



A STÁLE ŽIJEME V ČASE COVIDU ...

**Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Bevilaqua
ed.**



**Anatomický ústav LF UK v Bratislave
Slovenská anatomická spoločnosť
Dekan LF UK v Bratislave**

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
LEKÁRSKA FAKULTA**

Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Bevilaqua
ed.

A STÁLE ŽIJEME V ČASE COVIDU...

**2021
UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE**

© Vydavateľstvo: Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, 2021

Editori: doc. et doc. MUDr. Eliška Kubíková, PhD., MPH
doc. RNDr. Peter Weismann, PhD.
MUDr. Bc. Jana Bevilaqua

Recenzenti: prof. MUDr. Oto Masár, PhD.
doc. MUDr. Marek Čambal, PhD.

Grafické spracovanie a návrh obálky © Jana Bevilaqua Jakim, 2021
Vytlačilo Polygrafické stredisko UK

ISBN: 978-80-223-5302-1
EAN: 9788022353021

Vážení a milí kolegovia,

opäť máme rok za sebou a určite ste sa všetci tešili, že konečne bude Ladzianskeho deň v celej svojej kráse... s prednáškami, s výstavou, či so spoločenským posedením tak ako bývalé roky.

Žiaľ opäť nám to nevyjde podľa našich predstáv. Prežívame naďalej pandemické obdobie o ktorom nikto netuší, ako sa opäť prejaví v tomto roku. Myslím si, že všetci sme z tejto situácie nesvoji, lebo sa bojíme covidu a je to jedno či je to alfa alebo delta.

Covid nám stále prináša strach a v strachu je žiť ťažké. Pandémia nás zmenila a dáva nám iný pohľad na svet. Možno však má aj dobrú stránku, tou stránkou je, že sme si začali vážiť aj veci, ktoré nám pripadali automatické. Myslím si, že sme si začali viac vážiť svoju prácu, svojich priateľov i svoj život. Verím však, že napriek tomuto nechcenému smutnému obdobiu sa nevzdáme a keďže profesora Ladzianskeho, jeho dielo a odkaz si vážime, opäť napíšeme publikácie, ktoré budú dôkazom veľkosti tohto človeka a zároveň aj dôkazom, že si dokážeme vážiť svoju prácu a posúvame sa ďalej.

Prajem Vám všetko dobré, hlavne pevné zdravie a verím, že o rok Vám to budem môcť povedať aj osobne a poďakovať sa za všetko zvládnuté a dúfam, že budeme žiť všetci krajšie časy.

Ďakujem Vám, že ste.

doc. et doc. MUDr. Eliška Kubíková, PhD., MPH

OBSAH

PREDSLOV	3
-----------------------	----------

KAPITOLA I. ANATÓMIA, HISTOLÓGIA A PEDAGOGIKA

Báľentová S., Kalenská D., Murín P., Hajtmanová E., Adamkov M. Neurodegeneratívne zmeny v mozgu potkana po expozícii ionizujúcim žiarením	8
Bevízová K., El Falougy H., Mifkovič A., Dovalová D., Harsányi Š., Kubíková E. Nervus medianus - úžinové syndrómy nervus medianus	12
Breza A., Kubíková E. Anatómia ústnej dutiny a jej vzťah k anestézii v zubnom lekárstve	16
Haviarová Z., Kachlík D. Foramen supratrochleare	19
Klein M., Varga I. Current research of telocyte morphology focused on the uterus and uterine tube	24
Polakovičová S., Líška J., Gáľfiová P., Kopáni M., Rísová V., Krivošíková L., Polák Š. Morfologická štruktúra ľudskej epifýzy (epiphysis cerebri) na úrovni SEM s použitím metodiky mrazových lomov	30
Výboh M., Mellová Y. Akademická úspešnosť v anatómii vo vzťahu k zvládaniu stresu a úzkosti	36
Tóth Š., Danková M., Holodová M., Mechírová E., Maretta M., Nemcová R., Gancarčíková S. Imunohistochemická analýza enterických nervových plexov gnotobiotických prasiat	44
Tóth Š., Maretta M., Kulcsárová K., Gdovinová Z., Škovránek M., Danková M., Kunová A., Mechírová E. Dôkaz a distribúcia nervových štruktúr v sliznici tračníka zdravých ľudí pomocou imunohistochemických metód.....	49

KAPITOLA II. ORTOPÉDIA

Almási J., Harajda A., Gašparová M., Breza A., Kubíková E. Diagnostika a liečba septickej komplikácie ortopedických kĺbných náhrad.....	54
Almási J., Harajda A., Gašparová M., Breza A., Kubíková E. Meralgia paresthetica - neurologická komplikácia špecifická pre implantáciu totálnej endoprotézy bedrového kĺbu z predného mini-invazívneho prístupu prístupu - naše skúsenosti	67
Doležal T., Kubíková E. Vývojová dysplázia bedrových kĺbov	72

Fabián M., Breza A., Kubíková E. Ruptúra Achillovej šľachy	81
Fülöp M., Breza A., Kubíková E. Akútne poranenie laterálnych väzov členkového kĺbu	84
Rendek P., Bevilaqua J., Janečková P., Halas M., Kokavec M. Pribeh nutritívnych ciev hlavy stehennej kosti a jej implikácie v chirurgii bedra	88

KAPITOLA III. UROLÓGIA

Dovalová D., Bevízová K., Bevilaqua J., Havránek T., Kubíková E. Urolitiáza	92
Polák M., Zaťkuliaková S., Siváček M., Ďubjaková P., Novotná O., Bartoň P., Breza J. Varikokéla u detí a adolescentov - etiopatogenéza, klasifikácia a liečba	96
Szentesiová Z., Trebatický B., Országhová Z., Paduchová Z., Horváthová M., Breza J., Muchová J. Zhodnotenie vybraných markerov oxidačného stresu v rôznych časových intervaloch po transplantácii obličky	99
Siváček M., Zaťkuliaková S., Ďubjaková P., Polák M., Novotná O., Bondová L., Bartoň P., Breza J. Penilná Mondorova choroba - trombóza vena dorsalis penis superficialis - prehľad a kazuistika	106
Zaťkuliaková S., Siváček M., Ďubjaková P., Polák M., Novotná O., Bartoň P., Dovalová D., Mihal'ová M., Breza J. Priapizmus - etiopatogenéza, klasifikácia	109

KAPITOLA IV. VARIA

Breza A., Kubíková E. Náplň a úlohy zachovnej stomatológie v detskom veku	114
Ďurfinová M., Kuračka Ľ., Turecký L. Dysfunkcia autonómneho nervového systému u multiple sclerosis	116
Gajdošová L., Paduchová Z., Katrenčíková B., Muchová J. Efekt príjmu omega-3 mastných kyselín a núteného cvičenia na funkčné parametre sarkopénie u starých potkanov	122
Horváthová M. Úloha oxidačného stresu v patogeneze hypertenzie indukovanej psychosociálnym stresom	130
Janubová M. Vplyv vybraných vitamínov na bunkovú senescenciu	136

Janubová M. , Žitňanová I. Vplyv vitamínu D na starnutie buniek	142
Koňariková K., Chomová M., Janubová M., Muchová J., Ďuračková Z., Žitňanová I. Efekt vitamínu D za glykemických podmienok	148
Koreň J., Záborská M. Trend výskytu multirezistentných nozokomiálnych kmeňov a vývoj antimikrobiálnej rezistencie v rokoch 2007 - 2020	154
Maretta M., Gdovinová Z. Predsieňová ektopická aktivita a ischemická cievna mozgová príhoda	159
Paduchová Z., Katrenčíková B., Horváthová M., Országhová Z., Andrezálová L., Gajdošová L., Cádrová L., Szentesiová Z., Muchová J. Vplyv zvýšeného príjmu proteínov a jeho kombinácie s fyzickou aktivitou na parametre oxidačného stresu a antioxidačnú ochranu u sarkopenických potkanov	163
Turecký L., Kupčová V., Ďurfinová M., Uhlíková E. Hladina celkových žlčových kyselín v sére pacientov s nealkoholovým tukovým ochorením pečene.....	170
Záborská M., Koreň J. Zásady imunomodulačnej terapie autovakcínami	177
Zohdi V., Adameová A., Bevilaqua J., Kubíková E., Ravingerová T. The effect of aging and physical activity on resistance to ischemia – minireview	181

VPLYV VITAMÍNU D NA STARNUTIE BUNIEK

(Effect of vitamin D on cell aging)

Mária Janubová, Ingrid Žitňanová

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, maria.janubova@fmed.uniba.sk

Súhrn

Vitamín D sa podieľa na regulácii rôznych biologických funkcií a ukazuje sa, že by mohol mať významnú úlohu aj pri regulácii procesu bunkovej senescencie. Bunková senescencia je zastavenie bunkového cyklu sprevádzané zmenami v bunkovej morfológii a fyziológii. Senescentné bunky hromadiace sa so zvyšujúcim sa vekom v organizme prispievajú k zhoršeniu funkcií tkanív a orgánov a rozvoju ochorení spojených so starnutím. V našej práci sme sa zamerali na sledovanie vplyvu vitamínu D na replikatívnu senescenciu, ktorá je spôsobená postupným replikačným vyčerpaním buniek a jedným z jej prejavov je znížený rast buniek v neskorých pasážach v porovnaní s mladými bunkami v skorých pasážach. Z našich experimentov vyplýva, že vitamín D má potenciál zvyšovať rast buniek v neskorých pasážach (p21), ak je pridávaný k bunkám od skorej pasáže (p8), ale aj ak je pridávaný k bunkám od neskoršej pasáže (p17). Uvedené zistenia poukazujú na dôležitú úlohu vitamínu D v procese rozvoja senescencie.

Kľúčové slová

vitamín D, starnutie buniek, MRC-5 ľudské pľúcne fibroblasty

Summary

Vitamin D is involved in the regulation of various biological functions and has been shown to play an important role in regulating the process of cellular senescence. Cell senescence is an irreversible cell cycle arrest accompanied by changes in cell morphology and physiology. Senescent cells accumulating with increasing age in the body contribute to the deterioration of tissue and organ functions and the development of age associated diseases. In our work, we focused on the effect of vitamin D on replicative senescence, which is caused by the gradual replication exhaustion of cells and one of its manifestations is a reduced cell growth in late passages compared to young cells in early passages. Our experiments showed that vitamin D had the potential to increase the cell growth in late passages (p21) when added to cells from an early passage (p8), and also when added to cells from the later passage (p17). These findings point to an important role of vitamin D in the process of senescence development.

Keywords

vitamin D, cell aging, MRC-5 human lung fibroblasts

Úvod

Postupným delením buniek dochádza v bunkách k zmenám, ktoré vedú k ireverzibilnému zastaveniu bunkového cyklu tzv. replikatívnej senescencii. Zastavenie bunkového cyklu je sprevádzané zmenami v bunkovej morfológii a fyziológii (1). Za hlavnú príčinu replikatívnej senescencie sa považuje skrátenie telomér na kritickú dĺžku, ktoré spôsobí, že sa na teloméry nedokážu naviazať proteíny ochranného komplexu. Odkryté teloméry

sú bunkou rozpoznávané ako dvojvláknové zlomy, následkom čoho dochádza k aktivácii odpovede bunky na DNA poškodenie (2).

Bunka môže odpovedať senescenciou aj na rôzne formy stresu vrátane oxidačného stresu, poškodenia DNA, dysfunkcie mitochondrií, nadexpresie protoonkogénov (ras) (Serrano a kol., 1997) a porušenia epigenetickej regulácie (Munro a kol., 2004) (3-7). V tomto prípade ide o tzv. stresom indukovanú senescenciu – SISP (*stress induced premature senescence*) (8).

K najčastejším znakom senescentných buniek patrí ich znížený rast, zväčšený a menej pravidelný tvar, zväčšené jadro, produkcia zvýšeného množstva reaktívnych foriem kyslíka a zvýšená aktivita lyzozomálnej β -galaktozidázy pri pH 6, ktorá je známa ako β -galaktozidáza asociovaná so senescenciou (SA- β -galaktozidáza) (1,9,10).

V senescentných bunkách tiež dochádza k zvýšeniu expresie proteínov inhibujúcich progresiu bunkového cyklu ako je p21 a p16 (1).

Senescentné bunky sa so zvyšujúcim vekom hromadia v organizme a prispievajú k zhoršeniu funkcií tkanív a orgánov a rozvoju ochorení spojených so starnutím (11-14).

Vitamín D vo svojej aktívnej podobe ako 1, 25 – dihydroxycholecalciferol sa podieľa na regulácii rôznych biologických funkcií. Pôsobí ako signálna molekula v endokrínnej, parakrínnej a aj autokrínnej signalizácii. Receptory pre vitamín D a enzýmy potrebné pre premenu cholecalciferolu resp. ergocalciferolu na aktívnu formu vitamínu D boli lokalizované v rôznych typoch buniek (endotelové bunky, gliové bunky, neuróny, keratinocyty, dendritové bunky at.) (15-17).

Ukazuje sa, že vitamín D by mohol ovplyvňovať aj tvorbu senescentných buniek. V ľudských umbilikálnych endotelových bunkách vystavených γ -radiácii (induktor stresom indukovanej senescencie) ovplyvnenie vitamínom D viedlo k redukcii aktivity SA- β -galaktozidázy, poklesu tvorby reaktívnych foriem kyslíka v bunkách a zníženiu expresie proteínu p21 a p16 (18). Vplyv vitamínu D na rozvoj replikatívnej senescencie však zatiaľ nie je preskúmaný. V našej práci sme sa preto rozhodli sledovať vplyv vitamínu D na rozvoj replikatívnej senescencie,

Materiál a metódy

Kultivácia bunkovej línie MRC-5: Bunkovú líniu MRC-5 (ľudské pľúcne fetálne fibroblasty) sme kultivovali v MEM s obsahom 1% L-glutamínu, 1% neesenciálnych aminokyselín, 1% penicilín-streptomycínu a 10% fetálneho teľacieho séra. Bunky sme pasážovali pomocou 0,25% trypsín-EDTA roztoku.

Ovplyvnenie buniek vitamínom D

Aktívna forma vitamínu D₃ - 1, 25 – dihydroxycholecalciferol bol rozpustený v absolútnom etanole a skladovaný pri -20 °C ako 100 μ M zásobný roztok.

Bunky sme vysievali na 6-jamkové platničky v množstve 10 000 buniek/cm². Po 4 dňoch kultivácie sme bunkám vymenili médium za čerstvé, do ktorého sme pridali vitamín D (10–75 nM). Po 3 dňoch od pridania média s vitamínom D sme bunky pasážovali.

Vitamín D sme pridávali k bunkám od pasáže 8 do pasáže 21 alebo od pasáže 17 do pasáže 21.

Ako kontrolu sme použili bunky ovplyvnené etanolom (rozpušťadlom vitamínu D).

Sledovanie vplyvu vitamínu D na rast starnúcich buniek:

Vplyv vitamínu D na rast buniek sme sledovali pomocou metyltiazol tetrazoliového (MTT) testu. Bunky po 22. pasáži sme vysiali na 96-jamkové platničky v množstve 10 000 buniek/cm². Po 3 dňoch rastu sme uskutočnili MTT test. K bunkám sme pridali 20 μ l MTT roztoku (5 mg/ml v 1 x PBS) do každej jamky a inkubovali sme 4 hodiny pri 37°C a 5% CO₂. Po skončení inkubácie sme odsali médium a do každej jamky sme pridali 200 μ l DMSO a platničku sme na 5 minút umiestnili na trepačku. Absorbanciu sme merali pomocou mikropatničkového spektrofotometra pri 490 nm.

Štatistické vyhodnotenie výsledkov

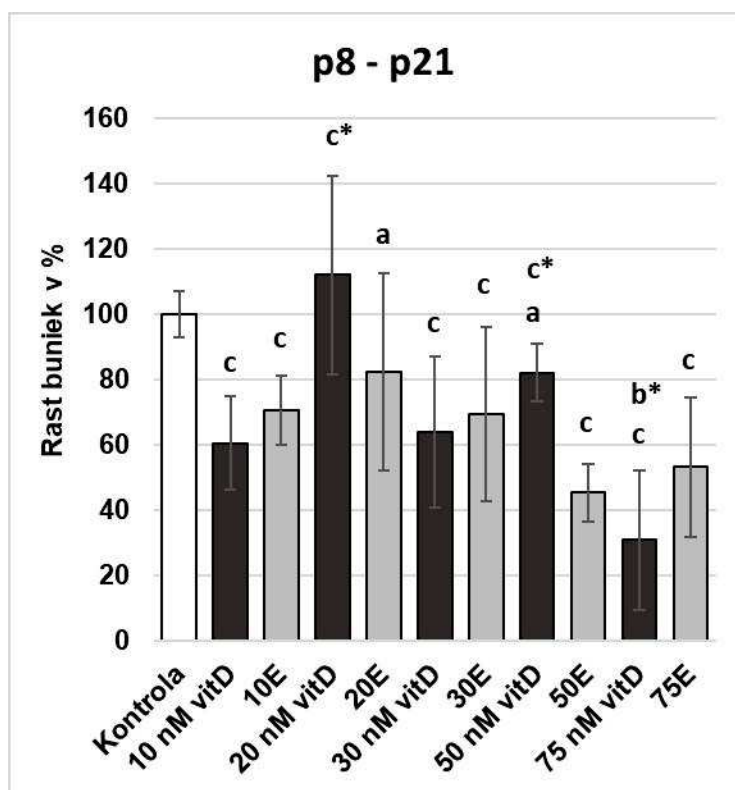
Štatistická analýza bola uskutočnená pomocou jednosmernej ANOVY s Bonferroniho korekciou. Hodnota $p < 0,05$ bola považovaná za štatisticky významnú. Výsledky sú vyjadrené ako priemer $\pm$ SD.

Výsledky

Vplyv vitamínu D na rast starnúcich buniek

Rast buniek ovplyvnených vitamínom D sme sledovali pomocou MTT testu. Pre bunky vo vyšších pasážach je typické spomalenie rastu. Postupným delením buniek sa vyčerpáva replikačný potenciál buniek a bunky prechádzajú do fázy replikatívnej senescencie.

V prvej časti nášho experimentu sme sledovali rast buniek v prítomnosti vitamínu D od pasáže 8 (p8) do pasáže 21 (p21). Zvýšený rast buniek sme zaznamenali pri ovplyvnení buniek 20 nM a 50 nM vitamínom D v porovnaní s kontrolou E20 a E50 ($111,94 \pm 23,17\%$ vs. $82,35 \pm 26,74\%$ a $82 \pm 21,39\%$ vs. $45,28 \pm 21,39\%$) (Obr. 1). V prípade ovplyvnenia buniek 75 nM vitamínom D sme pozorovali výrazne znížený rast buniek v porovnaní s kontrolou 75E ($30,84 \pm 14,26\%$ vs. $53,12 \pm 16,04\%$) (Obr. 1).

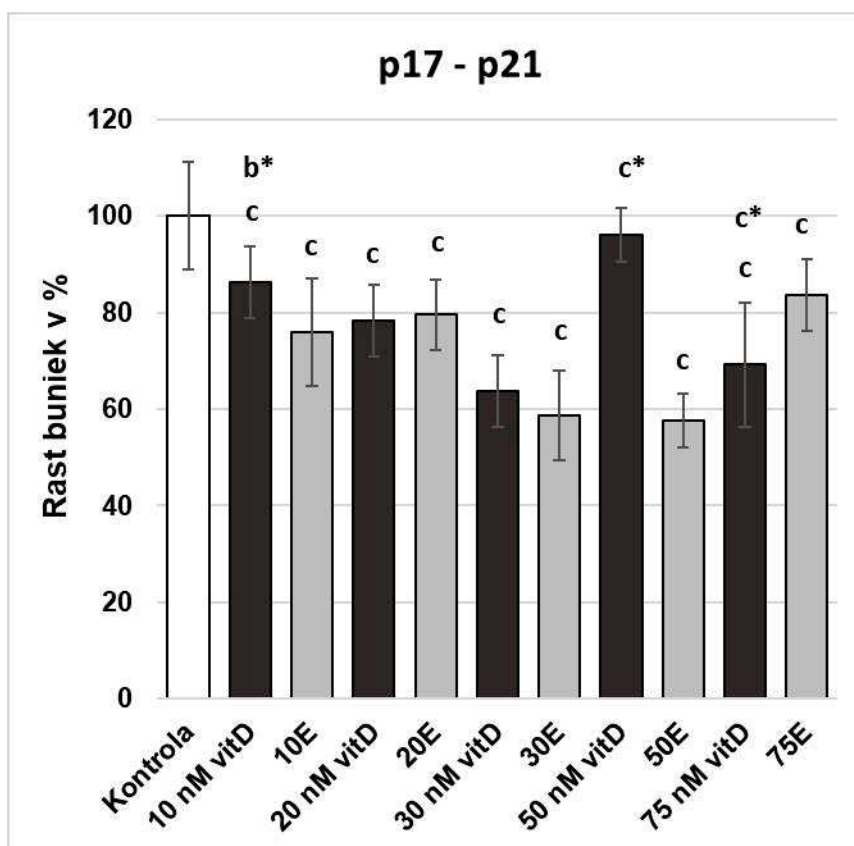


Obr. 1 Rast starnúcich buniek po kultivácii s vitamínom D od p8 do p21

MTT test bol uskutočnený v pasáži 22. **Kontrola** – bunky neovplyvnené vitamínom D ani etanolom; **10E** – bunky ovplyvňované 10000x riedeným etanolom; **20 E** bunky ovplyvňované 5000x riedeným etanolom; **30E** - bunky ovplyvňované 3333x riedeným etanolom; **40E** - bunky ovplyvňované 2500x riedeným etanolom; **50E** - bunky ovplyvňované 2000x riedeným etanolom; **75E** - bunky ovplyvňované 1333x riedeným etanolom; Výsledky sú priemer $\pm$ SD 3 nezávislých experimentov, každý experiment bol robený v 4-6 jamkách; jednosmerná ANOVA s Bonferroniho korekciou; kontrola vs. vitamín D a kontrola vs. riedený etanol: **c** - $p < 0.001$; vitamín D vs. riedený etanol: **b*** - $p < 0.01$; **c*** - $p < 0.001$

V druhej časti nášho experimentu sme sledovali rast buniek v prítomnosti vitamínu D od pasáže 17 (p17) do pasáže 21 (p21). Ovplyvnenie buniek 10 nM a 50 nM vitamínom D bolo spojené so zvýšeným rastom buniek v porovnaní s kontrolou E10 a E50 ($86,14 \pm 7,39\%$ vs. $75,97 \pm 7,39\%$ a $96,12 \pm 12,94\%$ vs. $57,49 \pm 7,39\%$) (Obr. 2). Pokles rastu buniek sme

pozorovali pri ovplyvnení buniek 75 nM vitamínom D v porovnaní s kontrolou 75E ($69,13 \pm 7,39\%$ vs. $83,55 \pm 9,24\%$) (Obr. 2).



Obr. 2 Rast starnúcich buniek po kultivácii s vitamínom D od p17 do 21

MTT test bol uskutočnený v pasáži 22. **Kontrola** – bunky neovplyvnené vitamínom D ani etanolom; **10E** – bunky ovplyvňované 10000x riedeným etanolom; **20 E** bunky ovplyvňované 5000x riedeným etanolom; **30E** - bunky ovplyvňované 3333x riedeným etanolom; **40E** - bunky ovplyvňované 2500x riedeným etanolom; **50E** - bunky ovplyvňované 2000x riedeným etanolom; **75E** - bunky ovplyvňované 1333x riedeným etanolom; Výsledky sú priemer $\pm$ SD 3 nezávislých experimentov, každý experiment bol robený v 4-6 jamkách; jednosmerná ANOVA s Bonferroniho korekciou; kontrola vs. vitamín D a kontrola vs. riedený etanol: **c** - $p < 0.001$; vitamín D vs. riedený etanol: **b*** - $p < 0.01$; **c*** - $p < 0.001$

Diskusia

V našej práci sme sledovali vplyv vitamínu D na rast starnúcich buniek a ukázali sme, že ovplyvnenie buniek vitamínom D je sprevádzané zvýšeným rastom buniek v neskorých pasážach (p21). Vitamín D v koncentrácii 50 nM bol schopný zvýšiť rast buniek v p21 o viac ako 36%, ak bol pridávaný od skorej pasáže (p8), a o viac ako 38% ak bol pridávaný od neskoršej pasáže (p17). Pre rast buniek vo vyšších pasážach je typický znížený rast buniek v porovnaní s bunkami v skorých pasážach, keďže postupným delením buniek dochádza k replikačnému vyčerpaniu a replikatívnej senescencii. Pozorovaný vplyv vitamínu D na rast buniek teda naznačuje, že vitamín D by mohol mať ochranný účinok voči rozvoju replikatívnej senescencie.

Iné štúdie zatiaľ ukázali, že vitamín D má ochranný účinok pri rozvoji stresom-indukovanej senescencie. Predinkubácia buniek s vitamínom D viedla k vytvoreniu zníženého množstva senescentných buniek pri radiáciou indukovanej senescencii (18). Inkubácia buniek s vitamínom D po aktivácii onkogénu ras bola tiež spojená so zníženou tvorbou senescentných buniek. Vitamín D tak dokázal bunky ochrániť aj pred rozvojom onkogénom indukovanej senescencie (19). Taktiež bolo pozorované, že bunky s porušeným génom pre tvorbu receptora pre vitamín D predčasne vykazovali znaky senescentných buniek

(znížená proliferácia, zvýšená tvorba reaktívnych foriem kyslíka a zvýšená aktivita SA- β -galaktozidázy) (20). Uvedené zistenia poukazujú na dôležitú úlohu vitamínu D v procese rozvoja senescencie.

Záver

Naše experimenty ukázali, že vitamín D má potenciál zvyšovať rast buniek v neskorých pasážach (p21), ak je pridávaný k bunkám od skorej pasáže (p8), ale aj ak je pridávaný k bunkám od neskoršej pasáže (p17).

Pod'akovanie

Práca je podporená z grantu EU, z programu CBC, Interreg V-A-NutriAging V-0014.

Literatúra

1. **Campisi J, d'Adda di Fagagna F.** Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007; 8 (9): 729–740.
2. **Blackburn EH.** Switching and signaling at the telomere. *Cell.* 2001; 106: 661–673.
3. **Chen QM, Bartholomew JC, Campisi J, Acosta M, Reagan JD, Ames BN.** Molecular analysis of H₂O₂-induced senescent-like growth arrest in normal human fibroblasts: p53 and Rb control G1 arrest but not cell replication, *Biochem. J.* 1998; 332: 43–50.
4. **DiLeonardo A, Linke SP, Clarkin K, Wahl GM.** DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. *Genes Dev.* 1994; 8: 2540–2551.
5. **Ziegler DV, Wiley CD, Velarde MC.** Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging. *Aging Cell.* 2015; 14: 1–7.
6. **Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW.** Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p 53 and p16/INK4a, *Cell.* 1997; 88: 593–602.
7. **Munro J, Barr NI, Ireland H, Morrison V, Parkinson EK.** Histone deacetylase inhibitors induce a senescence-line state in human cells by a p16- dependent mechanism that is independent of a mitotic clock, *Exp. Cell Res.* 2004; 295: 525–538.
8. **Toussaint O, Medrano EE, von Zglinicki T.** Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes, *Exp. Gerontol.* 2000; 35: 927–945.
9. **Passos JF, Nelson G, Wang C, Richter T, Simillion C, Proctor CJ, Miwa S, Olijslagers S, Hallinan J, Wipat A, Saretzki G, Rudolph KL, Kirkwood TB, von Zglinicki T.** Feedback between p21 and reactive oxygen production is necessary for cell senescence. *Mol. Syst. Biol.* 2010; 6: 1–14.
10. **Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medranos EE, Linskens M, Rubelj I, Pereira-Smith O, Peacocke M, Campisi J.** A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 9363–7.
11. **Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, Yoshida H, Komuro I.** Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1541–1544.
12. **Price JS, Waters JG, Darrah C, Pennington C, Edwards DR, Donnell ST, Clark IM.** The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis. *Aging Cell* 2002; 1: 57–65.
13. **Bhat R, Crowe EP, Bitto A, Moh M, Katsetos CD, Garcia FU, Johnson FB, Trojanowski JQ, Sell C, Torres C.** Astrocyte senescence as a component of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2012; DOI: 10.1371/journal.pone.0045069.
14. **Jeyapalan, JC, Sedivy JM.** Cellular senescence and organismal aging. *Mech. Ageing Dev.* 2008; 129 (7-8): 467–474.
15. **Norman AW.** From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 491–499.
16. **Lips P1.** Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1): 4–8.

- 17. Koundourakis NR, Avgoustinaki PD, Malliaraki N, Margioris AN.** Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. *HORMONES* 2016; 15(4): 471-488.
- 18. Marampon F, Gravina GL, Festuccia C, Popov VM, Colapietro EA, Sanità P, Musio D, De Felice F, Lenzi A, Jannini EA, Di Cesare E, Tombolini V.** Vitamin D protects endothelial cells from irradiation induced senescence and apoptosis by modulating MAPK/ SirT1 axis. *J. Endocrinol. Invest.* 2016; 39: 411-422.
- 19. Graziano S, Johnston R, Deng O, Zhang J, Gonzalo S.** Vitamin D/Vitamin D Receptor Axis Regulates DNA Repair During Oncogene-Induced Senescence. *Oncogene.* 2016; 35(41): 5362-5376.
- 20. Valcheva P, Cardus A, Panizo S, Parisi E, Bozic M, Lopez Novoa JM, Dusso A, Fernández E, Valdivielso JM.** Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals. *Atherosclerosis.* 2014; 235: 247-255.