

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Izabela Fialová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Úloha vitamínu C v procesech lidského těla
Bakalářská práce

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

The role of vitamin C in the processes of the human body
Bachelor thesis

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Izabela Fialová**
Osobní číslo: **C19217**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Úloha vitamínu C v procesech lidského těla**
Téma práce anglicky: **The Role Of Vitamin C In The Processes Of The Human Body**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na vitamin C.
2. V úvodu práce charakterizujte vitamin C, popište jeho strukturu, základní vlastnosti, možnosti získání vitamínu C, uveďte fyziologické hladiny vitamínu C v séru a aktuální stav hladiny vitamínu C v populaci.
3. Dále se zaměřte na funkce vitamínu C v lidském těle.
4. Z publikovaných studií uveďte konkrétní příklady využití vitamínu C v léčbě či prevenci onemocnění a dosažené výsledky jednotlivých studií zhodnoťte.
5. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 ve znění dodatku č. 2 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací".

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Petra Motková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Úloha vitamínu C v procesech lidského těla jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 8. 4. 2024

Izabela Fialová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala paní Ing. Petře Mořkové, Ph.D. za věnovaný čas, rady, přístup, trpělivost a kontroly při zpracování mé bakalářské práce.

ANOTACE

Tato bakalářská práce je zaměřena na vitamin C. Nejprve popisuje jeho strukturu, vlastnosti, zdroje příjmu, aktuální stav hladiny vitaminu C v populaci a metabolismus. Hlavní část práce se zabývá kofaktorovou funkcí vitaminu C a jeho antioxidantními a prooxidativními vlastnostmi. Poslední část je věnována vlivu vitaminu C na různá onemocnění a zdraví organismu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Vitamin C, kofaktor, antioxidant, prooxidant

TITLE

The role of vitamin C in the processes of the human body

ANNOTATION

This bachelor's thesis focuses on vitamin C. Initially, it describes its structure, properties, sources of intake, current level of vitamin C in the population, and metabolism. The major part of the thesis deals with the cofactor function of vitamin C and its antioxidative and prooxidative properties. The final section is dedicated to the influence of vitamin C on various diseases and the organism's health.

KEYWORDS

Vitamin C, cofactor, antioxidant, prooxidant

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	11
SEZNAM TABULEK.....	11
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK.....	12
ÚVOD.....	14
1 HISTORIE	15
2 ZÁKLADNÍ INFORMACE.....	16
2.1 Molekulární struktura a základní vlastnosti.....	16
2.2 Zdroje	16
2.3 Doporučené dávky a fyziologické hladiny v organismu	17
2.3.1 Hypervitaminóza a hypovitaminóza.....	18
2.4 Aktuální stav hladiny vitamínu C v populaci	19
3 METABOLISMUS.....	21
3.1 Absorpce a transport.....	21
3.2 Exkrece	22
3.3 Recyklace.....	23
4 KOFAKTOR V ENZYMATICKÝCH REAKCÍCH	25
4.1 Vitamin C jako kofaktor pro 2-oxoglutarát-dependentní dioxygenázy	25
4.1.1 Vitamin C a jeho role v genové expresi	25
4.1.2 Vitamin C a jeho role v biosyntéze kolagenu	27
4.1.3 Vitamin C a jeho role v tvorbě elastinu.....	29
4.1.4 Vitamin C a jeho role v biosyntéze karnitinu	29
4.1.5 Vitamin C a jeho role v rámci dalších 2-oxoglutarát-dependentních dioxygenáz	30
4.2 Vitamin C jako kofaktor pro monooxygenázy dependentní na vitamínu C	31
4.2.1 Vitamin C a jeho role v syntéze katecholaminů	31
4.2.2 Vitamin C a jeho role v aktivaci některých hormonů skrze α -amidaci	32
5 ANTIOXIDATIVNÍ VLASTNOSTI	34
5.1 Vitamin C a jeho úloha v ochraně lipidů.....	34
5.1.1 Vitamin C a jeho úloha při obnově vitamínu E	35
5.2 Vitamin C a jeho úloha při ochraně endotelu	35
5.2.1 Vitamin C a jeho úloha při obnově tetrahydrobiopterinu.....	36
5.3 Vitamin C a jeho úloha při ochraně DNA	36

5.4	Vitamin C a jeho úloha při ochraně proteinů.....	37
6	PROOXIDATIVNÍ VLASTNOSTI.....	38
6.1	Vitamin C a jeho vliv na homeostázu železa.....	38
7	VLIV NA ZDRAVÍ.....	39
7.1	Vitamin C a jeho vliv na zdraví pokožky.....	39
7.2	Vitamin C a jeho vliv na zdraví kostí.....	41
7.3	Vitamin C a jeho vliv na imunitu.....	41
7.3.1	Vitamin C a jeho vliv na kožní bariéru a hojení ran.....	43
7.3.2	Vitamin C v rámci COVID-19.....	43
7.4	Vitamin C a jeho vliv na rakovinu.....	44
7.5	Vitamin C a jeho vliv na kardiovaskulární onemocnění.....	45
7.6	Vitamin C a jeho vliv na nervový systém.....	46
7.7	Vitamin C a jeho vliv na šedý zákal.....	47
7.8	Vitamin C a jeho vliv na periodontální onemocnění.....	47
7.9	Kurděže.....	48
8	ZÁVĚR.....	49
9	POUŽITÁ LITERATURA.....	50

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Oxidace kyseliny L-askorbové (upraveno dle Kong, 2017).....	16
Obrázek 2 Absorpce vitamínu C v střevním epitelu (upraveno dle Daud <i>et al.</i> , 2016).....	21
Obrázek 3 Recyklace vitamínu C, jeho role při neutralizaci volných radikálů a jeho vztah s jinými antioxidanty (upraveno dle Daud <i>et al.</i> , 2016).....	23
Obrázek 4 Reakce enzymu prokolagen-prolin hydroxylázy (upraveno dle Bender, 2013)	28
Obrázek 5 Biosyntetická dráha karnitinu (upraveno dle Pěkala <i>et al.</i> , 2011)	30
Obrázek 6 Biosyntetická dráha katecholaminových neurotransmiterů (upraveno dle Daubner <i>et al.</i> , 2011).....	32
Obrázek 7 Syntéza endomorfínu-1 enzymem PAM (upraveno dle Carr and McCall, 2017) ..	33
Obrázek 8 Redukce Fe ³⁺ vitamín C a Fentonova reakce (upraveno dle Njus <i>et al.</i> , 2020).....	38

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Množství vitamínu C v mg/100 g v čerstvém ovoci a zelenině a změna jeho koncentrace po týdnu uskladnění (Patrick <i>et al.</i> , 2016)	17
Tabulka 2 Doporučené dávky vitamínu C (upraveno dle Daud <i>et al.</i> , 2016; National Institutes of Health, 2019)	18

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

2OGDD	2-oxoglutarát-dependentní dioxygenázy, α -ketoglutarát-dependentní hydroxylázy
AFR reduktáza	askorbylová reduktáza volných radikálů
ALKB	skupina RNA a DNA demethyláz
ARDS	syndrom akutní dechové tísně
BDNF	neurotrofický mozkový faktor
BH2	dihydrobiopterin
BH4	tetrahydrobiopterin
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ECM	extracelulární matrix
EGF	epidermální růstový faktor
eNOS	endoteliální syntáza oxidu dusnatého
FIH	faktor inhibující hypoxii indukovaný faktor
FTO	protein spojený s tukovou hmotou a obezitou (fat mass and obesity associated protein)
GLUT	glukózový transportér
HIF	hypoxii indukovaný faktor
IUPAC	Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (International Union of Pure and Applied Chemistry)
LDL	lipoproteiny s nízkou hustotou
L-DOPA	L-3,4-dihydroxyfenylalanin
mRNA	mediátorová RNA
NADH	nikotinamidadenindinukleotid hydrid
NADPH	nikotinamidadenindinukleotid fosfát
NETóza	neutrofilní extracelulární past
NF- κ B	nukleární faktor kappa B
NO	oxid dusnatý
PAM	peptidylglycin- α -amidující monooxygenáza
PHD	prolyhydroxylázy obsahující doménu
pVHL	von Hippel-Lindauový genový produkt
RNA	ribonukleová kyselina
ROS	reaktivní formy kyslíku

SOD	superoxid dismutáza
SVCT	transportér vitamínu C závislý na sodíku
TET	proteiny translokované na desátém a jedenáctém chromozomu (ten eleven translocation proteins)
UV záření	ultrafialové záření

ÚVOD

Vitamin C, také známý jako kyselina askorbová, je klíčovým prvkem pro mnoho biologických procesů v lidském těle. Na rozdíl od většiny zvířat si lidé nejsou schopni vitamin C vytvořit a musí ho získávat z potravy.

Vitamin C je důležitým kofaktorem při několika enzymatických reakcích. Tato vlastnost ho činí nezbytným pro syntézu různých látek v těle, které jsou klíčové pro udržení zdravého stavu tkání, buněk a celkového fungování organismu. Účastní se biosyntézy kolagenu, karnitinu a elastinu, metabolismu tyrosinu, přeměny neurotransmiteru dopaminu na noradrenalin, aktivaci některých hormonů skrz α -amidaci a má svoji roli jako kofaktor i v genové expresi.

Vitamin C také funguje jako silný antioxidant, který chrání buňky před poškozením volnými radikály a pomáhá udržovat celkové zdraví a vitalitu. Naproti tomu vysoké dávky vitaminu C působí jako prooxidant než antioxidant. To je také možným důvodem, proč jsou plazmatické hladiny pečlivě regulovány na úrovni absorpce a vylučování v ledvinách.

Vitamin C má široké spektrum biologických funkcí. Mezi hlavní patří podpora imunitního systému, zdraví kůže a tkání. Díky svým protizánětlivým účinkům se nejčastěji využívá jako prevence proti různým onemocněním. Nedostatek vitaminu C v dietě může vést k vážným zdravotním problémům, jako jsou kurděje, a v extrémních případech i smrt.

Tato práce se zabývá významem, funkcemi a vlivem vitaminu C na lidské tělo.

1 HISTORIE

Nedostatek vitamínu C vede k vážnému stavu známému jako kurděje (skorbut). Nejčastější příznaky tohoto onemocnění jsou krvácení z dásní a kůže, zhoršené hojení ran a náchylnost k infekcím. Neléčená má fatální následky (Daud *et al.*, 2016; Padayatty and Levine, 2016). V dnešní době se tento nedostatek vitamínu C již prakticky nevyskytuje díky dostatečnému příjmu vitamínu C ze stravy a široké dostupnosti potravinových doplňků obsahujících vitamín C (Lykkesfeldt *et al.*, 2014; Pimetel, 2003; Souza *et al.*, 2021).

Poprvé se o takzvaném léku proti tomuto stavu dozvěděl francouzský průzkumník Jacques Cartier od domorodých obyvatel Ameriky, kteří vitamín C připravovali jako horký nápoj z výtažku jehličí (Jukes, 1989). Později britský chirurg James Lind uskutečnil léčbu na dvanácti námořnících trpících kurdějemi. Z experimentu zjistil, že účinné byly pouze podané citróny a pomeranče (Carpenter, 2012).

V roce 1928 Maďar Albert Szent-Györgyi nevědomky izoloval z nadledvinek býka kyselinu askorbovou, při snaze najít něco úplně jiného. Tuto látku pojmenoval hexuronová kyselina. O čtyři roky později Američan Charles Glen King izoloval vitamín C a potvrdil, že se jedná o tu samou sloučeninu jako kyselina hexuronová. Název byl později přejmenován na kyselinu askorbovou. V roce 1933 Angličan Walter Norman Haworth definoval chemickou strukturu kyseliny askorbové. Szent-Györgyi a sir Haworth obdrželi Nobelovu cenu za své objevy (Carpenter 2012; Stone *et al.*, 1972).

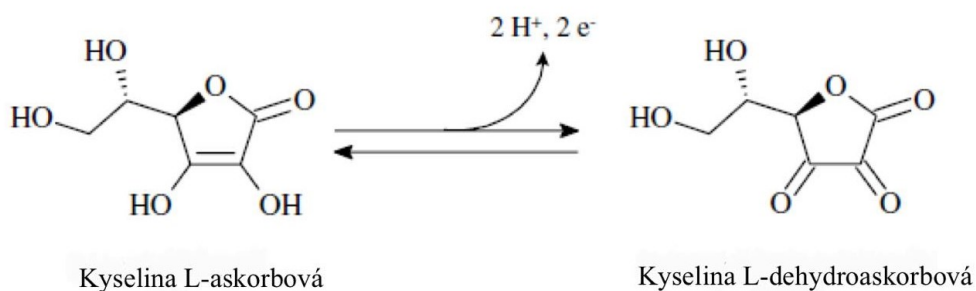
2 ZÁKLADNÍ INFORMACE

Vitamin C se řadí do skupiny vitaminů rozpustných ve vodě. Vitaminy rozpustné ve vodě se v organismu neukládají do zásoby a rychle se vylučují z těla, proto je potřeba jejich nepřetržitý přísun v potravě (Khaneghah *et al.*, 2019). Vitamin C je esenciální živina a náš organismus se bez něj neobejde (Devaki and Raveendran, 2017).

Vitamin C je důležitou sloučeninou i pro chemický průmysl. Používá se pro přípravu nových chemikálií, enzymatických činidel a nanomateriálů (Devaki and Raveendran, 2017).

2.1 Molekulární struktura a základní vlastnosti

Vitamin C je L-enantiomer kyseliny askorbové. Jeho sumární vzorec je $C_6H_8O_6$. Systematický název dle Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC) je (2R)-2-[(1S)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxy-2H-furan-5-on (National Center for Biotechnology Information, 2024). Jedná se o hydrofilní molekulu složenou ze šesti uhlíků, která se svou strukturou podobá glukóze. V organismu se nachází v redukované formě (kyselina askorbová, askorbát) nebo v oxidované formě v podobě kyseliny L-dehydroaskorbové (dehydroaskorbát), která je produktem oxidace, ztráty dvou elektronů, kyseliny askorbové. Jedná se o reverzibilní reakci viz obrázek 1 (Caritá *et al.*, 2020; Kong, 2017). Vitamin C je silným redukčním činidlem v našem organismu (Carr *et al.*, 2023).



Obrázek 1 Oxidace kyseliny L-askorbové (upraveno dle Kong, 2017)

2.2 Zdroje

Vitamin C je syntetizován všemi druhy zvířat kromě primátů vyššího řádu, morčat, některých netopýrů, ryb a ptáků. Téměř u všech savců se kyselina askorbová vyrábí v játrech z glukózy. Konverze probíhá postupně a každý krok je řízen jiným enzymem. Gen, který nesl informaci o produkci L-gulonolaktonoxidázy, enzymu katalyzující konečný krok v biosyntéze kyseliny askorbové, u člověka silně zmutoval. To zabránilo játrům přeměnit L-gulonolakton na kyselinu askorbovou (Lykkesfeldt *et al.*, 2014; Stone *et al.*, 1972).

Jelikož si lidé vitamin C nedokážou syntetizovat, musí ho přijímat v potravě. Mezi nejbohatší zdroje patří ovoce a zelenina jmenovitě citrusové plody, kiwi, papája, jahody, melouny, červená a zelená paprika, brambory, rajčata, zelená listová zelenina atd. Dalším zdrojem je maso a vnitřnosti zvířat, z nichž nejbohatší jsou játra. Obecně je ale přísun vitamínu C z živočichů nízký (Devaki and Raveendran, 2017).

Množství vitamínu C v potravinách závisí na době skladování a na vaření (viz Tabulka 1). Dlouhodobé vaření a vaření ve velkém množství vody způsobuje unikání vitamínu C do vody. Snížení ztrát vitamínu C může být docíleno vařením v páře anebo vařením zeleniny s minimálním množstvím vody. Smažení také zachovává větší množství vitamínu C než vaření (Doseděl *et al.*, 2021; National Institutes of Health, 2019).

*Tabulka 1 Množství vitamínu C v mg/100 g v čerstvém ovoci a zelenině a změna jeho koncentrace po týdnu uskladnění (Patrick *et al.*, 2016)*

Ovoce/zelenina	Čerstvá	Po týdnu uskladnění
Guava	69,60	52,80
Jablko	27,30	7,29
Pomeranč	74,67	51,79
Ananas	53,42	27,93
Rajče	27,93	9,93
Červená paprika	81,53	28,26
Zelená paprika	27,62	10,65

2.3 Doporučené dávky a fyziologické hladiny v organismu

Doporučená denní dávka vitamínu C je v průměru 75 mg pro ženy a 90 mg pro muže (viz Tabulka 2). Je většinou zajištěna vyváženou pestrou stravou, proto je nedostatek vitamínu C v dnešní době vzácný a týká se hlavně případů podvýživy, malabsorpce, onemocnění ledvin atd. Nicméně existují návrhy, že doporučené dávky jsou příliš nízké v souvislosti s nesprávným životním stylem, stresem, stravou bohatou na zpracované produkty a cukry. Cukry ve velkém množství brání vstřebávání vitamínu C, kvůli kompetici glukózy a askorbátu o jejich transportéry (Kaźmierczak-Barańska *et al.*, 2020).

Koncentrace vitamínu C v plazmě závisí na zásobě, zdraví člověka, vstřebávání a vylučování. Dosahuje hodnot od ~50 $\mu\text{mol/l}$ a může dosáhnout až ~150 $\mu\text{mol/l}$. Intracelulární hladiny vitamínu C dosahují výrazně vyšších koncentrací. Například lymfocyty

dosahují hladin vitamínu C ~4 mmol/l anebo neurony až ~10 mmol/l. Největší koncentrace vitamínu C dosahují nadledviny a hypofýza (Kaźmierczak-Barańska *et al.*, 2020).

Tabulka 2 Doporučené dávky vitamínu C (upraveno dle Daud *et al.*, 2016; National Institutes of Health, 2019)

Věk	Žena (mg/den)*	Muž (mg/den)*
0-6 měsíců	40	40
7-12 měsíců	50	50
1-3 roky	15	15
4-8 roků	25	25
9-13 roků	45	45
14-18 roků	65	75
≥ 19 roků	75	90
Těhotenství/laktace		
14-18 let	80/115	
≥ 19 let	85/120	
*U kuřáků se doporučená denní dávka zvyšuje k výše uvedeným hodnotám.		

Několik preklinických studií prokázalo význam vitamínu C v raném vývoji, zejména v mozku a v rámci kognitivních funkcí. Studie ukázaly, že nízký stav vitamínu C u matky vede ke zvýšenému oxidačnímu stresu plodu, zhoršené nidaci vajíčka a zvýšenému riziku komplikací jako je např. preeklampsie. Není ale jasné, do jaké míry může suplementace vitamínem C toto riziko zmírnit. Během těhotenství se lidský plod zcela spoléhá na adekvátní příjem vitamínu C matkou a na jeho transplacentární transport. Experimentální důkazy naznačují, že tento transport je primárně řízen transportérem označovaným SVCT2 a představuje tak primární způsob zásobování plodu vitamínem C. Koncentrace vitamínu C ve fetálním a postnatálním ustáleném stavu převyšují koncentrace u matky, jak během těhotenství, tak během kojení. Většina autorit proto doporučuje zvýšený příjem vitamínu C v rozmezí od 10 do 35 mg/den navíc, aby se vykompenzovalo zvýšené čerpání z mateřských zdrojů (Lykkesfeldt and Tveden-Nyborg, 2019).

2.3.1 Hypervitaminóza a hypovitaminóza

Vitamin C je obecně bezpečný a dobře snášený, a to i ve velkých dávkách (Lykkesfeldt *et al.*, 2014). Velké dávky (5-10 g) mohou vyvolat průjem a/nebo nadýmání břicha. Zajímavé je, že i velmi vysoké dávky vitamínu C podávané intravenózně (rozsah od 1 do 200 g, podávané opakovaně) jsou u většiny pacientů dobře tolerovány. Vitamin C je v lidském

organismu částečně metabolizován na oxalát. Vitamin C zvyšuje hladinu oxalátu v moči v závislosti na jeho dávce. Existují proto obavy z možného zvýšení tvorby močových kamenů. Intravenózní vitamin C nebo velmi vysoké perorální dávky mohou urychlit hemolýzu u pacientů s deficitem enzymu glukozo-6-fosfát dehydrogenázy. Perorální vitamin C může také zhoršit hemolýzu pacientů trpících paroxysmální noční hemoglobinurií. Vitamin C je z velké části netoxický, ale jeho vysokým dávkám by se mělo vyhnout (Doseděl *et al.*, 2021).

Hypovitaminóza má za následek mnoho problémů v organismu (viz kapitola 7). Avitaminóza vitaminu C je neslučitelná se životem (Padayatty and Levine, 2016).

2.4 Aktuální stav hladiny vitaminu C v populaci

Vitamin C je asociován s mnoha demografickými faktory a faktory životního stylu. Patří mezi ně pohlaví, věk, etnická příslušnost, těhotenství/laktace, tělesná hmotnost, kouření a dietní návyky. Běžná populace by proto měla v ideálním případě konzumovat přibližně 110 mg/den, aby došlo k dosažení adekvátní koncentrace 50 $\mu\text{mol/l}$ cirkulujícího vitaminu C (Carr and Lykkesfeldt, 2023).

Dle studie Carr and Lykkesfeldt (2023) bylo zjištěno, že muži potřebují přijmout vitaminu C o 1,2x více než ženy, aby dosáhli „adekvátní“ koncentrace vitaminu C v séru 50 $\mu\text{mol/l}$. Je však nepravděpodobné, že by to bylo pohlaví jako takové, co ovlivňuje koncentraci dávky, ale spíše demografické a životní rozdíly mezi pohlavími, jako například kouření a tělesná hmotnost.

Kouření je hlavním zdrojem oxidantů. Existují odhady, že každý nádech cigarety se rovná vdechnutí asi 1014 radikálů z dehtové fáze a 1015 radikálů z plynné fáze. Aktivní kouření obvykle vyčerpá zásobu vitaminu C o 25-50 % rychleji ve srovnání s nekuřáky (Lykkesfeldt and Tveden-Nyborg, 2019). Kuřáci proto vyžadují příjem o 20-80 mg/den vyšší než nekuřáci, aby dosáhli adekvátní koncentrace a vyrovnali jeho 2x vyšší spotřebu (Carr and Lykkesfeldt, 2023; Lykkesfeldt and Carr, 2023). To vše navzdory zvýšené recyklaci askorbátu v jejich organismu (Carr and Lykkesfeldt, 2023). Navíc kuřáci mají obvykle nižší dietní příjem vitaminu C, což dále přispívá ke snížené hladině v séru (Lykkesfeldt and Carr, 2023).

Lidé s vyšší hmotností vyžadují také mnohem větší příjem. Vitamin C jako kofaktor vyžaduje určité koncentrace pro jeho optimální aktivitu, kterou nemusí splnit nižší množství ve větším těle. V současných analýzách ve srovnání s lehčími dospělými jedinci (<72 kg), by

dospělí s vyšší tělesnou hmotností (>91 kg) potřebovali dalších 70 mg/den vitamínu C k dosažení adekvátních sérových koncentrací, což se rovná dvojnásobnému požadavku. Vyšší spotřeba vitamínu C může být způsobena zánětem a zvýšeným oxidačním stresem (Carr and Lykkesfeldt, 2023).

Studie Carr *et al.* (2023) prokázala jasnou souvislost mezi diabetem a vyšší potřebou vitamínu C. K tomu, aby diabetici dosáhli adekvátních cirkulujících koncentrací, potřebují konzumovat odhadem 1,4 až 1,6násobně vyšší množství vitamínu C. To znamená, že diabetici potřebují každý den přijmout o 30-40 mg vitamínu C více, což odpovídá celkové denní dávce nejméně 125 mg. Pro definitivní stanovení optimálních dávek pro diabetiky budou zapotřebí další studie.

Dle Carr and Lykkesfeldt (2023) nebyl pozorován až tak významný rozdíl údajů u mladších a starších dospělých s příjmem vitamínu C >75 mg/den. Bylo ale zjištěno, že starší dospělí potřebovali ~10 mg/den více k dosažení srovnatelného sérového stavu jako u mladších dospělých. Za vyšší požadavky na střední a starší věkové skupiny pravděpodobně může vyšší prevalence chronických zdravotních stavů a účinky dlouhodobého kouření na organismus (Carr and Lykkesfeldt, 2023). Celkově ale neexistují dostatečná data ke stanovení doporučeného příjmu pro starší lidi, zejména seniory. Studie dosud přinesly rozporuplné výsledky při pokusu o určení, zda samo stárnutí souvisí se sníženou hladinou vitamínu C, nižším příjmem nebo jeho změněnou distribucí v těle (Lykkesfeldt and Carr, 2023).

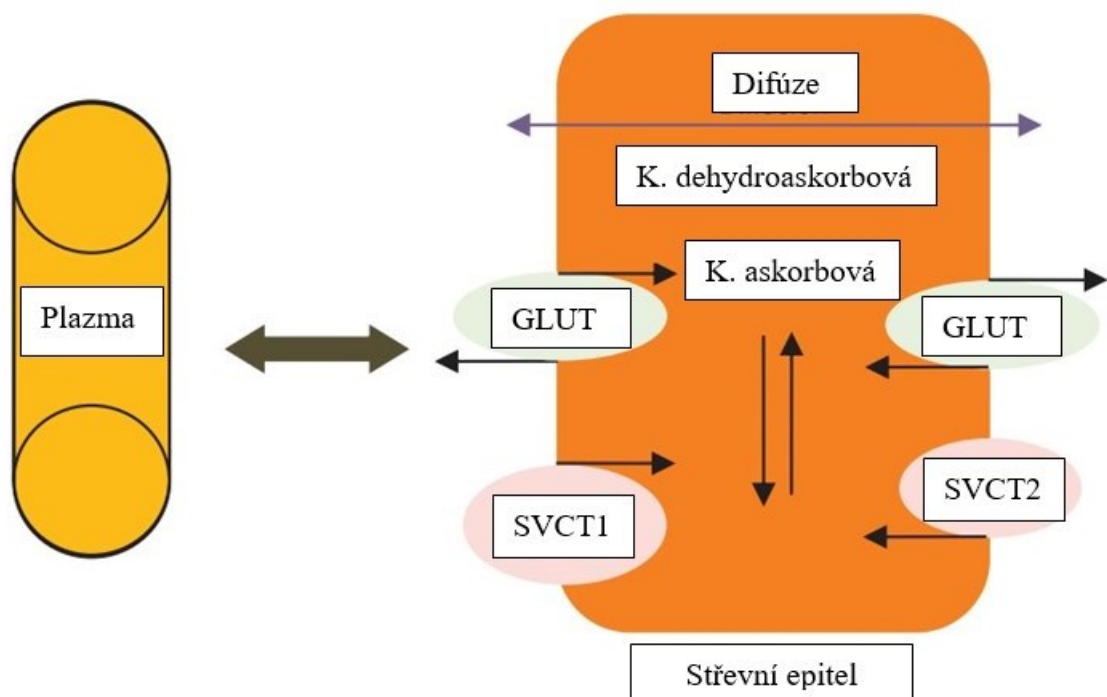
Různá hladina vitamínu C u různých etnických skupin je přisuzována rozdílné stravě, faktorům životního prostředí a životnímu stylu (Carr and Lykkesfeldt, 2023). Výzkum také ukázal rozdíly u genetických polymorfismů transportéru SVCT u bílé a černé rasy. Tyto nukleotidové polymorfismy jsou běžnější právě u rasy černé. Polymorfismy způsobují sníženou absorpci vitamínu C ze stravy a tím i nižší cirkulační koncentraci (Carr and Lykkesfeldt, 2023; Doseděl *et al.*, 2021).

Nižší koncentrace jsou také typicky pozorovány u lidí s nižší socioekonomickou úrovní z důvodu nižšího příjmu v potravě. Je také známo, že prevalence kouření je vyšší mezi znevýhodněnými skupinami (Carr and Lykkesfeldt, 2023).

3 METABOLISMUS

3.1 Absorpce a transport

Vstřebávání vitamínu C probíhá v bukové sliznici úst, žaludku a tenkém střevě (nejvíce v distálním ileu). Bukální absorpce je zprostředkována pasivní difúzí, zatímco v gastrointestinálním traktu se vyskytuje spíše aktivní transport (Doseděl *et al.*, 2021; Igbal *et al.*, 2004). Vitamín C je transportován do všech typů buněk. Askorbát je přenášen aktivně využitím Na^+ kotransportu, naproti tomu dehydroaskorbát je přenášen pomocí transportérů pro glukózu viz obrázek 2 (Johnston *et al.*, 2013).



Obrázek 2 Absorpce vitamínu C v střevním epitelu (upraveno dle Daud *et al.*, 2016)

Doprava do enterocytů je zajištěna pomocí transportérů vitamínu C závislých na sodíku, konkrétně SVCT1. Tento druh je lokalizován ještě v játrech, plicích, kůži, vaječnicích, prostatě a ledvinách. V ostatních tkáních se nachází transportér SVCT2. Nejvíce je tvořen v nadledvinách, mozku, zejména v hypofýze a v kosterním svalstvu (Corti *et al.*, 2010; Doseděl *et al.*, 2021; Mostafa *et al.*, 2016). Oba transportéry využívají energii z elektrochemického gradientu sodíku a jsou na něm striktně závislí. Jedná se pouze o jednosměrný transport, proto jsou většinou intracelulární hladiny vitamínu C mnohem vyšší než plazmatické (Corti *et al.*, 2010; Doseděl *et al.*, 2021).

Glukózoové transportéry (GLUT) přenášejí pouze oxidovanou formu vitamínu C (kyselina dehydroaskorbová). Jsou zprostředkovány usnadněnou obousměrnou difúzí (Doseděl *et al.*, 2021). Po ní následuje rychlá intracelulární redukce na kyselinu askorbovou v různých buňkách, jako jsou erytrocyty, chondrocyty, hepatocyty atd. Kyselina dehydroaskorbová se absorbuje i po celé délce tenkého lidského střeva nezávisle na sodíku, také je transportována i redukována v lumen endoplazmatického retikula a uvnitř mitochondrií. Redukce vytváří gradient kyseliny dehydroaskorbové zvenčí dovnitř, což podporuje její vstup (Corti *et al.*, 2010; Rumsey and Levine, 1998).

Mezi typy glukózových transportérů, zapojujících se do transportu vitamínu C, se řadí GLUT1, GLUT3 a patrně GLUT4. Kyselina dehydroaskorbová sdílí stejný transportér jako glukóza, to vede ke kompetitivní inhibici zejména při změněných hladinách glukózy v séru (Corti *et al.*, 2010; Daud *et al.*, 2016).

3.2 Exkrece

Celkový obsah vitamínu C v těle zdravých dospělých se pohybuje od 300 mg do 2 g s vyššími koncentracemi udržovanými v leukocytech, očích, nadledvinách, hypofýze a v mozku. Nadměrný příjem není metabolizován a je vylučován hlavně močí, i když méně jak 1 % bylo nalezeno i ve stolici. Maximální metabolické ztráty se pohybují od 40 až 50 mg na den, z toho bylo prokázáno, že kuřáci je mají přibližně o 50 % vyšší než nekuřáci (Daud *et al.*, 2016; Doseděl *et al.*, 2021).

Vitamin C a jeho metabolity jsou vylučovány ledvinami. Výrazně klesají se snižujícím se stavem a jsou ovlivněny nedávným příjmem potravy (Fukuwatari and Shibata, 2008). Podle Doseděl *et al.* (2021) tvoří podíl vyloučený močí z 20 % nemetabolizovaná kyselina askorbová, z 20 % 2,3-diketo-1-gulonová kyselina, z 2 % kyselina dehydroaskorbová a v průměru z 44 % oxalátová forma.

Fyziologická koncentrace je regulována změnou střevní absorpce, ledvinovým vylučováním a buněčným transportem (Daud *et al.*, 2016).

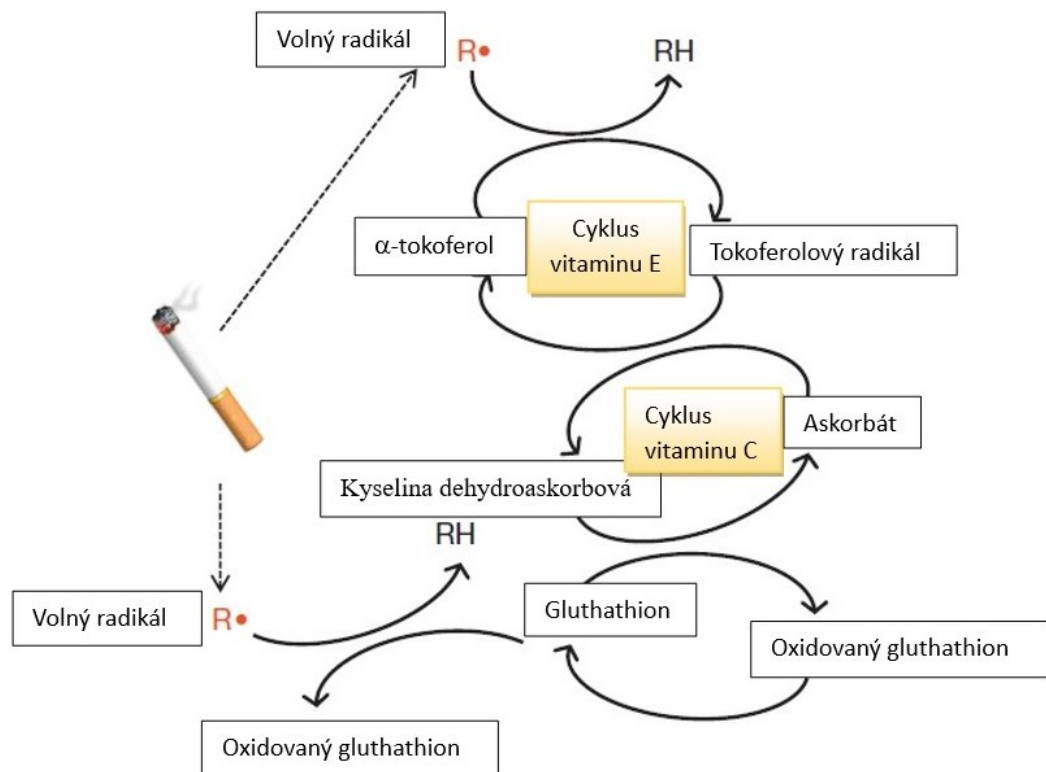
Vitamin C je účinně resorbován díky transportéru SVCT1 nacházejícím se na kartáčovém okraji proximálních tubulů. Saturovaný mechanismus reabsorpce je důležitý pro udržení plazmatické koncentrace spolu se saturací vstřebávání (Doseděl *et al.*, 2021).

3.3 Recyklace

Recyklace kyseliny askorbové z oxidované formy je potřebná k udržení intracelulárních zásob ve většině buněk (May *et al.*, 1998).

Uvnitř buňky askorbát podléhá oxidaci volnými radikály vznikající v mitochondriálním metabolismu nebo z proteinů obsahující železo. Tyto jednoelektronové oxidace produkují askorbylový radikál a kyselinu dehydroaskorbovou, která vzniká buď dismutací tohoto radikálu nebo jeho další oxidací. Kyselinu dehydroaskorbovou lze pak redukovat na vitamin C pomocí glutathionu nebo enzymů závislých na glutathionu viz obrázek 3 (May *et al.*, 1998).

Dalším mechanismem zapojeným do redukce askorbylového radikálu je nikotinamidadenindinukleotid hydrid (NADH) dependentní systém zprostředkovaný askorbylovou reduktázou volných radikálů (AFR reduktáza) umístěnou v buněčné membráně. Byly popsány dva typy AFR reduktáz, ty, které jsou transmembránové a ty, které se nacházejí ve vnitřní membráně. Oba enzymy se zdají být na vhodném místě, protože askorbylový radikál se tvoří v plazmatické membráně redukcí α -tokoferolu (viz kapitola 5.1.1 a viz obrázek 3), čímž působí proti radikálům generovaným na intracelulární straně (Figuroa-Méndez and Rivas-Arancibia, 2015).



Obrázek 3 Recyklace vitaminu C, jeho role při neutralizaci volných radikálů a jeho vztah s jinými antioxidanty (upraveno dle Daud *et al.*, 2016)

Thioredoxin reduktáza je enzym zodpovědný za udržení thioredoxinu v jeho redukované formě. Nicméně existují zprávy o schopnosti tohoto enzymu recyklovat kyselinu dehydroaskorbovou a askorbylový radikál na askorbát cytosolovým procesem závislým na nikotinamidadeninukleotid fosfátu (NADPH). Také kyselina dihydrolipoová je schopna redukovat kyselinu dehydroaskorbovou, a i askorbylový radikál na askorbát (Figuroa-Méndez and Rivas-Arancibia, 2015).

Snížení množství transportérů pro kyselinu dehydroaskorbovou je limitující pro generaci askorbátu v buňkách. Kyselina dehydroaskorbová uvnitř buňky je rychle redukována na askorbát, který pak zůstává v buňce kvůli jeho zápornému náboji. Díky tomu se tak mohou akumulovat alespoň přechodně nízké koncentrace vitamínu C v buňkách postrádajíc SVCTs (May *et al.*, 2005), protože transportéry pro kyselinu dehydroaskorbovou se vyskytují ve všech buňkách (Nualart *et al.*, 2003).

Význam studia těchto recyklačních mechanismů je důležitý kvůli tomu, že mnohé z nich mohou být poškozeny ve stavu chronického oxidačního stresu. To ztěžuje udržování normálních koncentrací vitamínu C a zvyšuje jeho příjmové požadavky (Figuroa-Méndez and Rivas-Arancibia, 2015).

4 KOFAKTOR V ENZYMATICKÝCH REAKCÍCH

Enzymatická role vitamínu C je spojena s dvěma skupinami enzymů – dioxygenázami a monooxygenázami. Všechny tyto oxygenázy jsou závislé na vitamínu C a mají v jejich aktivním místě, kov, a to železo nebo měď. Účast vitamínu C na těchto enzymatických reakcích je dobře zdokumentována. Přesný mechanismus však není zcela objasněn, ale připisuje se snížení nebo udržení těchto kovů v redukovaném stavu (Doseděl *et al.*, 2021).

4.1 Vitamin C jako kofaktor pro 2-oxoglutarát-dependentní dioxygenázy

Vitamin C funguje jako nezbytný kofaktor skupiny enzymů 2-oxoglutarát-dependentních dioxygenáz (2OGDD, α -ketoglutarát-dependentní hydroxylázy). 2OGDDs mají na svém aktivním místě ionty železa. Pro jejich reakci je vyžadován molekulární kyslík a 2-oxoglutarát, také nazývaný α -ketoglutarát, jako ko-substráty (Boo, 2022; Doseděl *et al.*, 2021). Tato skupina enzymů sdílí společný reakční mechanismus, ve kterém je hydroxylace substrátu spojena s dekarboxylací 2-oxoglutarátu (Bender, 2013). Tyto enzymy hrají důležitou roli v metabolismu kolagenu a v mnoha dalších biochemických procesech (Boo, 2022).

Úloha vitamínu C v těchto reakčních cyklech není plně objasněna, ale pravděpodobně se jedná o udržení atomu železa v redukované podobě (Doseděl *et al.*, 2021). Askorbát (s výjimkou) není během hydroxylázové aktivity stechiometricky spotřebován, ani nefunguje jako konvenční koenzym (Bender, 2013; Kuiper and Vissers, 2014).

4.1.1 Vitamin C a jeho role v genové expresi

Vitamin C ovlivňuje genomovou stabilitu v rámci genové exprese a jejich změn v poli epigenetiky (Brabson *et al.*, 2021; Doseděl *et al.*, 2021). Jedná se o demethylaci nukleobází deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a ribonukleové kyseliny (RNA), demethylaci histonů, hydroxylaci ribozomů, hydroxylaci hypoxií indukovaného faktoru 1 α (HIF-1 α) atd. (Doseděl *et al.*, 2021). Tyto reakce jsou velmi citlivé a náchylné k častým mutacím vedoucích ke karcinogenezi (Mandl *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2019).

Proteiny translokované na desátém a jedenáctém chromozomu (TET) regulují hladinu methylace DNA oxidací 5-methylcytosinu na 5-hydroxymethylcytosin, 5-formylcytosin a 5-karboxylcytosin. Tyto oxidované methylcytosiny podporují pasivní demethylaci po replikaci DNA nebo aktivní DNA demethylaci opravou nukleotidových bází a nahrazením 5-formylcytosinu a 5-karboxylcytosinu nemethylovaným cytosinem. Několik

studii za poslední desetiletí ukázalo, že ztráta funkce TET vede k hypermethylaci DNA a k zvýšené nestabilitě genomu. Vitamin C zvyšuje tvorbu 5-hydroxymethylcytosinu a podporuje demethylaci DNA (Brabson *et al.*, 2021).

Další enzymy zapojené do epigenetiky je skupina RNA a DNA demethyláz (ALKB). V současné době rozlišujeme devět ALKB homologů, ALKBH1-ALKBH8 a ALKBH9 dříve známé jako protein spojený s tukovou hmotou a obezitou (FTO). Jsou zodpovědné za hydroxylaci methylovaných nukleosidových bází s různou substrátovou specifitou. FTO a ALKBH5 mají velkou specifitu k demethylaci N6-methyladeninu uvnitř RNA (Doseděl *et al.*, 2021).

Histonové demethylázy katalyzují odstranění methylových skupin na histonových lysinech a argininech. Následkem je tvorba sukcinátu a formaldehydu jako konečných produktů (Doseděl *et al.*, 2021; Mandl *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2019). Aktivita těchto enzymů v závislosti na askorbátu byla prokázána při demethylaci trimetylovaných lysinů v histonu H3 (Mandl *et al.*, 2009).

Ribozomální oxygenázy mají specifickou strukturu obsahující C-terminální domény okřídlené šroubovice (winged-helix). Jaderný antigen 53 indukovaný onkogenem MYC katalyzuje hydroxylaci histidinu v ribozomálním proteinu rpL27 a nukleární protein 66 katalyzuje hydroxylaci v ribozomálním proteinu rpL8. Aktivita ribozomálních oxygenáz je omezená hypoxií (Doseděl *et al.*, 2021; Ge *et al.*, 2012).

2OGDDs také hlídají hypoxií indukovanou genovou expresi hladiny HIF-1 α (Fujii *et al.*, 2022). Zahrnují konkrétně prolyl-4-hydroxylázu, prolylhydroxylázy obsahující doménu (PHD) a faktor inhibující HIF (FIH) (Doseděl *et al.*, 2021; Fujii *et al.*, 2022).

HIF-1 α je transkripční faktor důležitý při udržování kyslíkové a energetické homeostázy. Podporuje expresi genů kódující proteiny, které zvyšují buněčnou zásobu kyslíku a tvoří substráty poskytující energii (Hellwig-Bürgel *et al.*, 2005; Kuiper and Vissers, 2014). Aktivační stav HIF-1 podléhá dvojí kontrole, stabilitě vlastního proteinu a jeho transkripční aktivitě, která je regulována hydroxylačními reakcemi. Protein HIF-1 je v buňkách neustále syntetizován a za normálních fyziologických podmínek je i rychle degradován. K degradaci dochází pomocí hydroxylace prolinových zbytků 402 a 564 prolylhydroxylázami (Kuiper and Vissers, 2014). Principem této reakce je jak u jiných 2OGDDs to, že se kyslík naváže na nehemové Fe^{2+} enzymu PHD, dojde k jeho štěpení, přičemž jeden atom kyslíku se přenesse na prolinový zbytek a druhý vytvoří CO_2 a sukcinát z 2-oxoglutarátu. Askorbát je nutný k zabránění spontánní oxidace Fe^{2+} . Prolyl-hydroxylovaný HIF-1 je okamžitě zachycen von Hippel-Lindauovým genovým

produktem (pVHL) působícím jako substrát rozpoznávající podjednotku E3-ubikvitin ligázy. Až na výjimky je polyubikvitinovaný HIF-1 okamžitě degradován proteazomem 26S (Hellwig-Bürgel *et al.*, 2005). Dále dochází k další hydroxylaci na asparaginu 803 HIF-1 pomocí FIH. Tato reakce zabraňuje reakci s proteinem p300 a aktivaci transkripce. Společně tyto události umožňují rychlou reakci na buněčné stresory, kdy dochází k poklesu hydroxylačních aktivit. To okamžitě zastavuje degradaci HIF-1 umožňující akumulaci proteinu a také aktivaci transkripční odezvy. Aktivace HIF-1 je tedy závislá na aktivitě hydroxyláz zodpovědných za modifikaci HIF-1 α podjednotky (Kuiper and Vissers, 2014).

Produkce HIFs může být také indukována v určitých případech normoxie. Co^{2+} a Ni^{2+} mohou v buňkách způsobit reakci podobnou hypoxii. Přechodné kovy katalyzují oxidaci askorbátu. Ni^{2+} vyčerpá intracelulární askorbát a tímto působením inhibuje hydroxylaci proteinů jako je HIF-1 α a HIF-2 α a způsobuje stres podobný jako za hypoxie (Mandl *et al.*, 2009).

Vitamin C je také nezbytným kofaktorem v metabolismu extracelulární matrix (ECM). Nedostatek ovlivňuje expresi kolagenu, lamininu, různých povrchových integrinů a elastinu. Vliv vitaminu C na transkripci jejich mediátorové RNA (mRNA) v specifických genech zůstává ale nejasný. Při interakci ECM a kyseliny askorbové je nezbytná změna oxidačního potenciálu pro určení konkrétních účinků na expresi daných genů. Narušení ECM má hluboké účinky na buněčnou diferenciaci a genovou expresi (Johnston *et al.*, 2013).

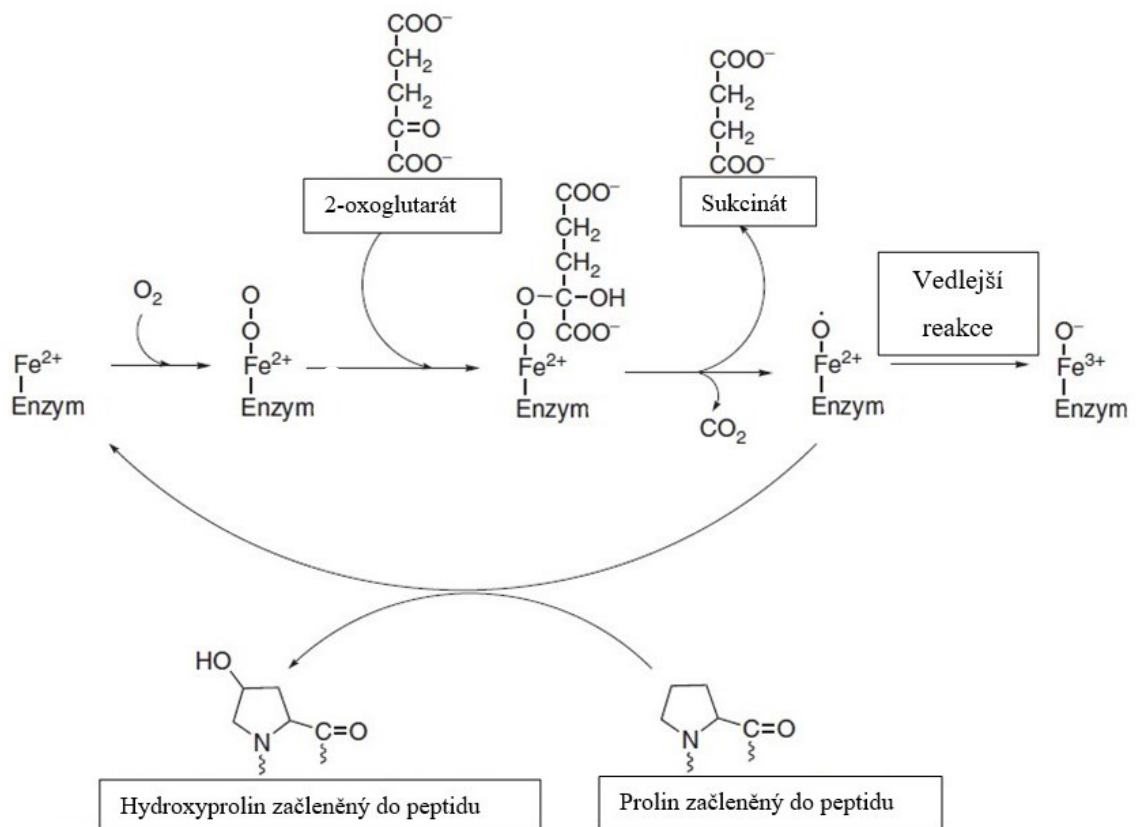
Mezi další narušení exprese může dojít, když askorbát a RNA spolu vytvoří komplex (u párů bází GC a AU). Tento jev může nastat při malé změně sekundární struktury RNA, což může ovlivnit stabilizaci nebo destabilizaci daných transkriptů. Genovou expresi, se zahrnutím kyseliny askorbové, mohou dále narušit nedostatečně hydroxylované produkty nebo peptidy, produkty peroxidace lipidů, otevírání a zavírání určitých iontových kanálů atd. (Johnston *et al.*, 2013).

4.1.2 Vitamin C a jeho role v biosyntéze kolagenu

Vitamin C je důležitý kofaktor pro syntézu kolagenu a později i pro jeho postsyntetickou modifikaci (Bender, 2013). Vitamin C ovlivňuje prolylhydroxylázové domény enzymů, potřebné při hydroxylaci prolinů (Aghajanian *et al.*, 2015). Celkově vykonává funkci kofaktoru během kolagenového zpracování, aktivace prokolagenové mRNA, inhibice matrixových metaloproteináz, které jsou zodpovědné za degradaci kolagenových vláken a aktivace fibroblastů určených pro novou a správnou tvorbu kolagenu (Boo, 2022; Yussif, 2018).

Jedna z posttranslačních modifikací kolagenu je hydroxylace aminokyselinových zbytků jako je prolin, lysin, asparagin, aspartát a histidin. V případě kolagenu je obsah prolinu a lysinu zvláště vysoký, hydroxylace těchto aminokyselinových zbytků je důležitá pro stabilizaci struktury kolagenových proteinů (Boo, 2022).

Nejlépe prostudovaný enzym z třídy 2OGDDs je prokolagen-prolin hydroxyláza. Předpokládá se, že ostatní následují v podstatě stejný mechanismus. Prvním krokem jejího působení je navázání kyslíku na železo v enzymu (viz obrázek 4). Navazuje vazba 2-oxoglutarátového substrátu, co má za výsledek dekarboxylaci a odpojení sukcinátu. Ferrylový radikál zůstává v aktivním místě enzymu. To katalyzuje hydroxylaci prolinu, a to obnoví volné železo, které prochází další reakcí s kyslíkem. Za hydroxylace prolinu a dekarboxylace 2-oxoglutarátu se v průběhu času v reakci oxiduje askorbát (ale ne stechiometricky). Čistý enzym je aktivní i za nepřítomnosti askorbátu, ale po 5-10 s (přibližně 15-30 cyklů působení enzymu) rychlost reakce klesá. Ztráta aktivity je způsobena vedlejší reakcí vysoce reaktivního ferrylového radikálu, který železo oxiduje na Fe^{3+} , jenž je katalyticky neaktivní. Jeho aktivita je obnovena pouze askorbátem, který zredukuje železo zpět na Fe^{2+} (Bender, 2013). Vitamin C je proto nezbytný pro zamezení příznaků kurdějí souvisejících s postižením tvorby pojivové tkáně (Doseděl *et al.*, 2021).



Obrázek 4 Reakce enzymu prokolagen-prolin hydroxylázy (upraveno dle Bender, 2013)

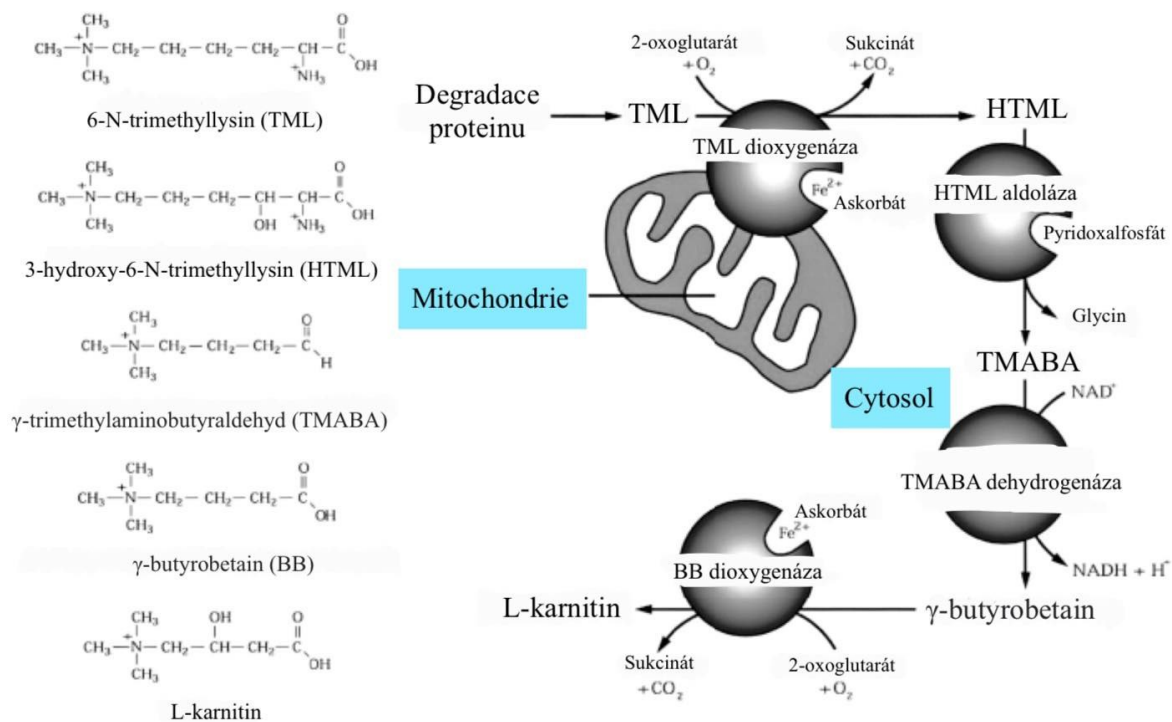
4.1.3 Vitamin C a jeho role v tvorbě elastinu

Elastin je také vystaven hydroxylaci závislé na askorbátu. Funkce této modifikace je méně prostudovaná než u kolagenu. Vitamin C v tomto případě nefunguje jako agonista. Řada studií ukázala, že askorbát vede ke zvýšené produkci kolagenu a snížené syntéze elastinu (Derrick *et al.*, 2013). Vitamin C pravděpodobně destabilizuje mRNA tropoelastinu a způsobuje přetíženou hydroxylaci na prolyl/lysylových zbytcích molekul tropoelastinu, čímž podporuje jejich intracelulární akumulaci a inhibuje jejich sekreci (Hinek *et al.*, 2014).

4.1.4 Vitamin C a jeho role v biosyntéze karnitinu

Askorbát je kofaktorem dvou enzymů, γ -butyrobetainhydroxylázy a ϵ -*N*-trimethyllysinhydroxylázy, účastníci se hydroxylace v dráze biosyntézy karnitinu (Johnston *et al.*, 2013). Karnitin je sloučenina potřebná pro oxidaci mastných kyselin (Johnston *et al.*, 2006).

Při ní je prvním reakčním produktem 6-*N*-trimethyllysin, vznikající *N*-methylací lysinu. Druhý reakční produkt, 3-hydroxy-6-*N*-trimethyllysin, je tvořen v cytosolu hydroxylací uhlíku C3 6-*N*-trimethyllysinu. Právě tato reakce vyžaduje účast vitamínu C a Fe^{2+} . Naproti tomu pro vytvoření třetího reakčního produktu γ -trimethylaminobutyraldehydu je potřeba vitamínu B6. Výsledkem oxidace aldehydu na karboxyl je čtvrtý reakční produkt γ -butyrobetain (deoxy-L-karnitin), který je prekurzorem konečného produktu L-karnitinu. Ten vzniká oxidací γ -butyrobetainu, které se také účastní vitamín C a Fe^{2+} (Harmeyer, 2002). Základní schéma reakce syntézy karnitinu je uvedeno na obrázku 5.



Obrázek 5 Biosyntetická dráha karnitinu (upraveno dle Pěkala *et al.*, 2011)

Na základě studie Furusawa *et al.* (2008) na myších nemohoucích si sami syntetizovat vitamin C, bylo zjištěno, že vitamin C v syntéze karnitinu není tak esenciální, jak se předpokládalo. Z výsledků autoři usuzují, že glutathion může nahradit vitamin C v biosyntetické dráze karnitinu, pokud je vitamin C v játrech vyčerpán.

4.1.5 Vitamin C a jeho role v rámci dalších 2-oxoglutarát-dependentních dioxygenáz

Prolinhydroxylázy jsou také vyžadovány pro postsyntetickou modifikaci osteokalcinových kostí a pro složku CL_q komplementu (Bender, 2013).

Aspartyl- β -hydroxylázy katalyzují hydroxylaci aspartylu a asparaginylového zbytku v epidermálním růstovém faktoru (EGF) a také v řadě dalších proteinů, mající doménu podobnou jako EGF, včetně několika K-dependentních srážecích faktorů (Bender, 2013).

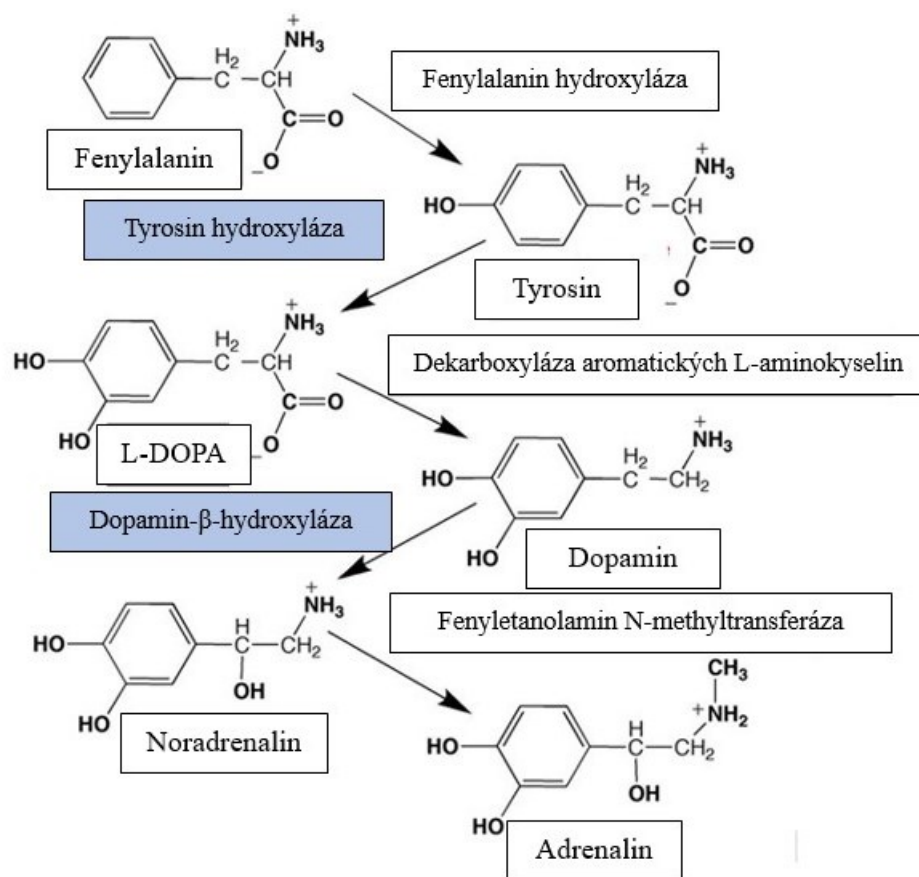
4.2 Vitamin C jako kofaktor pro monooxygenázy dependentní na vitaminu C

Existují dvě monooxygenázy závislé na vitaminu C: dopamin- β -hydroxyláza a peptidylglycin- α -amidující monooxygenáza. Oba enzymy jsou spojeny se syntézou hormonů a obsahují měď ve svém aktivním centru (Doseděl *et al.*, 2021).

4.2.1 Vitamin C a jeho role v syntéze katecholaminů

Vitamin C ovlivňuje syntézu katecholaminů ve dvou krocích. Enzym tyrosin hydroxyláza (2OGDD) recykluje tetrahydrobiopterin, který je potřebný pro syntézu L-3,4-dihydroxyfenylalaninu (L-DOPA) (May *et al.*, 2013).

Dopamin- β -hydroxyláza je enzym podílející se na syntéze adrenalinu a noradrenalinu z tyrosinu v centrální nervové soustavě a v dřeni nadledvin. Aktivní enzym obsahuje měď, která se během hydroxylace substrátu oxiduje na Cu^{2+} . Tato konkrétní reakce vyžaduje askorbát, který se při ní oxiduje na monodehydroaskorbát. V chromafinních granulách je monodehydroaskorbát redukován elektrony poskytnutými askorbátem z cytosolu, které se do granulí dostaly transmembránovým transportem přes cytochrom b561. Výsledný monodehydroaskorbát je redukován pomocí mitochondriální reduktázy vnější membrány na askorbát (Bender, 2013).



Obrázek 6 Biosyntetická dráha katecholaminových neurotransmiterů (upraveno dle Daubner *et al.*, 2011)

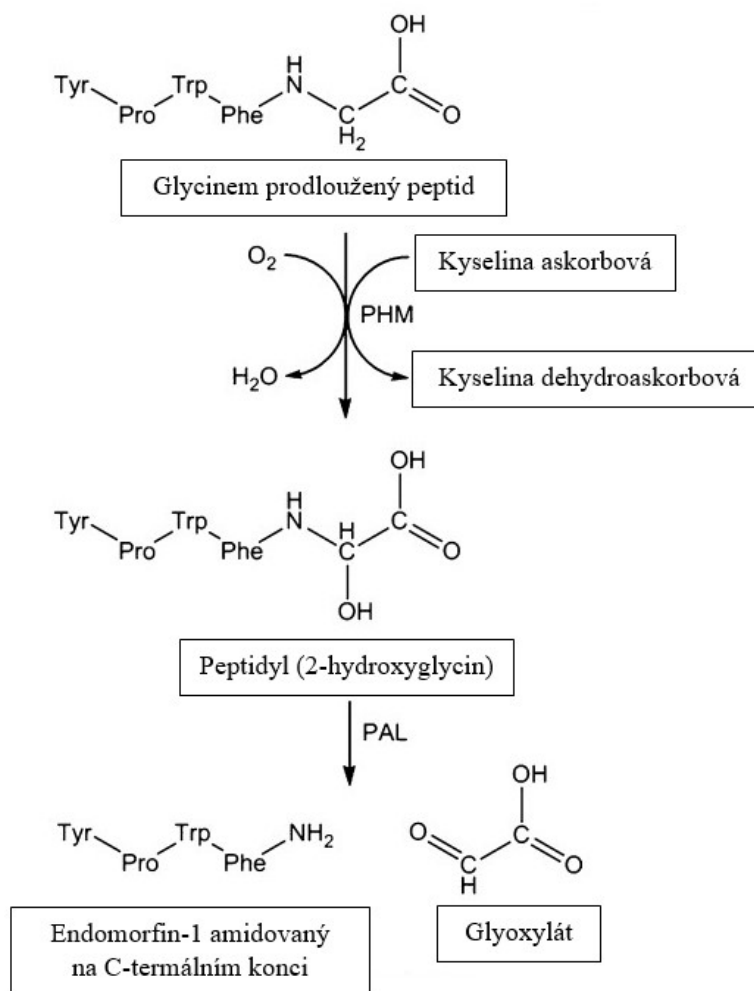
Jak je na obrázku 6 znázorněno fenylalanin hydroxyláza převádí fenylalanin na tyrosin, ten je hydroxylován tyrosin hydroxylázou na L-DOPA. L-DOPA je konvertována na dopamin pomocí enzymu dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin. Dopamin-β-hydroxyláza hydroxyluje dopamin na noradrenalin, který je methylací převeden na adrenalin pomocí fenyletanolamin N-methyltransferázy (Daubner *et al.*, 2011).

4.2.2 Vitamin C a jeho role v aktivaci některých hormonů skrze α-amidaci

Peptidylglycin-α-amidující monooxygenáza (PAM) je bifunkční enzym katalyzující dvoustupňovou karboxyterminální amidaci peptidů. Je exprimován v nejméně sedmi proteinových formách, které jsou výsledkem štěpení RNA na různých místech (Doseděl *et al.*, 2021). PAM je jediný známý lidský enzym, který je schopný katalyzovat α-amidaci peptidů. Reakce je klíčová pro produkci řady hormonů a neurotransmiterů např. kalcitoninu, oxytocinu, vasopresinu, glukagonu podobnému peptidu, substance P, neuropeptidu Y, (Doseděl *et al.*, 2021), uvolňujících faktorů pro růstový hormon, kortikotropinu, thyrotropinu,

pro-adrenokortikotropnímu hormonu, melanotropinům, cholecystokininu a gastrinu (Johnston *et al.*, 2013). Může také přeměnit na amidy látky neproteinové povahy jako glycinu mastných kyselin (Doseděl *et al.*, 2021). PAM se nachází v sekrečních granulích neuroendokrinních buněk v mozku, hypofýze, štítné žláze a v podčelistních žlázách (Johnston *et al.*, 2013).

PAM se skládá ze dvou aktivních enzymatických míst, z nichž jedno katalyzuje hydroxylaci α -uhlíku glycinu (PHM – α -hydroxylační peptidylglycin monooxygenázová doména), druhé dealkylaci hydroxyglycinového meziproductu uvolněním glyoxylátu (PAL – α -hydroxyglycin α -amidační lyázová doména) viz. obrázek 7 (Carr and McCall, 2017; Doseděl *et al.*, 2021). Bývalé aktivní místo je složeno ze dvou iontů mědi. Askorbát pravděpodobně umožňuje konverzi mezi měďnatým a mědným stavem a je při ní stechiometricky redukován na askorbylový radikál. Vitamin C může být v reakci nahrazen ostatními redukčními činidly. Ty jsou ale oproti němu méně účinné (Doseděl *et al.*, 2021).



Obrázek 7 Syntéza endomorfínu-1 enzymem PAM (upraveno dle Carr and McCall, 2017)

5 ANTIOXIDATIVNÍ VLASTNOSTI

Volné radikály a oxidanty hrají v metabolismu dvojí roli, buď jako toxické látky anebo prospěšné sloučeniny v reakci na exogenní stimulace. Jsou produkovány z normálních metabolických aktivit organismu nebo faktorů životního prostředí (znečištění, cigaretový kouř, radiace atd.) Pokud organismus z nějakého důvodu nedokáže vychytat volné radikály, dochází k jejich akumulaci a vytváří se v těle oxidační stres. Oxidační stres tedy vzniká, když tvorba volných radikálů překračuje schopnost ochrany proti nim. Tento proces vede k vývoji chronických a degenerativních onemocnění jako je rakovina, autoimunitní poruchy, stárnutí, revmatoidní artritida, kardiovaskulární onemocnění, neurodegenerativní onemocnění atd. (Pehlivan, 2017).

Antioxidanty dělíme na enzymatické (kataláza, glutathion peroxidáza, superoxid dismutáza (SOD) atd.) a neenzymatické (vitamin E, glutathion, kyselina močová atd.) (Pullar *et al.*, 2017; Yussif, 2018). Vitamin C je silný neenzymatický antioxidant mající schopnost darovat atom vodíku a vytvořit relativně stabilní askorbylový radikál (Pehlivan, 2017; Yussif, 2018).

Reaktivní formy kyslíku (ROS) způsobují oxidační stres a poškození citlivých molekul jako jsou proteiny, báze na nukleotidech, polynenasycené mastné kyseliny. Superoxid je kyslíkový radikál, který ve většině případů vzniká jako první při metabolických přeměnách molekul kyslíku. Superoxid reaguje s omezeným počtem sloučenin a obecně je považovaný za méně reaktivní, než je hydroxylový radikál anebo jiné ROS v těle. Nicméně jeho nepárový elektron může být přenesen na jiné molekuly a působit jako iniciátor radikálové řetězové reakce, která následně způsobí produkci toxických radikálů, jako jsou ty hydroxylové. Eliminace superoxidu pomocí SOD nebo jiných antioxidantů se považuje za jednu z primárních důležitostí pro živé organismy (Fujii *et al.*, 2022).

5.1 Vitamin C a jeho úloha v ochraně lipidů

Vitamin C chrání před peroxidací lipidů tím, že působí jako neutralizátor ROS a způsobuje jedoelektronovou redukci lipidových hydroperoxylových radikálů prostřednictvím redoxního cyklu vitamínu E. Peroxylové radikály poškozují jiné makromolekuly (DNA, RNA, proteiny) a iniciují cytotoxické, genotoxické a zánětlivé reakce (Doseděl *et al.*, 2021).

Vitamin C také přeměňuje peroxylové radikály na nereaktivní produkty tvorbou komplexu s nimi. To pomáhá zabránit jejich interakci s makromolekulami a způsobit jejich

poškození (Pehlivan, 2017). Vitamin C je velmi reaktivní při styku s peroxylovými radikály (více než polynasyčené mastné kyseliny). Proto když jsou generovány v plazmě, vitamin C se spotřebovává mnohem rychleji než jiné antioxidanty např. kyselina močová, bilirubin, vitamin E. Naproti tomu vitamin C není tak účinný ve vychytávání hydroxylových anebo alkoxylových radikálů (Johnston *et al.*, 2013).

5.1.1 Vitamin C a jeho úloha při obnově vitaminu E

K oxidativní modifikaci proteinových částí lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) může dojít v důsledku oxidačního stresu prostřednictvím ROS tvořeným např. leukocyty. Antioxidant první řady v tomto případě je α -tokoferol, který je i nejčastější antioxidantem LDL. Nicméně vytvořený α -tokoferolový radikál může působit jako prooxidant pokud není vychytáván. Tady vitamin C hraje klíčovou roli, protože obnovuje α -tokoferol. Vytvořený askorbylový radikál není příliš reaktivní (Doseděl *et al.*, 2021) a je relativně stabilní. Jedná se o molekulu s průměrnou životností 10 až 5 s. Jeho nízká aktivita je způsobena schopností nepárového elektronu rezonovat mezi uhlíky 1' a 3' bez interakce s kyslíkem (Figueroa-Méndez and Rivas-Arancibia, 2015). Také jeho preferovanou reakcí je tvorba kyseliny dehydroaskorbové ze dvou molekul tohoto radikálu. Radikál může být také přímo transformován na kyselinu askorbovou pomocí NADH nebo NADPH dependentních enzymů jako je thioredoxin reduktáza a cytochrom b5 reduktáza (Doseděl *et al.*, 2021). Vitamin C tedy nepřímo inhibuje peroxidaci lipidů (Lykkesfeldt *et al.*, 2014).

5.2 Vitamin C a jeho úloha při ochraně endotelu

Vitamin C pomáhá chránit vaskulární endotel zvýšenou tvorbou oxidu dusnatého (NO) pomocí endoteliální syntázy oxidu dusnatého (eNOS). NO způsobuje relaxaci buněk hladkého svalstva, podporuje vazodilataci a inhibuje účinky protizánětlivých cytokinů a adhezivních molekul důležitých při ateroskleróze. Aktivita eNOS je inhibována ROS, které oxidují a tím i vyčerpávají tetrahydrobiopterin, základní kofaktor tohoto enzymu. Askorbát částečně zabraňuje ztrátě enzymové aktivity udržováním tetrahydrobiopterinu v redukované a aktivní formě (Aguirre and May, 2008).

Dále vitamin C působí v prevenci endoteliální dysfunkce tím, že zabraňuje adhezi leukocytů na endoteliální buňky způsobenou oxidovaným LDL a cigaretovým kouřem. Snižuje hladinu ROS v endoteliálních buňkách *in vitro*, obnovuje průtokově závislou vazodilataci narušenou kouřením a normalizuje u kuřáků a pacientů s ischemickou chorobou

srdeční látky reaktivní s kyselinou thiobarbiturovou (neselektivní marker peroxidace lipidů) (Doseděl *et al.*, 2021).

5.2.1 Vitamin C a jeho úloha při obnově tetrahydrobiopterinu

Vitamin C obnovuje tetrahydrobiopterin (BH4) z trihydrobiopterinového radikálu, i když tato reakce je relativně specifická, stejnou redukci na BH4 může provést také enzym eNOS. Mechanismus, kterým vitamin C udržuje hladiny BH4, není proto zcela jasný (Doseděl *et al.*, 2021; Mortensen and Lykkesfeldt, 2014). Pravděpodobně se ale jedná o vychytávání jiných radikálů, které můžou oxidovat BH4. BH4 stabilizuje všechny formy reaktivního dusíku a eNOS (Doseděl *et al.*, 2021).

Při nedostatku vitamínu C a při oxidativním stresu se BH4 oxiduje pomocí ROS. To snižuje dostupnost tohoto kofaktoru a vede k tvorbě dihydrobiopterinu (BH2), který se váže na eNOS a způsobuje její rozpojení. Takový enzym už nemůže produkovat NO, namísto něj produkuje superoxid. BH2 může být redukován zpět na BH4 pomocí dihydrofolátreduktázy (Doseděl *et al.*, 2021), ale askorbát už obnovit BH4 z BH2 nedokáže (Doseděl *et al.*, 2021; Mortensen and Lykkesfeldt, 2014).

K oxidačnímu stresu dochází, protože zvýšené hladiny superoxidu v oběhu nemohou být normalizovány fyziologickými koncentracemi vitamínu C, který má nižší afinitu k superoxidu než má superoxid k NO. V důsledku toho NO reaguje se superoxidem na vysoce reaktivní peroxynitrit. Peroxynitrit může také oxidovat BH4 a způsobit rozpojení eNOS. Když je však vitamin C podáván ve vysokých dávkách intravenózně, má se za to, že soutěží s NO o superoxid. Superoxid je pak neutralizován a NO může vykonávat svou ochrannou endoteliální funkci (Doseděl *et al.*, 2021).

5.3 Vitamin C a jeho úloha při ochraně DNA

Kromě ochrany proti peroxidačnímu poškození lipidů, vitamin C také poskytuje určitý stupeň ochrany proti oxidaci DNA. Oxidační poškození DNA je zvláště nebezpečné kvůli riziku vzniku mutací, které mohou vést k rakovině nebo různým vrozeným vadám (Johnston *et al.*, 2013). Modifikace bází, zlomy řetězců nebo adukty DNA jsou nejčastějším poškozením způsobeným ROS. Škodlivým faktorem je především hydroxylový radikál (Kaźmierczak-Barańska *et al.*, 2020).

Guanin je báze, která se snadno oxiduje, což způsobuje, že 8-oxoguanosin a jeho příslušný nukleosid 8-oxodeoxyguanosin jsou nejčastějším poškozením DNA (Johnston *et al.*, 2013; Kaźmierczak-Barańska *et al.*, 2020). Jde o mutagenní poškození, protože dochází

k chybnému párování 8-oxodeoxyguanosinu s adeninem, který v dalším replikačním cyklu může způsobit transverzní mutaci G na T (Kaźmierczak-Barańska *et al.*, 2020). Tyto a další modifikované báze vedly k názoru, že buňky musí opravit kolem 105 oxidačních lézí na buňce za den. Po suplementaci vitamínu C byl zaznamenán výrazný pokles hladiny 8-oxodeoxyguanosinu v lidských spermích. Nicméně kvůli nízkým koncentracím v jádrech mnoha buněk zůstává nejasné, jestli má vitamin C relativní význam pro ochranu DNA (Johnston *et al.*, 2013).

5.4 Vitamin C a jeho úloha při ochraně proteinů

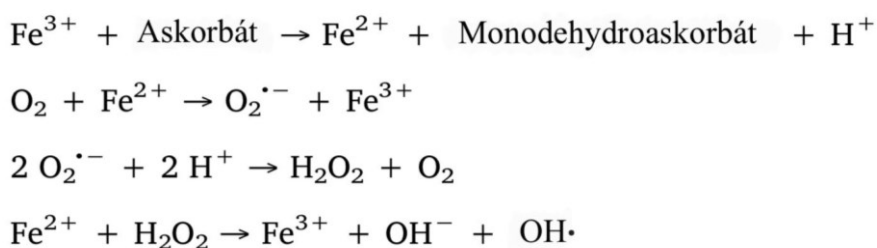
Mezi příklady oxidace proteinů patří oxidace proteinů s dlouhou životností (např. krystalin v oční čočce), oxidace inhibitoru α -proteinázy a oxidace produktů a konečných stádiích glykace asociované s diabetem. Nejčastějším terčem takových reakcí je tyrosin, N-koncové aminokyseliny a cystein (Johnston *et al.*, 2013).

Suplementace vitamínem C se zdá, že má ochranný účinek proti těmto oxidacím. Tvorba karbonylového proteinu, prekursoru glykačních produktů, byla zvýšena u morčat s kurdějemi a následně snížena po doplnění vitamínu C (Johnston *et al.*, 2013). Karbonyly jsou odvozeny od aminokyselinových zbytků. Jsou oxidované v reakcích s částečně redukovanými kyslíkovými sloučeninami, ve kterých jsou v určitých případech produktem uhlíkové a kyslíkové radikály (Gebicki *et al.*, 2010). Bylo také prokázáno, že suplementace vitamínem C snižuje tvorbu nitrotyrosinu u pacientů postižených zánětem žaludku vlivem *Helicobacter pylori* (Johnston *et al.*, 2013).

6 PROOXIDATIVNÍ VLASTNOSTI

Antioxidační potenciál vitamínu C je připisován jeho schopnosti darovat elektrony. Poskytnutí těchto elektronů iontům kovů stimuluje další oxidační reakce. Ve skutečnosti tedy funguje jako antioxidant i jako prooxidant v závislosti na prostředí, ve kterém se nachází. Nicméně prooxidativní vlastnosti nejsou vždy škodlivé a mohou mít prospěšné funkce, jak dokazují farmakologické dávky vitamínu C používané při protinádorové chemoterapii (Fujii *et al.*, 2022).

Vitamin C redukuje kovové ionty (Cu^{2+} a Fe^{3+}), které generují volné radikály přispívající k patologickým účinkům. Například vitamin C redukuje Fe^{3+} na Fe^{2+} , Fe^{2+} se pak může znovu oxidovat a vyprodukovat superoxid ($\text{O}_2^{\bullet-}$), peroxid vodíku (H_2O_2) a hydroxylový radikál ($\text{OH}\cdot$) skrz Fentonovu reakci viz obrázek 8 (Njus *et al.*, 2020).



Obrázek 8 Redukce Fe^{3+} vitamínem C a Fentonova reakce (upraveno dle Njus *et al.*, 2020)

Hlavním produktem oxidace vitamínu C je monodehydroasorbát, proto jsou potřeba mechanismy, které brání ztrátě vitamínu C a redukuje monodehydroasorbát zpět na kyselinu askorbovou (viz kapitola 3. 3) (Njus *et al.*, 2020).

6.1 Vitamin C a jeho vliv na homeostázu železa

Enzymy, zodpovědné za reakce zahrnující vitamin C, z velké části využívají železo při přenosu elektronů. Fyziologické účinky jsou úzce spojeny s homeostázou železa. Vitamin C zprostředkovává redukci Fe^{3+} na Fe^{2+} , které je následně absorbováno transportérem dvojmocných kovů v apikální membráně lumen střeva. Nedostatek v lumen střeva může být spojen s poklesem vstřebávání železa, což má za následek stav prezentovaný anemií. Vitamin C stimuluje akumulaci železa v buňkách zvýšením hladiny ferritinu a inhibuje eflux železa skrz potlačení lysozomální degradace železa vázaného na ferritin. Vitamin C a železo tedy tvoří vzájemně propojený systém *in vivo* (Fujii *et al.*, 2022).

7 VLIV NA ZDRAVÍ

Velké množství chorobných stavů, včetně infekčních onemocnění, rakoviny, kardiovaskulárních chorob, mrtvice, diabetes a sepse může být spojeno s nízkou hladinou vitamínu C. Značné epidemiologické důkazy prokázaly, že nedostatek vitamínu C představuje negativní rizikový faktor k rozvoji těchto chorob. Nicméně příčinná souvislost mezi etiologií onemocnění a hladinou vitamínu C je malá, vyjma kurdějí. Snížený vitamin C u těchto nemocí je často důsledek oxidačního stresu a zánětu (Lykkesfeldt and Tveden-Nyborg, 2019).

7.1 Vitamin C a jeho vliv na zdraví pokožky

Úloha vitamínu C ve zdraví pokožky byla diskutována už od jeho objevu. První prokázanou funkcí byla právě kofaktorová role prokolagenové hydroxylázy. Navíc antioxidační funkce dělá z vitamínu C vynikající faktor proti ultrafialovému (UV) záření (Pullar *et al.*, 2017).

Vitamin C je nezbytným kofaktorem pro enzymy prolyl a lysylhydroxylázy katalyzující syntézu hydroxyprolinu a hydroxylysinu v kolagenu. Hydroxyprolin působí tak, že stabilizuje kolagenovou trojšroubovici. Jeho nepřítomnost má za následek strukturálně nestabilní kolagen, který není vylučován z buněk normální rychlostí. Hydroxylysin je nezbytný pro zesíťování jedné molekuly s druhou, čímž zajišťuje pevnost tkáně (Humbert *et al.*, 2018). Kožní fibroblasty mají absolutní závislost na vitamínu C v syntéze kolagenu a v regulaci rovnováhy kolagenu a elastinu v dermis. Tuto závislost prokazují studie na buňkách kultivovaných *in vitro*. Dále suplementace zvířat prokázala zlepšenou syntézu kolagenu *in vivo* (Pullar *et al.*, 2017).

Kožní keratinocyty mají schopnost akumulovat vysoké koncentrace vitamínu C, a to ve spojení s vitaminem E poskytuje značnou ochranu proti UV záření (Pullar *et al.*, 2017). Transportní proteiny jsou v keratinocytech zvýšeny v reakci na UV světlo. To naznačuje zvýšenou spotřebu vitamínu C, aby došlo k adekvátní ochraně. V kultivovaných keratinocytech přídavek vitamínu C snižoval poškození DNA související s UV zářením a peroxidací lipidů, omezoval uvolňování protizánětlivých cytokinů a chránil před apoptózou. Vitamin C také moduloval redox-senzitivní buněčnou signalizaci v kultivovaných kožních buňkách a následně pak zvýšil jejich přežití po expozici UV záření (Humbert *et al.*, 2018). Dále analýza keratinocytů ukázala, že vitamin C ovlivňuje genovou expresi antioxidačních enzymů, organizaci a akumulaci fosfolipidů, podporuje tvorbu stratum corneum a obecně celou diferenciaci epitelu (Pullar *et al.*, 2017).

Stárnutí způsobuje pokles obsahu vitamínu C v epidermis i dermis. Byla prokázána kolerace mezi věkem a klesající hladinou vitamínu C v dermis. Existuje také přímý vztah mezi koncentracemi železa a vitamínu C v lidské dermis a stárnutím. UV záření snižuje obsah vitamínu C v kůži v závislosti na jeho intenzitě a délce expozice. Bylo prokázáno, že použití UV fotoprotektivního slunečního filtru zabrání poklesu obsahu vitamínu C v dermis (Humbert *et al.*, 2018). Právě tyto poznatky byly použity ve studiích, kde se využívá lokální aplikace vitamínu C (Humbert *et al.*, 2018; Pullar *et al.*, 2017). Experimenty na zvířatech prokázaly UV fotoprotektivní účinek lokálně aplikovaného vitamínu C (Humbert *et al.*, 2018). Například na prasečím modelu výzkumu Darr *et al.* (1992) bylo prokázáno, že 10% vodný roztok vitamínu C, který byl aplikován na kůži později ozářenou UV zářením, redukoval její poškození (Humbert *et al.*, 2018).

Mnoho studií také prokázalo synergickou interakci vitamínu C a vitamínu E v antioxidační obraně při snižování reakce po spálení sluncem. UV záření vyvolává řetězovou reakci peroxidace lipidů v membránách bohatých na polynenasycené mastné kyseliny. Vitamin E chrání membrány zastavením propagačních reakcí lipidových peroxylových radikálů, zatímco vitamin C současně recykluje α -tokoferol. Studie Lin *et al.* (2005) zjistila, že kombinované použití lokálního vitamínu C a vitamínu E ve srovnání s použitím jen každého samotného měla za následek zvýšení antioxidačního ochranného faktoru (Humbert *et al.*, 2018).

Výzkumy potvrdily, že použití lokálně aplikovaného vitamínu C zpomaluje stárnutí pokožky vlivem eliminace ROS, také pomáhá bělení a zvýšení elasticity kůže a přispívá k redukci vrásek. Vědci zjistili, že množství kolagenu v kůži úzce souvisí s pohlavím. Obsah kolagenu v kůži žen byl významně nižší než u mužů ve všech věkových kategoriích. Elasticita pokožky a vrásky jsou ovlivněny obsahem kolagenu v dermis. Ženy by proto měly věnovat větší péči proti stárnutí pleti (Wang *et al.*, 2022).

Existuje také přímý vztah mezi barvou kůže a obsahem melaninu v epidermis. UV světlo a zánět zvyšují aktivitu tyrozinázy a podporují produkci melaninu. Bylo zjištěno, že vitamin C může potlačit aktivitu tyrozinázy prostřednictvím okyselení cytoplazmy. Vitamin C tak účinně sníží syntézu melaninu a zesvětlí tak pokožku (Wang *et al.*, 2022), což pomáhá i redukci hyperpigmentace (Humbert *et al.*, 2018).

Existuje velký zájem o nalezení účinných transepidermálních způsobů dodávání vitamínu C. Pokud by vitamin C mohl být podáván ve vysoké koncentraci přes bariéru stratum corneum, mohlo by to mít za následek zlepšenou fotoprotekci. S tímto cílem je studováno použití stabilních lipofilních esterifikovaných derivátů kyseliny askorbové.

Současně se provádějí různé studie zaměřené na zkoumání vícevrstevných mikrokuliček, nanočástic a mikroemulzí pro lokální podávání (Ravetti *et al.*, 2019).

Vitamin C je dobrým přípravkem a pooperačním prostředkem pro prevenci erytému po laserovém resurfacingu. Stárnutí kůže související s kouřením je další oblastí, ve které se zkoumá účinnost kyseliny askorbové, přičemž se zjistilo, že kuřáci mají nízké hladiny kyseliny askorbové v dermis, podobně jako u pokožky poškozené UV zářením. Další velmi užitečnou aplikací kyseliny askorbové mohou být strie, kde studie prokázala, že každodenní aplikace kyseliny askorbové v kombinaci s 20% kyselinou glykolovou po dobu třech měsíců může výrazně zlepšit jejich stav (Ravetti *et al.*, 2019).

7.2 Vitamin C a jeho vliv na zdraví kostí

Vitamin C dle Aghajanian *et al.* (2015) indukuje chondrogenní diferenciaci, upregulaci proliferace a apoptózy v chondrogenních buňkách. Také podporuje tvorbu kolagenové matrix, osteoblastickou diferenciaci a osteogenní proliferaci. U osteoklastů v raném stádiu indukuje proliferaci, zatímco u osteoklastů v pozdním stádiu by měl vyvolávat zvýšenou apoptózu.

Bylo také zjištěno, že nedostatek vitamínu C, způsobený mutacemi L-gulonolakton oxidázy, vyvolal dramatickou redukci kostní hmoty dlouhých kostí, ale neměl vliv na obratle. V souladu s tím byly spontánní zlomeniny identifikovány hlavně v dlouhých kostech (Aghajanian *et al.*, 2015).

Vliv vitamínu C na zdraví kostí je životně důležitý a je regulovaný řadou mechanismů (Aghajanian *et al.*, 2015), i když ve studiích na lidech existují určité nesrovnalosti a studie se často mezi sebou liší (Aghajanian *et al.*, 2015; Finck *et al.*, 2014). Většina z nich ale směřuje k závěru, že snížené hladiny vitamínu C a jeho snížený příjem souvisí s rozvojem osteoporózy a zvýšeným rizikem vzniku zlomenin (Aghajanian *et al.*, 2015).

7.3 Vitamin C a jeho vliv na imunitu

Vitamin C má řadu příznivých účinků na buněčné funkce vrozené i adaptivní imunity (Carr and Maggini, 2017). Jako účinný antioxidant přispívá k ochraně neutrofilů před oxidačním stresem během raných stádiích imunitní odpovědi, při které neutrofilové aktivují fagocytózu a produkují ROS ke zničení antigenů. Jakmile je fagocytární kapacita vyčerpána a neutrofilové začínají umírat, dochází k procesu apoptózy. Tento proces je pravděpodobně regulován vitaminem C prostřednictvím aktivace kaspázy-dependentní kaskády inhibující přechod k nekróze a vedoucí k účinnějšímu řešení zánětu (Cerullo *et al.*, 2020).

Vitamin C se také podílí na migraci fagocytů (neutrofilů a makrofágů) směrem k místům infekce na podnět chemoatraktantů. To je zvláště důležité, protože narušená neutrofilní chemotaxe byla pozorována u pacientů s těžkou infekcí. Ve výzkumu s pacienty s nižším obsahem vitamínu C byla chemotaxe zvýšena (Cerullo *et al.*, 2020). Ve výzkumu Bozonet and Carr (2019) byla u zdravých jedinců, odebrána krev s fyziologickou koncentrací vitamínu C a následně byla inkubována s roztokem vitamínu o 200 $\mu\text{mol/l}$. Umělé zvýšení nijak nevykazovalo zvětšenou chemotaktickou schopnost. To naznačuje, že neutrofilů izolované z jedinců s fyziologickými koncentracemi v plazmě již obsahovaly dostatečné množství intracelulárního vitamínu C k provádění těchto funkcí.

Lymfocyty, stejně jako neutrofilů, chrání vitamin C před oxidačním poškozením. Zároveň vitamin C hraje klíčovou roli v jejich vývoji a správné funkci. I když přesné mechanismy dosud nebyly objasněny. V T lymfocytech stimuluje diferenciaci a proliferaci z prekurzorů na zralé T lymfocyty. Také se zdá, že v B lymfocytech ovlivňuje produkci protilátek. Existují na to ale protichůdné důkazy (Cerullo *et al.*, 2020).

Fyziologické hladiny jsou také nezbytné pro normální vývoj a funkci NK buněk. Ve výzkumu na C-deficientních myších, cytotoxická aktivita NK buněk byla nižší než u myší s normální hladinou vitamínu C. U zvýšených hladin vitamínu C se aktivita dále nezvyšovala (Cerullo *et al.*, 2020).

Vitamin C také reguluje zánětlivou reakci. Ve studiích na zvířatech byl nedostatek spojen s vyšší hladinou cirkulujícího histaminu. Tento stav byl znovu vyrovnán po normalizování hladiny vitamínu C v krvi. Kromě toho může vitamin C snížit produkci prozánětlivých cytokinů pocházejících z leukocytů (např. tumor nekrotizující faktor α a interleukin-6) prostřednictvím modulace nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B). Nicméně vliv vitamínu C na rovnováhu cytokinů prozánětlivých a protizánětlivých reakcí je velmi komplexní a zdá se, že závisí na typu buňky a/nebo zánětu (Cerullo *et al.*, 2020).

Vitamin C také chrání tkáň před nadměrným poškozením vlivem zvýšené apoptózy neutrofilů, clearance makrofágů, snížením nekrózy způsobené neutrofilů a NETózou. Vitamin C je tedy nezbytný k tomu, aby imunitní systém nastolil a udržel adekvátní reakci proti patogenům a zároveň se vyhnul nadměrnému poškození organismu (Carr and Maggini, 2017).

Zdá se tedy, že vitamin C je schopen předcházet a léčit respirační a systémové infekce tím, že posiluje různé funkce imunitních buněk. Pro prevenci infekčních onemocnění vyžaduje dietní příjem vitamínu C adekvátní, ne-li saturující hladinu v plazmě (100-200 mg/den). Naproti tomu léčba prokázaných infekcí vyžaduje výrazně vyšší

(gramové) dávky vitamínu C kvůli kompenzaci zvýšené metabolické spotřeby (Carr and Maggini, 2017)

Zvýšené potřeby vitamínu C nastávají v důsledku znečištění a kouření, potírání infekcí a nemocí s oxidativními a zánětlivými složkami, např. diabetu 2. typu, proto je důležité zajištění dostatečného příjmu prostřednictvím stravy nebo formou suplementace, zejména u skupin starších lidí nebo u jedinců vystavených rizikovým faktorům pro nedostatek vitamínu C (Carr and Maggini, 2017). Nezdá se ale rozumné přijímat velké dávky vitamínu C po celý rok mimo příjem ve stravě. Největší potenciální užitek vitamínu C při léčbě běžného nachlazení se totiž pravděpodobně nachází při zahájení suplementace ve vysokých dávkách do 24 hodin od nástupu příznaků, a kdy terapie pokračuje minimálně 5 dní (Bucher and White, 2016).

7.3.1 Vitamin C a jeho vliv na kožní bariéru a hojení ran

Kůže má četné základní funkce, z nichž primární je působit jako bariéra proti vnějším poškozením a patogenům. Vitamin C se aktivně akumuluje v epidermálních a dermálních buňkách prostřednictvím SVCT transportérů. Buněčné kultury a preklinické studie ukázaly, že vitamin C zvyšuje funkci epiteliální bariéry prostřednictvím řady různých mechanismů (Selvamary *et al.*, 2020).

Bylo prokázáno, že suplementace zlepšuje léčebné výsledky při hojení ran (Bechara *et al.*, 2022). Četné studie prokázaly významný vliv lokální aplikace vitamínu C na popáleniny a orálního podání na proces hojení ran. Vitamin C posiluje ochranný mechanismus imunitního systému i tím, že urychluje proces hojení. Je nezbytný pro zesíťování molekul kolagenu potřebných ke zvýšení pevnosti tkáně a stimuluje kolagenové geny k syntéze kolagenu za účelem hojení ran (Sarpooshi *et al.*, 2017). Nicméně role vitamínu C u konkrétních typů ran zůstává nejasná (Bechara *et al.*, 2022).

7.3.2 Vitamin C v rámci COVID-19

Od začátku pandemie koronavirového onemocnění COVID-19 bylo vyzkoušeno mnoho léčebných postupů. Dosud nebylo prokázáno, že by bylo účinné nějaké konkrétní antivirotikum, kromě Remdesiviru. Proto se podpůrná léčba, jako je suplementace vitamínem C stala klíčovou součástí léčby COVID-19 (Abobaker *et al.*, 2020).

Infekce COVID-19 vyvolává nadměrné uvolňování cytokinů a zvyšuje produkci ROS. To způsobuje významné poškození plic a vede k následnému rozvoji syndromu respirační tísně (ARDS). ARDS může vést k dalšímu zhoršení stavu pacienta a rozvoji septického šoku,

který je častou příčinou přijetí na jednotku intenzivní péče a mortalitou, zejména u pacientů starších 60 let (Abobaker *et al.*, 2020).

Vitamin C má pozitivní účinky při léčbě infekcí a zlepšení imunitního systému. Díky svým protizánětlivým a antioxidačním vlastnostem (Komal *et al.*, 2022) se stal předmětem výzkumu týkajícího se léčby a prevence komplikací spojených s touto nemocí (Abobaker *et al.*, 2020). Mnoho studií na zvířatech prokázalo, že vitamin C může zabránit anebo zmírnit mnoho druhů virových a bakteriálních infekcí. Vzhledem k velké rozmanitosti infekčních agens v těchto studiích je zřejmé, že účinek vitaminu C není omezen na žádný konkrétní virus nebo bakterii (Hemilä and de Man, 2021).

Příznivé účinky vitaminu C v léčbě COVID-19 je snížení rizika rozvoje cytokinové bouře, dále vitamin C zlepšuje vrozenou imunologickou odpověď hostitele proti virovým infekcím, zlepšuje funkci T lymfocytů, zvyšuje produkci imunoglobulinů, snižuje zánět a poranění plic vyvolané oxidačním stresem a obnovuje endoteliální funkci porušenou onemocněním COVID-19 (Abobaker *et al.*, 2020; Komal *et al.*, 2022). Také použití vitaminu C bylo spojeno se snížením úmrtnosti pacientů v nemocnicích s COVID-19 ve srovnání s pacienty, kteří vitamin C nedostávali (Olczak-Pruc *et al.*, 2022).

7.4 Vitamin C a jeho vliv na rakovinu

Existuje mnoho studií (např. Harris *et al.*, 2014; Larsson *et al.*, 2022; Long *et al.*, 2020; Luo *et al.*, 2014; Magri *et al.*, 2020), které analyzovaly roli vitaminu C při snižování výskytu různých malignit. Závěrem bylo, že neexistuje žádný definitivní vědecký důkaz, který by prokázal účinnost vitaminu C v léčbě rakoviny. Velká část vědeckých sporů o účinnosti vitaminu C souvisela s nedostatkem shody mechanismu účinku (Goodman, 2015). Rozdíly ve výsledcích závisely na velikosti podané dávky, druhu příjmu vitaminu C, plazmatických hladinách, a na charakteristice rakoviny jako je přítomnost specifických mutací, typ a stupeň rakoviny a konvenčně přijatá protinádorová léčba, ale i na charakteristice pacienta (strava, chování, renální dysfunkce, genetika atd.) (Villagran *et al.*, 2021). I když výsledky studií byly různé, bylo prokázáno, že vitamin C by měl mít určité protirakovinné vlastnosti (Mussa *et al.*, 2022).

Vitamin C je nezbytný pro aktivitu proteinů souvisejících s rakovinou, jako je NF- κ B, HIFs, GLUT-1, TETs, FIHs a PHDs, které se všechny podílejí na progresi a rozvoji rakoviny (Mussa *et al.*, 2022). Jedinci s rakovinou mají proto výrazně nižší hladiny vitaminu C v plazmě než zdraví jedinci (Gillberg *et al.*, 2018).

Objev drah regulovaných vitamínem C umožnil vývoj terapeutických strategií pro senzibilizaci nádorových buněk vitamínem C (Mussa *et al.*, 2022). Vysoké dávky vitamínu C se ve výzkumu ukázaly jako velmi slibné při zlepšování účinnosti imunoterapie rakoviny (Mussa *et al.*, 2022). Bylo zjištěno, že orální a intravenózní podávání vitamínu C není srovnatelné. Hladina vitamínu C v séru je po orální vysoké dávce vitamínu C mnohem nižší než u intravenózního podání (Hunyady, 2021).

Závěrem lze říci, že pozitivní efekt vitamínu C při léčbě rakoviny je stále předmětem zkoumání (Villagran *et al.*, 2021).

7.5 Vitamin C a jeho vliv na kardiovaskulární onemocnění

Na základě pozitivního antioxidačního účinku vitamínu C ve vztahu k endotelu mnoho studií hodnotilo souvislost mezi suplementací a rizikem kardiovaskulárních onemocnění, srdečního selhání, ischemické choroby srdeční a dalších závažných srdečních příhod (Doseděl *et al.*, 2021; Morelli, *et al.* 2020).

Vyšší hladiny vitamínu C v plazmě korelují s nižším rizikem onemocnění koronárních tepen a úmrtností z hlediska kardiovaskulárního onemocnění. Nicméně, tento vztah se zdá být platný pouze pro nedostatečné plazmatické hladiny. Nedávný přehled výzkumů přinesl pouze omezené důkazy o vlivu suplementace na biomarkery kardiovaskulárních onemocnění nebo jejich rizikové faktory, jako je ztuhlost tepen, krevní tlak, endoteliální funkce, glykemická kontrola a lipidový profil. Existují jen slabé důkazy, že doplňkový vitamin C může zlepšit tyto biomarkery u vybraných populačních podskupin (starší anebo obézní lidé, pacienti s nižším výchozím stavem vitamínu C a pacienti s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění) (Doseděl *et al.*, 2021).

Nedávné systematické přehledy a analýzy ale naznačují, že vitamin C významně snížil výskyt fibrilace síní, dobu ventilace, délku pobytu v nemocnici i pobytu na jednotce intenzivní péče. Neměl, ale významný vliv na nemocniční mortalitu nebo výskyt cévní mozkové příhody, akutní poškození ledvin nebo ventrikulární arytmií u kardiologických pacientů (Doseděl *et al.*, 2021).

Údaje o účinku vitamínu C na klinické výsledky u pacientů s kardiologickými problémy jsou stále nedostačující k vyvození pevných závěrů (Doseděl *et al.*, 2021). Proto jsou zapotřebí další studie, které by objasnily, zda je suplementace vitamínem C skutečně účinná v prevenci nebo léčbě srdečních onemocnění. Konkrétně jsou zapotřebí klinické studie na velkých skupinách populace, aby se mohla lépe definovat nejlepší dávka vitamínu C,

ideální způsob podávání a také příspěvek dietní suplementace dalších antioxidantů společně s vitamínem C (Morelli, *et al.* 2020).

7.6 Vitamin C a jeho vliv na nervový systém

Vitamin C je životně důležitý antioxidant v mozku. Vitamin C je udržován ve vysokých koncentracích v mozku a v neuronech, zvláště ve vztahu k jiným orgánům. Navíc silné homeostatické mechanismy udržují mozkové a neuronální koncentrace vitamínu C ve velmi úzkých mezích (Harrison and May, 2009).

Studie ukázaly, že vitamin C zvyšuje diferenciaci kmenových buněk na neurony. To je spojeno se zvýšenou expresí genů zapojenou do neurogeneze, zrání a neurotransmise (Harrison and May, 2009). Toto tvrzení bylo podpořeno studií Lee *et al.* (2003), která prokázala, že jediný přídavek vitamínu C do kultury vedl ke zlepšení diferenciaci prekurzorových buněk na neurony a astrocyty. Stejná studie prokázala, že vitamin E a glutathion nemají stejný účinek jako vitamin C na diferenciaci neuronových buněk (Harrison and May, 2009).

Ve studiích bylo také prokázáno zvýšení tvorby neuritů v neuronech *in vitro* za použití analogu vitamínu C na nervový růstový faktor. Byla také pozorována zvýšená exprese neurotrofického mozkového faktoru (BDNF) v buněčné kultuře za přítomnosti vitamínu C. BDNF aktivuje Ras-MAP kinázovou dráhu, která aktivací exprese enzymů endogenního antioxidantního systému (SOD atd.) přispívá k lepšímu přežití buněk (Figuroa-Méndez and Rivas-Arancibia, 2015).

Ve studiích na starších myších bylo zjištěno, že vitamin C zlepšil jejich učení a paměť. Podobně i jiné studie ukázaly, že kombinace vitamínu C a vitamínu E může mít příznivé účinky zabraňující změnám paměti (Figuroa-Méndez and Rivas-Arancibia, 2015).

Neurodegenerativní onemocnění zahrnují vysoké úrovně oxidačního stresu, a proto se předpokládá, že vitamin C má potenciální terapeutickou roli proti ischemické mrtvici, Alzheimerově chorobě, Parkinsonově chorobě a Huntingtonově nemoci (Harrison and May, 2009). Považuje se tedy za nutné pokračovat ve studiu léčebných účinků vitamínu C na neurodegenerativních onemocněních i přes nepříznivé výsledky některých studií (Figuroa-Méndez and Rivas-Arancibia, 2015).

7.7 Vitamin C a jeho vliv na šedý zákal

Šedý zákal neboli zakalení čočky patří mezi hlavní příčinu celosvětové slepoty. Věk je hlavním rizikovým faktorem, přičemž onemocnění postupuje pozvolna. Objevuje se kolem čtyřiceti a padesáti let věku, zrak většinou není neovlivněn až do šedesáti. Jedinou dostupnou léčbou šedého zákalu je zatím jen operace (Lim *et al.*, 2020).

Předpokládá se, že zvýšená degradace a akumulace kyseliny dehydroaskorbové přispívá k etiologii onemocnění šedého zákalu. Tkáně udržují nízkou koncentraci kyseliny dehydroaskorbové tím, že ji redukují zpět na askorbát pomocí glutathionu enzymaticky i neenzymaticky. Zvýšená produkce ROS při těchto onemocněních by mohla vést k vyšší oxidaci kyseliny askorbové a zvýšené akumulaci a degradaci kyseliny dehydroaskorbové na glykačně aktivní produkty škodlivé pro náš organismus (Simpson and Ortwerth, 2000).

Vitamin C je přítomen v čočce a ve sklivci v koncentraci asi 50x vyšší než v plazmě. Chrání čočku před oxidačním poškozením vyvolaným UV zářením. S postupujícím věkem se hladina vitaminu C v čočce snižuje. Snížená hladina vitaminu C v čočce je asociována se zvyšující závažností šedého zákalu. Předpokládá se, že výskyt šedého zákalu může být vyšší u osob, které mají nízké plazmatické hladiny vitaminu C (Lim *et al.*, 2020).

Vzhledem k roli oxidačního stresu v šedém zákalu, byla role antioxidantů v lidské populaci rozsáhle studována. Obecně ale klinické studie neprokázaly přesvědčivé důkazy příznivého účinku suplementace vitaminem C při výskytu šedého zákalu, s výjimkou případů, kdy pacienti už měli nízké hladiny vitaminu C v plazmě (Lim *et al.*, 2020).

7.8 Vitamin C a jeho vliv na periodontální onemocnění

Parodontitida zahrnuje širokou škálu zánětlivých stavů, které způsobují degeneraci parodontu a postihují všechny nosné struktury zubu jako je dásněň, periodontální vazivo, cement, alveolární kost atd. Zhoršující stav tohoto onemocnění vede ke ztrátám zubů. Jedná se o komplexní infekční onemocnění způsobené agresivním mikrobiálním růstem na zubech (Dubey and Mittal, 2020), nedostatečnou ústní hygienou, stresem, kouřením, nevhodnou stravou atd. (Ustianowski *et al.*, 2023). Dochází při ní také ke krvácení dásní v důsledku dilatace kapilár s velkým obsahem krve a endotelu, který se stává velmi křehkým kvůli zánětlivým buňkám a tekutině tlačící na jeho povrch (Pribadi *et al.*, 2018).

Vitamin C reguluje četné biochemické reakce, především se podílí na syntéze kolagenu. Má protizánětlivé účinky, zvyšuje expresi mediátorů zánětu, zvyšuje fagocytózu a mikrobiální likvidaci neutrofilů a pomáhá regeneraci tkání. To vše pomáhá bojovat proti tomuto

onemocnění, a proto je hlášeno různými studiemi, že nedostatek vitamínu C vede k poškození parodontálních vazů a suplementace vitamínem C zlepšuje pooperační výsledky u pacientů s parodontitidou (Ustianowski *et al.*, 2023). Například výsledky studie Pribadi *et al.* (2018) ukázaly pokles indexu krvácivosti subjektů po suplementaci vitamínem C po dobu 3 měsíců.

Vitamin C lze snadno konzumovat prostřednictvím různých potravin. Budoucí studie by se proto měly zaměřit na nutriční výživu v oblasti zubního zdraví (Tada and Miura, 2019).

7.9 Kurděje

Kurděje jsou onemocnění způsobené nedostatkem vitamínu C. Kurděje jsou považované ve vyspělých zemích za vzácné, i tak jsou v dnešní době často hlášeny případy osob trpících tímto onemocněním. Jedná se zejména o děti s abnormálními stravovacími návyky, mentálním a/nebo tělesným postižením (Trapani *et al.*, 2022).

Nedostatek vitamínu C vyvolává abnormality kolagenu, mající za následek některé projevy kurdějí. Patří mezi ně abnormální tvorba dentinu, ztráta zubů, poškození a krvácení cévní stěny, purpura, edémy, kostní změny v souvislosti s abnormalitami tvorby keratinu a kostní změny v důsledku neschopnosti osteoblastů vytvořit osteoidní šev. Nedostatek karnitinu je pravděpodobně zodpovědný za rané příznaky kurdějí jako je nedostatek energie a bolesti svalů (Trapani *et al.*, 2022). Kapilární křehkost vede k hlavním poznávacím znakům tohoto onemocnění – purpurovým lézím, bolesti kloubů a krvácení do tkání a dásní (Pimetel, 2003).

Prognóza kurdějí na základě léčby suplementací vitamínem C je vynikající (Souza *et al.*, 2021). Dávka 200 mg vitamínu C denně vedla k výraznému zlepšení příznaků už během několika dnů. Léčba pacientů, přítomných i v těch nejpokročilejších stádiích kurdějí, je dnes už život zachraňující (Pimetel, 2003).

8 ZÁVĚR

Vitamin C představuje významný prvek v lidské výživě, jehož účinky jsou dnes široce hodnoceny a doceněny. Jeho silné antioxidantní vlastnosti pomáhají ochraňovat buňky před poškozením volnými radikály a podporují imunitní systém. Kromě toho je také důležitý kofaktorem v různých enzymatických reakcích jako je například syntéza kolagenu, která je klíčová pro zdraví kůže, kostí a cév.

Studie prokázaly pozitivní vliv vitamínu C na imunitní systém, hojení ran a ochranu před infekcemi. Schopnost vitamínu C zkracovat dobu trvání nachlazení a podpora rychlejšího hojení ran byla rovněž dobře zdokumentována. Mnoho studií se zabývalo potenciální účinností vitamínu C v boji proti rakovině. Bohužel nebyl prokázán žádný věrohodný důkaz, který by potvrzoval účinnost vitamínu C v léčbě rakoviny, ačkoli bylo prokázáno, že vitamin C by protirakovinné vlastnosti do jisté míry měl mít. Mezi další nemoc, často skloňovanou s léčbou vitaminem C, patří COVID-19. Po určitou dobu byl společně s dalšími vitamíny jedním z mála podpůrných prostředků, které pomáhaly v boji s COVID-19. Studie prokázaly jeho podpůrný účinek, stejně jako u dalších respiračních onemocnění.

Celkově z různých výzkumů můžeme usoudit, že vitamin C obvykle není hlavním léčebným prostředkem na většinu chorobných stavů (vyjma kurdějí), ale často přispívá ke zlepšení léčby nebo stavu svými účinky.

Ačkoli je vitamin C běžně dostupný ve stravě, u některých jedinců může být jeho příjem nedostatečný, což vyžaduje doplnění formou potravinových doplňků. Nicméně je třeba dbát na vhodné dávkování. Celkově lze konstatovat, že pravidelný příjem vitamínu C může přispět k celkovému zdraví a vitalitě jedince.

9 POUŽITÁ LITERATURA

- ABOBAKER, A.; ALZWI, A.; ALRAIED, A. H. A. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Springer* [online]. 2020 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi.org/10.1007/s43440-020-00176-1
- AGHAJANIAN, P.; HALL, S.; WONGWORAWAT, M. D.; MOHAN, S. The roles and mechanisms of actions of vitamin C in bone: new developments. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. 2015, 30(11), 1945-1955. [cit. 2023-04-30]. Dostupné z: doi:10.1002/jbmr.2709
- AGUIRRE, R.; MAY, J. M. Inflammation in the vascular bed: importance of vitamin C. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2008, 119, 96-103. [cit. 2023-05-25]. ISSN 0163-7258. Dostupné z: doi:10.1016/j.pharmthera.2008.05.002
- ARRIGONI, O.; DE TULLIO, M. C. Ascorbic acid: much more than just an antioxidant. *Biochimica et Biophysica Acta* [online]. 2002, 1569, 1-9. [cit. 2023-05-25]. ISSN 0304-4165. Dostupné z: doi.org/10.1016/S0304-4165(01)00235-5
- BECHARA, N.; FLOOD, V. M.; GUNTON, J. E. A systematic review on the role of vitamin C in tissue healing. *Antioxidants* [online]. 2022, 11 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi.org/10.3390/antiox11081605
- BENDER, D. A. Physiology, dietary sources and requirements. *Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition)* [online]. 2013, 363-369. [cit. 2023-02-11]. ISBN 9780123848857. Dostupné z: doi.org/10.1016/B978-0-12-375083-9.00019-2
- BOO, Y. C. Ascorbic acid (vitamin C) as a cosmeceutical to increase dermal collagen for skin antiaging purposes: emerging combination therapies. *Antioxidants* [online]. 2022, 11(9) [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: doi.org/10.3390/antiox11091663
- BOZONET, S. M.; CARR, A. C. The role of physiological vitamin C concentrations on key functions of neutrophils isolated from healthy individuals. *Nutrients* [online]. 2019, 11 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi:10.3390/nu11061363
- BRABSON, J. P.; LEESANG, T.; MOHAMMAD, S.; CIMMINO, L. Epigenetic regulation of genomic stability by vitamin C. *Frontiers in Genetics* [online]. 2021, 12 [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2021.675780
- BUCHER, A.; WHITE, N. Vitamin C in the prevention and treatment of the common cold. *American Journal of Lifestyle Medicine* [online]. 2016 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi:10.1177/1559827616629092

CARITÁ, A. C.; SANTOS, B. F.; SHULTZ, J. D.; MICHNIAK-KOHN, B.; CHORILLI, M.; LEONARDI, R. L. Vitamin C: one compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* [online]. 2020, 24, 1-15. [cit. 2022-11-13]. ISSN 1549-9634. Dostupné z: doi:10.1016/j.nano.2019.102117

CARPENTER, K. J. The discovery of vitamin C. *Annals of Nutrition and Metabolism* [online]. 2012, 61(3), 259-264. [cit. 2022-11-06]. ISSN 0250-6807. Dostupné z: doi:10.1159/000343121

CARR, A. C.; LUNT, H.; WAREHAM, N. J.; MYINT, P. K. Estimating vitamin C intake requirements in diabetes mellitus: analysis of NHANES 2017-2018 and EPIC-Norfolk Cohorts. *Antioxidants* [online]. 2023, 12(10) [cit. 2024-02-12]. Dostupné z: doi:10.3390/antiox12101863

CARR, A. C.; LYKKESFELDT, J. Factors affecting the vitamin C dose-concentration relationship: implications for global vitamin C dietary recommendations. *Nutrients* [online]. 2023, 15 [cit. 2023-05-27]. Dostupné z: doi.org/10.3390/nu15071657

CARR, A. C.; MCCALL, C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. *Journal of Translational Medicine* [online]. 2017 [cit. 2023-05-23]. Dostupné z: doi:10.1186/s12967-017-1179-7

CARR, A. C.; MAGGINI, S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* [online]. 2017, 9 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi:10.3390/nu9111211

CERULLO, G.; NEGRO, M.; PARIMBELLI, M.; PECORARO, M.; PERNA, S.; LIGUORI, G.; RONDANELLI, M.; CENA, H.; D'ANTONA, G. The long history of vitamin C: from prevention of the common cold to potential aid in the treatment of COVID-19. *Frontiers in Immunology* [online]. 2020, 11 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2020.574029

CORTI, A.; CASINI, A. F.; POMPELLA, A. Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. *Archives of Biochemistry and Biophysics* [online]. 2010, 500, 107-115. [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: doi:10.1016/j.abb.2010.05.014

DARR, D.; COMBS, S.; DUNSTON, S.; MANNING, T.; PINNEL, S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *British Journal of Dermatology* [online]. 1992, 127, 247-253. [cit. 2023-06-06]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb00122.x

DAUBNER, S. C.; LE, T.; WANG, S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics* [online]. 2011, 508(1), 1-12. [cit. 2023-05-23]. Dostupné z: doi:10.1016/j.abb.2010.12.017

DAUD, Z. A. M.; ISMAIL, A.; SARMADI, B. Ascorbic acid: physiology and health effects. *Encyclopedia of Food and Health* [online]. 2016, 266-274. [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: doi:10.1016/b978-0-12-384947-2.00045-3

DERRICKS, K. E.; RICH, C. B.; BUCZEK-THOMAS, J. A.; NUGENT, M. A. Ascorbate enhances elastin synthesis in 3D tissue-engineered pulmonary fibroblasts constructs. *Tissue and Cell* [online]. 2013, 45(4), 253-260. [cit. 2023-02-11]. ISSN 0040-8166. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.tice.2013.03.001

DEVAKI, S. J.; RAVEENDRAN, R. L. Vitamin C: Sources, functions, sensing and analysis. *Vitamin C* [online]. 2017, 3-20. [cit. 2022-11-06]. ISBN 978-953-51-3421-3. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.70162

DOSEDĚL, M.; JIRKOVSKÝ, E.; MACÁKOVÁ, K.; KRČMOVÁ, L. K.; JAVORSKÁ, L.; POUROVÁ, J.; MERCOLINI, L.; REMIÃO, F.; NOVÁKOVÁ, L.; MLADĚNKA, P.; ON BEHALF OF THE OEMONOM. Vitamin C—sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination. *Nutrients* [online]. 2021, 13 [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: doi.org/ 10.3390/nu13020615

DUBEY, P.; MITTAL, N. Periodontal diseases- a brief review. *International Journal of Oral Health Dentistry* [online]. 2020, 6(3), 177-187. [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi.org/10.18231/j.ijohd.2020.038

FIGUEROA-MÉNDEZ, R.; RIVAS-ARANCIBIA, S. Vitamin C in health and disease: its role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Frontiers in Physiology* [online]. 2015, 6 [cit. 2023-05-27]. Dostupné z: doi:10.3389/fphys.2015.00397

FINCK, H.; HART, A. R.; JENNINGS, A.; WELCH, A. A. Is there a role for vitamin C in preventing osteoporosis and fractures? A review of the potential underlying mechanisms and current epidemiological evidence. *Nutrition Research Reviews* [online]. 2014, 27, 268-283. [cit. 2023-06-04]. Dostupné z: doi:10.1017/S0954422414000195

FUJII, J.; OSAKI, T.; BO, T. Ascorbate is a primary antioxidant in mammals. *Molecules* [online]. 2022, 27 [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: doi.org/10.3390/ molecules27196187

FUKUWATARI, T.; SHIBATA, K. Urinary water-soluble vitamins and their metabolite contents as nutritional markers for evaluating vitamin intakes in young japanese women. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* [online]. 2008, 54(3), 223-229. [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: 10.3177/jnsv.54.223

FURUSAWA, H.; SATO, Y.; TANAKA, Y.; INAI, Y.; AMANO, A.; IWAMA, M.; KONDO, Y.; HANDA, S.; MURATA, A.; NISHIKIMI, M.; GOTO, S.; MARUYAMA, N.; TAKAHASHI, R.; ISHIGAMI, A. Vitamin C is not essential for carnitine biosynthesis

in vivo: verification in citamin C-depleted senescence marker protein-30/gluconolactonase knockout mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* [online]. 2008, 31(9), 1673-1679. [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: doi:10.1248/bpb.31.1673

GE, W.; WOLF, A.; FENG, T.; HO, C.; SEKIRNIK, R.; ZAYER, A.; GRANATINO, N.; COCKMAN, M. E.; LOENARZ, C.; LOIK, N. D.; HARDY, A. P.; CLARIDGE, T. D. W.; HAMED, R. B.; CHOWDHURY, R.; GONG, L.; ROBINSON, C. V.; TRUDGIAN, D. C.; JIANG, M.; MACKEEEN, M. M.; MCCULLAGH, J. S.; GORDIYENKO, J.; THALHAMMER, A.; YAMAMOTO, A.; YANG, M.; LIU-YI, P.; ZHANG, Z.; SCHMIDT-ZACHMANN, M.; KESSLER, B. M.; RATCLIFFE, P. J.; PRESTON, G. M.; COLEMAN, M. L.; SCHOFIELD, C. J. Oxygenase-catalyzed ribosome hydroxylation occurs in prokaryotes and humans. *Nature Chemical Biology* [online]. 2012, 8(12), 960-962. [cit. 2023-04-30]. Dostupné z: doi:10.1038/nchembio.1093

GEBICKI, J. M.; NAUSER, T.; DOMAZOU, A.; STEINMANN, D.; BOUNDS, P. L.; KOPPENOL, W. H. Reduction of protein radicals by GSH and ascorbate: potential biological significance. *Springer* [online]. 2010, 39, 1131-1137. [cit. 2023-05-27]. Dostupné z: doi:10.1007/s00726-010-0610-7

GILLBERGA, L.; ØRSKOV, A. D.; LIU, M.; HARSLØF, L. B. S.; JONES, P. A.; GRØNBÆK, K. Vitamin C – a new player in regulation of the cancer epigenome. *Seminars in Cancer Biology* [online]. 2018, 51, 59-67. [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.001

GOODMAN, A. Vitamin C and cancer. *AIMS Medical Science* [online]. 2015, 3, 41-51. [cit. 2023-06-07]. Dostupné z:doi: 10.3934/medsci.2016.1.41

HARMEYER, J. The physiological role of L-carnitine. *Lohmann Information* [online]. 2002, 1-8. [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: https://lohmann-information.de/content/l_i_27_article_3.pdf

HARRIS, H. R.; ORSINI, N.; WOLK, A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *European Journal of Cancer* [online]. 2014, 50(7), 1223-1231. [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.013

HARRISON, F. E.; MAY, J. M. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radical Biology and Medicine* [online]. 2009, 46, 719-730. [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.018

HELLWIG-BÜRCEL, T.; STIEHL, D. P.; WAGNER, A. E.; METZEN, E.; JELKMANN, W. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a novel transcription factor in immune reactions. *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for*

Interferon [online]. 2005, 25(6), 297-310. [cit. 2023-05-22]. Dostupné z: doi:10.1089/jir.2005.25.297

HEMILÄ, H.; DE MAN, A. M. E. Vitamin C and COVID-19. *Frontiers in Medicine* [online]. 2021 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2020.559811

HINEK, A.; KIM, H. J.; WANG, Y.; WANG, A.; MITTS, T. F. Sodium L-ascorbate enhances elastic fibers deposition by fibroblasts from normal and pathologic human skin. *Journal of Dermatological Science* [online]. 2014, 75(3), 173-182. [cit. 2023-02-11]. ISSN 0923-1811. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.05.011

HUMBERT, P.; LOUVRIER, L.; SAAS, P.; VIENNET, C. Vitamin C, aged skin, skin health. *Vitamin C* [online]. 2018 [cit. 2023-06-05]. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.81268

HUNYADY, J. The result of vitamin C treatment of patients with cancer: conditions influencing the effectiveness. *International Journal of Molecular Science* [online]. 2022, 23 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi.org/10.3390/ijms23084380

IGBAL, K.; KHAN, A.; KHATTAK, M. M. A. K. Biological significance of ascorbic acid (vitamin C) in human health – a review. *Pakistan Journal of Nutrition* [online]. 2004, 3(1), 5-13. [cit. 2023-02-11]. ISSN 1680-5194. Dostupné z: http://irep.iium.edu.my/id/eprint/1705

JOHNSTON, C. S.; CORTE, C.; SWAN, P. D. Marginal vitamin C status is associated with reduced fat oxidation during submaximal exercise in young adults. *Nutrition & Metabolism* [online]. 2006 [cit. 2023-05-23]. Dostupné z: doi:10.1186/1743-7075-3-35

JOHNSTON, C. S.; STEINBERG, F. M.; RUCKER, R. B. (2013). Ascorbic acid. *Handbook of Vitamins* [online]. 2013, 489-520. [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: doi:10.1201/b15413-15

JUKES, T. H. The prevention and conquest of scurvy, beri-beri, and pellagra. *Preventive Medicine* [online]. 1989, 18(6), 877-883. [cit. 2022-11-06]. ISSN 00917435. Dostupné z: doi:10.1016/0091-7435(89)90023-6

KAŹMIERCZAK-BARAŃSKA, J.; BOGUSZEWSKA, K.; ADAMUS-GRABICKA, A.; KARWOWSKI, B. T. Two faces of vitamin C—antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients* [online]. 2020, 12(5) [cit. 2023-05-27]. Dostupné z: doi:10.3390/nu12051501

KHANEGHAH, A. M.; HASHEMI, S. M. B.; ISMAIL, E.; GHOLAMHOSSEINPOUR, A.; LOIZZO, M. R.; GIARDINIERI, A.; PACETTI, D.; POURMOHAMMADI, K.; FERREIRA, D. S. Water-soluble vitamins. *Innovative Thermal and Non-Thermal Processing, Bioaccessibility and Bioavailability of Nutrients and Bioactive Compounds* [online]. 2019, 241-266. [cit. 2022-11-13]. ISBN 9780128141748. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-814174-8.00008-1

KOMAL; KUMAR, J.; SEN, A. The role of vitamin C: from prevention of pneumonia to treatment of Covid-19. *Materials Today: Proceedings* [online]. 2022 [cit. 2024-02-25]. ISSN 2214-7853. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.matpr.2022.11.213

KONG, L. *Mass transfer and ascorbic acids degradation during osmotic dehydration of ripe mango (Mangifera indica L.)*. [online]. Wageningen, 2017. Wageningen University and Research, Department Food Quality and Design. [cit. 2023-02-07]. Dostupné z: <https://edepot.wur.nl/413514>

KUIPER, C.; VISSERS, M. C. M. Ascorbate as a co-factor for Fe- and 2-oxoglutarate dependent dioxygenases: physiological activity in tumor growth and progression. *Frontiers in Oncology* [online]. 2014, 4 [cit. 2023-05-02]. Dostupné z: [doi:10.3389/fonc.2014.00359](https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00359)

LARSSON, S. C.; MASON, A. M.; VITHAYATHIL, M.; CARTER, P.; KAR, S.; ZHENG, J. S.; BURGESS, S. Circulating vitamin C and digestive system cancers: mendelian randomization study. *Clinical Nutrition* [online]. 2022, 41(9), 2031-2035. [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.clnu.2022.07.040

LEE, J.; CHANG, M.; PARK, C.; KIM, H.; KIM, J.; SON, H.; LEE, Y.; LEE, S. Ascorbate-induced differentiation of embryonic cortical precursors into neurons and astrocytes. *Journal of Neuroscience Research* [online]. 2003, 73, 156-165. [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: [doi:10.1002/jnr.10647](https://doi.org/10.1002/jnr.10647)

LIM, J. C.; ARREDONDO, M. C.; BRAAKHUIS, A. J.; DONALDSON, P. J. Vitamin C and the lens: new in sights into delaying the onset of cataract. *Nutrients* [online]. 2020, 12 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: [doi:10.3390/nu12103142](https://doi.org/10.3390/nu12103142)

LIN, F.; LIN, J.; GUPTA, R. D.; TOURNAS, J. A.; BURCH, J. A.; SELIM, M. A.; MONTEIRO-RIVIERE, N. A.; GRICHNIK, J. M.; ZIELINSKI, J.; PINNELL, S. R. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *The Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2005, 125, 826-832. [cit. 2023-06-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23768.x>

LONG, Y.; FEI, H.; XU, S.; WEN, J.; YE, L.; SU, Z. Association about dietary vitamin C intake on the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Bioscience reports* [online]. 2020, 40(8) [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: doi.org/10.1042/BSR20192385

LUO, J.; SHEN, L.; ZHENG, D. Association between vitamin C intake and lung cancer: a dose-response meta-analysis. *Scientific Reports* [online]. 2014 [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: [doi:10.1038/srep06161](https://doi.org/10.1038/srep06161)

LYKKESFELDT, J.; CARR, A. C. Vitamin C – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* [online]. 2023, 67 [cit. 2024-02-12]. Dostupné z: doi:10.29219/fnr.v67.10300

LYKKESFELDT, J.; MICHELS A. J.; FREI, B. Vitamin C. *Advances in Nutrition* [online]. 2014, 5(1), 16-18. [cit. 2022-11-07]. ISSN 2156-5376. Dostupné z: doi:10.3945/an.113.005157

LYKKESFELDT, J.; TVEDEN-NYBORG, P. The pharmacokinetics of vitamin C. *Nutrients* [online]. 2019, 11 [cit. 2023-06-04]. Dostupné z: doi:10.3390/nu11102412

MAGRÌ, A.; GERMANO, G.; LORENZATO, A.; LAMBA, S.; CHILÀ, R.; MONTONE, M.; AMODIO, V.; CERUTI, T.; SASSI, F.; ARENA, S.; ABRIGNANI, S.; D'INCALCI, M.; ZUCCHETTI, M.; DI NICOLANTONIO, F.; BARDELLI, A. High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy. *Science Translational Medicine* [online]. 2020, 12(532) [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: doi:10.1126/scitranslmed.aay8707

MANDL, J.; SZARKA, A.; BÁNHEGYI, G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *British Journal of Pharmacology* [online]. 2009, 157, 1097-1110. [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00282.x

MAY, J. M.; COBB, CH. E.; MENDIRATTA, S.; HILL, K. E.; BURK, R. F. Reduction of the ascorbyl free radical to ascorbate by thioredoxin reductase*. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 1998, 273(36), 23039-23045. [cit. 2023-02-11]. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi.org/10.1074/jbc.273.36.23039

MAY, J. M.; HUANG, J.; QU, Z. Macrophage uptake and recycling of ascorbic acid: response to activation by lipopolysaccharide. *Free Radical Biology and Medicine* [online]. 2005, 39(11), 1449-1459. [cit. 2023-02-11]. ISSN 0891-5849. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.07.006

MAY, J. M.; QU, Z.; NAZAREWICZ, R.; DIKALOV, S. Ascorbic acid efficiently enhances neuronal synthesis of norepinephrine from dopamine. *Brain Research Bulletin* [online]. 2013, 90, 35-42. [cit. 2023-05-11]. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.09.009

MORELLI, M. B.; GAMBARDELLA, J.; CASTELLANOS, V.; TRIMARCO, V.; SANTULLI, G. Vitamin C and cardiovascular disease: an update. *Antioxidants* [online]. 2020, 9 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi:10.3390/antiox9121227

MORTENSEN, A.; LYKKESFELDT, J. Does vitamin C enhance nitric oxide bioavailability in a tetrahydrobiopterin-dependent manner? *In vitro, in vivo* and clinical studies. *Nitric Oxide* [online]. 2014, 36, 51-57. [cit. 2023-12-08]. ISSN 1089-8603. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.niox.2013.12.001

MOSTAFA, B.; RAIMANN, J. G.; KOTANKO, P. Impulsive mathematical modeling of ascorbic acid metabolism in healthy subjects. *Journal of Theoretical Biology* [online]. 2016, 392, 35-47. [cit. 2023-02-11]. ISSN 0022-5193. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.11.030

MUSSA, A.; IDRIS, R. A. M.; AHMED, N.; AHMAD, S.; MURTADHA, A. H.; DIN, T. A. D. A. A. T.; YEAN, C. Y.; RAHMAN, W. F. W. A.; LAZIM, N. M.; USKOKOVIČ, V.; HAJISSA, K.; MOKHTAR, N. F.; MOHAMUD, R.; HASSAN, R. High-dose vitamin C for cancer therapy. *Pharmaceuticals* [online]. 2022, 15 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi.org/10.3390/ph15060711

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem compound summary for CID 54670067, ascorbic acid. 2024 [cit. 2024-02-04]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ascorbic-Acid>

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Vitamin C fact sheet for consumers. 2019 [cit. 2023-02-07]. Dostupné z: <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminC-Consumer.pdf>

NJUS, D.; KELLEY, P. M.; TU, Y.; SCHLEGEL, H. B. Ascorbic acid: the chemistry underlying its antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine* [online]. 2020, 37-43. [cit. 2023-05-27]. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013

NUALART, F. J.; RIVAS, C. I.; MONTECINOS, V. P.; GODOY, A. S.; GUAQUIL, V. H.; GOLDE, D. W.; VERA, J. C. Recycling of vitamin C by a bystander effect*. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2003, 278(12), 10128-10133. [cit. 2023-02-11]. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi.org/10.1074/jbc.M210686200

OLCZAK-PRUC, M.; SWIECZKOWSKI, D.; LADNY, J. R.; PRUC, M.; JUAREZ-VELA, R.; RAFIQUE, Z.; PEACOCK, F. W.; SZARPAK, L. Vitamin C supplementation for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* [online]. 2022, 14(9) [cit. 2024-02-25]. Dostupné z: doi.org/10.3390/nu14194217

PADAYATTY, S. J.; LEVINE, M. Vitamin C: the known and the unknown and goldilocks. *Oral Diseases* [online]. 2016, 22, 463-493. [cit. 2023-05-11]. Dostupné z: doi:10.1111/odi.12446

PATRICK, A. O.; FABIAN, U. A.; PEACE, I. C.; FRED, O. O. Determination of variation of vitamin 'C' content of some fruits and vegetables consumed in Ugbokolo after prolonged storage. *Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology* [online]. 2016, 10(7), 17-19. [cit. 2023-02-11]. e-ISSN 2319-2402. p-ISSN 2319-2399. Dostupné z: doi:10.9790/2402-1007031719

PEHLIVAN, F. E. Vitamin C: an antioxidant agent. *Vitamin C* [online]. 2017 [cit. 2023-05-25]. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.69660

PEKALA, J.; PATKOWSKA-SOKOŁA, B.; BODKOWSKI, R.; JAMROZ, D.; NOWAKOWSKI, P.; LOCHYŃSKI, S.; LIBROWSKI, T. L-carnitine – metabolic functions and meaning in humans life. *Current Drug Metabolism* [online]. 2011, 12(7), 667-678. [cit. 2023-05-22]. Dostupné z: doi:10.2174/138920011796504536

PIMETEL, L. Scurvy: historical review and current diagnostic approach. *American Journal of Emergency Medicine* [online]. 2003, 21 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi:10.1016/S0735-6757(03)00083-4

PRIBADI, I. M. S.; RUSMINAH, N.; RUSYANTI, Y.; SUWARGIANI, A. A. Effect of vitamin C supplementation on gingival bleeding. *Padjadjaran Journal of Dentistry* [online]. 2018 [cit. 2023-06-09]. Dostupné z: doi.org/10.24198/pjd.vol30no3.16237

PULLAR, J. M.; CARR, A. C.; VISSERS, M. C. M. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients* [online]. 2017, 9(8) [cit. 2023-05-25]. Dostupné z: doi:10.3390/nu9080866

RAVETTI, S.; CLEMENTE, C.; BRIGNONE, S.; HERGERT, L.; ALLEMANDI, D.; PALMA, S. Ascorbic acid in skin health. *Cosmetics* [online]. 2019, 6 [cit. 2023-06-06]. Dostupné z: doi:10.3390/cosmetics6040058

RUMSEY, S. C.; LEVINE, M. Absorption, transport, and disposition of ascorbic acid in humans. *The Journal of Nutritional Biochemistry* [online]. 1998, 9(3), 116-130. [cit. 2023-02-11]. ISSN 0955-2863. Dostupné z: doi.org/10.1016/S0955-2863(98)00002-3

SARPOOSHI, H. R.; HADDADI, M.; SIAVOSHI, M.; BORGHABANI, B. Wound healing with vitamin C. *Translational Biomedicine* [online]. 2017, 8(4) [cit. 2023-06-07]. ISSN 2172-0479. Dostupné z: doi:10.21767/2172-0479.100139

SELVAMARY, V. N.; BRUNDHA, M. P.; GIRIJA, A. S. S. Role of vitamin C in immune function of human body. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology* [online]. 2020, 14 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi.org/10.37506/ijfmt.v14i4.12429

SIMPSON, G. L. W.; ORTWERTH, B. J. The non-oxidative degradation of ascorbic acid at physiological conditions. *Biochimica et Biophysica Acta* [online]. 2000, 1501(1), 12-24. [cit. 2024-02-12]. ISSN 0925-4439. Dostupné z: doi.org/10.1016/S0925-4439(00)00009-0

SOUZA, P. R. M.; DUPONT, L.; RODRIGUES, F. E. Scurvy: hard to remember, easy to diagnose and treat. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 2021, 96, 257-258. [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi.org/10.1016/j.abd.2020.03.024

STONE, I.; PAULING, L.; SZENT-GYORGYI, A. *The Healing Factor: "Vitamin C" Against Disease* [online]. New York: The Putnam Publishing Group, 1972 [cit. 2022-11-07]. ISBN 9780448116938. 0-399-50764-7. Dostupné z: <http://vitamincfoundation.org/stone/>

TADA, A.; MIURA, H. The relationship between vitamin C and periodontal diseases: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2019, 16 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: [doi:10.3390/ijerph16142472](https://doi.org/10.3390/ijerph16142472)

TRAPANI, S.; RUBINO, C.; INDOLFI, G.; LIONETTI, P. A narrative review on pediatric scurvy: the last twenty years. *Nutrients* [online]. 2022, 14 [cit. 2023-06-09]. Dostupné z: doi.org/10.3390/nu14030684

USTIANOWSKI, Ł.; USTIANOWSKA, K.; GURAZDA, K.; RUSIŃSKI, M.; OSTROWSKI, P.; PAWLIK, A. The role of vitamin C and vitamin D in the pathogenesis and therapy of periodontitis—narrative review. *International Journal of Molecular Science* [online]. 2023, 24 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi.org/10.3390/ijms24076774

VILLAGRAN, M.; FERREIRA, J.; MARTORELL, M.; MARDONES, L. The role of vitamin C in cancer prevention and therapy: a literature review. *Antioxidants* [online]. 2021, 10 [cit. 2023-06-07]. Dostupné z: doi.org/10.3390/antiox10121894

WANG, M.; LU, W.; GE, X.; LU, Y.; JIA, X.; LI, H.; LIU, Q. Study on the efficacy of vitamin C lotion on skin: permeable and anti-aging. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications* [online]. 2022, 12, 67-82. [cit. 2023-06-06]. ISSN 2161-4512. Dostupné z: doi.org/10.4236/jcdsa.2022.121006

YUSSIF, N. M. Vitamin C. [online]. 2018 [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: [doi:10.5772/intechopen.81783](https://doi.org/10.5772/intechopen.81783)

ZHANG, J.; JING, L.; LI, M.; HE, L.; GUO, Z. Regulation of histone arginine methylation/demethylation by methylase and demethylase (review). *Molecular Medicine Reports* [online]. 2019 [cit. 2023-05-03]. Dostupné z: [doi:10.3892/mmr.2019.10111](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10111)