2X_7$ (extracellular). Porovnanie expresie $P2X_7$ receptorov plazmatickej membrány zdravých jedincov, pacientov v skorých štádiách CKD pred a po suplementácii vitamínu D_3.



proLékaře.cz | 9.11.2026

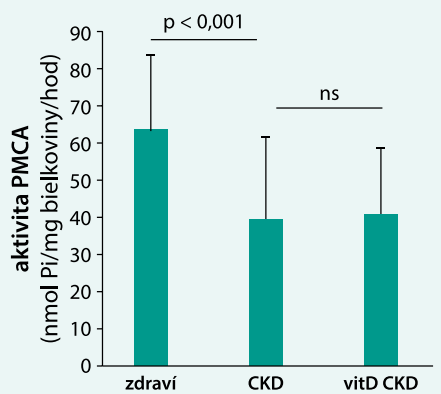
neniu ďalších vnútrobunkových procesov. Už v skorých štádiách CKD dochádza v PBMC pacientov k zníženiu aktivity PMCA o 34 % a u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek bol zaznamenaný pokles aktivity až o 50 % [40,41]. Tento pokles aktivity PMCA môže byť spôsobený viacerými faktormi, ako je deficit kalmodulínu, aktivita niektorých endogénnych regulátorov proteínov, inhibícia mitochondriálneho alebo glykolytického metabolizmu [42]. Vstup Ca^{2+} CRAC kanálmi je tiež dôležitým regulátorom aktivity PMCA a zmenená komunikácia medzi nimi, môže byť ďalšou príčinou jej zníženej aktivity [43]. Aktivitu aj expresiu PMCA v niektorých epitelových bunkách a osteoblastoch zvyšuje $1,25(OH)_2D_3$ [44–46]. V experimentálnych štúdiách boli sledované priame alebo nepriame účinky $1,25(OH)_2D_3$ a $24,25(OH)_2D_3$ na aktivitu a expresiu PMCA, avšak účinky $25(OH)D_3$ sledované neboli. V našej štúdii sa po suplementácii vitamínu D_3 aktivita PMCA u CKD pacientov nezvýšila (graf 6). Zvýšila sa však koncentrácia proteínov plazmatickej membrány o 47 %, preto nemôžeme vylúčiť možnosť zvýšenej expresie PMCA [40].

Záver

Udržiavanie bunkovej homeostázy vápnika je pre fyziologické fungovanie bunky nevyhnutné. Zmeny v regulačných mechanizmoch vápnikovej homeostázy bunky sa prejavia zmenami v odpovediach bunky na vonkajšie podnety, a tým aj poruchou funkčnosti tkanív, resp. orgánov. U pacientov v skorých štádiách CKD viedla suplementácia vitamínu D_3 k zníženiu koncentrácie intracelulárneho vápnika ovplyvnením CRAC a $P2X_7$ kanálov a zníženiu expresie $P2X_7$ receptorov plazmatickej membrány. Benefičný účinok vitamínu D_3 je v normalizácii $[Ca^{2+}]_i$, ktorá môže mať priaznivý účinok na intracelulárnu signalizáciu, a tým pozitívne ovplyvňovať funkčnosť buniek. Pochopenie regulačných mechanizmov bunkovej homeostázy vápnika a ich selektívne ovplyvnenie pri renálnych ale aj iných ochoreniach môže v budúcnosti viesť k cielenejšej terapii.

Graf 6. Aktivita PMCA

Porovnanie aktivity PMCA zdravých subjektov, pacientov v skorých štádiách CKD pred a po 6-mesačnej suplementácii vitamínu D_3 [11,40].



Literatúra

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009;(113): S1-S130. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.188>.

2. Dusso A, Gonzalez EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25(4): 647–655. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.005>.

3. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ 2014; 348: g1903. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g1903>.

4. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. VitaminD. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289(1): F8-F28.

5. Tang J. Vitamin D and its role in chronic kidney disease. Nephrol Rounds 2009; 7: 1–6.

6. Liu WC, Zheng CM, Lu CL et al. Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. Clin Chim Acta 2015; 450: 135–144. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.011>.

7. Massry SG, Fadda GZ. Chronic renal failure is a state of cellular calcium toxicity. Am J Kidney Dis 1993; 21(1): 81–86.

8. Ori Y, Korzets A, Malachi T et al. Impaired lymphocyte calcium metabolism in end-stage renal disease: enhanced influx, decreased efflux, and reduced response to mitogen. J Lab Clin Med 1999; 133(4): 391–400.

9. Berridge MJ. Elementary and global aspects of calcium signalling. J Exp Biol 1997; 200(Pt 2): 315–319.

10. Parekh AB, Putney JW Jr. Store-operated calcium channels. Physiol Rev 2005; 85(2): 757–810.

11. Kaderjakova Z, Lajdova I, Horvathova M et al. Effects of chronic kidney disease on blood cells membrane properties. Bioelectrochem 2012; 87: 226–229. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioelechem.2012.02.006>.

12. Lajdova I, Oksa A, Chorvat D Jr et al. Purinergic P2X7 receptors participate in disturbed intracellular calcium homeostasis in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic kidney disease. Kidney Blood Pres Res 2012; 35(1): 48–57. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000330349>.

13. Lajdova I, Spustova V, Oksa A et al. Intracellular calcium homeostasis in patients with early stages of chronic kidney disease: effects of vitamin D3 supplementation. Nephrol Dial Transplant 2009; 24(11): 3376–3381. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp292>.

14. Polak-Jonkisz D, Purzyc L, Laszki-Szczachor K et al. The endogenous modulators of Ca2+-Mg2+-dependent ATPase in children with chronic kidney disease (CKD). Nephrol Dial Transplant 2010; 25(2): 438–444. <http://dx.doi.org/HYPERLINK „http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp436"10.1093/ndt/gfp436>.

15. Supnet C, Bezprozvanny I. The dysregulation of intracellular calcium in Alzheimer disease. Cell Calcium 2010; 47: 183–189. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2009.12.014>.

16. Wehrens XH, Lehnart SE, Marks AR. Intracellular calcium release and cardiac disease. Annu Rev Physiol 2005; 67: 69–98.

17. Lajdova I, Spustova V, Oksa A et al. The impact of vitamin D3 supplementation on mechanisms of cell calcium signaling in chronic kidney disease. Bio Med Res Int 2015; 2015: 807673. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/807673>.

18. Partiseti M, Le Deist F, Hivroz C et al. The calcium current activated by T cell receptor and store depletion in human lymphocytes is absent in a primary immunodeficiency. J Biol Chem 1994; 269(51): 32327–32335.

19. Feske S, Picard C, Fischer A. Immunodeficiency due to mutations in ORAI1 and STIM1. Clin Immunol 2010; 135(2): 169–182. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2010.01.011>.

20. Mattson MP, Chan SL. Neuronal and glial calcium signaling in Alzheimer's disease. Cell Calcium 2003; 34(4–5): 385–397.

21. Somlo S, Ehrlich B. Human disease: calcium signaling in polycystic kidney disease. Curr Biol 2011; 11(9): R356–360.

proLékaře.cz | 9.11.2026

22. Luo X, Hojayev B, Jiang N et al. STIM1-dependent store-operated Ca2+ entry is required for pathological cardiac hypertrophy. J Mol Cell Cardiol 2012; 52(1): 136–147. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.11.003>.

23. McCarl CA, Picard C, Khalil S et al. ORAI1 deficiency and lack of store-operated Ca2+ entry cause immunodeficiency, myopathy, and ectodermal dysplasia. J Allergy Clin Immunol 2009; 124(6): 1311–1318. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.007>.

24. Kotturi MF, Carlow DA, Lee JC et al. Identification and functional characterization of voltage-dependent calcium channels in T lymphocytes. J Biol Chem 2003; 278(47): 46949–46960.

25. Stokes L, Gordon J, Grafton G. Non-voltage-gated L-type Ca2+ channels in human T cells. Pharmacology and molecular characterization of the major α pore-forming and auxiliary β-subunits. J Biol Chem 2004; 279(19): 19566–19573.

26. Badou A, Jha MK, Matza D et al. Emerging roles of L-type voltage-gated and other calcium channels in T lymphocytes. Front Immunol 2013; 4: 243. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/807673>.

27. Lajdova I, Chorvat D Jr, Chorvatova A. Rapid effects of 1alpha,25(OH)2D3 in resting human peripheral blood mononuclear cells. Eur J Pharmacol 2008; 586(1–3): 14–23. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.004>.

28. Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. Pharmacol Rev 1998; 50(3): 413–492.

29. Gu BJ, Zhang WY, Bendall LJ et al. Expression of P2X(7) purinoceptors on human lymphocytes and monocytes: evidence for nonfunctional P2X(7) receptors. Am J Physiol Cell Physiol 2000; 279(4): C1189-C1197.

30. Howarth AR, Conway BR, Bailey MA. Vascular and inflammatory actions of P2X receptors in renal injury. Auton Neurosci 2015; 191: 135–140. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2015.05.001>.

31. North RA. Molecular physiology of P2X receptors. Physiol Rev 2002; 82(4): 1013–1067.

32. Vonend O, Turner CM, Chan ChM et al. Glomerular expression of ATP-sensitive P2X7 receptor on diabetic and hypertensive rat models. Kidney Int 2004; 66(1): 157–166.

33. Jorgensen NR, Henriksen Z, Sorensen OH et al. Intracellular calcium signaling occurs between human osteoblasts and osteoclasts and requires activation of osteoclast P2X7 receptors. J Biol Chem 2002; 277(9): 7574–7580.

34. Di Virgilio F, Sollini A. P2 receptors: new potential players in atherosclerosis. Br J Pharm 2002; 135(4): 831–842.

35. Birch RE, Schwiebert EM, Peppiatt-Wildman CM et al. Emerging key roles for P2X receptors in the kidney. Front Physiol 2013; 4: 262. Dostupné z DOI:<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2013.00262>.

36. Ferreira LGB, Reis RAM, Alves LA et al. Intracellular signaling pathways integrating the pore associated with P2X7R receptor with other large pores. In: Kaneez FS. Patch Clamp Technique 2012: 37–54. Tech Open Access Publishing, Vienna, Austria. ISBN 978–953–51–0406–3. Dostupné z DOI: <http://cdn.intechopen.com/pdfs/33627/InTech-Intracellular_signaling_pathways_integrating_the_pore_associated_with_p2x7r_receptor_with_other_large_pores.pdf>.

37. Franco-Martinez S, Nino-Moreno P, Bernal-Silva S et al. Expression and function of the purinergic receptor P2X7 in patients with pulmonary tuberculosis. Clin Exp Immunol 2006; 146(2): 253–261.

38. Garcia-Hernandez MH, Portales-Cervantes L, Cortez-Espinosa N et al. Expression and function of P2X7 receptor and CD39/Entpd1 in patients with type 2 diabetes and their association with biochemical parameters. Cell Immunol 2011; 269(2): 135–143. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2011.03.022>.

39. Madec S, Rossi C, Chiarugi M et al. Adipocyte P2X7 receptors expression: a role in modulating inflammatory response in subjects with metabolic syndrome? Atherosclerosis 2011; 219(2): 552–558. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.012>.

40. Morvova M Jr, Lajdova I, Spustova V et al. The effect of vitamin D3 supplementation on intracellular calcium and plasma membrane calcium ATPase activity in early stages of chronic kidney disease. Physiol Res 2014; 63(Suppl 4): S593-S599.

41. Gafter U, Malachi T, Barak H et al. Red blood cell calcium homeostasis in patients with end-stage renal disease. J Lab Clin Med 1989; 114(3): 222–231.

42. Holton ML, Wang W, Emerson M et al. Plasma membrane calcium ATPase proteins as novel regulators of signal transduction pathways. World J Biol Chem 2010; 1(6): 201–208. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4331/wjbc.v1.i6.201>.

43. Bautista DM, Lewis RS. Modulation of plasma membrane calcium-ATPase activity by local calcium microdomains near CRAC channels in human T cells. J Physiol 2004; 556(Pt 3): 805–817.

44. Glendenning P, Ratajczak T, Dick IM et al. Calcitriol upregulates expression and activity of the 1b isoform of the plasma membrane calcium pump in immortalized distal kidney tubular cells. Arch Biochem Biophys 2000; 380(1): 126–132.

45. Glendenning P, Ratajczak T, Dick IM et al. Regulation of the 1b isoform of the plasma membrane calcium pump by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat osteoblast-like cells. J Bone Miner Res 2001; 16(3): 525–534.

46. Kip SN, Strehler EE. Vitamin D3 up regulates plasma membrane Ca2+-ATPase expression and potentiates apico-basal Ca2+ flux in MDCK cells. Am J Physiol-Renal Physiol 2004; 286(2): F363-F369.

47. Lajdova I, Spustova V. Calcium Transport across Plasma Membrane in Early Stages of Chronic Kidney Disease – Impact of Vitamin D3 Supplementation. J Kidney 2015; 1: 108. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2472–1220.1000108>.

RNDr. Ingrid Lajdová, PhD.
✉ **ingrid.lajdova@szu.sk**

Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, Bratislava, Slovenská republika
www.szu.sk

Doručeno do redakce 22. 8. 2016
Přijato po recenzi 3. 10. 2016