

Význam vitaminu C v prevenci poruch nervového a imunitního systému

Pavel Kostiuk¹, Lucie Kotlářová², Zdeněk Procházka¹

¹Edukafarm, Jesenice u Prahy

²InPharm Clinic, Jesenice u Prahy

Pro funkci všech systémů lidského organismu má vitamin C nenahraditelný význam. Nejvyšší koncentrace vyžaduje nervový a imunitní systém. Vitamin C ovlivňuje rozvoj mozku svým vlivem na epigenetiku, zajišťuje antioxidační ochranu neuronů, je nepostradatelný pro tvorbu myelinových pochv a mozkových cév. Je potřebný pro syntézu neuromodulátorů a přenos signálů v mozku. Dlouhodobý nedostatek vitaminu C může vést ke strukturálním změnám a funkčním poruchám v mozku a rozvoji neuropsychiatrických onemocnění. Svou rolí při zajištění mnoha složek vrozené i adaptivní imunity přispívá vitamin C k ochraně organismu před bakteriálními, virovými i dalšími infekty. Proto má zásadní význam dostatečný příjem vitaminu C. Suplementace by se měla řídit individuální potřebou, kterou lze zjistit orientačním vyšetřením hladiny vitaminu v moči. Pro suplementaci je vhodná lipozomální forma, která zajišťuje dosažení vyšší biologické dostupnosti vitaminu C pro všechny systémy, včetně buněk nervového a imunitního systému.

Úvod

Vitamin C (kyselina askorbová, askorbát) má nenahraditelný význam pro všechny systémy lidského organismu. Nervový a imunitní systém mají však v této závislosti na dostatečném zásobení askorbátem zvláštní postavení: pro zajištění svého fyziologického vývoje a funkce potřebují a kumulují řádově více vitaminu. Proto jsou obě tyto oblasti zvláště citlivé na deficit askorbátu. Oba systémy také úzce souvisí, jsou úzce propojeny v rámci neuroimunity. V tomto článku se proto budeme věnovat roli, kterou hraje askorbát především v centrálním nervovém systému a funkci imunity, a tím, k jakým poruchám může dojít při jeho deficitu. A zmíníme se i o tom, jak tento deficit odhalit a jak jej nejúčinněji kompenzovat.

Význam vitaminu C pro vývoj a funkci centrální nervové soustavy

Význam vitaminu C pro nervový systém je zásadní už v prenatální fázi vývoje (díky komplexnímu epigenetickému působení kyseliny askorbové, které spouští expresi genů spouštějících správně načasovaný vývoj orgánů), v průběhu dětství a dospívání a zajišťuje adekvátní funkci centrálního nervového systému (CNS) po celý život. Základní mechanismy, kterými askorbát působí, je možno rozdělit do tří skupin: 1/ antioxidační ochrana buněk a tkání a podpora jiných antioxidantů, 2/ funkce kofaktoru v mnoha základních biochemických reakcích (například v produkci neurotransmiterů) a 3/ epigenetická role, tedy aktivování či blokování exprese mnoha genů, nezbytných např. pro vývoj a funkci orgánů.

Centrální nervový systém potřebuje nejvíc vitaminu C

Centrální nervový systém pro svůj fyziologický vývoj v prenatální i postnatální fázi potřebuje mimořádně vysokou koncentraci vitaminu C. Koncentrace v mozkových buňkách je až několikasetnásobně vyšší než

v plazmě. Dokladem této mimořádné potřeby je fakt, že při závažném progresivním deficitu tohoto vitaminu, kdy postupně mizí askorbát z jednotlivých kompartmentů organismu, je mozek posledním místem, ve kterém vitamin ještě zůstává. K dosažení takového koncentračního gradientu je potřebný výkonný aktivní transport z plazmy do CNS. To zajišťují dva druhy transportních molekul: transportéry SVCT2 a GLUT1. Transportér SVCT2 přenáší vitamin C z plazmy přes plexus choroideus do mozkomíšního moku a dále do neuronů. Transportér GLUT1 přenáší vitamin C (ve formě dehydroaskorbátu) přes hematoencefalickou bariéru přímo do buněk CNS (1).

Neuroprotektivní působení

Všechny buňky mozku jsou ohroženy oxidačním stresem, který je způsoben reaktivními sloučeninami kyslíku (ROS) a dusíku (RNS). Tyto sloučeniny vznikají v průběhu buněčného metabolismu, ale jejich přebytek působí destruktivně. Vitamin C je významným neuroprotektivním antioxidantem, který chrání neurony i další buňky před ROS a RNS a navíc aktivuje i další antioxidanty. Vitamin C chrání i presynaptické i postsynaptické membrány, což je důležité pro uvolňování neurotransmiterů, které zprostředkují přenos signálů. Pokud je v neuronech nedostatek vitaminu C, vzniká v nich nebezpečná látka – malondialdehyd, která mozek vede k rozvoji neurodegenerativních onemocnění. Tento účinek má zásadní význam i během vývoje mozku v prenatální i postnatální fázi, kdy nízká ochrana neuronů následkem nedostatečné hladiny vitaminu C může vést k vývojovým vadám a poškození mozku (1, 2).

Vývoj mozku je zajišťován epigenetickým účinkem

Vitamin C má zásadní význam pro ochranu genetické informace: bylo prokázáno, že je potřebný pro funkci enzymů, zajišťujících epi-

genetické modifikace deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a histonů (nukleoproteinů, tvořících základ chromatinu v chromozomech). Tyto modifikace regulují expresi jednotlivých genů, což má zásadní význam pro organismus a jeho zdravý vývoj. Při nedostatku vitamínu C u těhotných žen je negativně ovlivněno přibližně 400 enzymů důležitých pro epigenetické regulace plodu a mohou vznikat různé vývojové vady CNS. Vitamin C zvyšuje expresi růstového faktoru BDNF (mozkového neurotrofického faktoru), který přispívá k rozvoji mozku. Tento faktor pak aktivuje enzym, který přispívá k přežití mozkových buněk i tím, že zvyšuje expresi enzymů endogenního antioxidačního systému v CNS (1, 3).

Vitamin C a kolagen: myelinové pochvy, mozkové cévy

Vitamin C je nezbytný pro syntézu kolagenu. Této syntézy se účastní jako kofaktor enzymu, který katalyzuje vznik struktury trojitě kolagenové šroubovice, dodávající cévám potřebné pružnosti. Proto má vitamin C zásadní význam i pro správný vývoj mozkových cév a tím i pro funkci CNS. Vitamin C také podporuje tvorbu myelinových pochev neuronů tím, že stabilizuje tzv. bazální laminu, potřebnou pro myelinizaci neuronů.

Tvorba neurotransmiterů, signalizace

Vitamin C je zapojen do adekvátního přenosu signálů mezi mozkovými neurony. Zúčastňuje se totiž jako kofaktor reakcí, ve kterých vznikají neurotransmitery dopamin, adrenalin a noradrenalin. Je potřebný také pro další procesy související se signalizací, například konverze dopaminu na noradrenalin. Vitamin C zajišťuje také adekvátní signalizaci zprostředkovanou dalšími typy receptorů (např. GABA a NMDA receptory). Nedostatek vitamínu C v mozku vede k různým poruchám signalizace, což může mít nebezpečné následky v oblasti emocí a může vést k rozvoji afektivních poruch (deprese, úzkost) a kognitivních poruch (1, 2).

Deficit vitamínu C a vývoj mozku

Vliv na vývoj mozku před narozením

Deficit askorbátu, způsobený nedostatečným zásobením organismu matky, má zásadní dopad na vývoj nervového systému plodu. Následkem vysoké metabolické aktivity plod produkuje velké množství ROS, což vede k oxidačnímu stresu, který ohrožuje vyvíjející se dětský mozek. Plod závisí výhradně na zásobování askorbátem od matky. S blížícím se porodem se zvyšuje potřeba vitamínu C u plodu; u novorozenců je plazmatická hladina askorbátu vyšší než u matek, což svědčí o velmi vysoké potřebě ochrany struktur CNS v této fázi. Vysoká hladina vitamínu v CNS splývá s vysokou rychlostí růstu mozku těsně před porodem a v prvních měsících po narození. V této fázi rychlého růstu je mozek mimořádně ohrožen poškozením způsobeným oxidačním stresem. Proto je dostatečné zásobení organismu matky antioxidanty během těhotenství a laktace velmi důležité. Deficit vitamínu C může vést např. k narušení epigenetiky a k poruchám vývoje mozkových struktur, například u syndromu ADHD (attention deficit hyperactive disorder) se tento deficit pokládá za jeden z možných etiologických faktorů. Kromě toho je nízký příjem vitamínu C během těhotenství spojen s omezením růstu plodu, perinatální úmrtností a nižší porodní

hmotností novorozenců, se zvýšeným rizikem předčasného porodu, preeklampsie a trvalými deficity v učení a paměti u dětí a dospívajících. Důsledky nedostatku vitamínu C in utero se mohou u dětí projevit s různým odstupem až po narození, kdy mohou být škody nevratné. Proto je tak důležitý příjem vitamínu C v těhotenství (1, 2).

Vliv na vývoj mozku v postnatálním období

Po narození se musí organismus adaptovat na extrémní změny mimo ochranné prostředí dělohy, jako je zvýšená koncentrace kyslíku, závislost na perorálním přísunu živin a vysoké tempo růstu s vysokou produkcí ROS. Nezralý antioxidační systém zvyšuje ohrožení mozkových buněk. Základním antioxidantem je v této situaci vitamin C obsažený v mateřském mléce. Proto je velmi důležitý dostatečný příjem vitamínu kojícími ženami. Řada studií ukázala, že až třetina kojících žen (např. v USA) má deficit vitamínu C, což má dlouhodobé negativní důsledky pro vývoj dětského mozku (3) a vznik onemocnění, jako je syndrom ADHD. Předčasný porod přispívá ke zvýšení oxidační zátěže nedonošeného dítěte. Nedonošené děti představují zvláště zranitelnou podskupinu, u které je antioxidační obrana (následkem nedostatečné hladiny vitamínu C) snížena, což ohrožuje fyziologický vývoj mozku, což opět ukazuje, jak důležitý je příjem vitamínu C matkami během laktace. První léta života představují dobu mohutného vývoje mozku, děti jsou v této fázi ohrožené oxidačním stresem s negativním dopadem na vývoj CNS. Proto je v tomto a dalších obdobích života dítěte tak důležitý příjem vitamínu C jako hlavního antioxidantu (1, 2).

Vitamin C a neuropsychiatrická onemocnění

Nedostatek vitamínu C ohrožuje nejen vývoj mozku v prenatálním období a po celé dětství a dospívání, ale je rizikovým faktorem vzniku neuropsychiatrických onemocnění, které mohou postihovat děti, dospívající i dospělé.

Chronický stres: rizikový faktor

Chronický stres je rizikovým faktorem řady onemocnění, která vznikají následkem stresem způsobených hormonálních a metabolických změn. Mezi tato onemocnění patří například afektivní poruchy jako je deprese. Proto jsou přínosné způsoby, jak ovlivnit tyto škodlivé, dlouhodobým stresem způsobené hormonální změny, například hyperkortizolemii. Klinické studie ukázaly, že suplementace vitamínu C může u jedinců trpících chronickým stresem snížit vysoké hladiny stresových hormonů (například právě kortizolu), což ukazuje potenciální roli suplementace tohoto vitamínu při zvládání hormonální dysbalance související se stresem. Vitamin C má mnoho různých biologických účinků, z nichž mnohé mohou hrát roli v reakci na stres. Připomeňme, že kyselina askorbová je látkou nezbytnou pro syntézu katecholaminů, které hrají významnou roli při reakci organismu na stres (4).

Depresivní a úzkostné poruchy

K onemocněním, jejichž riziko se zvyšuje nedostatkem vitamínu C, patří především poruchy nálady: depresivní a úzkostné poruchy. Riziko těchto chorob se zvyšuje nejen při hlubokém deficitu askorbátu, ale

INZERCE

už při tzv. neadekvátní hladině, definované jako koncentrace v plazmě nižší než 50 $\mu\text{mol/l}$. Nedostatek vitamínu C je u těchto pacientů častý. Studie ukázaly, že svůj efekt může u těchto nemocných mít suplementace vitamínu C. U pacientů s projevy deprese a se závažným deficitem v pásmu skorbutu vedla suplementace k ústupu depresivních příznaků, došlo ke zlepšení nálady, což naznačuje, že vitamin C může být u depresivních pacientů s deficitem účinný jako adjuvans při léčbě deprese a součást prevence těchto stavů (5–11).

Neurodegenerativní onemocnění

Riziko rozvoje neurodegenerativních procesů, především Alzheimerovy nemoci, úzce souvisí se zvýšenou produkcí ROS v průběhu stárnutí mozku; zároveň s věkem klesá i hladina vitamínu C v organismu, protože se zvyšuje jeho spotřeba na neutralizaci oxidativního stresu ve všech kompartmentech organismu. Alzheimerova choroba je nejčastější formou demence; je to progresivní neurodegenerativní onemocnění, které vede k dalekosáhlé ztrátě paměti, kognitivnímu poklesu a může skončit fatálně. Jde o heterogenní onemocnění, charakterizované ukládáním β -amyloidu, který přestává být solubilní a po agregaci tvoří jádro neuritických plaků, dále degenerace tau proteinu a tvorba tzv. neurofibrilárních klubek (tangles). Součástí patofyziologického procesu je oxidativní stres a zánětlivá reakce, výsledkem je zánik neuronů a demence. Studie ukázaly, že s mírou nedostatku vitamínu C se zhoršuje prognóza pacientů. Již mírný deficit askorbátu zvyšuje riziko agregace β -amyloidu. Tato zjištění zdůvodňují roli dostatečné suplementace vitamínu C v prevenci demence u osob se sníženou hladinou askorbátu (12).

Vitamin C a imunita

Neuroimunitní systém

Nervový a imunitní systém jsou úzce propojeny, což má zásadní význam pro ochranu mozkových buněk před patogeny. Neuroimunitní systém, tedy imunitní mechanismy v rámci centrálního nervového systému, udržuje selektivně propustnou hematoencefalickou bariéru, mobilizuje obranu proti patogenům a zprostředkovává hojení poškozených neuronů. Je složen především z gliových a žírných buněk; během neuroimunitní reakce mohou však některé další imunitní buňky překročit hematoencefalickou bariéru, aby mohly reagovat na patogeny přítomné v mozku (13). Proto ochrana nervového systému před bakteriálními a virovými infekcemi je velmi důležitým aspektem; vitamin C hraje ve funkci antiinfekční obrany významnou roli.

Vitamin C a antibakteriální imunita

Důležitost dostatečného zásobení vitaminem C pro imunitní funkce je známá. Lidé s nedostatečným příjmem tohoto vitamínu jsou nejen náchylní k častým infekcím, ale i průběh infekčních chorob je u nich závažnější, navíc mají zvýšené riziko vzniku různých chronických chorob. Pro antibakteriální imunitu má základní význam bariérová funkce sliznic a kůže, která je na vitamín C závislá. Dostatečná hladina vitamínu C dále podmiňuje funkci všech druhů leukocytů. Hladina vitamínu C v těchto buňkách je za normálních okolností až stonásobně vyšší než v plazmě.

Součástí antimikrobiální imunity je migrace fagocytů do ložiska infekce. Lokální antigen prezentující buňky (APC) přenášejí informaci o patogenu T lymfocytům, které působí cytotoxicky na bakterie. Th1 lymfocyty aktivují makrofágy k zabíjení bakterií. Aktivace B lymfocytů (podporovaná Th2 lymfocyty) vede k produkci protilátek. Funkce všech uvedených buněk závisí na dostatečné hladině vitamínu C (14).

Vitamin C a protivirová imunita

Obdobně jako protibakteriální imunita i obrana proti virovým infekcím je také závislá na dostatečné hladině vitamínu C. Významná je opět bariérová funkce (především sliznic), jejíž účinnost je závislá na zásobení buněk askorbátem. Důležitým faktorem nespecifické protivirové imunity je interferon (IFN I. typu). Významnou složkou jsou dále NK buňky („přirození zabíječi“). Fagocytózu virů zajišťují makrofágy. Účinným protivirovým nástrojem získané imunity jsou protilátky produkované B lymfocyty. Významnou roli ve specifické protivirové imunitě hrají cytotoxické (CD8+) T lymfocyty. Pro všechny tyto složky protivirové imunity je potřebná dostatečná hladina vitamínu C (14).

Význam příjmu vitamínu C pro kvalitní funkci imunity byl prokázán v řadě studií, které ukázaly jak jeho důležitost v protiinfekční prevenci, tak jeho význam jako součásti léčby infekčních onemocnění. Ukázalo se, že osoby s infekčními chorobami často trpí deficitem vitamínu C, a suplementace tohoto vitamínu vede k odstranění tohoto deficitu a zlepšení klinického obrazu. Deficit askorbátu, který často předchází vzniku infekčních onemocnění, je samotným průběhem těchto chorob dále prohlubován v důsledku zvýšené spotřeby vitamínu doprovázející intenzivnější metabolismus v průběhu zánětu. To je i důvodem, proč jsou požadavky na jeho suplementaci jako součásti léčby infekčních onemocnění podstatně větší než dávky preventivní (15, 16).

Deficit vitamínu C je častý a lze jej odhalit

Definice a výskyt snížených hladin

Za normální hladinu vitamínu C v plazmě byly obvykle označovány hodnoty vyšší než 28 $\mu\text{mol/l}$, jako hypovitaminóza hodnoty mezi 11 a 28 $\mu\text{mol/l}$ a jako deficit pod 11 $\mu\text{mol/l}$. Hladina pod 28 mikromolů/l se považuje za sníženou C (17). Nověji se rozlišuje pět pásem hladiny vitamínu C (18): deficit (pod 11 $\mu\text{mol/l}$), pásmo hypovitaminózy (11 až 29 $\mu\text{mol/l}$), pásmo neadekvátní hladiny (30 až 49 $\mu\text{mol/l}$), pásmo adekvátní hladiny (50 až 69 $\mu\text{mol/l}$) a pásmo plné saturace (od 70 $\mu\text{mol/l}$ výše). Toto vymezení hranic bylo navrženo podle pravidel americké iniciativy zaměřené na zdravou výživu (Nutrition and Healthy Eating, Healthy People 2030). V této koncepci je výše posunuta hranice adekvátní hladiny a byla nově (na základě novějších výzkumů potřeb vitamínu C pro lidský organismus) definována hladina odpovídající plné saturaci organismu. Nedostatečná plazmatická hladina vitamínu C (deficit, hypovitaminóza, neadekvátní hladina) je podle této koncepce koncentrace do 49 $\mu\text{mol/l}$. Uvedená studie (18) ukázala, že ve zkoumané populaci se plná saturace vyskytovala pouze u necelé pětiny jedinců mužského a u přibližně třetiny ženského pohlaví. Také v dětském věku je velmi častý deficit vitamínu C, a to i ve vyspělých zemích. Jak ukázaly průzkumy hladin vitamínu C u dětí, například studie NHANES (National Health

and Nutrition Examination Survey), provedená v letech 2003–2004 ve Spojených státech, hladina pod 28 $\mu\text{mol/l}$ se vyskytuje u téměř 20 % dětí a dospívajících ve věkové skupině 6–19 let (19). Zásadní vliv na hladinu vitamínu C mají i prodávající onemocnění, především chronická, spojená s prozánětlivým stavem, například infekční choroby. Jak ukázal v roce 2021 publikovaný výzkum saturace vitamínem C u českých hospitalizovaných dětí, přibližně tři čtvrtiny vyšetřovaných dětí hospitalizovaných především pro zánětlivá onemocnění dýchacích cest, gastrointestinálního traktu a ledvin mělo deficit vitamínu C (20).

Jak orientačně zjistit deficit vitamínu C

Laboratorní měření hladiny vitamínu C v séru kapalinovou chromatografií je náročné na přístrojové vybavení a u nás se běžně neprovádí. Pro orientační stanovení saturace organismu je vhodným vodítkem orientační metoda stanovení koncentrace vitamínu C v moči, která je v České republice dostupná ve formě indikátorových proužků Uro C-Kontrol (InPharm, ČR). Tato metoda je založena na principu indikátoru, měnícího barevný odstín úměrně hladině vitamínu C; odstín se porovnává s barevnou stupnicí. Hladina vitamínu C v moči je úměrná celkové saturaci organismu vitamínem C a na základě této informace je možno přiměřeně dávkovat potřebnou suplementaci.

Suplementace vitamínu C, výhody lipozomální formy

Jak bylo uvedeno, výskyt nedostatečné saturace organismu vitamínem C je častý. Obecná pravidla doporučených denních dávek (do věku 4 měsíců 50 mg, od 4 do 12 měsíců 55 mg, od 1 do 4 let 60 mg, 4–7 let 70 mg, 7–10 let 80 mg, 10–13 let 90 mg, od 13 let 100 mg, u dospělých 100 mg, u gravidních 110 mg, u kojících žen 150 mg) neberou v úvahu značnou frekvenci deficitu vitamínu C ve všech věkových skupinách, ani další faktory, které snižují hladinu askorbátu v organismu. K těmto faktorům patří například období dospívání, zvýšená spotřeba vitamínu psychickou a fyzickou zátěží, neprospívání, nechutenství, zánětlivé a infekční choroby. Zdrojem vitamínu C by měla být primárně výživa, především syrové ovoce a zelenina (u kojených dětí je důležitý

dostatečný příjem vitamínu C matkou). Vhodným řešením je zjištění individuální potřeby vitamínu (umožňují ji zmíněné detekční proužky pro orientační stanovení koncentrace v moči) a v případě deficitu doplnění stravy suplementací ve formě vhodných doplňků stravy, dávkovaných na základě průběžné kontroly koncentrace v moči. Jak ukázaly farmakoeconomické studie, vstřebávání běžných perorálních forem vitamínu C je omezeno kapacitou střevních transportních molekul. Pro kompenzaci deficitu, v období psychické či fyzické zátěže či v rizikových obdobích, například zvýšeném ohrožení infekty, je vhodné zvolit lipozomální formu (např. přípravky řady Lipo-C-Askor, jejichž balení obsahuje také zmíněné detekční proužky Uro C-Kontrol). Vstřebávání lipozomálních forem, díky odlišnému mechanismu absorpce (přes Peyerovy plaky, enterocyty a lymfatický systém), je podstatně vyšší, což umožňuje dosažení větší biologické dostupnosti pro buňky a tím i zajištění fyziologické funkce všech systémů.

Závěr

Pro lidský organismus má vitamin C nenahraditelný význam. Nejvyšší množství potřebuje pro svou funkci nervový a imunitní systém, a proto je dostatečné zásobení tímto vitamínem pro prevenci poruch funkce těchto systémů zvláště důležité. Vitamin C ovlivňuje rozvoj mozku, zajišťuje jeho antioxidační ochranu, tvorbu myelinových pochv a mozkových cév, syntézu neuromodulátorů a přenos signálů. Dlouhodobý nedostatek vitamínu C může vést ke strukturálním změnám a funkčním poruchám mozku a rozvoji neuropsychiatrických onemocnění. Pokud jde o imunitní systém, zajišťuje vitamin C správné fungování složky vrozené i adaptivní, bakteriální a antivirové obranyschopnosti. Proto má dostatečný příjem vitamínu C i pro imunitu zásadní význam. Poměrně překvapivým zjištěním je, že deficit tohoto vitamínu se vyskytuje velmi často i v rozvinutých zemích. Suplementace by se měla řídit individuální potřebou, kterou lze zjistit orientačním vyšetřením hladiny vitamínu v moči. Pro doplňování chybějícího vitamínu je výhodná lipozomální forma, umožňující dostatečnou dostupnost pro všechny systémy, včetně nervového a imunitního, které askorbát nejvíc potřebují.

LITERATURA

- Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter (SVCT2). *Free Radic Biol Med*. 2009;46:719–730.
- Tveden-Nyborg P. Vitamin C deficiency in the young brain – findings from experimental animal models. *Nutrients*. 2021;13:1685.
- Coker SJ, Smith-Diaz CC, Dyson RM, et al. The epigenetic role of vitamin C in neurodevelopment. *Int J Mol Sci*. 2022;23:1208.
- Beglaryan N, Hakobyan G, Nazaretyan E. Vitamin C supplementation alleviates hypercortisolemia caused by chronic stress. *Stress Health*. 2024;40(3):e3347. doi: 10.1002/smi.3347.
- Plevin D. The neuropsychiatric effects of vitamin C deficiency: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020;20:315.
- Ferreira NR, Vitorino C, Fortuna A. From antioxidant to neuromodulator: The role of ascorbate in the management of major depression disorder. *Biochem Pharmacol*. 2022;206:115300.
- Amr M, El-Mogy A, Shams T, et al. Efficacy of vitamin C as an adjunct to fluoxetine therapy in pediatric major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutr J*. 2013;12:31.
- Aburawi SM, Ghambirlou FA, Attumi RA, et al. Effect of ascorbic acid on mental depression drug therapy: clinical study. *J Psychol Psychother*. 2014;4:131.
- Gautam M, Agrawal M, Gautam M, et al. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J Psychiatry*. 2012;54:244–247.
- Moritz B, Schmitz AE, Rodrigues ALS, et al. The role of vitamin C in stress-related disorders. *J Nutr Biochem*. 2020;85:108459.
- Chen M, Luo H, Han Y, et al. Higher ascorbic acid levels are associated with lower depression prevalence in US adults: a case-control study. *Front Nutr*. 2024;11:1324835.
- Moretti M, Fraga DB, Rodrigues ALS. Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23:921–929.
- Nutma E, Willison H, Martino G, et al. Neuroimmunology – the past, present and future. *Clin Exp Immunol*. 2019;197:278–293.
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9:1211.
- Bakaev VV, Duntau AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:263–266.
- Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, et al. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64:212–219.
- Cahill L, Corey PN, ElSohemy A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. *Am J Epidemiol*. 2009;170:464–471.
- Crook J, Horgas A, Yoon S-J, et al. Insufficient Vitamin C levels among adults in the United States: Results from the NHANES Surveys, 2003–2006. *Nutrients*. 2021;13:3910.
- Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, et al. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1252–1263.
- Boženský J, Kopřiva F, Kotlářová L, Kostíuk P, et al. Vitamin C, antiinfekční imunita a problematika snížených hladin u dětí. *Pediatr Praxi*. 2021;22(2):98–104.