

Review

VITAMIN C AND ITS DERIVATIVES - PROPERTIES, USES AND PERSPECTIVES

Michael Głąbicki^{1,*}, Paweł Siudem^{2,*}, Katarzyna Paradowska²

¹ Student Research Group "Free Radicals", Department of Organic and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, Banacha 1, 02-097 Warsaw, Poland.

² Department of Organic and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, Banacha 1, 02-097 Warsaw, Poland.

* Correspondence, e-mails: s086028@student.wum.edu.pl; pawel.siudem@wum.edu.pl

Received: 18.10.2024 / Revised: 13.01.2025 / Accepted: 14.01.2025 / Published online: 08.08.2025

ABSTRACT

The effects of vitamin C deficiency, known as scurvy, were known many years before the vitamin itself was discovered. Its biological role has been extensively studied over the years, but there is still a great deal of research going on to expand the state of knowledge about this compound. Nowadays, vitamin C is of interest not only to medicine or pharmacy, but also to the cosmetic and food industries. Particular emphasis is currently being placed on the preparation of new derivatives, or forms of vitamin C delivery with increased stability. A lot of research is focused on obtaining nanoforms of vitamin C, which is expected to result in increased persistence and even targeted delivery to a specific tissue. This article summarises the most important information on vitamin C - its properties, its applications, and the future prospects for research into new formulations of vitamin C in relation to medicine, cosmetology and the food industry.

KEYWORDS: Vitamin C, Ascorbic acid, Scurvy, Antioxidant

Article is published under the CC BY license.

1. Wprowadzenie

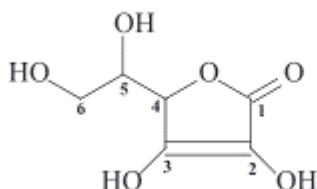
Wraz z rozwojem budownictwa okrętów, od XV w. podróżnicy oraz handlarze decydowali się na co raz dłuższe wyprawy w celu poszukiwania nowych lądów oraz surowców. Doniesienia z wielu archiwalnych pism mówią, że już podczas pierwszych, długich wypraw, których kapitanami byli m.in.: Vasco da Gama, Krzysztof Kolumb oraz Ferdynand Magellan, marynarze obserwowali u siebie niepokojące objawy. Ich skóra stawała się bardzo tkliwa i wrażliwa; na ciele zaczęły pojawiać się sino-fioletowe wypryski; ich nogi były obrzęknięte do tego stopnia, że nacisk wywoływał trwałe wklęsnięcie, które nie wracało na swoje miejsce. Jednak w każdym przypadku głównym objawem były narastające na zęby i obarczone stanem zapalnym, krwawiące dziąsła, co często skutkowało utratą zębów. Jednocześnie zauważono, że objawy te zdawały się „magicznie ustępować” po spożyciu owoców, głównie cytrusów tj.: pomarańczy, cytryn oraz opuncji. Powyższe dolegliwości obserwowano również u tych, których wyprawy sięgały Arktyki lub miejsc, gdzie dostęp do warzyw i owoców był bardzo utrudniony przez panujący tam klimat. Symptomy te nazwano „skurwie” lub „scurbutus” a w angielskim języku „scurvy”. Pod koniec XVII w. ich przyczyna nadal nie była znana. W 1840 r. George Budd stwierdził, że to niedobór niezbędny dla

życia czynnika skutkuje wystąpieniem szkorbutu [1], jednakże powszechnie za przyczynę brano m.in.: infekcje bakteryjne, niesanitarnie warunki oraz przeziębienia. Obiektem dalszych badań stały się więc owoce cytrusowe, które uznawane były za lek na tą chorobę. W 1907 r. Axel Holst z pomocą Theodora Frölicha wywołali eksperymentalnie „gnilca” (wraz z upływem czasu wymyślano co raz więcej nazw) u świnek morskich karmiąc je tylko owsem, jęczmieniem i pszenicą. Wykazali, że podawanie im świeżych jabłek, kapusty, ziemniaków i soku z cytryny zapobiega wystąpieniu tej choroby [2]. To skłoniło naukowców do poszerzenia wiedzy z zakresu bromatologii i skupieniu się na analizie wpływu żywności na prawidłowe funkcjonowanie organizmu oraz dolegliwości z powodu różnych niedoborów pokarmowych. Tym samym w 1912 r. Casimir Funk zaproponował tezę, że choroby tj.: beri-beri, szkorbut, pellagra i inne, wywoływane są przez deficyty cząsteczek organicznych, które nazwali „witaminami” czyli „aminami życia” [3]. Dalsze badania nad substancją leczącą gnilec doprowadziły do momentu, gdzie w 1919 r. E. McCollum zaproponował dwa związki niezbędne do przeżycia szczurów i nazwał je czynnikami „A” i „B” a ten zapobiegający szkorbutowi- czynnikiem „C”, który szybko zmienił swoją nazwę na „witaminę C” [4]. W późniejszych latach węgierski naukowiec A. Szent-Györgyi wyizolował

z krowich nadnerczy substancję o właściwościach redukujących; początkowo nazwano ją „kwasem heksuronowym”, który okazał się być tym samym związkiem co witamina C [5]. Następnie udało się potwierdzić jej duże ilości w papryce, a dzięki swoim właściwościom leczniczym wobec skorbutu nadano kolejną nazwę - kwas askorbowy [6].

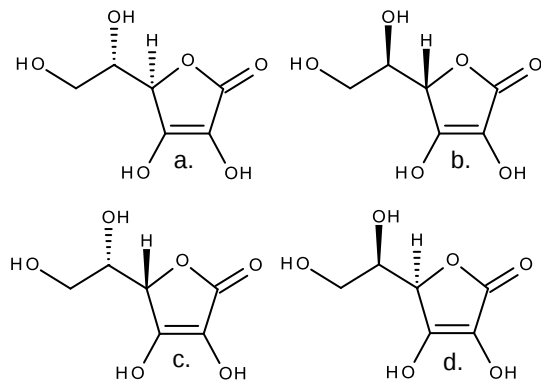
2. Kwas askorbinowy

Kwas askorbinowy należy do nienasyconych alkoholi polihydroksylowych (Rys. 1).



Rys. 1. Wzór strukturalny kwasu askorbinowego.

Jest ketolaktonem z dwoma jonizowalnymi grupami hydroksylowymi przy atomach węgla C2 i C3. pKa reakcji dehydrogenacji grupy hydroksylowej w pozycji 3. wynosi 4,2, a powstały monoanion jest stabilizowany przez rezonans i to on jest częściej spotykany w naturze jak i przy fizjologicznym pH organizmu. Natomiast pKa reakcji dysocjacji wodoru przy grupie hydroksylowej w pozycji 2. jest znacznie wyższe, bo wynosi 11,8 - tej formy w warunkach fizjologicznych raczej nie spotkamy [7]. Kwas askorbinowy ma kilka izomerów (Rys. 2).



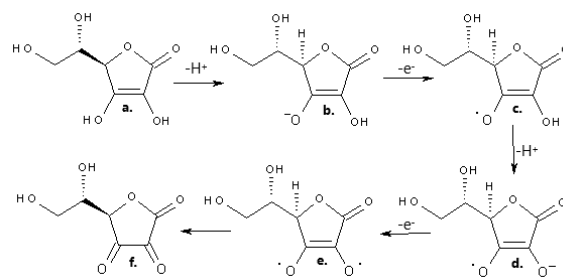
Rys. 2. Izomery kwasu askorbinowego: a. kwas L-askorbinowy (R,S), b. kwas D-askorbinowy (S, R), c. kwas L-izoaskorbinowy (S,S), d. kwas L-askorbinowy (R,R).

Z trzech istniejących to kwas L-askorbinowy ma aktywność witaminy, pozostałe są słabo wykorzystywane przez tkanki i szybciej wydalone z organizmu [8]. Czysta witamina C występuje w postaci drobnokrystalicznego ciała stałego o białej barwie, a askorbinian sodu, przez domieszki produktów reakcji utleniania, może mieć żółtawy kolor. Oba związki są bardzo dobrze rozpuszczalne w wodzie [9]. Podstawowym substratem do biosyntezy witaminy C jest glukoza. Ludzie i inne naczelne, jak i świnki morskie oraz niektóre gatunki owocożernych nietoperzy, nie są zdolne do wytworzenia kwasu L-askorbowego. Wskutek nieprawidłowo funkcjonującego genu, który koduje oksydazę L-gulonolaktonową (GLO) niemożliwe jest zajście ostatniego etapu przemiany L-

gulonolaktonu do L-askorbinianu, dlatego dostarczanie witaminy C z pożywieniem stało się dla tych organizmów niezbędne [10]. Dostarczony z dietą L-askorbinian oraz kwas dehydroaskorbinowy (DHA) wchłaniają się z przewodu pokarmowego do enterocytów. Odbywa się to za pomocą dwóch różnych białek błonowych: L-askorbinian przechodzi do komórek za pomocą zależnych od sodu transporterów witaminy C (SVCT1, SVCT2), natomiast DHA korzysta z niezależnych od sodu transporterów glukozy (GLUT), po czym ulega reakcjom redukcji [7,8,11,12]. Intensywne badania nad kwasem L-askorbinowym dostarczyły wielu informacji na temat jego aktywności oraz działania na organizm ludzki. Dzięki swojej zdolności do oddawania elektronów jest znakomitym reduktorem i zmiataczem wolnych rodników, ale także kofaktorem enzymów, które odpowiadają za ochronę tkanek przed stresem oksydacyjnym. Bierze on udział w biosyntezie kolagenu, norepinefryny, dopaminy, karnityny oraz ma działanie przeciwnowotworowe i immunomodulujące [12].

3. Antyoksydacyjny i prooksydacyjny mechanizm działania witaminy C

Analizując strukturę kwasu L-askorbowego można wyróżnić część alifatyczną oraz pięcioczłonowy pierścień γ -laktonowy. Do węgli C2 i C3 przyłączone są dwie grupy hydroksylowe a same atomy węgla połączone są wiązaniem podwójnym. Taki układ wiązań nazywamy enediolowym i to on ma wpływ na elektronodonorowy charakter związku. Wytworzone w wyniku stresu oksydacyjnego lub innych, indukujących warunków rodniki tj. hydroksylowy, alkoksylowy, peroksyłowy oraz anionorodnik ponadtlenkowy, zostają unieszkodliwione w wyniku redukcji. Grupą, która pierwsza ulega utlenieniu jest ta przy atomie węgla C3. Produktem tej reakcji jest trwały, stabilizowany rezonansem rodnik askorbyłowy [7] (Rys. 3).

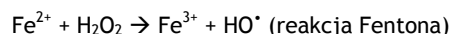
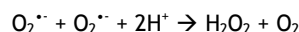
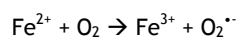
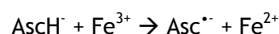


Rys. 3. Schemat mechanizmu jonizacji i utleniania kwasu L-askorbinowego (ASA) prowadzący do nieaktywnego kwasu dehydroaskorbinowego (DHA); a. kwas L-askorbinowy, b. anion askorbinowy, c. rodnik askorbyłowy, d. anionorodnik askorbyłowy, e. dirodnik askorbyłowy, f. kwas dehydroaskorbinowy (DHA).

Może on dalej ulec utlenieniu oraz przekształceniu do DHA, który może stać się substratem enzymatycznych reakcji, prowadzących do odtworzenia L-askorbinianu [7,8,11]. Badania na komórkach wątroby szczurów wykazały, że w mechanizmie odtworzenia, polegającym na redukcji rodnika askorbyłowego, zaangażowana jest reduktaza NADH-cytochrom b5, która jest białkiem błonowym komórek. Podobnie działającym enzymem jest również transbłonowa reduktaza NADH-L-askorbinian, zlokalizowana głównie w błonie komórkowej erytrocytów. Umożliwia ona odtworzenie monoanionu kwasu

askorbinowego z rodnika askorbylowego, powstałego w wyniku stresu oksydacyjnego w obrębie krwi naczyńowej, jak i w wyniku redukcji rodnika alfa-tokoferylowego powstałego podczas utleniania lipidów. Badania na szczurach sugerują również, że do enzymów o wspomnianej funkcji odtwarzania należeć może reduktaza tioredoksyny [8]. W fizjologicznym pH okres półtrwania DHA wynosi ok. 5-6 minut [8,11]. Po tym czasie kwas dehydroaskorbowy jest rozkładany do kwasu 2,3-diketo-1-gulonowego; traci on aktywność witaminy, a następnie ulega szeregowi innych reakcji biochemicznych [11]. Aby zapobiec utracie tak istotnego dla organizmu składnika, DHA również ulega odtworzeniu pod wpływem działania enzymów. Może on ulec powolnej, nieenzymatycznej redukcji bezpośrednio przez glutation lub szybciej i skuteczniej, przez glutaredoksynę w cytoplazmie komórki. Tak jak w przypadku rodnika askorbylowego, za redukcję DHA może odpowiadać NADPH-zależna reduktaza tioredoksyny [8,11].

Witamina C potencjalnie może wykazywać również działanie prooksydacyjne [8,11-14]. Badania wykazały, że mechanizm jest ściśle powiązany z obecnością jonów metali tj.: żelaza i miedzi. Zredukowana postać jonów żelaza Fe^{2+} może gwałtownie reagować z tlenem tworząc anionorodnik nadadtlenkowy, który jest substratem do wytworzenia nadtlenku wodoru. Zwiększone stężenie Fe^{2+} w obecności H_2O_2 może indukować zajście reakcji Fentona, której produktem jest rodnik hydroksylowy - bardzo reaktywna cząsteczka, odpowiadająca za uszkodzenie komórek oraz białek (Rys. 4) [8,12].



Rys. 4. Reakcja tworzenia rodnika askorbylowego (reakcja Fentona).

O ile przekonująca ilość wyników badań *in vitro* dowodzi prooksydacyjnymi właściwościami kwasu L-askorbinowego, nie ma zadowalających danych uzyskanych w badaniach *in vivo*. W przypadku badań *in vitro* czynnikami różnicującymi było stężenie badanego związku oraz obecność jonów metali w otoczeniu [12]. W organizmie ludzkim stężenie wolnego żelaza oraz wartościowość form zjonizowanych są ściśle kontrolowane już na etapie wchłaniania. Kolejny etap kontroli polega na związaniu żelaza z białkami np.: transferyną i ferrytyną, z których jego uwolnienie wymaga odpowiednich warunków oraz obecności konkretnych związków chemicznych [8]. Antyoksydacyjne działanie witaminy C jest niepodważalne, natomiast właściwości prooksydacyjne mogą być efektywnie hamowane przez inne mechanizmy zachodzące w ludzkim organizmie.

4. Potencjalne zastosowanie w terapii nowotworów

Kwas askorbinowy dzięki wysokiej bioaktywności i właściwościom niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmów, stał się obiektem badań, które skierowane były w stronę jego potencjalnego zastosowania w terapii różnych chorób. Zmiananie wolnych rodników przez witaminę C zmniejsza szansę na uszkodzenie DNA i komórek wywołanego stresem oksydacyjnym a co za tym idzie, spadek ryzyka rozwoju

nowotworów.

Pierwszą charakterystyczną cechą L-askorbinianu, a właściwie rodnika askorbylowego, jest jego udział w tworzeniu H_2O_2 . Wzrost stężenia H_2O_2 nasila prooksydacyjne efekty witaminy C w komórkach nowotworowych. Badania na szczurach potwierdziły, że farmakologiczne stężenia kwasu askorbinowego, osiągnięte przez podanie witaminy C dożylnie lub pozajelitowo, zwiększały syntezę H_2O_2 w przestrzeni pozakomórkowej. Wykazano również zahamowanie rozrostu guza jajnika u kobiet, guza trzustki u myszy i glejaka u szczurów dzięki działaniu prooksydacyjnemu witaminy C [15]. Istnieją doniesienia o śmierci komórek raka piersi oraz komórek międzybłoniaka ludzkiego na skutek działania wolnych rodników indukowanych farmakologicznymi stężeniami L-askorbinianu [16].

Czynnik transkrypcyjny indukowany hipoksją (HIF) (a dokładniej jego izoformy HIF-1 i HIF-2), odpowiada za ekspresję genów regulujących progresję nowotworu [17]. Jego działanie wobec komórek jest ściśle determinowane przez poziom tlenu. W warunkach normoksji czynnik ulega hydroksylacji przy udziale hydroksylaz prolinowych i hydroksylazy asparaginowej, następnie po połączeniu z białkiem von Hippel-Lindau (VHLp) kierowany jest na drogę degradacji za pośrednictwem ubiquityny. W warunkach hipoksji hydroksylazy ulegają dezaktywacji, przez co zwiększa się ekspresja HIF i innych związanych z nim genów [16,18,19]. Te enzymy zawierają w swojej strukturze kationy żelaza (II), do których obrotu w organizmie potrzebny jest askorbinian. Wykazano, że witamina C w wysokim stężeniu hamuje zależny od HIF-1 wzrost guza. W badaniach na komórkach nowotworu tarczycy, witamina C obniżała produkcję izoformy HIF-1. Tkanki zmienione, wyizolowane z organizmów z rakiem nerki i rakiem jelita grubego wykazywały największą produkcję HIF-1 tam, gdzie występował deficyt witaminy C. Wyniki badań wskazują na zależność pomiędzy stężeniem kwasu L-askorbinowego w mikrośrodkowisku guza a ilością czynnika HIF-1, natomiast powodem tej korelacji jest udział tego kwasu w jego mechanizmie działania [8,12,20,21].

W komórkach nowotworowych następuje tzw. przeprogramowanie metaboliczne. Wraz ze zwiększonym zużyciem glukozy, następuje wzrost fermentacji mlekowej, niezależnie od dostępu tlenu. Ponieważ glukoza jest niezbędna dla przeżycia i proliferacji komórek nowotworowych, za cel badań obrano modyfikacje ekspresji transporterów GLUT-1 i regulowanie poziomów glukozy w komórkach nowotworowych. Wykazano, że wysokie dawki witaminy C powodują wzrost DHA, który jest następnie transportowany przez GLUT-1 zmniejszając tym samym stężenie konkurującej o ten przenośnik glukozy. DHA jest następnie przekształcone do L-askorbinianu, zmniejszając stężenie antyoksydantów w komórce a zwiększając ilość wolnych rodników [22]. Badania dowodzą, że terapia wysokimi dawkami witaminy C wywołała duży stres oksydacyjny w komórkach raka piersi i spadek ilości kofaktorów istotnych enzymów, w wyniku działania reaktywnych form tlenu. Do tego spowodowało to wzrost aktywności szlaku pentozofosforanowego oraz zablokowało cykl kwasu cytrynowego, co skutkowało śmiercią komórki w wyniku deficytu ATP. Wyniki tych badań mogą sugerować potencjalne działanie

terapeutyczne witaminy C w hamowaniu glikolizy komórek nowotworowych [20].

Już od 1970 r. przeprowadzane były badania kliniczne nad terapeutycznym efektem witaminy C w walce z nowotworami. Najpierw wyniki wskazywały na dłuższą przeżywalność pacjentów, u których włączono doustną suplementację witaminy C. Oprócz tego poprawiała się jakość ich życia i zmniejszenie występowania symptomów związanych z nowotworem. Następnie odkryto, że dożylnie podawanie witaminy C pozwala osiągnąć wyższe stężenia tego składnika w osoczu, dlatego dalsze badania skupiały się na tej drodze podania. Zaczęto również łączyć witaminę C z chemioterapeutykami tj.: gemcytabiną, karboplatiną i paklitaksellem a wyniki badań pokazały zmniejszoną toksyczność tych leków w połączeniu z kwasem L-askorbinowym [23]. Połączenie terapii wysokimi stężeniami witaminy C podawanymi dożylnie (HDIVC) z różnymi chemioterapeutykami nadal jest obiektem badań, ale wyniki, które uzyskano dotychczas są obiecujące [24].

5. Witamina C w sepsie

Sepsa to bardzo niebezpieczny, niekontrolowany stan zapalny organizmu, w wyniku którego dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia układów i narządów. Wywodzi się ona najczęściej z nieleczonych, ostrych infekcji tj.: zapalenie płuc. Jednym z najpoważniejszych skutków posocznicy jest ostra niewydolność oddechowa (ARDS) spowodowana uszkodzeniem ścian naczyń włosowatych i bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, a co za tym idzie przenikania bogatobiałkowego płynu do pęcherzyków płucnych i niedotlenienia organizmu z wystąpieniem mocnej duszności. Sepsa jest stanem, który bardzo ciężko wyleczyć. Reaktywne formy tlenu i azotu generowane podczas posocznicy powodują aktywację czynników transkrypcyjnych białek i mediatorów stanu zapalnego tj.: cytokin i chemokin prozapalnych. Prowadzi to do uszkodzeń śródbłonna i błon komórkowych oraz nasilenia syntezy białek adhezyjnych, co skutkuje aktywacją neutrofili i płytek krwi a następnie ich przyleganiem do ścian naczyń. Zapalenie, które ma tak wiele źródeł powoduje, że lek na sepsę nadal nie został odkryty. Wiele badań wykazało, że terapia celowana wobec cytokin prozapalnych nie daje zadowalających rezultatów. Dlatego pojawiła się hipoteza, że do leczenia posocznicy potrzeba terapii, która będzie miała szersze spektrum działania i pozwoli na kontrolę wszystkich mechanizmów tej choroby [25]. Pacjenci, u których rozwinęła się posocznica wykazują zmniejszone wchłanianie witaminy C przez przenośniki SVCT2 [26]. Obniżenie poziomu kwasu L-askorbinowego w osoczu ma być spowodowane także zużywaniem tego składnika przez leukocyty, których synteza w sepsie jest znacznie zwiększona. Mechanizm działania witaminy C w posocznicy jest wielokierunkowy, organizm do obrony wykorzystuje: właściwości antyoksydacyjne i zmiatające wolne rodniki, właściwości odnawiające dla tokoferolu i glutationu oraz wspierające dla układu sercowo-naczyniowego przez syntezę dopaminy, norepinefryny i wazopresyny [25]. Witamina C wpływa również na „wyciszenie” aktywności limfocytów i neutrofili hamując neutrofilową nekrozę i NETozę (pozakomórkową toksyczność neutrofilową), które są przyczyną uszkodzenia organów. Ponieważ witamina C poprawia szczelność naczyń włosowatych, ale także

zwiększa ekspresję genów kodujących kanały białkowe odpowiedzialne za rozprzeczanie wydzieliny płucnej i śluzu, to zwiększenie jej stężenia w osoczu może być kluczowe w poprawie zdrowia u pacjentów z ARDS [25,27,28]. Prawdopodobną drogą łagodzenia stanu zapalnego przez kwas L-askorbinowy jest także hamowanie aktywacji czynnika NF- κ B a co za tym idzie hamowanie aktywacji innych czynników prozapalnych, oraz spadek wytwarzania reaktywnych form tlenu [28]. Coraz częściej pojawiają się dowody na skuteczność terapii HDIVC. Badania kliniczne z 2014 r. na pacjentach z sepsą, wykazały wysoką skuteczność HDIVC, w której dołożono inne antyoksydanty tj.: tokoferol, N-acetylocysteina, selen. U pacjentów rzadziej występowała niewydolność wielonarządowa. W 2016 r. przeprowadzono badanie kliniczne terapii skojarzonej HDIVC, hydrokortyzonem i tiaminą. Wyniki pokazały spadek śmiertelności w próbie badanej w porównaniu do kontrolnej. W 2019 roku odbyło się największe badanie nazwane CITRIS-ALI, w którym brało udział więcej pacjentów z ARDS. Wyniki tego badania również pokazały duży spadek śmiertelności grupy badanej w porównaniu do próby kontrolnej. Do tego jak się okazało, żadne badania nie wykazały niepożądanych skutków ubocznych stosowania terapii HDIVC [24,25,27].

6. Przeciwwirusowe działanie witaminy C

Pierwsze hipotezy na temat przeciwwirusowego działania witaminy C pojawiły się już za czasów Linusa Paulinga. Wiele badaczy stwierdziło wtedy, że jej wysokie dawki wykazują bezpośrednie działanie wirusobójcze. Podstawą do tej hipotezy były badania *in vitro*, które prezentowały zabicie wirusa w obecności jonów miedzi i/lub żelaza. Wiemy już, że ten synergizm polega na zachodzeniu reakcji Fentona, w której tworzy się toksyczny dla komórek nadtlenek wodoru oraz reaktywne formy tlenu. Natomiast w warunkach *in vivo* witamina C może podlegać wielu reakcjom enzymatycznym, które doprowadzą do jej dezaktywacji. Pamięamy również, że kwas L-askorbinowy w zbyt wysokich stężeniach ma potencjał do zyskania właściwości prooksydacyjnych co może spowodować uszkodzenie komórek. W zakresie badań *in vitro* wykazano, że wysokie dawki L-askorbinianu zabijają komórki *Candida albicans* właśnie na drodze reakcji Fentona [21], inny eksperyment wykazał zmniejszoną liczebność wirusa Ebsteina-Barra w zakażonych komórkach, które poddane były działaniu witaminy C [21,29], a jeszcze inny wykazał zmniejszoną liczebność cytomegalowirusa w zakażonych komórkach pod wpływem jej działania, jednakże komórki śródbłonna poddane były ekspozycji na kwas L-askorbinowy przed zakażeniem wirusem, a ekspozycja po infekcji nie dała takich samych wyników [21].

W badaniach *in vivo*, przeprowadzonych na modelach myszy wykorzystuje się zwierzęta pozbawionych oksydazy L-gulonogama-laktonowej (enzymu katalizującego ostatni etap endogennej syntezy witaminy C) Pozbawienie myszy tego białka upodabnia ją do człowieka, ponieważ ludzie utracili zdolność biosyntezy kwasu L-askorbinowego wskutek mutacji genu kodującego tą oksydazę. Takie „humanizowanie” myszy modelowych miało na celu wykazanie wpływu niedoboru witaminy C na przebieg infekcji bakteryjnej. U myszy bez enzymu zakażenie

wirusem grypy H3N2 było wysoce śmiertelne. Komórki wirusa liczniej występowały w płucach, a produkcja cytokin przeciwwirusowych- IFN α i IFN β była zmniejszona. W płucach zaobserwowano także zwiększoną produkcję cytokin prozapalnych: TNF α oraz IL-1 [30]. Inne badanie na takich samych myszach wykazało znacznie większe uszkodzenie mięszu płuc po kontakcie z wirusem grypy H1N1 u myszy bez oksydazy niż dla próby kontrolnej, czyli dzikich, niehumanizowanych myszy. W tym badaniu zaobserwowano korelację między dawką podawanej witaminy C, a redukcją śmiertelności i stopnia uszkodzenia płuc wywołanego wirusem [21].

Większość badań klinicznych skupiło się na sprawdzeniu prewencyjnego i terapeutycznego działania kwasu L-askorbinowego w przeziębieniach, natomiast dużo z nich wykazało błędy metodologiczne oraz błędy w grupach kontrolnych [31]. Natomiast zadowalający wynik zaobserwowano przy badaniu, które sprawdzało wpływ witaminy C na ból w neuralgii wywołanej infekcją wirusem Varicella-Zoster. U pacjentów chorych poziom kwasu L-askorbinowego w osoczu był zmniejszony w porównaniu do zdrowych uczestników. Przeprowadzono podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, w którym wyróżniono grupę pacjentów z dożylnym podawaniem dość sporych dawek witaminy C, oraz grupę „placebo”. U pacjentów z faktycznym podaniem substancji wykazano znaczący spadek bólu [21]. W innym, niezaślepienym badaniu wykazano mniejsze występowanie neuralgii poekspozycyjnej oraz mniejsze nasilenie bólu u pacjentów przyjmujących kwas L-askorbinowy [21].

7. Witamina C w dermatologii i kosmetologii

Tak jak w innych tkankach, w skórze bardzo potrzebna jest odpowiednia ilość witaminy C. Jako największy organ, skóra korzysta ze wszystkich właściwości jakie ten cenny składnik ma do zaoferowania. Trzy warstwy skórne: naskórek, skóra właściwa i tkanka podskórna, charakteryzują się różnymi stężeniami kwasu L-askorbinowego. Transport witaminy C w warstwie naskórka odbywa się przez wspomniane już kotransportery SVCT1, natomiast w wewnętrznych warstwach odpowiedzialne są za to kotransportery SVCT2 [32]. Kwas L-askorbinowy odgrywa kluczową rolę w tworzeniu kolagenu, który jest składnikiem skóry właściwej i zapewnia elastyczność i rusztowanie dla warstw zewnętrznych. Jako kofaktor hydroksylaz umożliwia hydroksylację reszt prolinowych, co jest niezbędne do utworzenia stabilnej, potrójnej helisy łańcucha prokolagenu - prekursora kolagenu właściwego [11,33]. Po tym jak wykazano korelację pomiędzy fotostarzeniem a spadkiem stężenia kwasu L-askorbinowego w skórze, badano poziom prokolagenu w tkankach skóry po zaaplikowaniu tej substancji w postaci kremu. Mimo, że u osób z prawidłową ilością prokolagenu biopsjaty nie wykazały dużego wzrostu ilości tego białka, to u osób starszych, u których doszło do jego naturalnego obniżenia, wykazano zadowalające zwiększenie jego poziomu, co może sugerować, że witamina C podawana zewnętrznie na skórę, może spowalniać procesy utraty kolagenu wskutek fotostarzenia [33]. Może również przyspieszać gojenie się ran, natomiast w badaniach wykazano jedynie ogólną poprawę u pacjentów starszych, u których stężenia witaminy C są naturalnie zmniejszone [32]. Kwas L-askorbinowy jest też inhibitorem metaloproteiny I,

która przyczynia się do rozkładu kolagenu na skutek promieniowania ultrafioletowego. Wymienione właściwości służą za punkty uchwytu w „terapii” przeciwstarzeniowej, ponieważ odpowiednia ilość kolagenu zapewnia elastyczność skóry oraz spłylenie zmarszczek, a za tym pojawia się pożądaný efekt. Witamina C pomaga w ochronie naszej skóry przed szkodliwym promieniowaniem słonecznym. Promieniowanie UVA napędza produkcję dimerów pirymidynowych i tlenu singletowego w skórze [34]. Te czynniki prowadzą do uszkodzenia DNA oraz do indukcji kaskady reakcji wolnych rodników co może skutkować pojawieniem się nowotworów skóry. Ochronę przed tymi negatywnymi skutkami promieniowania stanowią dwa szlaki: enzymatyczny szlak antyoksydacyjny (dysmutaza ponadtlenkowa i katalaza) oraz nieenzymatyczny szlak antyoksydacyjny (witamina C, witamina E, glutation). Przewaga wolnych rodników nad systemem przeciwutleniającym prowadzi do rozwoju chorób skóry [27,28,32]. W badaniach wykazano, że aplikacja 10% roztworu kwasu L-askorbinowego na skórę znacznie zmniejszyła ilość uszkodzonych przez promieniowanie UVB komórek, ale także zmniejszyło cytotoksyczną odpowiedź na promieniowanie UVA [28].

Indukcja wolnych rodników może zachodzić także pod wpływem zanieczyszczeń tj.: policyklicznych węglowodorów aromatycznych, tlenków azotu i dwutlenku azotu, które aktywowane są przez promieniowanie UV i powodują powstawanie reaktywnych form tlenu [32]. W przypadku wpływu kwasu L-askorbinowego na inhibicję melanogenezy doniesienia są sprzeczne. Z większości badań wynika, że nie zabija on melanocytów, lecz słabo hamuje syntezę melaniny. W połączeniu z witaminą E działanie hamujące jest wzmocnione [28,32].

Badania podają również, że witamina C nie jest bezpośrednim inhibitorem tyrozynazy, enzymu katalizującego reakcję utlenienia tyrozyny i 2-hydroksyfenyloalaniny do eumelaniny (odpowiadającej za czarno-brązowe zabarwienie znamion) i feomelaniny (odpowiadającego za czerwono-żółte zabarwienie znamion), co jest częstym mechanizmem popularnych na rynku preparatów na zapobieganie powstawaniu przebarwień skóry [27,32], natomiast może ona reagować z kationem miedzi w centrum aktywnym enzymu i osłabiać jej działanie [28,32]. W badaniach wykazano także znaczne rozjaśnienie skóry w melasmie, oraz zwykłych przebarwień, podczas powierzchniowego używania 25% serum z kwasem L-askorbinowym oraz kremu zawierającego tą substancję [32]. W innych badaniach randomizowanych (grupa 16 osób z melazmą) zestawiono skuteczność dwóch kremów (z 5% kwasem L-askorbinowym oraz 4% hydrochinonem) na dwóch połowach twarzy. Na podstawie subiektywnej opinii uczestników badania, określono, że na połowie twarzy z zastosowaniem hydrochinonu, 93% odnotowało wysoce satysfakcjonującą poprawę. Natomiast po zastosowaniu kwasu

L-askorbinowego, dobrą lub bardzo dobrą poprawę zgłosiło 62,5% badanych. Należy jednak dodać, że wyniki analizy kolorymetrii skóry nie wykazały statystycznych różnic pomiędzy użyciem tych dwóch kremów. Jednakże, w przypadku zastosowania kremu z witaminą C odnotowano znacznie mniej niepożądanych działań (6,2%) w stosunku do kremu z hydrochinonem

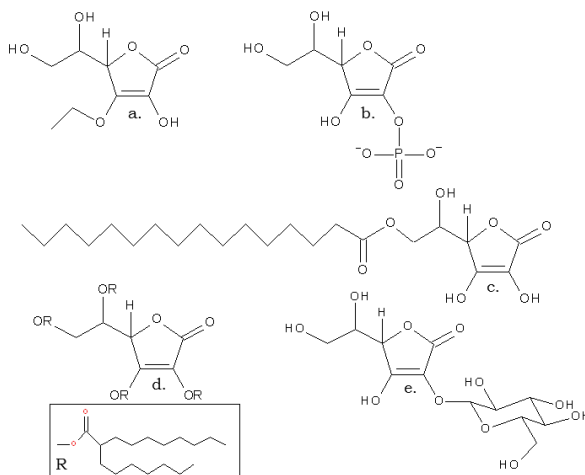
(68%) [35].

Witamina C ma także pozytywny wpływ na różnicowanie keratynocytów i ich szczelność [27]. Kwas askorbowy wzbudził zainteresowanie naukowców, w kontekście leczenia chorób z dziedziny dermatologii. Porfiringa skórna późna jest odmianą porfiringi wątrobowej, która charakteryzuje się bardzo inwazyjnym łuszczeniem naskórka po ekspozycji na słońce. Może być wywołana gromadzeniem się uroporfiryny wskutek defektu enzymu biorącego udział w jej metabolizmie. Wykazano związek pomiędzy deficytem witaminy C a nasileniem objawów porfiringi późnej skórnej u pacjentów. Bezpośrednio może on wpływać na cytochrom CYP1A2, który wpływa na przemianę uroporfiryny [36]. Niestety w tej chorobie wysokie stężenie żelaza we krwi powoduje nasilenie objawów choroby, dlatego istnieje ryzyko, że kwas L-askorbinowy jako promotor wchłaniania żelaza w jelicie pogorszy stan pacjenta [27]. Rozpowszechnioną chorobą jest także atopowe zapalenie skóry (AZS), które ma związek z przewlekłym, nawracającym stanem zapalnym skóry powiązany z alergią. Ponieważ witamina C ma wpływ na różnicowanie keratynocytów, odgrywa ona ważną rolę w występowaniu AZS. Ceramidy wytwarzane w końcowej fazie rozwoju tych komórek uznawane są za „spoiwo” naskórka. Lipidy te zapewniają prawidłowe funkcjonowanie bariery hydrolipidowej skóry, która ulega znacznemu uszkodzeniu podczas stanów zapalnych występujących w AZS. Wykazano, że kwas L-askorbinowy może poprawić stan pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, a jako że wyniki badań pokazują spadek poziomów witaminy C i ceramidów w momentach zaostrzenia AZS, nasuwa się wniosek, że te substancje są ze sobą pozytywnie powiązane [27]. Kwas L-askorbinowy dzięki wpływowi na funkcję i liczebność melanocytów może także potencjalnie poprawiać stan pacjentów z czerniakiem. Wykazano, że w warunkach *in vitro*, w komórkach czerniaka, witamina C spowalnia melanogenezę zależną od melanotropiny [27]. Jej niski poziom, może spowodować osłabienie szczelności błony co ułatwia metastazę nowotworu. W wynikach badań, jako odpowiedź na wprowadzenie suplementacji witaminy C, możemy dostrzec zmniejszenie metastazy u myszy bez oksydazy L-gulonolaktonowej oraz zahamowanie wzrostu nowotworu piersi u myszy szkorbutowych [27]. Może ona również spowalniać rozwój guza na drodze inhibicji wspomnianego wcześniej czynnika HIF-1 [27]. Dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym, kwas L-askorbinowy może doprowadzić do zniszczenia komórek czerniaka przez ich nieprawidłowo funkcjonujący układ oksydo-redukcyjny [27]. Trzeba jednak uważać, bo tylko wysokie stężenia witaminy C wpływają hamująco na ten nowotwór, a jej niskie stężenia mogą przyspieszać jego rozwój [27]. Ponadto nadal trwają badania nad najbardziej efektywną drogą podania substancji - do tej pory jest nią tylko podanie dożylnie, droga doustna nie powodowała osiągnięcia skutecznego stężenia L-askorbinianu we krwi [27].

8. Nowoczesne rozwiązania w formulacji

Właściwości fizykochemiczne cząsteczki kwasu L-askorbinowego powodują, że jest on nietrwały. Bardzo szybko ulega utlenieniu do DHA, co skutkuje pojawieniem się żółtego zabarwienia w preparatach zawierających witaminę C. Związek ten jest hydrofilowy a sama cząsteczka jest zjonizowana w fizjologicznym pH

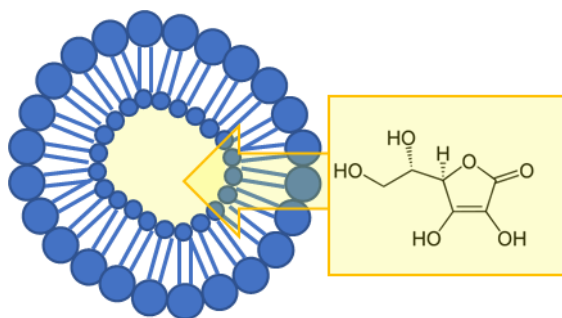
powierzchni skóry, dlatego penetracja w głąb warstwy rogowej naskórka jest dość słaba. Aby zachować niejonizowaną postać cząsteczki, pH użytego preparatu musi być niższe niż pKa kwasu L-askorbinowego, czyli wynosić poniżej 4,2. Ponadto połączenie tak niskiego pH i wysokiego stężenia witaminy C (za efektywne stężenie witaminy C w preparacie uznaje się stężenie powyżej 8%) może wywołać podrażnienia na skórze, zwłaszcza u osób ze skórą wrażliwą. Wyższe pH, zwiększenie temperatury i zanieczyszczenia jonami metali przejściowych również mogą wywołać destabilizację cząsteczki i utratę oczekiwanych właściwości [28,33]. Problemy ze stabilnością cząsteczki kwasu L-askorbinowego były motywacją do poszukiwania nowych rozwiązań w formulacji preparatów a także strukturze tego związku, aby utrzymać korzyści płynące z jego stosowania z jednoczesnym ułatwieniem przechowywania i produkcji. Powstały pochodne witaminy C, które przejęły rynek kosmetyczny. Mogą one występować w postaci soli, ale również w postaci wolnej, a najpopularniejszymi z nich, które możemy spotkać w składach produktów są: tetraizopalmitynian askorbylu (INCI: ascorbyl tetraisopalmitate), palmitynian askorbylu (INCI: ascorbyl 6-palmitate), fosforan sodu askorbylu (INCI: Sodium Ascorbyl Phosphate SAP), fosforan magnezu askorbylu (INCI: Magnesium Ascorbyl Phosphate MAP), glukozyd askorbylu (INCI: ascorbyl 2-glucoside), etylowany L-askorbinian (INCI: 3-O-ethyl ascorbate) (Rys. 5).



Rys. 5. Wzory pochodnych kwasu L-askorbinowego: (a) kwas 3-etoksy askorbinowy, (b) fosforan askorbylu, (c) 6-palmitynian askorbylu, (d) 2,3,5,6-tetraizopalmitynian askorbylu, (e) 2-O-glukozyd askorbylu [33].

Palmitynian askorbylu jest syntetycznym estrem witaminy C, który ulega hydrolizie do kwasu palmitynowego i witaminy C. Jest on odporny na działanie wyższego pH, więc problem z jonizacją cząsteczki i jej wchłanianiem ze skóry znika. Wykazano również ok. 50% redukcję oparzeń słonecznych u pacjentów, którzy stosowali na skórę preparat zawierający palmitynian askorbylu [28]. Glukozyd askorbylu jest najbardziej odporny na samoistne utlenianie i redukcję, a po wchłonięciu do skóry ulega działaniu glukozydazy uwalniając kwas L-askorbinowy i glukozę. Natomiast ma zbyt dużą hydrofilowość, aby mógł być łatwo wchłonięty przez warstwę rogową naskórka [33]. Sole: sodowa i magnezowa fosforanu askorbylu są stabilne w neutralnym

pH, z czego najlepiej wypada sól magnezowa. U tyskich myszy stanowiła ona ochronę przed szkodliwymi skutkami promieniowania UVB [28]. W tych organizmach przekształcenie do aktywnej formy witaminy C nastąpiło w wyniku defosforylacji. Dowiedzono również, że fosforan askorbylu w obecności magnezu poprawia wygląd przebarwień u pacjentów z melasmą i rozjaśnia piegi [28]. Potwierdzone zostały także: stymulacja syntezy kolagenu w warunkach laboratoryjnych, zmiatanie wolnych rodników i fotoprotekcja [28]. Bardziej lipofilowym związkiem jest etylowana pochodna kwasu L-askorbinowego. Rozpuszczona w pojedynczym rozpuszczalniku tj. glicerolu, glikolu propylenowym, jest łatwiej absorbowana przez skórę niż glukozyd askorbylu oraz wspomniane sole. Jest używana jako składnik preparatów rozjaśniających i preparatów przeciwstarzeniowych [28,33]. Dla tetraizopalmitynianu askorbylu wykazano ochronę przed cytotoksycznością zależną od UVA, stymulację syntezy kolagenu oraz właściwości przeciwzmarszczkowe [33]. Oprócz ingerencji w strukturę cząsteczki zaczęto tworzyć systemy dostarczania witaminy C w postaci nanostruktur. Zamykanie kwasu L-askorbinowego w liposomach pokrytych surfaktantem zdecydowanie poprawiło jego stabilność [37] (Rys. 6).



Rys. 6. Schemat formy liposomalnej z zamkniętą w środku witaminą C. Strukturę nanoformy utworzona jest przez dwuwarstwę surfaktantu (oznaczona kolorem niebieskim na schemacie).

Innym sposobem dostarczania były bezwodne nośniki olejowo-woskowe, które wysycone witaminą C i zaaplikowane powierzchniowo zwiększały produkcję kolagenu w skórze [37]. Innymi sposobami poprawienia stabilności były aptamery, poliole oraz nanocząsteczki kopolimerowe [37]. Przez ich lepszą dyfuzję błonową, nanocząsteczki z witaminą C mogą być też dobrym rozwiązaniem w terapii nowotworów, ponieważ lepiej wnikają one do komórki nowotworowej, ale oprócz tego wykazano również synergizm pomiędzy tymi nanocząsteczkami a cisplatyną i paklitaksem [20]. Na wchłanianie soli sodowych fosforanu askorbylu pozytywnie wpływało zamykanie ich w liposomach zbudowanych z fosfatydylocholiny [37]. Absorpcję poprawiało również zastosowanie supramolekularnego hydrożelu zawierającego amfifilowy surfaktant [37].

9. Witamina C w żywności - opinie EFSA

Europejska Agencja ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) w swoich analizach wydała kilka opinii na temat zastosowania witaminy C w żywności i proponowanych oświadczeń zdrowotnych dla tego składnika [38].

1. Witamina C i ochrona DNA, białek i lipidów przed uszkodzeniami oksydacyjnymi.

Panel stwierdził, że ustalono związek przyczynowo-skutkowy

między spożyciem witaminy C w diecie a ochroną DNA, białek i lipidów przed uszkodzeniem oksydacyjnym. Jednocześnie zaproponowano następujące oświadczenie zdrowotne odzwierciedlające dowody naukowe: "Witamina C przyczynia się do ochrony składników komórek przed uszkodzeniem oksydacyjnym".

2. Witamina C w tworzeniu kolagenu, funkcjonowaniu układu nerwowego, funkcjonowaniu układu odpornościowego, funkcjonowaniu układu odpornościowego podczas i po ekstremalnym wysiłku fizycznym, wchłanianiu żelaza niehemowego, metabolizmie energetycznym.

Jednocześnie w oparciu o dane naukowe Panel zaproponował następujące oświadczenia zdrowotne:

- Witamina C przyczynia się do prawidłowego tworzenia kolagenu i prawidłowego funkcjonowania kości, zębów, chrząstek, ścięgna, skóry i naczyń krwionośnych.
- Witamina C przyczynia się do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego.
- Witamina C przyczynia się do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego.
- Witamina C przyczynia się do utrzymania prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego podczas i po intensywnych ćwiczeniach fizycznych.
- Witamina C zwiększa wchłanianie żelaza niehemowego.
- Witamina C przyczynia się do prawidłowego metabolizmu energetycznego.

10. Podsumowanie

Właściwości przeciwutleniające jakie posiada witamina C, powodują popyt na jej wykorzystanie w różnych dziedzinach medycyny, farmacji, kosmetologii oraz przemyśle spożywczym. Jest to bardzo powszechna substancja, dlatego obecnym celem naukowców jest głównie jej stabilizacja i szukanie sposobów dostarczenia jej do konkretnych miejsc organizmu bez jej dezaktywacji. Najbardziej obiecującymi wydają się te z użyciem nośników lub zamykaniem kwasu L-askorbinowego w nanocząsteczkach, liposomach lub micelach. Dostarczenie jej w takiej formie do komórek nowotworowych i do ogniska guza mogłoby znacząco wpłynąć na skuteczność terapii. Natomiast bardzo dobrym rozwiązaniem jest również modyfikacja struktury kwasu L-askorbinowego. Niestety, żeby zyskały one aktywność metaboliczną w mikrośrodowisku guza musiałyby się znajdować enzymy, które doprowadzą do hydrolizy lub odczepienia łańcucha, aby uwolnić wolną formę witaminy C.

Wkład autorów: Koncepcja artykułu, M.G., P.S. oraz K.P.; dobór analizowanego materiału, M.G.; pisanie, M.G., P.S. oraz K.P.; nadzór, P.S. oraz K.P.; analiza formalna, P.S. oraz K.P.; edycja, P.S.; weryfikacja konspektu, K.P. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie: Nie dotyczy

Konflikt interesów Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Bibliografia

- Hughes, R.E. George Budd (1808-1882) and nutritional deficiency diseases. *Med. His.* **1973**, 17(2), 127-135. DOI: 10.1017/S002572730001841X
- Fuchs, J.; Packer, L. Vitamin C in Health and Diseases, 1st ed.; CRC Press: Boca Raton, Floryda, Stany Zjednoczone, **1997**; pp. 333-340.
- Piro, A.; Tagarelli, G.; Lagonia, P.; Tagarelli, A.; Quattrone, A. Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders. *Ann. Nutr. Metab.* **2010**, 57(2), 85-88. DOI: 10.1159/000319165
- Simoni, R.D.; Hill, R.L.; Vaughan, M. Nutritional biochemistry and the discovery of vitamins: the work of Elmer Verner McCollum. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277(19), 8-10. DOI: 10.1016/s0021-9258(19)60665-4
- Svirbely, J.L.; Szent-Györgyi, A. The chemical nature of vitamin C. *Biochem. J.* **1932**, 26(3), 865-870. DOI: 10.1042/bj0260865
- Davies, M.B.; Partridge, D.A.; Austin, J. Vitamin C: its chemistry and biochemistry. RSC: Cambridge, Wielka Brytania, **2007**; pp. 7-97.
- Du, J.; Cullen, J.J.; Buettner, G.R. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim. Bioph. Acta* **2012**, 1826(2), 443-457. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.06.003
- Doseděl, M.; Jirkovský, E.; Macáková, K.; Krčmová, L.K.; Javorská, L.; Pourová, J.; Mercolini, L.; Remião, F.; Nováková, L.; Mladěnka, P. Vitamin C-sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination. *Nutrients* **2021**, 13(2), 1-34. DOI: 10.3390/nu13020615
- Caritá, A.C.; Fonseca-Santos, B.; Shultz, J.D.; Michniak-Kohn, B.; Chorilli, M.; Leonardiet, G.R. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* **2020**, 24, 1-15. DOI: 10.1016/j.nano.2019.102117
- Padayatty, S.J.; Levine, M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* **2016**, 22(6), 463-493. DOI: 10.1111/odi.12446
- Kaźmierczak-Barańska, J.; Boguszevska, K.; Adamus-Grabicka, A.; Karwowskiet, B.T. Two faces of vitamin C-antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients* **2020**, 12(5), 1-19. DOI: 10.3390/nu12051501
- Mešćić Macan, A.; Gazivoda Kraljević, T.; Raić-Malić, S. Therapeutic perspective of vitamin C and its derivatives. *Antioxidants* **2019**, 8(8), 1-36. DOI: 10.3390/antiox8080247
- Gruza, A.; Winiarska, K. HIF-czynnik transkrypcyjny na miarę Nagrody Nobla 2019. *Kosmos* **2020**, 69(2), 269-276. DOI: 10.36921/kos.2020_2647
- Mir, H.A.; Ali, R.; Wani, Z.A.; Khanday, F.A. Pro-oxidant vitamin C mechanistically exploits p66Shc/Rac1 GTPase pathway in inducing cytotoxicity. *Int. J. Biol. Macromol.* **2022**, 205(30), 154-168. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.02.046
- Roa, F.J.; Peña, E.; Gatica, M.; Escobar-Acuña, K.; Saavedra, P.; Maldonado, M.; Cuevas, M.E.; Moraga-Cid, G.; Rivas, C.I.; Muñoz-Montesino, C. Therapeutic use of vitamin C in cancer: physiological considerations. *Front. Pharmacol.* **2020**, 11, 1-8. DOI: 10.3389/fphar.2020.00211
- Mussa, A.; Mohd Idris, R.A.; Ahmed, N.; Ahmad, S.; Murtadha, A.H.; Tengku Din, T.A.D.A.A.; Yean, C.Y.; Rahman, W.F.W.A.; Lazim, N.M.; Uskoković, V.; Hajissa, K.; Mokhtar, N.F.; Mohamud, R.; Hassan, R. High-dose vitamin C for cancer therapy. *Pharmaceuticals* **2022**, 15(6), 1-33. DOI: 10.3390/ph15060711
- Pezzuto, A.; Carico, E. Role of HIF-1 in cancer progression: novel insights. A review. *Curr. Mol. Med.* **2018**, 18(6), 343-351. DOI: 10.2174/1566524018666181109121849.
- Bedhafi, T.; Inchakalody, V.P.; Fernandes, Q.; Mestiri, S.; Billa, N.; Uddin, S.; Merhi, M.; Dermimeet, S. The potential role of vitamin C in empowering cancer immunotherapy. *Biomed. Pharmacother.* **2022**, 146, 1-9. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112553
- Holford, P.; Carr, A.C.; Jovic, T.H.; Ali, S.R.; Whitaker, I.S.; Marik, P.E.; Smithet, A.D. Vitamin C-An adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients* **2020**, 12(12), 1-17. DOI: 10.3390/nu12123760
- Kashiouris, M.G.; L'Heureux, M.; Cable, C.A.; Fisher, B.J.; Leichte, S.W.; Fowler, A.A. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients* **2020**, 12(2), 1-16. DOI: 10.3390/nu12020292
- Visser, M.C. Vitamin C: New Biochemical and Functional Insights; CRC Press: Boca Raton, Floryda, Stany Zjednoczone, **2020**; pp. 115-240.
- Munoz-Montesino, C.; Peña, E.; Roa, F.J.; Sotomayor, K.; Escobar, E.; Rivas, C.I. Transport of vitamin C in cancer. *Antiox. Redox Signal.* **2021**, 35(1), 61-74. DOI: 10.1089/ars.2020.8166
- Regulska, K.; Litwiniuk, M.M. Witamina C w terapii przeciwnowotworowej?-przegląd danych klinicznych i przedklinicznych. *Farm. Polska* **2020**, 76(4), 222-236. DOI: 10.32383/farmopol/123816
- Colunga Biancatelli, R.M.L.; Berrill, M.; Marik, P.E. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev. Anti-Infect. Therapy* **2020**, 18(2), 99-101. DOI: 10.1080/14787210.2020.1706483
- Boretti, A.; Banik, B.K. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition* **2020**, 12, 1-8. DOI: 10.1016/j.phanu.2020.100190
- Wang, K.; Jiang, H.; Li, W.; Qiang, M.; Dong, T.; Liet, H. Role of vitamin C in skin diseases. *Frontiers Physiol.* **2018**, 9, 1-9. DOI: 10.3389/fphys.2018.00819
- Enescu, C.D.; Bedford, L.M.; Potts, G.; Fahset F. A review of topical vitamin C derivatives and their efficacy. *J. Cosmetic Dermatol.* **2022**, 21(6), 2349-2359. DOI: 10.1111/jocd.14465
- Ravetti, S.; Clemente, C.; Brignone, S.; Hergert, L.; Allemanni, D.; Palma, S. Ascorbic acid in skin health. *Cosmetics* **2019**, 6(4), 1-8. DOI: 10.3390/cosmetics6040058
- Knorr, A.L.; Wexler, R.S.; Fuller, L. Treatment of Epstein-Barr Induced Hepatitis with High Dose Intravenous Vitamin C: A Case Report. *Integrat. Med.* **2023**, 22(4), 24-27.

30. Shahbaz, U; Fatima, N.; Basharat, S.; Bibi, A.; Yu, X., Hussain, M.I.; Nasrullahet, M. Role of vitamin C in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *AIMS Microbiol.* **2022**, 8(1), 108-124. DOI: 10.3934/microbiol.2022010
31. Wójcik, W.; Śliż, D. Witamina C w codziennej praktyce lekarskiej-fakty i mity. *Med. Faktów* **2019**, 12(45), 307-314. DOI: 10.24292/01.MF.0419.1
32. Chen, J.; Liu, Y.; Zhao, Z.; Qiu, J. Oxidative stress in the skin: Impact and related protection. *Int. J. Cosm. Sci.* **2021**, 43(5), 495-509. DOI: 10.1111/ics.12728
33. Boo, Y.C. Ascorbic acid (vitamin C) as a cosmeceutical to increase dermal collagen for skin antiaging purposes: emerging combination therapies. *Antioxidants* **2022**, 11(9), 1-18. DOI: 10.3390/antiox11091663
34. Giacomoni, P.U. Appropriate technologies to accompany sunscreens in the battle against ultraviolet, superoxide, and singlet oxygen. *Antioxidants* **2020**, 9(11), 1-12. DOI: 10.3390/antiox9111091
35. Zasada, M. Substancje biologicznie czynne stosowane w rozjaśnianiu hiperpigmentacji skóry. *Aesthet. Cosmetol. Med.* **2016**, 5, 467-473.
36. Ali, A.; Riaz, S.; Khalid, W.; Fatima, M.; Mubeen, U.; Babar, Q.; Manzoor, M.F.; Khalid, M.Z.; Madilo, F.K. Potential of ascorbic acid in human health against different diseases: an updated narrative review. *Int. J. Food Prop.* **2024**, 27(1), 493-515. DOI: 10.1080/10942912.2024.2327335
37. Bedhiafi, T.; Idoudi, S.; Fernandes, Q.; Al-Zaidan, L.; Uddin, S.; Dermime, S.; Billa, N.; Merhiet, M. Nano-vitamin C: A promising candidate for therapeutic applications. *Biomed. Pharmacother.* **2023**, 158, 1-8. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114093
38. EFSA Panel on Dietetic Products. Vitamin C and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage: evaluation of a health claim pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* **2017**, 15(1), 1-8. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4685