

Vitamin C kao antioksidans i prooksidans

Majstorović, Magdalena

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:954862>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Odjel za kemiju
Diplomski sveučilišni studij kemije

Magdalena Majstorović

Vitamin C kao antioksidans i prooksidans

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski sveučilišni studij kemije

Magdalena Majstorović

Vitamin C kao antioksidans i prooksidans

Diplomski rad

Mentor: doc. dr. sc. Ana Amić

Osijek, 2021.

Prvenstveno, zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Ani Amić koja mi je svojim brojnim savjetima pomogla u pisanju ovog diplomskog rada. Veliko hvala na ukazanoj pomoći, strpljenju, pristupačnosti i brzom odgovoru na sva moja pitanja.

Od sveg srca zahvaljujem se svojim roditeljima i dečku koji su mi bili velika podrška i koji su uvijek vjerovali u mene i ohrabivali me kada posustanem.

Zahvaljujem se i svojim prijateljima koji su mi bili podrška i pružili pomoć tijekom mojih studenskih dana.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

VITAMIN C KAO ANTIOKSIDANS I PROOKSIDANS

Magdalena Majstorović

Rad je izrađen na: Odjelu za kemiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Mentor: doc. dr. sc. Ana Amić

Sažetak

L-askorbinska kiselina, poznata pod imenom vitamin C, jedan je od najproučavanijih vitamina današnjice zbog izrazito povoljnih učinaka na organizam. Ljudski organizam ne može sintetizirati vitamin C te ga je stoga potrebno svakodnevno unositi hranom putem raznovrsnog voća i povrća. Svakodnevni unos vitamina C u određenoj dozi, ali i intravenozna primjena, predmet je brojnih *in vitro* i *in vivo* istraživanja. Takva istraživanja provode se s ciljem utvrđivanja antioksidacijskog i prooksidacijskog učinka ovog vitamina na ljudski organizam. Naime, kao antioksidans, vitamin C neutralizira slobodne radikale na način da im donira vodik i stabilizira ih. Slobodni radikali uzrokuju mnoge bolesti, a upravo vitamin C omogućuje borbu protiv istih. Osim kao antioksidans, u određenim uvjetima djeluje i kao prooksidans jer proizvodi vodikov peroksid koji je citotoksičan. To njegovo svojstvo se koristi u liječenju raka zbog toga jer vodikov peroksid ubija stanice raka bez da čini štetu zdravim stanicama organizma.

Diplomski rad obuhvaća: 51 stranicu, 15 slika, 2 tablice, 190 literaturnih navoda i 1 prilog

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: antioksidansi / askorbinska kiselina / oksidacijski stres / prooksidansi / slobodni radikali

Rad prihvaćen:

Stručno povjerenstvo za ocjenu:

1. doc. dr. sc. Anamarija Stanković, predsjednica
2. doc. dr. sc. Ana Amić, mentorica i članica
3. izv. prof. dr. sc. Martina Medvidović-Kosanović, članica
4. doc. dr. sc. Brunislav Matasović, zamjena člana

Rad je pohranjen: u Knjižnici Odjela za kemiju, Franje Kuhača 20, Osijek

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek**Department of Chemistry****Graduate Study of Chemistry****Scientific Area: Natural Sciences****Field: Chemistry****VITAMIN C AS ANTIOXIDANT AND PROOXIDANT****Magdalena Majstorović****Thesis completed at:** Department of Chemistry, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek**Supervisor:** Assist. Prof. Ana Amić, PhD**Abstract**

L-ascorbic acid, known as vitamin C, is one of the most studied vitamins today due to its extremely beneficial effects on the body. The human body cannot synthesize vitamin C and therefore it is necessary to take it daily through food through a variety of fruits and vegetables. Daily intake of vitamin C in a certain dose, but also intravenous administration, is the subject of numerous *in vitro* and *in vivo* studies. Such research is conducted with the aim of determining the antioxidant and prooxidative effect of this vitamin on the human body. Namely, as an antioxidant, vitamin C neutralizes free radicals by donating hydrogen and stabilizing them. Free radicals cause many dangerous diseases, and vitamin C helps to fight them. Apart from being an antioxidant, under certain conditions it also acts as a prooxidant because it produces hydrogen peroxide which is cytotoxic. This property is used in the treatment of cancer because hydrogen peroxide kills cancer cells without doing damage to healthy cells of the body.

Thesis includes: 51 pages, 15 figures, 2 tables, 190 references, 1 appendix**Original in:** croatian**Keywords:** antioxidants / ascorbic acid / oxidative stress / prooxidants / free radicals**Thesis accepted:****Reviewers:**

1. Assist. Prof. Anamarija Stanković, PhD, chair
2. Assist. Prof. Ana Amić, PhD, supervisor and member
3. Assoc. Prof. Martina Medvidović-Kosanović, PhD, member
4. Assist. Prof. Brunislav Matasović, PhD, substitute member

Thesis deposited: at the Library of Department of Chemistry, Franje Kuhača 20, Osijek

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. VITAMIN C	3
2.1. STRUKTURA I SVOJSTVA VITAMINA C	5
2.2. BIOSINTEZA I BIOKEMIJA VITAMINA C	7
3. OKSIDACIJSKI STRES	10
3.1. SLOBODNI RADIKALI	11
3.2. POVEZANOST OKSIDACIJSKOG STRESA S NASTANKOM BOLESTI.....	12
3.3. OBRANA OD OKSIDACIJSKOG STRESA I ZNAČAJ ANTIOKSIDANSA	14
4. VITAMIN C KAO ANTIOKSIDANS.....	17
4.1. MEHANIZAM DJELOVANJA	17
4.2. ANTIOKSIDACIJSKI UČINAK VITAMINA C NA ORGANIZAM	20
5. PROOKSIDANSI.....	29
5.1. VITAMIN C KAO PROOKSIDANS.....	30
5.1.1. MEHANIZAM DJELOVANJA.....	30
5.1.2. PROOKSIDACIJSKI UČINAK VITAMINA C NA ORGANIZAM	31
6. ZAKLJUČAK.....	39
7. LITERATURNI VRELA.....	40
8. ŽIVOTOPIS	49
9. DODATAK	51
9.1. POPIS KRATICA.....	51

1. UVOD

Vitamin C ili *L*-askorbinska kiselina je vitamin koji se ubraja u vitamine topljive u vodi. Smatra se najpopularnijim vitaminom zbog svojih izrazito povoljnih nutritivnih i medicinskih vrijednosti. Vitamin C je esencijalan vitamin jer ga ljudski organizam ne može sintetizirati, stoga ga je nužno svakodnevno konzumirati putem hrane. Nedovoljno unošenje vitamina C može imati brojne negativne posljedice za zdravlje. Primjerice može izazvati bolest skorbut. Ovaj vitamin ima vrlo bitnu ulogu u različitim biokemijskim procesima u organizmu. Smatra se da su neke od prednosti svakodnevnog uzimanja vitamina C prevencija nastanka kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti, prevencija nastanka nekih vrsta raka, jačanje imuniteta, ublažavanje alergijskih reakcija. Osim toga, vitamin C sudjeluje u sintezi neurotransmitera, regenerira vitamin E, poboljšava apsorpciju željeza (što je važno kod prevencije nastanka anemije), štiti kožu od štetnih vanjskih utjecaja, sudjeluje u sintezi kolagena, smanjuje razinu mokraćne kiseline u krvi, pospješuje vezanje kalcija u organizmu, itd. Jedna od najvažnijih uloga vitamina C u organizmu je da djeluje kao antioksidans [1].

Antioksidansi su tvari koje štite organizam od utjecaja slobodnih radikala. Slobodni radikali imaju nespareni elektron i stoga su jako reaktivni i uzrokuju oštećenje stanica, a nastaju, između ostalog, kao posljedica metabolizma. Neravnoteža u proizvodnji i uklanjanju slobodnih radikala stvara oksidativni stres koji je mogući uzročnik različitih bolesti ljudi. Upravo antioksidacijski potencijal vitamina C predmet je brojnih znanstvenih istraživanja koja nastoje pokazati na koji način i u kojoj dozi treba konzumirati vitamin C da bi se postigla njegova što bolja učinkovitost. Provedena su brojna *in vitro* i *in vivo* klinička ispitivanja koja su pokazala pozitivan učinak vitamina C u prevenciji različitih bolesti zbog njegove sposobnosti hvatanja slobodnih radikala [2].

Osim što vitamin C djeluje kao snažan antioksidans, također u određenim uvjetima djeluje i kao prooksidans. Prooksidans je bilo koja tvar koja može inducirati oksidativni stres tako što potiče proizvodnju slobodnih radikala ili sprječava rad antioksidansa. Iako prooksidansi uzrokuju oksidacijski stres i samim time uzrokuju štetu, imaju i određeni pozitivan učinak. Naime, ukoliko je prooksidans prisutan u maloj koncentraciji, on može potaknuti rad antioksidansa i enzima. Upravo vitamin C pokazuje pozitivan učinak na zdravlje zbog svog prooksidacijskog učinka. Kao prooksidans, vitamin C se može intravenoznom primjenom koristiti kod olakšavanja simptoma raka, produljenja životnog vijeka oboljelih i

olakšavanja nuspojava kemoterapije. Zbog toga se kontinuirano provode znanstvena ispitivanja koja nastoje utvrditi konačnu ulogu vitamina C u liječenju raka [3].

Svrha ovog rada je opisati antioksidacijsko i prooksidacijsko djelovanje vitamina C. U prvom poglavlju su prikazane osnovne informacije o vitaminu C. U drugom poglavlju su prikazane struktura i svojstva vitamina C te njegova biosinteza i biokemija. U trećem poglavlju je opisan oksidacijski stres koji nastaje kao posljedica neravnoteže između slobodnih radikala koji nastaju i koji se eliminiraju iz organizma. U istom poglavlju su opisane i posljedice koje oksidacijski stres izaziva na organizam i način na koji se organizam može obraniti od oksidacijskog stresa uz pomoć antioksidansa. U četvrtom poglavlju je opisan mehanizam djelovanja vitamina C kao antioksidansa i njegov antioksidacijski učinak na organizam. U petom poglavlju su prikazani uvjeti pri kojima vitamin C ne djeluje kao antioksidans nego kao prooksidans. U istom poglavlju je objašnjen njegov mehanizam djelovanja kao prooksidans i njegov prooksidacijski učinak na organizam.

2. VITAMIN C

Vitamin C ili *L*-askorbinska kiselina, latinskog naziva *acidum ascorbicum*, pripada skupini vitamina topljivih u vodi. Njegova svakodnevna upotreba nužna je zbog toga što ljudi, kao i neki drugi primati te zamorci i šišmiši, ne mogu samostalno sintetizirati ovaj vitamin. Razlog nemogućnosti sinteze ovog vitamina je neposjedovanje enzima *L*-gulonolakton-oksidade koji je tijekom evolucije izgubljen, a koji je ključan za krajnji korak biosinteze ovog vitamina. Namirnice koje su bogate vitaminom C su svježe voće i povrće. Voće bogato vitaminom C je kivi, ribizl, papaja, jagode, agrumi, avokado, mango, dinja, grejp, naranča, mandarina, lubenica i dr. Bogati izvori vitamina C iz povrća su ljute papričice i paprike (najveća količina vitamina C u povrću, čak 229 mg na 100 g paprike), brokula, prokulica, kupus, cvjetača, zelena salata, špinat, kupus, celer, šparoge, kelj, papar, krumpir, rajčica itd. Prema preporučenim dnevnim količinama (engl. *Recommended Dietary Allowances*, RDA), prikazanima u tablici 1., dnevna potreba za vitaminom C u zdrave odrasle osobe prosječne težine iznosi 75 mg/dan za žene i 90 mg/dan za muškarce. Međutim, postoje određene skupine ljudi koje imaju veće potrebe za vitaminom C, poput trudnica, dojilja i pušača. Dokazano je da je prosječna koncentracija vitamina C u pušača dva puta niža nego u nepušača, stoga bi trebali svakodnevno konzumirati veće koncentracije vitamina C [2].

Tablica 1. Preporučeni dnevni unos (RDA) vitamina C obzirom na dob u zdrave osobe prosječne težine [4].

DOB	RDA (mg/dan)
0-6 mjeseci	40
7-12 mjeseci	50
1-3 godine	15
4-8 godina	25
9-13 godina	45
14-18 godina	65 (žene) / 75 (muškarci)
19+ godina	75 (žene) / 90 (muškarci)
trudnice	85
dojilje	120
pušači	+35 mg/dan u odnosu na nepušače

Ukoliko se ne unosi svakodnevno, dolazi do nastanka hipovitaminoze tj. nedostatka vitamina C što u duljem vremenskom periodu dovodi do pojave bolesti skorbuta. Brojne su pozitivne uloge vitamina C u organizmu što ga čini jednim od najproučavanijih i najpopularnijih vitamina današnjice [5]. Jedno od najvažnijih svojstava vitamina C je da djeluje kao izrazito snažan antioksidans jer uklanja vrlo štetne slobodne radikale iz organizma. Osim toga, djeluje kao kofaktor enzima uključenih u sintezu kolagena, karnitina i noradrenalina [2]. Nadalje, vitamin C je bitan za rast i obnavljanje zubnog mesa i krvnih žila, ali i za apsorpciju željeza u krv [6]. Također je vrlo koristan u prevenciji bakterijskih i virusnih infekcija jer ojačava imunološki sustav. Manjak ovog vitamina u organizmu pridonosi nastanku kancerogenih, endokrinoloških, kardioloških i neuroloških bolesti [7].

Na papirusu iz 2. tisućljeća prije Krista je opisana bolest koja nastaje kao posljedica neredovne konzumacije hrane bogate vitaminom C u pomoraca, istraživača i ratnika, a za koju danas znamo da se radi o skorbutu. Procjenjuje se da je oko 2 milijuna mornara bilo pogođeno ovom bolesti, zbog čega se javila potreba da se otkrije uzrok njezinog nastanka [8].

1535. godine, Jack Cartier je proučavao način prevencije ove bolesti te je zaključio da se bolest može spriječiti konzumacijom soka od limuna. Prva ozbiljnija proučavanja vitamina C su započela 1747. godine, a provodio ih je liječnik britanske mornarice, James Lind. Proučavao je 12 mornara oboljelih od skorbuta te im je davao različite tretmane, a samo oni koji su dobivali naranču i limun su ozdravili. Ustanovio je da se bolest može spriječiti konzumacijom plodova i sokova citrusa. Kasnija istraživanja su dovela do zaključka da se ova bolest može spriječiti pravilnom ishranom. Kao posljedica toga, već 1800. godine, bolest se među britanskim mornarima uspjela gotovo potpuno iskorijeniti. Unatoč ovim istraživanjima prošlo je još puno vremena do određivanja kemijske strukture i svojstava vitamina C te njegove sinteze [9].

Axel Holst i Theodor Frölich 1907. godine su ustanovili da se kod zamoraca javlja skorbut ukoliko konzumiraju samo mekinje i zob, bez konzumacije svježeg povrća. Ovo otkriće je dokazalo da zamorci, kao i ljudi, ne mogu samostalno sintetizirati ovaj vitamin [10].

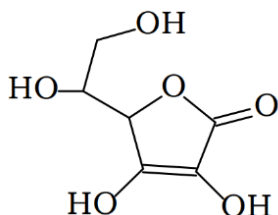
Albert Szent-Györgyi 1928. godine izolirao je iz nadbubrežnih žlijezda zamoraca vitamin C i dao mu je naziv heksuronska kiselina. Za ovo otkriće dobio je Nobelovu nagradu za medicinu 1937. godine. Charles Glen King i sur. 1932. su identificirali vitamin C iz soka limuna te su zaključili da je vitamin C isto što i heksuronska kiselina [11]. Reginald Herbert i sur. 1933. uspjeli su utvrditi konačnu strukturu vitamina C. U isto vrijeme, vitamin C je prvi puta sintetiziran iz *D*-glukoze, kao rezultat suradnje istraživačkih skupina Tadeusza Reichsteina i Normana Hawortha. Time je vitamin C bio prvi uspješno sintetiziran vitamin.

Sintetizirana tvar je nakon identifikacije i izolacije dobila trivijalni naziv *askorbinska kiselina* jer joj je uloga sprječavanje nastanka skorbuta [12].

Osoba koja je uvelike zaslužna za popularizaciju vitamina C je Linus Pauling, ujedno i dobitnik Nobelove nagrade za kemiju 1954. godine. Pauling je 1970. godine objavio knjigu pod imenom „Vitamin C i obična prehlada“ u kojoj je iznio brojne prednosti svakodnevne konzumacije ovog vitamina te načine na koje se može konzumirati. Pauling u knjizi tvrdi da uzimanje 1 g vitamina C dnevno sprječava pojavu prehlade, ali i štiti od nastanka kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara, raka i raznih infekcija. Upravo njegova knjiga je postavila temelj budućim znanstvenim istraživanjima vitamina C i njegovih funkcija na organizam [13].

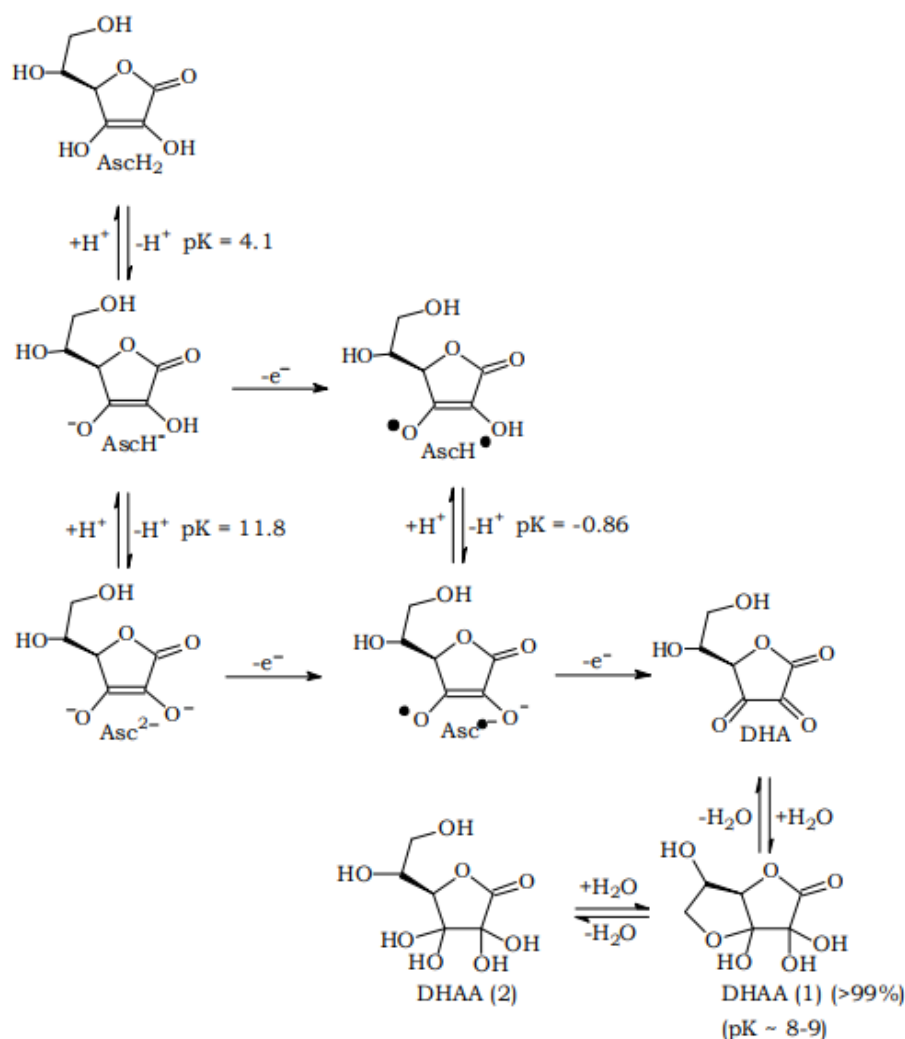
2.1. STRUKTURA I SVOJSTVA VITAMINA C

Vitamin C je ketolakton sastavljen od šest atoma ugljika, jedne keto skupine i četiri hidroksilne skupine, kao što je vidljivo iz slike 1. Molekula vitamina C ima dva kiralna centra.



Slika 1. Struktura *L*-askorbinske kiseline [14].

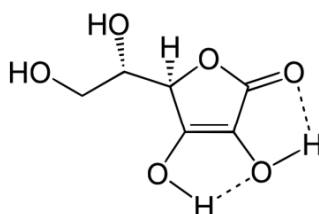
Kemijski naziv vitamina C je *L*-3-keto-treo-heksuronska kiselina, a pojavljuje se u dva biološki aktivna oblika, u obliku *L*-askorbinske kiseline (H_2A , reducirani oblik) i dehidroaskorbinske kiseline (DHA, oksidirani oblik). Jedan oblik vitamina C reverzibilno prelazi u drugi oksido-redukcijskim procesom, pri čemu i *L*-askorbinska kiselina i dehidroaskorbinska kiselina zadržavaju aktivnost koja se pripisuje vitaminu C. Mjesto u molekuli vitamina C na kojem se događa oksido-redukcijski proces je vrlo reaktivna 2,3-endiolna skupina. U tom oksido-redukcijskom procesu dolazi do prijenosa 2 elektrona i 2 protona između reduciranog i oksidiranog oblika vitamina C, pri čemu dolazi do dvostruke reverzibilne oksidacije u dva stupnja, u ovisnosti o pH vrijednosti medija, što je prikazano na slici 2. [15].



Slika 2. Shematski prikaz prelaska *L*-askorbinske kiseline (H₂A) u dehidroaskorbinsku kiselinu (DHA) [16].

Iz slike 2. je vidljivo da pri pK_a vrijednosti 4,1 dolazi do deprotoniranja hidroksilne skupine na C3 *L*-askorbinske kiseline (AscH₂) pri čemu nastaje monoanion askorbat (AscH⁻) koji lako gubi elektron, pri čemu nastaje askorbil radikal (AscH[•]). Nadalje, dolazi do deprotonacije monoanion askorbata uz nastanak dianion askorbata (Asc²⁻) i nastanka radikal aniona (AscH^{•-}), s tim da je pK_a vrijednost ovog procesa 11,8. Nastali radikal anion gubitkom elektrona u konačnici prelazi u dehidroaskorbinsku kiselinu (DHA). Dakle, s obzirom na pH vrijednost medija, *L*-askorbinska kiselina se pojavljuje u različitim oblicima. Pri fiziološkom pH od 7,4, vitamin C se pojavljuje u obliku AscH⁻ s udjelom od 99,95 %, dok na AscH₂ otpada 0,05 %, a na Asc²⁻ 0,004 %. S obzirom na najveći udio oblika AscH⁻, kada govorimo o vitaminu C, govorimo o AscH⁻ obliku [16].

Vitamin C posjeduje dvije intramolekulske vodikove veze, prikazane na slici 3., koje povećavaju stabilnost molekule vitamina. Nadalje, vitamin C, kao što je već ranije spomenuto, posjeduje reaktivnu 2,3-endiolnu skupinu koja je najzaslužnija za različita pogodna svojstva ovog vitamina, među kojima se najviše ističe antioksidacijska aktivnost, o čemu će biti riječi kasnije [17].



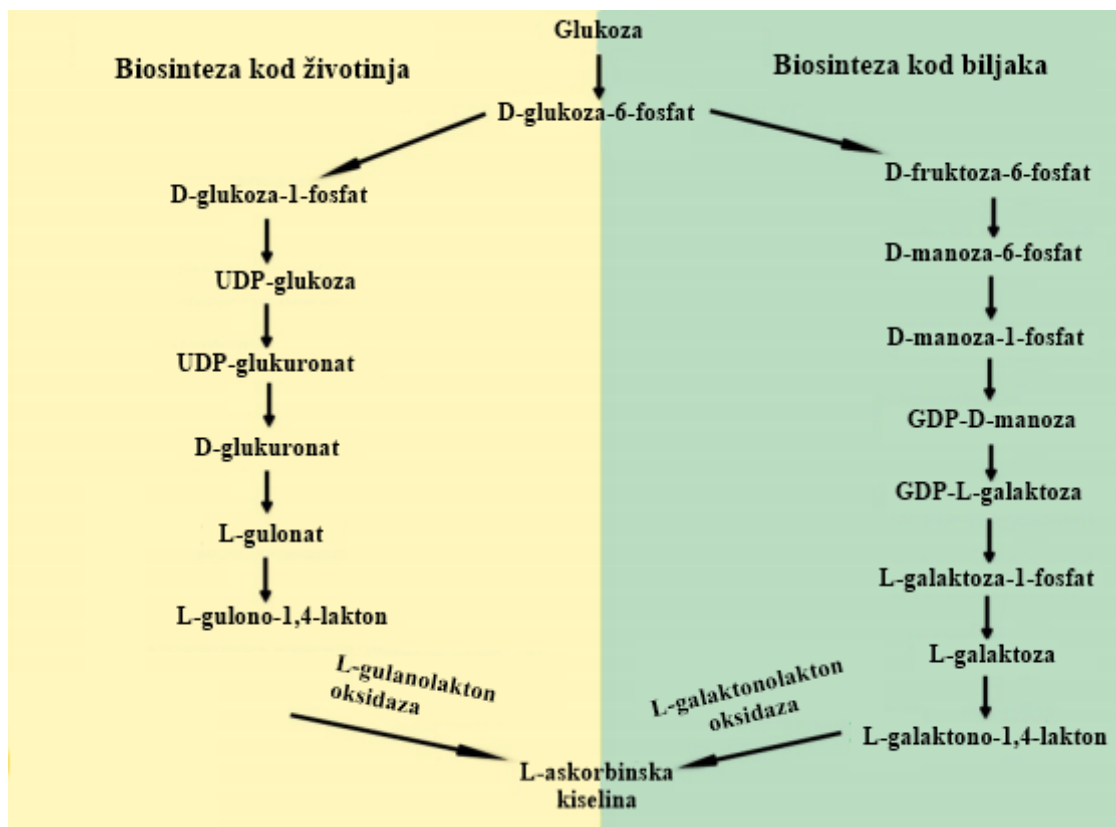
Slika 3. Intramolekulske veze u molekuli vitamina C [18].

Vitamin C je bijeli kristalni prah, bez mirisa, molekulske formule $C_6H_8O_6$, molarne mase 176,124 g/mol, gustoće $1,65 \text{ g/cm}^3$ i tališta $190\text{-}192 \text{ }^\circ\text{C}$. Lako je topljiv u vodi i alkoholu, dok je gotovo netopljiv u kloroformu i eteru. Pojavljuje se kao smjesa dva enantiomera, *L*- i *D*-askorbinske kiseline, pri čemu *D*-askorbinska kiselina ima slabu antiskorbutnu aktivnost, ali sličan redoks potencijal *L*-askorbinskoj kiselini. [19].

Pri određenim uvjetima, vitamin C podliježe oksidaciji, naročito na zraku i u dodiru s alkalnim spojevima, željezom i bakrom. U slučaju blage oksidacije, doći će do prelaska *L*-askorbinske kiseline u dehidroaskorbinsku kiselinu, dok će se u prisustvu jakog oksidansa razgraditi. Kada se izloži svjetlu, dolazi do promjene boje vitamina C iz bijele u žutu, no to ne utječe na njegov učinak na organizam [20].

2.2. BIOSINTEZA I BIOKEMIJA VITAMINA C

Biljke i većina životinja *L*-askorbinsku kiselinu sintetiziraju iz *D*-glukoze. Bitno je napomenuti da je biosinteza uključena u metabolički put glukuronske kiseline što je važno u procesu detoksifikacije organizma. Naime, lijekovi i toksini se konjugiraju s glukuronskom kiselinom te se na taj način detoksificiraju i uklanjaju iz organizma. Biosinteza *L*-askorbinske kiseline u biljaka razlikuje se od one kod životinja. U životinja, biosinteza se većinom odvija u jetri ili bubrezima [21]. Na slici 4. shematski je prikazan i uspoređen glavni biosintetski put *L*-askorbinske kiseline u životinja i biljaka.



Slika 4. Biosintetski put vitamina C u životinja (lijevo) i u biljaka (desno) [22].

Iz slike 4. vidljivo je da oba biosintetska puta započinju iz glukoze, nakon čega nastaje *D*-glukoza-6-fosfat. Nakon toga, putevi biosinteze se razilaze te nastaju različiti produkti u životinjskoj i biljnoj stanici. Sukladno tome u ovim reakcijama sudjeluju različiti enzimi koji kataliziraju svaku pretvorbu. U životinjskoj stanici, iz *D*-glukoza-6-fosfata nastaje *D*-glukoza-1-fosfat uz katalizator fosfoglukomutazu. Iz *D*-glukoza-1-fosfata uz prisustvo UDP-glukoza pirofosforilaze nastaje UDP-glukoza. U sljedećem koraku, UDP-glukoza se uz pomoć UDP-glukoza dehidrogenaze prevodi u UDP-glukuronat. On se uz pomoć glukuronat-1-fosfat uridililtransferaze i glukurono kinaze prevodi u *D*-glukuronat. Iz *D*-glukuronata nastaje *L*-gulonat uz pomoć glukuronat reduktaze. Iz *L*-gulonata će uz pomoć aldono-laktonaze nastati *L*-gulono-1,4-lakton. On se uz pomoć *L*-gulanolakton oksidaze u posljednjem koraku biosintetskog puta prevodi u *L*-askorbinsku kiselinu. U biljnoj stanici, *D*-glukoza-6-fosfat se prevodi u *D*-fruktoza-6-fosfat uz pomoć glukoza-6-fosfat-izomeraze kao katalizatora. Iz *D*-fruktoza-6-fosfata uz pomoć manoz-6-fosfat izomeraze nastaje *D*-manoz-6-fosfat. On se uz pomoć fosfomanomutaze prevodi u *D*-manoz-1-fosfat. Iz *D*-manoz-1-fosfata uz pomoć GDPD-manoza pirofosforilaze nastaje GDP-*D*-manoz. Ona se uz pomoć GDP-*D*-manoz-

3,5-epimeraze prevodi u GDP-*L*-galaktozu. Iz GDP-*L*-galaktoze će uz pomoć fosfodiesteraze nastati *L*-galaktoza-1-fosfat. On će se uz pomoć šećerne fosfataze prevesti u *L*-galaktozu. Iz *L*-galaktoze će uz pomoć *L*-galaktoza dehidrogenaze nastati *L*-galaktono-1,4-lakton. On se u posljednjem koraku biosintetskog puta prevodi uz pomoć *L*-galaktonolakton oksidaze u *L*-askorbinsku kiselinu [22].

Dva su načina ulaska vitamina C u stanicu, a to su aktivni transport u obliku askorbata i pasivni transport u obliku dehidroaskorbinske kiseline. Aktivni transport je glavni način ulaska vitamina C u stanicu. On se odvija uz pomoć dva natrij ovisna transportera vitamina C (engl. *sodium-ascorbate co-transporters*, SVCRs), SVCT1 i SVCT2. Poznate su dvije izoforme ovih transportera koje imaju sličnu aminokiselinsku sekvencu i strukturu, ali različitu distribuciju u tkivima. SVCT1 odgovoran je za apsorpciju i reapsorpciju vitamina C u crijevnim i bubrežnim tubularnim stanicama. SVCT2 se nalazi u stanicama ostalih tkiva i vrlo je važan za mozak i nadbubrežnu žlijezdu. Oba transportera imaju visoki afinitet za vitamin C [23].

Pasivni transport se odvija mehanizmom olakšane difuzije uz pomoć transportera za glukozu (engl. *glucose transporters*, GLUTs), GLUT1, GLUT3 i GLUT4, pri čemu dehidroaskorbinska kiselina ulazi u stanice i reducira se u askorbat te ostaje u stanici. Ovaj način transporta vitamina C je prisutan samo kod crvenih krvnih stanica [24].

Apsorpcija vitamina C varira između 70-95 % i opada s povećanjem unosa. Kada se unese velika količina vitamina (1,25 g), apsorpcija iznosi u idealnom slučaju do 33 %, dok se unosom manje količine vitamina (< 200 mg) brzina apsorpcije povećava te može postići apsorpciju čak 98 % unesenog vitamina C.

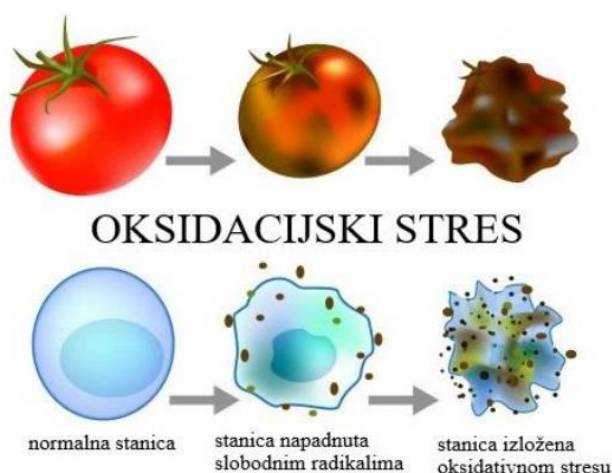
Koncentracija monoanion askorbata u stanici je u milimolarnom rasponu, dok je u plazmi i ekstracelularnoj tekućini u mikromolarnom rasponu. Najveća koncentracija vitamina C je zabilježena u mozgu, nadbubrežnoj žlijezdi, bijelim krvnim stanicama i skeletnim mišićima [25]. Tako, u nadbubrežnoj žlijezdi iznosi oko 4-10 mM, u mozgu 2-10 mM, u jetri 0,8-1 mM, u mišićima oko 0,4 mM, u plazmi 40-60 μM i u eritrocitima 40-60 μM [26, 27].

Razgradnja vitamina C u sisavaca započinje hidrolizom dehidroaskorbata do 2,3 diketo-*l*-gulonata, koji se onda spontano razgrađuje na oksalat, CO₂ i *l*-eritrulozu. S obzirom da je vitamin C vitamin topljiv u vodi, izlučuje se iz organizma putem mokraće [28].

3. OKSIDACIJSKI STRES

Pri normalnom metabolizmu, kao posljedica stvaranja energije nastaju slobodni radikali. Slobodni radikali su atomi, molekule ili ioni koje imaju nespareni elektron, vrlo su reaktivni i ako se ne eliminiraju iz organizma, stupaju u reakcije s drugim molekulama u organizmu te uzrokuju oštećenja proteina, membrana i nukleinskih kiselina [29].

Nastanak slobodnih radikala je proces koji se svakodnevno odvija u organizmu, a problem nastaje kada dođe do narušavanja biološke homeostaze između stvaranja i eliminacije slobodnih radikala u organizmu. Tada dolazi do oksidacijskog stresa, koji se definira kao neravnoteža između proizvodnje slobodnih radikala i sposobnosti organizma da neutralizira njihove štetne učinke. Mitohondrij je glavni stanični organel koji je odgovoran za proizvodnju slobodnih radikala [30].



Slika 5. Prikaz normalne stanice, stanice napadnute slobodnim radikalima i stanice izložene oksidativnom stresu [32].

Utjecaj oksidacijskog stresa na organizam (slika 5.) je izrazito štetan i ovisi o vrsti oksidansa koji ga je uzrokovao, o mjestu i intenzitetu njegove proizvodnje, ali i o sposobnosti sustava za oporavak. Bilo koji podražaj koji potiče nastanak oksidacijskog stresa te na taj način izaziva promjenu ili štetu za ljudsko zdravlje se naziva stresor. Stresor može biti psihološki, fiziološki ili okolišni. Psihološki stresor koji dovodi do narušavanja homeostaze u proizvodnji i eliminaciji slobodnih radikala je npr. anksioznost, dok se fiziološki oksidacijski stres javlja primjerice tijekom imunoloških reakcija. Okolišni čimbenici poput zagađenja, sunčeve svjetlosti i pušenja također pokreću proizvodnju slobodnih radikala. Prisutnost

stresora dovodi do aktivacije neurohormonalnih regulatornih mehanizama tijela putem kojih organizam održava homeostazu [31].

Kratkotrajni oksidacijski stres se može pojaviti u tkivima koja su izložena traumi, infekciji, prekomjernoj toplini ili tjelovježbi. Takva ozlijeđena tkiva dovode do veće proizvodnje enzima koji su uključeni u nastajanje slobodnih radikala poput ciklooksigenaze. Osim toga, pridonose i oslobađanju slobodnog željeza ili bakra i prijenosu elektrona u procesu oksidativne fosforilacije, što također dovodi do proizvodnje viška slobodnih radikala [30].

3.1. SLOBODNI RADIKALI

Kao što je ranije spomenuto, slobodni radikali su vrlo reaktivni i lako stupaju u reakcije s drugim molekulama. Oni mogu donirati elektron, tj. djelovati kao reducensi ili mogu primiti elektron od drugih molekula, tj. djelovati kao oksidansi. Slobodni radikali se obzirom na atom koji posjeduju dijele na reaktivne kisikove vrste (engl. *reactive oxygen species*, ROS), reaktivne dušikove vrste (engl. *reactive nitrogen species*, RNS) i reaktivne sumporove vrste (engl. *reactive sulfur species*, RSS). U nastanku oksidacijskog stresa, glavnu ulogu imaju reaktivne kisikove i dušikove vrste [33].

Reaktivne kisikove vrste mogu biti radikalske i neradikalske. U neradikalske relativne kisikove vrste se ubrajaju vodikov peroksid (H_2O_2), hipoklorasta kiselina ($HClO$), ozon (O_3), sigletni kisik (1O_2) i peroksinitil, $ONOO^-$. Reaktivne kisikove vrste koje su radikalske su superoksid radikal anion ($O_2^{\cdot-}$), hidroksilni radikal (OH^{\cdot}), peroksilni radikal (ROO^{\cdot}), alkoksilni radikal (RO^{\cdot}) i hidroperoksilni radikal (HO_2^{\cdot}) [34].

Reaktivne dušikove vrste također mogu biti radikalske i neradikalske. U neradikalske reaktivne dušikove vrste se ubrajaju dušikasta kiselina (HNO_2), dušikov(III) oksid (N_2O_3), dušikov(IV) oksid (N_2O_4), nitronij ion (NO_2^+), peroksinitritna kiselina ($ONOOH$), alkilni peroksinitrit ($ROONO$), nitroksilni anion (NO^-), nitrozilni kation (NO^+) i nitrilni klorid (NO_2Cl). Reaktivne dušikove vrste koje su radikalske su dušikov(II) oksid radikal (NO^{\cdot}) i dušikov(IV) oksid (NO_2^{\cdot}) radikal [35].

Postoje endogeni (unutrašnji) i egzogeni (vanjski) izvori slobodnih radikala. Vanjski izvori slobodnih radikala su kemikalije, lijekovi, alkohol, cigaretni dim, izloženost smogu, pesticidima, ionizirajućem zračenju, ozonu i teškim metalima, stres, nesanica, fizičko opterećenje i slično [30, 36]. Unutrašnji izvori slobodnih radikala, tj. procesi koji se događaju u organizmu i uzrokuju njihov nastanak su oksidativna fosforilacija, oksidativna mikrolizacija, fagocitoza, lipidna peroksidacija nezasićenih masti. Osim toga, slobodni radikali mogu nastati

i kao produkti katalitičkih reakcija nekih enzima poput peroksisomalne oksidaze, citokrom P-450 enzima, NAD(P)H oksidaze ili ksantin oksidaze [37-40]. Slobodni radikali najčešće napadaju proteine, deoksiribonukleinsku i ribonukleinsku kiselinu, ugljikohidrate, lipide i uzrokuju njihova oštećenja. Kao posljedica ovih oštećenja, javljaju se različite bolesti poput kardiovaskularnih oboljenja, bolesti živčanog sustava i slično. Osim toga, dokazano je i da slobodni radikali pridonose starenju organizma [30].

3.2. POVEZANOST OKSIDACIJSKOG STRESA S NASTANKOM BOLESTI

Kao posljedica utjecaja oksidacijskog stresa na organizam, dolazi do oštećenja DNA molekule, pri čemu je osobito pogođena mitohondrijska DNA (mtDNA). Mitohondrijska DNA je vrlo izložena slobodnim radikalima jer velika količina slobodnih radikala nastaje upravo u mitohondriju. Osim toga, mitohondrijska DNA nema proteine te je nezaštićena i izloženija slobodnim radikalima. Posljedice utjecaja slobodnih radikala na DNA molekulu mogu biti pucanje lanca, nastanak mjesta bez baza, modifikacija baza, greške u pomicanju okvira čitanja, prekidanje lanca, križno povezivanje proteina i DNA te preraspodjela kromosoma. Najčešći primjer je promjena u pretvorbi gvanina u 8-hidroksi-2'-deoksigvanozin pod utjecajem hidroksilnog radikala, koja se može detektirati *in vivo* te se koristi kao biološki marker za oksidacijski stres [41].

Proteini se pod utjecajem slobodnih radikala modificiraju na tri načina: oksidativnom modifikacijom specifičnih aminokiselina, cijepanjem peptida posredovanim slobodnim radikalima i stvaranjem unakrsne veze proteina zbog reakcije s produktima peroksidacije lipida. Najčešće se oksidiraju proteini koji sadrže aminokiseline metionin, cistein, arginin i histidin [42]. Nastalo oštećenje proteina može utjecati na aktivnost enzima, receptora i membranskog transporta. Nadalje, oksidirani proteini mogu sadržavati vrlo reaktivne skupine koje pridonose oštećenju membrane i velikog broja staničnih funkcija. Proteinski karbonili koji nastaju u ovim reakcijama važan su marker oksidacije proteina [30].

Što se tiče ugljikohidrata, slobodni radikali uzrokuju polimerizaciju disaharida poput glukoze s proteinima u procesu glikacije pri čemu nastaju veliki netopljivi kompleksi koji se nazivaju konačni glikacijski proizvodi i koji stvaraju superoksidni radikal. Glikacija je rezultat tipično kovalentnog vezivanja proteinskih ili lipidnih molekula za molekule šećera, kao što su fruktoza ili glukoza, bez posredstva enzima. Taj proces može dovesti do stvaranja karbonilnih spojeva za koje se smatra da su mutageni [43].

Zadnje u nizu makromolekule koje podliježu oštećenju pod utjecajem slobodnih radikala su lipidi. Proces oksidativne razgradnje lipida se naziva lipidna peroksidacija i on je najizraženiji negativni proces uzrokovan oksidativnim stresom. To je proces u kojem dolazi do reakcije poli nezasićene masne kiseline i slobodnog radikala. U tom procesu nastaje radikal masne kiseline koji odmah spontano reagira s kisikom i nastaje peroksilni radikal masne kiseline koji se ponovno može oksidirati uz nastanak novih radikala te tako pokreće lančane reakcije. Peroksilni radikali masne kiseline su odgovorni za oštećenje lančane strukture lipida, što dovodi do raspadanja molekula lipida na manje fragmente pri čemu se gubi kontinuitet membrane. Kao posljedica toga, stanične membrane postaju porozne i propusne za razne ione. Na primjer, kao posljedica ulaženja kalcijevih iona iz okoline u stanicu dolazi do povećanja propusnosti membrane i promjene pH, ionske aktivnosti i akcijskog potencijala. Biološki marker oksidacijskog stresa u organizmu za lipide je malondialdehid koji nastaje kao konačni produkt oksidacije peroksilnog radikala masne kiseline [36].

Oksidativni stres može utjecati na nastanak kardiovaskularnih bolesti. Poli nezasićene masne kiseline osnovni su dio lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL), poznatog i kao loš kolesterol, a njihova oksidacija igra ključnu ulogu u nastanku ateroskleroze i posljedično tome nastanku srčanog udara. Osim toga, oksidirani LDL je citotoksičan i može izravno oštetiti endotelne stanice [44].

Slobodni radikali također igraju važnu ulogu u karcinogenezi. Djeluju tako da uzrokuju pretjerano umnožavanje stanica, migraciju stanica i rast stanica tumora [45]. Slobodni radikali dovode do oksidacije DNA što uzrokuje nastanak 8-hidroksi-2'-deoksigvanozina, koji dovodi do mutacije DNA i doprinosi karcinogenezi. Nadalje, postoji korelacija između konzumiranja masnoća i smrtnosti od leukemije, tumora dojki, jajnika i rektuma kod starijih ljudi kao posljedica povećane lipidne peroksidacije [46].

Slobodni radikali pridonose i nastanku neurodegenerativnih bolesti. Središnji živčani sustav vrlo je osjetljiv na štetni utjecaj slobodnih radikala. Neurdegenerativne bolesti koje se javljaju, između ostalog, i kao posljedica djelovanja slobodnih radikala su Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest, multipla skleroza, amiotrofična lateralna skleroza. Kod Alzheimerove bolesti, brojna eksperimentalna i klinička istraživanja dokazala su da su oksidativna oštećenja ključna u propadanju neurona i nastanku demencije [47].

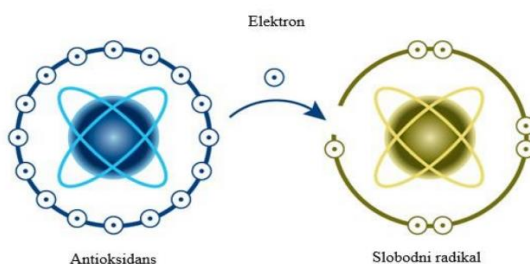
Osim gore navedenih zdravstvenih stanja, oksidacijski stres pridonosi nastanku artritisa, dijabetesa, kroničnih upalnih bolesti, kožnih bolesti, astme, autoimunih bolesti, moždanog udara i slično. Posljedice djelovanja slobodnih radikala su najprisutnije u starosti, jer se s

godinama povećava količina slobodnih radikala, a smanjuje učinkovitost njihovog uklanjanja iz organizma [48].

3.3. OBRANA OD OKSIDACIJSKOG STRESA I ZNAČAJ ANTIOKSIDANSA

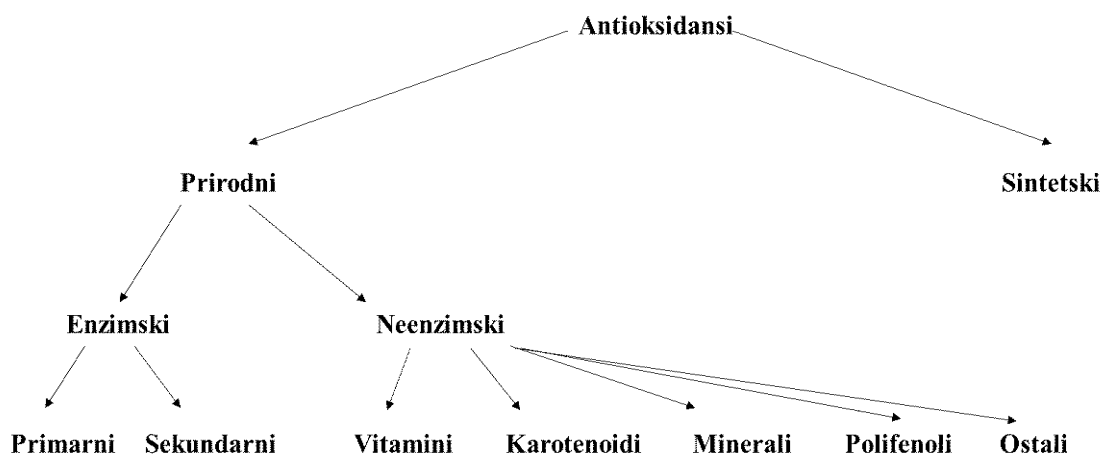
S obzirom da su slobodni radikali u velikoj količini štetni za različite makromolekule i organske sustave, nužno je obraniti organizam od njihovog štetnog učinka. Postoji nekoliko mehanizama koji brane organizam od štetnog djelovanja slobodnih radikala. Osnovni mehanizmi su: sprječavanje nastajanja reaktivnih kisikovih vrsta održavanjem niskog tlaka kisika u tkivima, „zatvaranjem“ enzima koji mogu dovesti do nastanka radikala u zasebne strukture u stanicama, vezanjem iona prijelaznih metala u proteinske komplekse (transferin, hemopeksin, ceruloplazmin, ...), uklanjanjem reaktivnih oblika enzimatskim putem i putem antioksidansa koji su prisutni u stanicama i izvanstaničnim tekućinama (glutation, vitamini C i E, selen, ubikinon, ...) [36]. Jedan od najčešćih načina na koji se organizam brani od utjecaja slobodnih radikala i sprječava nastanak oksidacijskog stresa je djelovanjem antioksidansa.

Kada kao posljedica djelovanja slobodnih radikala na organizam dođe do procesa oksidacije u živom tkivu, organizam na njega odgovara stvaranjem antioksidansa koji će opkoliti, nadzirati i uništiti slobodne radikale. Sukladno tome, antioksidansi se definiraju kao prirodne ili sintetske tvari koje se nastoje oduprijeti oksidativnom stresu na način da doniraju elektrone nestabilnim slobodnim radikalima i na taj način ih neutraliziraju i sprječavaju štetni utjecaj na organizam. Na slici 6. je prikazano djelovanje antioksidansa na slobodni radikal [49]. Antioksidansi djeluju protiv oksidacijskog stresa tako što onemogućuju stvaranje novih slobodnih radikala u organizmu, uništavaju radikale koje je organizam već stvorio ili popravljaju štetu na stanici koja je nastala kao posljedica djelovanja slobodnih radikala. Antioksidansi se dijele na prirodne i sintetske, a njihova detaljnija podjela je prikazana na slici 7. [50].



Slika 6. Djelovanje antioksidansa na slobodni radikal [51].

Prirodni antioksidansi se dijele na enzimске antioksidanse i neenzimske antioksidanse pri čemu su i jedni i drugi raspoređeni unutar citoplazme i staničnih organela [52]. Enzimski antioksidansi dijele se na primarne i sekundarne. Primarni antioksidativni enzimi kataliziraju reakcije pretvorbe slobodnih radikala u stabilnije molekule, poput vode i kisika. To su enzimi poput superoksid dismutaze, nekoliko peroksidaza i katalaza. Superoksid dismutaza je enzim koji katalizira prevođenje superoksidnog radikala u vodikov peroksid i kisik. Peroksidaze su skupina enzima koja kao akceptor elektrona koristi vodikov peroksid. Najčešća peroksidaza je glutacion peroksidaza. Katalaza je enzim koji katalizira prevođenje vodikovog peroksida u vodu i kisik. Sekundarni enzimi ne djeluju tako da neutraliziraju slobodne radikale izravno, nego djeluju skupa s drugim antioksidansima. To su enzimi poput glutacion reduktaze i glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Glutacion reduktaza djeluje tako da smanjuje količinu glutationa i reciklira ga da neutralizira još više slobodnih radikala. Glukoza-6-fosfat dehidrogenaza djeluje tako da regenerira nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) te tako stvara redukcijske uvjete [53].



Slika 7. Podjela antioksidansa [52].

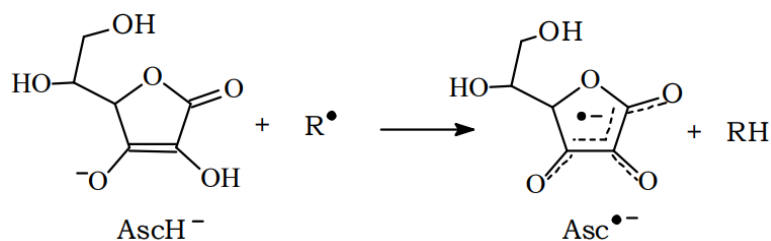
Osim enzimskih antioksidansa, važni su i neenzimski antioksidansi. Neenzimski antioksidansi su različiti vitamini poput vitamina A, C i E, karotenoidi poput likopena, luteina, β -karotena, zeaksantina i dr. Nadalje, u neenzimske antioksidanse spadaju i minerali poput željeza, bakra, selena, cinka ili mangana, polifenoli poput polifenolnih kiselina, flavonoida, kurkumina i sl. Osim toga, neenzimski antioksidansi su i molekule poput koenzima Q10, bilirubina, ubikinola, mokraćne kiseline, albumina itd. [54].

Sintetski antioksidansi su spojevi koji se dodaju u hranu kako bi se produžio rok valjanosti. Njihova ključna uloga je spriječiti oksidaciju hrane, prvenstveno masnih kiselina. U današnje vrijeme gotovo sve prerađene namirnice sadržavaju sintetske antioksidanse koji moraju biti sigurni za konzumaciju, stoga prolaze različite kontrole. Najčešći sintetski antioksidansi su butilirani hidroksitoluen (engl. *butylated hydroxytoluene*, BHT) i butilirani hidroksianizol (engl. *butylated hydroxyanisole*, BHA) [55].

4. VITAMIN C KAO ANTIOKSIDANS

4.1. MEHANIZAM DJELOVANJA

Vitamin C djeluje kao antioksidans tako što uklanja superoksid radikal anion, vodikov peroksid, hidroksilni radikal, singletni kisik i reaktivni dušikov monoksid. U reakciji s reaktivnim radikalima (slika 8.) ili lipidnim peroksidima vitamin C (koji je prisutan u obliku monoaniona askorbata) otpušta elektrone djelujući kao reducens pri čemu nastaje manje reaktivan askorbilni radikal. Otpuštene elektrone reaktivne vrste prihvaćaju što im omogućuje stabilizaciju i sprječava štetne reakcije u organizmu koje nastaju kao posljedica njihovog djelovanja [56]. Vitamin C izrazito brzo reagira s navedenim reaktivnim vrstama (tablica 2.) što ga čini izvanrednim antioksidansom [14].



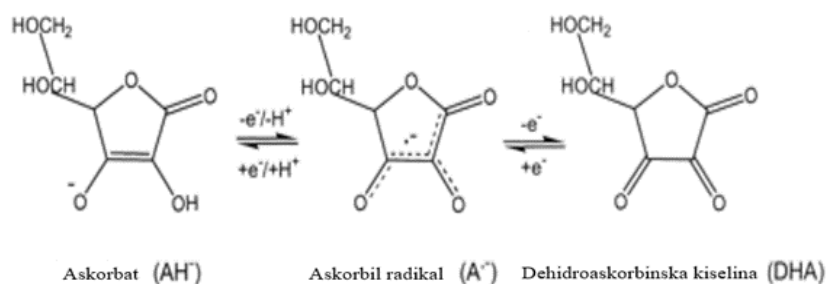
Slika 8. Reakcija askorbila sa slobodnim radikalom [14].

Tablica 2. Konstante brzine za reakciju vitamina C sa slobodnim radikalom pri pH 7,4 [14].

RADIKAL	$k/M^{-1}s^{-1}$
HO•	$1,1 \times 10^{10}$
RO•	$1,6 \times 10^9$
ROO•	$1-2 \times 10^6$
Cl ₃ COO•	$1,8 \times 10^8$
GS•	6×10^8
TO•	2×10^5
Asc• ⁻	2×10^5
O ₂ ^{-•} / HO ₂ •	$2,7 \times 10^5$

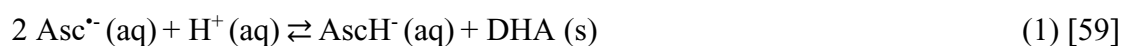
Legenda: GS• – glutatil radikal, TO• – tokoferoksil radikal, Asc•⁻ – askorbil radikal.

Više je razloga za snažno djelovanje vitamina C kao antioksidansa. Prvenstveno, i askorbat i askorbil radikal, koji nastaju redoks procesom prikazanim na slici 9. imaju niske redukcijske potencijale (282 mV) i stoga vrlo lako reagiraju s velikim brojem biološki važnih spojeva.

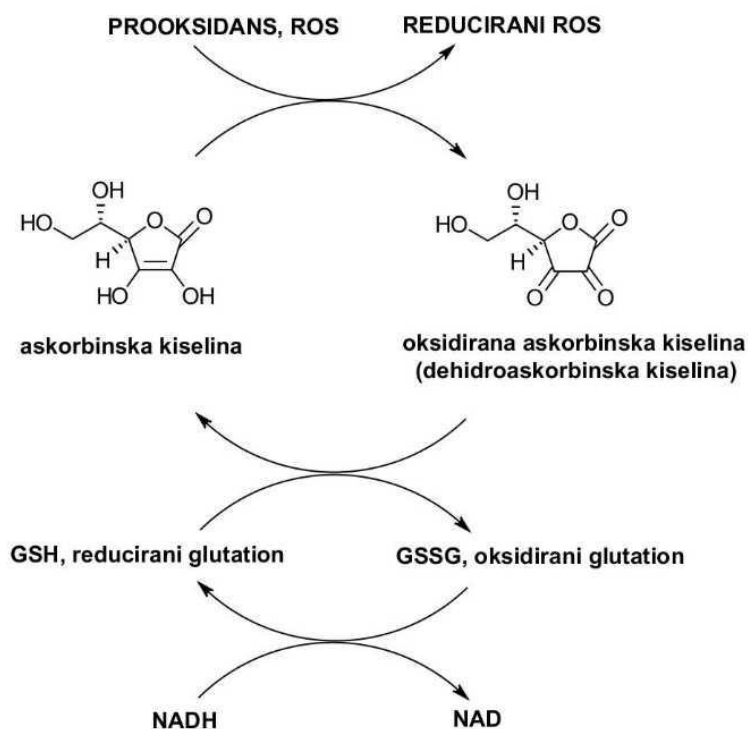


Slika 9. Oksidacija askorbata u dehidroaskorbinsku kiselinu [57].

Osim toga, bitna je i slaba reaktivnost askorbil radikala zbog rezonantne stabilizacije nesparenog elektrona (prikazano na slici 9.) i brzo prevođenje u askorbat ili dehidroaskorbinsku kiselinu (DHA) reakcijom dismutacije prikazane jednadžbom 1. Naime, kada dođe do akumulacije slobodnog radikala askorbila u određenom tkivu gdje nisu dostupni enzimi potrebni za njihovu razgradnju, dvije molekule askorbila međusobno izreagiraju jedna s drugom reakcijom dismutacije pri čemu nastaje jedna molekula askorbata i jedna molekula dehidroaskorbinske kiseline [58].



Vitamin C se može regenerirati uz pomoć enzima glutation dihidroaskorbat reduktaze, uz potrošnju glutaciona, koji će se pak reducirati uz pomoć NADH [21], što je prikazano na slici 10.



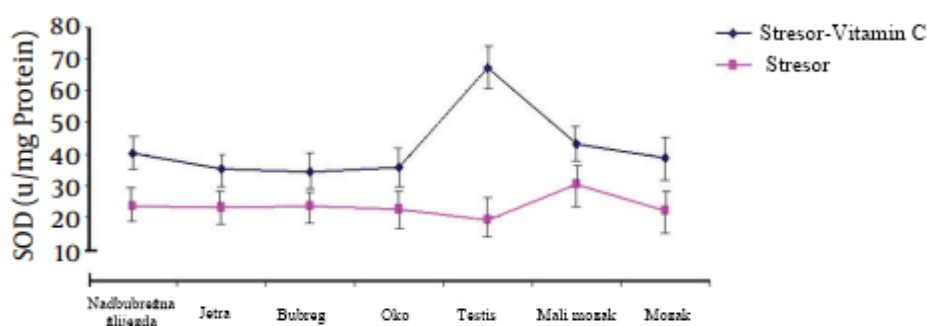
Slika 10. Proces regeneracije vitamina C [60].

Iz slike 10. je vidljivo da vitamin C reagira sa slobodnim radikalima pri čemu dolazi do njegove redukcije u dehidroaskorbinsku kiselinu. Da bi ponovno djelovao kao antioksidans, vitamin C se mora regenerirati. Regeneracija vitamina C se odvija uz pomoć glutathiona koji je prisutan u reduciranom obliku. Dakle, dehidroaskorbinska kiselina reagira s reduciranim glutationom pri čemu se ona sama reducira u svoj početni oblik, dok se glutathion oksidira, tj. prelazi u oksidirani oblik. Nadalje, da bi se ovaj proces regeneracije vitamina C mogao ponovno odvijati, oksidirani glutathion se mora reducirati. Oksidirani glutathion se reducira uz pomoć NADH, pri čemu on sam prelazi u reducirani glutathion, dok se NADH se oksidira i prelazi u NAD [21].

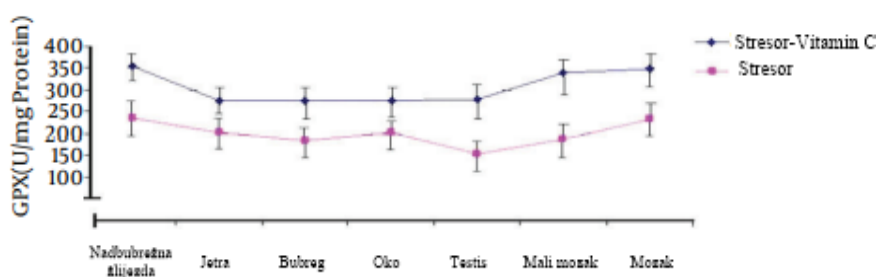
Zbog izrazitog antioksidacijskog učinka, čak najjačeg među vitaminima topljivim u vodi, brojni su korisni učinci vitamina C na organizam. Vitamin C sprječava nastanak brojnih bolesti koje nastaju kao posljedica lančanih reakcija slobodnih radikala tako što stabilizira slobodne radikale [61].

4.2. ANTIOKSIDACIJSKI UČINAK VITAMINA C NA ORGANIZAM

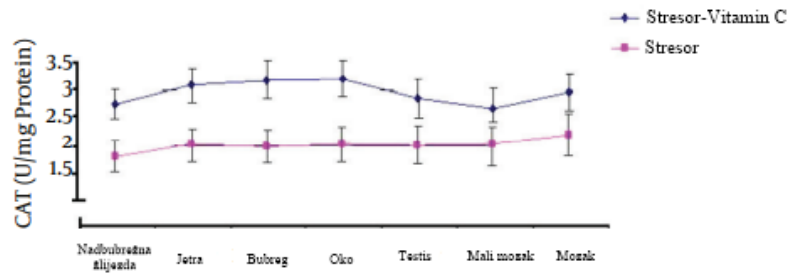
Antioksidacijski učinak vitamina C ovisi o dozi. Provedene su brojne studije koje su dokazale da konzumacija velikih doza vitamina C ima antioksidativno djelovanje na organizam. Kumar i sur. (2004) proveli su istraživanje antioksidacijskog učinka vitamina C na organizam. U svom istraživanju su dokazali da 100 mg vitamina C po kilogramu tjelesne mase na dan pokazuje antioksidativni učinak [62]. Jelodar i sur. (2013, 2014a, 2014b i 2014c) proveli su istraživanja na štakorima koja su također dokazala antioksidativni učinak vitamina C na organizam [63-67]. U navedenim istraživanjima je utvrđeno da vitamin C u dozi od 200 mg po kilogramu tjelesne mase na dan pokazuje antioksidativna svojstva u nadbubrežnoj žlijezdi, jetri, bubrezima, očima, testisu, malom mozgu i mozgu štakora. Također je dokazano da ista količina vitamina C poboljšava aktivnost antioksidativnih enzima superoksid dismutaze, glutation peroksidaze i katalaze (slike 11.-13.) i smanjuje peroksidaciju lipida u nadbubrežnoj žlijezdi, jetri, bubrezima, očima, testisu, malom mozgu i mozgu štakora te na taj način sprječava pojavu oksidacijskog stresa [64-67].



Slika 11. Promjene razine ukupne superoksid dismutaze (SOD) u prisutnosti stresora i vitamina C [68].



Slika 12. Promjene razine glutation peroksidaze (GPx) u prisutnosti stresora i vitamina C [68].



Slika 13. Promjene razine katalaze (CAT) u prisutnosti stresora i vitamina C [68].

Shankaran i sur. (2001) proveli su istraživanje utjecaja vitamina C na štakore. U istraživanju su kemijski potaknuli stvaranje OH^{\bullet} , nakon čega su iste štakore liječili vitaminom C. Istraživanjem su dokazali da je liječenje štakora vitaminom C nakon kemijski potaknutog stvaranja OH^{\bullet} suzbilo nastanak tog radikala [69].

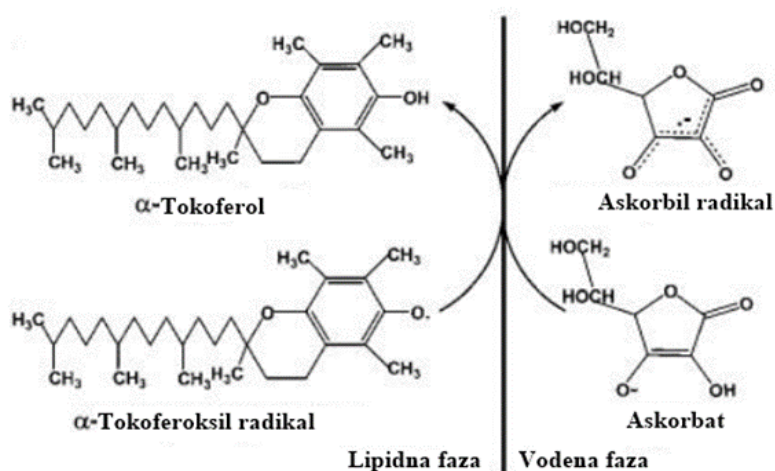
Nadalje, Wantanowicz i sur. (1984) proveli su istraživanje u kojem su primjenjivali 400 mg askorbinske kiseline svakodnevno na starijoj populaciji godinu dana i dokazali su smanjenje serumskih lipidnih peroksida u starijoj populaciji za 13 % [70].

Peroksidacijom lipida nastaju etan i pentan kao produkti razgradnje polinezasićenih masnih kiselina. Kunert i Tappel (1983) proveli su istraživanje na zamorcima koje su izložili ugljikovom tetrakloridu, ali su istovremeno hranili zamorce visokim razinama askorbinske kiseline (75 mg askorbinske kiseline/100 g tjelesne težine). Istraživanjem su pokazali da je kod zamoraca koji su hranjeni askorbinskom kiselinom prisutna smanjena količina izdahnutog etana [71].

Kato i sur. (1984) također su proveli istraživanje utjecaja vitamina C na zamorce. Istraživanje je pokazalo da je peroksidacija lipida u jetri uzrokovana primjenom policikličnog ugljikovodičnog polikloriranog bifenila (engl. *polychlorinated biphenyl*, PCB) potisnuta kod zamoraca koji su istodobno hranjeni dodavanjem askorbinske kiseline [72]. Podaci dobiveni ovim istraživanjima pružaju dokaze da askorbinska kiselina djeluje kao važan antioksidans koji je uključen u kontrolu peroksidacije lipida *in vivo*.

Kao što je navedeno u istraživanjima, vitamin C izravno donira elektrone slobodnim radikalima i tako ih stabilizira i omogućava zaštitu lipidnih membrana i proteina od oksidativnih oštećenja. Osim toga, vitamin C također neizravno sudjeluje u uklanjanju slobodnih radikala tako što regenerira različite antioksidanse poput vitamina E, glutaciona, urata i β -karotena [73].

Golumbic i Matil (1941) proveli su istraživanje u kojem su pokazali da vitamin C, iako sam nije učinkovit u sprječavanju autooksidacije lipida *in vitro*, može u prisutnosti vitamina E, uvelike pridonijeti tom procesu [74]. Tappel (1968) je sugerirao da vitamin C može u živim organizmima regenerirati vitamin E prevođenjem alfa-tokoferoksilnog radikala nastalog u reakciji s peroksilnim radikalom u početni oblik [75]. Bendlich i sur. (1984) proveli su istraživanje u kojem su dvije skupine zamoraca hranjene jednakim količinama vitamina E i određenim količinama vitamina C. Istraživanjem su utvrdili da su značajno veće koncentracije plućnog vitamina E bile prisutne u zamorcima koji su hranjeni visokim dozama askorbinske kiseline [76]. Kanazawa i sur. (1981) također su proveli istraživanje u kojem su dvije skupine zamoraca hranjene istim količinama vitamina E i različitim količinama vitamina C. Kod zamoraca kojima je davana manja količina vitamina C, opažene su smanjene razine vitamina E u plućima, jetri i nadbubrežnoj žlijezdi [77]. Hruha i sur. (1982) su pokazali da nedostatak vitamina C uzrokuje smanjenu količinu vitamina E u jetri i plućima u zamoraca [78]. Naime, vitamin C je potreban da bi vitamin E održao u aktivnom obliku tako što reducira tokoferoksilni radikal koji nastaje oksidacijom vitamina E u reakciji s lipidnim peroksilnim radikalom. Fenolna skupina tokoferola se nalazi u dijelu biomembrane okrenutom prema vodenom mediju te askorbinska kiselina može lako pristupiti antioksidativno aktivnom mjestu tokoferola i regenerirati tokoferole iz radikala tokoferola. Nastali oksidirani tokoferoksilni radikal prisutan u lipidnoj fazi reagira s askorbatom pri čemu dolazi do nastanka askorbil radikala i reduciranog alfa-tokoferola u reakciji prikazanoj na slici 14. Regenerirani alfa-tokoferol ponovno može reagirati s peroksilnim radikalom tako da mu donira vodik što sprječava lipidnu peroksidaciju i štetu na membrani i proteinima [79].



Slika 14. Regeneracija vitamina E uz pomoć vitamina C [79].

Vitamin C može se koristiti za sprječavanje nastanka ateroskleroze. Ateroskleroza predstavlja oštećenje arterija i uzrok je najznačajnijih bolesti kardiovaskularnog sustava, uključujući anginu pectoris (bol u prsnom košu), kardiomiopatiju (bolest srčanog mišića), infarkt miokarda, fibrilaciju atriya (najčešća aritmija srca) i perifernu arterijsku bolest (ateroskleroza donjih ekstremiteta). Naime, adhezija leukocita na endotel je važan korak inicijacije ateroskleroze [80]. *In vivo* studija koju su proveli Lehr i sur. (1997) je pokazala da vitamin C može inhibirati interakciju leukocita i endotela induciranu slobodnim radikalima iz cigaretnog dima [81]. Lehr i sur. (1995) također su proveli još jednu studiju koja je pokazala da vitamin C može inhibirati i interakciju leukocita i endotela induciranu oksidiranim LDL-om [82].

Nadalje, Kaneko i sur. (1993) su dokazali da lipofilni derivati vitamina C pokazuju zaštitni učinak na oštećenje endotela nastalo kao posljedica lipidne peroksidacije [83]. Heller i sur. (1999) u svom su istraživanju pokazali da vitamin C također može poboljšati narušeno endotel-ovisno širenje krvnih žila nastalo kao posljedica oksidacijskog stresa kod pacijenata s aterosklerozom [84]. Studije neovisne jedne o drugoj su proveli Hornig i sur. (1998), Ting i sur. (1997), Solzbach i sur. (1997), Ting i sur. (1996), Levine i sur. (1996), Heitzer i sur. (1996). Sve navedene studije su dokazale da akutna primjena vitamina C uzrokuje povećano endotel-ovisno širenje krvnih žila i kod pacijenata s dijabetesom, hipertenzijom, hiperkolesterolemijom, kroničnim zatajenjem srca te kod pušača [85-90]. Frei i sur. (1989) su pokazali da vitamin C može potpuno zaštititi lipide u plazmi od peroksidacijskog oštećenja koje je izazvano vodenim peroksilnim radikalima. Upravo vitamin C je jedini antioksidans u plazmi koji to može učiniti [91].

Vitamin C se također povezuje uz sniženje krvnog tlaka jer snižava razinu lošeg kolesterola. Istraživanja koja su proveli Moran i sur. (1993) i Bates i sur. (1998) su pokazala da su povišene koncentracije vitamina C u serumu povezane s nižim sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom kod srednje i starije populacije [92, 93]. Duffy i sur. (1999) također su proveli istraživanje utjecaja vitamina C na bolesnike s hipertenzijom. Pacijenti su svakodnevno konzumirali 500 mg vitamina C što im je pomoglo u nadzoru krvnog tlaka [94].

Vitamin C također ima ulogu u smanjenju oksidacijskog stresa koji može dovesti do neurodegenerativnih bolesti. Naime, mozak je izrazito osjetljiv na oksidativni stres jer vrlo intenzivno metabolizira kisik, pri čemu se stvara velik broj slobodnih radikala, a on sam ima relativno slabe zaštitne antioksidativne mehanizme. Stoga, prisutnost vitamina C je vrlo važna za homeostazu i pravilan rad središnjeg živčanog sustava (engl. *central nervous system*, CNS) [95]. Brojne su studije proučavale neuroprotektivno djelovanje vitamina C. Akbari i sur.

(2014) u svom su istraživanju pokazali da vitamin C štiti mozak štakora od oksidativnog stresa nakon izlaganja radiofrekvencijskom valu generiranom BTS mobilnom antenom. BTS mobilna antena stvara radiofrekvencijski val koji ima štetne učinke na funkciju središnjeg živčanog sustava [67]. Santos i sur. (2008) su proveli istraživanje u kojem su pokazali da neuroprotektivni učinci vitamina C na odraslim štakorima mogu biti rezultat smanjene razine peroksidacije lipida i povećanja aktivnosti katalaze nakon napada i epileptičkog statusa izazvanog pilokarpinom [96].

Nadalje, povećan broj slobodnih radikala u mozgu smatra se jednim od uzročnika Alzheimerove bolesti [97]. Provedena su brojna istraživanja čiji je cilj pokazati da svakodnevno konzumiranje antioksidansa poput vitamina C može odgoditi razvoj Alzheimerove bolesti. Zandi i sur. (2004) proveli su istraživanje o povezanosti konzumacije vitamina C i E sa sniženom pojavnosti Alzheimerove bolesti. U istraživanju provedenom na populaciji od 65 godina i više, uspjeli su dokazati da upotreba dodataka vitamina C i E u kombinaciji odgađa pojavu i smanjuje napredovanje Alzheimerove bolesti [98]. Montilla-López i sur. (2002) pokazali su da vitamin C i melatonin također utječu na koncentraciju lipidnih peroksida i aktivnost antioksidacijskih enzima u modelu Alzheimerove bolesti. Na taj način su zapravo ukazali na njihovu moguću upotrebu u liječenju neurodegenerativnih bolesti [99]. Parle i Dhingra (2003) proveli su istraživanje utjecaja vitamina C na pamćenje kod miševa. Kod miševa koji su primali 60 i 120 mg vitamina C tijekom 3 i 8 dana došlo je do poboljšanja pamćenja i učenja kod starijih miševa. Vitamin C također je pružio zaštitu od oštećenja pamćenja kod mlađih miševa koja su izazvana skopolaminom i dijazepamom [100].

Vitamin C pruža očima antioksidativnu zaštitu te tako sprječava nastanak sive mrežnice i usporava njezin razvoj. Leća oka sastoji se većinom od proteina. Ti proteini se starenjem oštećuju i mijenjaju te se gomilaju u oku i uzrokuju zamućenje leća, a upravo vitamin C smanjuje rizik od nastanka sive mrežnice. Simon i Hudes (1999) proveli su istraživanje utjecaja vitamina C na nastanak sive mrežnice kod starije populacije. Istraživanjem su dokazali da je visoka koncentracija vitamina C u lećama značajna u prevenciji sive mrežnice kod starijih ljudi [101]. Jacques i sur. (1997) su proveli istraživanje u kojem su dokazali da korištenje dodataka vitamina C tijekom 10 ili više godina smanjuje zamućenje leća za oko 80 % [102]. Nadalje, Varma i sur. (1979) u pokusima na životinjskim modelima dokazali su da visoka razina vitamina C u tekućini koja okružuje očnu leću rezultira manjim oštećenjima od napada superoksidnih radikala [103]. Varma i sur. (1982) također su proveli istraživanje koje je pokazalo da vitamin C štiti tkivo leće od fotoperoksidacije [104]. Istraživanja također pokazuju da oko 800 mg vitamina C dnevno u kombinaciji s vitaminom E i prirodnim β -

karotenom pomaže u održavanju zdravlja očiju. Vitamin C u dozi od 500 mg također smanjuje očni tlak te tako smanjuje opasnost od nastanka glaukoma, mnogo češćeg kod nižih koncentracija vitamina C u organizmu. Uzimanje vitamina C zajedno s cinkom, vitaminom E i β -karotenom sprječava gubitak vida i pogoršanje staračke makularne degeneracije. Uzimanje vitamina C s drugim antioksidansima, ali bez cinka nema taj učinak [105].

Još jedna bolest povezana s oksidacijskim stresom je šećerna bolest. Povećano stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta i smanjena obrana antioksidansa djelomice su odgovorni za komplikacije kod šećerne bolesti [106]. Smatra se da oksidacijski stres može dovesti do poremećaja metabolizma glukoze i hiperglikemije. Rezultati istraživanja koje su proveli Sargeant i sur. (2000) u Velikoj Britaniji su pokazali inverznu povezanost vitamina C u plazmi i koncentraciju glikoziliranog hemoglobina [107]. Nadalje, Harding i sur. (2008) su također proučavali povezanost vitamina C i dijabetesa. U svom istraživanju su uspjeli dokazati povezanost vitamina C sa smanjenim rizikom za pojavu dijabetesa [108]. Choi i sur. (2005) u svom su istraživanju zaključili da niska unutarstanična koncentracija vitamina C u osoba s hiperglikemijom i niskim razinama vitamina C u plazmi može biti odgovorna za povišenu razinu oštećenja DNA kod takvih bolesnika [109]. Međutim, navedene studije nisu utvrdile klinički značajni efekt suplementacije vitaminom C na glikemijsku kontrolu i parametre inzulinske rezistencije kod odraslih osoba. Nešto izraženiji efekt na smanjenje koncentracija glukoze u krvi utvrđen je kod osoba s preddijabetesom, dijabetesom, starijih osoba, kao i tijekom perioda suplementacije dužeg od 30 dana [110].

Vitamin C se također povezuje i uz bolesti dišnih puteva. Astma se definira kao upalna bolest dišnih puteva. Smatra se da vitamin C pomaže kod astme na način da neutralizira slobodne radikale u dišnim putevima. Kongerud i sur. (2003) su proveli istraživanje u kojem su zaključili da manjak vitamina C u ispljuvku astmatičara može biti ili osnovni čimbenik u patofiziologiji astme ili odgovor na upalu astmatskih dišnih puteva [111]. Coheni i sur. (1997) su proučavali utjecaj vitamina C na astmu izazvanu fizičkim naporom (vježbanjem). Zaključak njihova istraživanja je da nadopuna vitamina C u dozi od 1 do 2 g/dan ima zaštitni učinak kod nekih oboljelih [112]. Međutim, potrebno je provesti još studija koje će bolje objasniti konačan utjecaj vitamina C na astmu.

Razine vitamina C visoke su u plućnom tkivu, kao i u izvanstaničnoj tekućini koja okružuje pluća. Dokazano je da te visoke koncentracije vitamina C igraju važnu ulogu u obrani od slobodnih radikala u plućima [113]. Butland i sur. (2000) proveli su istraživanje koje je pokazalo blagu povezanost između unosa voća i povrća bogatih vitaminom C i ispravne plućne funkcije [114]. Hu i sur. (1998) su proveli istraživanje utjecaja vitamina C na

plućnu funkciju 120 ispitanika u dobi od 35-64 godine. U istraživanju su dokazali da vitamin C unesen prehranom može zaštititi od gubitka plućne funkcije [115].

Vitamin C u povećanoj dozi se povezuje s očuvanjem raznih zdravstvenih funkcija kod pušača. Poznato je da su pušači izloženim većem broju oksidansa u odnosu na nepušače [116]. Prosječna koncentracija vitamina C u plazmi pušača dva puta je niža nego kod nepušača te je zbog toga potreba za vitaminom C u pušača povećana [117]. Chen i sur. (2004) su dokazali da terapija vitaminom C u potpunosti inhibira oštećenje DNA potaknuto oksidansima iz dima cigarete [118]. Pušenje cigareta je povezano i s endotelnom disfunkcijom. Teramoto i sur. (2004) kombinirali su nadopune vitamina C i E i pokazali da one poboljšavaju endotelnu funkciju u kroničnih pušača. Osim toga, dokazali su i da vitamin C obnavlja brzinu koronarnog protoka koja je oslabljena zbog oksidacijskog stresa kod pušača [119].

Vitamin C se također povezuje sa smanjenjem trajanja simptoma prehlade, ali i sa smanjenim rizikom od nastanka prehlade. Naime, prilikom infekcije, dolazi do aktivacije fagocitnih leukocita. Fagocitni leukociti stvaraju oksidirajuće spojeve koji se oslobađaju iz stanica. Uloga vitamina C je zapravo da reagira s tim oksidirajućim spojevima te tako umanjuje njihove upalne učinke. Douglas i sur. (2010) su objavili knjigu pod nazivom „Vitamin C za prevenciju i liječenje prehlade“ u kojoj su opisali skromnu korist skraćenog trajanja simptoma prehlade zahvaljujući visokom unosu vitamina C [120]. Sasazuki i sur. (2006) proveli su randomizirano, kontrolirano petogodišnje ispitivanje utjecaja vitamina C (0,5 g/dan) na prehladu. U istraživanju su ukazali da nadopuna vitamina C značajno smanjuje učestalost prehlade, no nema vidljivog učinka na trajanje ili jačinu prehlade [121]. Nadalje, Johnston i sur. (1992) pokazali su da 1 g/dan vitamina C može skratiti trajanje prehlade za oko 20 %. Također su dokazali da ako se doza poveća za 6 grama, vitamin C pokazuje djelotvornost u smanjivanju simptoma prehlade i skraćivanju trajanja prehlade [122]. Hemila i Chalker (2013) objavile su knjigu u koju su objedinili placebo kontrolirana klinička ispitivanja utjecaja 0,2 g ili više vitamina C na prehladu. Utvrdili su da redovito uzimanje vitamina C nije imalo utjecaja na učestalost prehlade u običnoj populaciji, na temelju 29 ispitivanja u kojima je sudjelovalo 11 306 sudionika. Međutim, kod 31 studije s 9 745 epizoda prehlade, redovito uzimanje vitamina C imalo je skroman, ali dosljedan učinak u smanjenju trajanja simptoma prehlade. U pet ispitivanja s 598 sudionika izloženih kratkim razdobljima ekstremnog fizičkog stresa (uključujući maratonce i skijaše) vitamin C je prepolovio rizik od prehlade. Objavljena ispitivanja nisu prijavila štetne učinke vitamina C. Ipak, potrebne su daljnje studije koje će dokazati konačan učinak vitamina C na prehladu [120].

Za vitamin C se također smatra da povećava plodnost. Unazad par godina, oksidativni stres se pojavio kao potencijalni uzrok muške neplodnosti. U normalnim uvjetima, postoji ravnoteža između proizvodnje i uklanjanja reaktivnih vrsta kisika uz pomoć antioksidansa u muškim reproduktivnim organima. Vitamin C je poznati antioksidans prisutan u testisima čija je uloga da zaštiti testise od oksidacijskih oštećenja. Također pospješuje spermatogenezu tako što održava antioksidanse u aktivnom stanju. Vijayprasad i sur. (2014) su proveli istraživanje u kojem su pokazali da dodatak vitamina C poboljšava reproduktivnu neplodnost izazvanu oksidacijskim stresom kod štakora. Kao zaključak su naveli da su takvi rezultati dobiveni zbog učinka povećanja testosterona i antioksidacijskog učinka vitamina C [123]. Dawson i sur. (1990) proveli su istraživanje o održivosti spermija, smanjenju aglutinacije¹ te povećanju pokretljivosti i ukupnog broja zrelih spermija kod muškaraca starijih od 25 godina. Istraživanjem su uspjeli pokazati da povećan unos vitamina C hranom povećava plodnost kod muškaraca [124]. Luck i sur. (1995) izvijestili su da je vitamin C bitna biokemijska tvar u reproduktivnom procesu i potencijalno značajan čimbenik u plodnosti ljudi. Osim toga, pokazali su da vitamin C može spriječiti oštećenje spolnih stanica nastalo djelovanjem slobodnih radikala tijekom oplodnje [125]. Jelodar i sur. (2013) proveli su istraživanje o utjecaju vitamina C na testise štakora pod utjecajem umjetno induciranog oksidacijskog stresa. Kao rezultat su izvijestili da su testisi iznimno osjetljivi na smanjenje tjelesne razine vitamina C, ali i da vitamin C poboljšava aktivnost antioksidacijskih enzima [126]. Vitamin C doprinosi potpori spermatogeneze barem djelomično kroz svoju sposobnost regeneracije α -tokoferola koji je bitan za reprodukciju. [127].

Smatra se da vitamin C može olakšati simptome reumatoidnog artritisa. Reumatoidni artritis je kronična bolest vezivnog tkiva koja obuhvaća zglobove, ali može obuhvaćati i mišiće, kožu i organe trbušne šupljine. Bolest dovodi do upale zglobova, njihovog oticanja, bolnosti, ukrućenosti i gubitka funkcije. Smatra se da su povišena proizvodnja slobodnih radikala u upaljenim zglobovima i oslabljen antioksidacijski sustav upleteni u nastanak reumatoidnog artritisa. Meki i sur. (2009) proveli su istraživanje o utjecaju vitamina C u kombinaciji s ekstraktom zelenog čaja na reumatoidni artritis na štakorima. Istraživanje je pokazalo da pravilan unos ekstrakta zelenog čaja i vitamina C može učinkovito smanjiti količinu slobodnih radikala i na taj način odgoditi komplikacije reumatoidnog artritisa. Međutim potrebno je provesti još mnogo kliničkih studija koje će definirati konačnu ulogu vitamina C na reumatoidni artritis [128].

¹ Sljepljivanja spermija i drugih stanica (npr. leukocita) u ejakulatu, što smanjuje plodnost.

Istraživanja povezuju povećane količine vitamina C u krvi sa smanjenjem rizika od bilo koje vrste raka (karcinoma), posebno raka debelog crijeva, želuca, dojke, mokraćnog mjehura, gušterače, maternice i jednjaka. Osim što smanjuje rizik od nastanka raka, također se smatra da sprječava recidiv, ali također i djeluje tako da inhibira rast postojećih stanica raka. Vitamin C sprječava nastanak raka inhibirajućim djelovanjem na slobodne radikale, nitrozamine ili druge kancerogene tvari (djeluje preventivno) [129]. Naime, bakterije prisutne u ustima mogu reducirati nitrate u nitrite. U kiselim uvjetima želuca nitriti reagiraju s aminima iz hrane i nastaju *N*-nitrozamini. Vitamin C reagira s nitritima pri čemu nastaju NO, NO₂ i N₂ i na taj način prevenira nastanak nitrozamina [130]. Vjeruje se da je smanjenje rizika nastanka karcinoma postignuto izmjenama u prehrani, a ne nadopunom vitamina [131]. Prehrana koja uključuje 200 mg ili više vitamina C dnevno putem 5 obroka voća i povrća povezuje se s nižim rizikom nastanka karcinoma, osobito karcinoma usne šupljine, jednjaka, želuca, debelog crijeva i pluća. Značajan zaštitni učinak uočen je kod raka bubrega kod nepušača, ali ne i kod pušača [132]. Unos vitamina C putem voća i povrća pokazao je zaštitni učinak na rak gušterače. Međutim, teško je isključiti mogućnost da vitamin C zapravo djeluje tako da obnavlja neke druge antioksidanse poput vitamina E u voću i povrću [133]. Rezultati također ukazuju na to da vitamin C štiti od raka želuca [134]. Osim što inhibira nastanak raka reakcijom sa slobodnim radikalima, nitrozaminima i drugim kancerogenim tvarima, vitamin C također sprječava nastanak raka svojim prooksidacijskim djelovanjem, o čemu će nešto više riječi biti u sljedećem poglavlju.

5. PROOKSIDANSI

Prooksidans je bilo koji endobiotik ili ksenobiotik koji inducira oksidativni stres na jedan od dva načina: poticanjem stvaranja slobodnih radikala ili inhibiranjem antioksidacijskih sustava. Prooksidans može biti bilo koja tvar koja sadrži slobodne radikale, a prisutna je u stanicama ili tkivima. Pojedine tvari u određenim uvjetima djeluju kao prooksidansi dok u isto vrijeme djeluju i kao antioksidansi, kao primjerice vitamin C ili E, polifenoli i flavonoidi. Provedena su brojna istraživanja koja su pokazala da utjecaj prooksidanasa može biti dobar na organizam, obzirom da mala koncentracija prooksidanasa može potaknuti rad antioksidansa i antioksidacijskih enzima. Također su provedena brojna klinička ispitivanja koja su dokazala da prooksidacijski učinak antioksidansa može biti koristan u liječenju raka, što je slučaj kod vitamina C. Upravo zbog toga, prooksidativno djelovanje antioksidansa je predmet brojnih istraživanja [135].

Prooksidansi mogu biti endogeni i egzogeni. Mogu se podijeliti u sljedeće kategorije: lijekovi, prijelazni metali, pesticidi, rigorozna tjelovježba, anksioznost, patofiziološka stanja, okolišni čimbenici poput zagađivača zraka te ionizirajućeg i neionizirajućeg zračenja, proizvodi za dezinfekciju vode, i antioksidansi [136].

Lijekovi poput analgetika ili antikancerogeni lijekovi stvaraju reaktivne vrste i samim time utječu na makromolekule, što u konačnici dovodi do oštećenja jetrenog i bubrežnog tkiva. Prijelazni metali koji su redoks aktivni, poput željeza i bakra, mogu dovesti do Fentonove reakcije i Haber-Weissove reakcije (reakcije kod kojih iz vodikova peroksida ili superoksidnog aniona nastaje visoko reaktivni hidroksilni radikal ($\text{OH}\cdot$) koji uzrokuje prekomjerno stvaranja reaktivnih vrsta). Primjer bolesti koje nastaju kao posljedica toga su hematokromatoza (bolest koja uzrokuje prekomjernu apsorpciju željeza iz hrane) i Wilsonova bolest (prevelika akumulacija bakra u jetri, mozgu i drugim vitalnim organima). Osim željeza i bakra, metali koji djeluju kao prooksidansi su i magnezij i cink. Nadalje, pesticidi poput diklorodifeniltrikloroetana i benzen heksaklorida potiču stvaranje reaktivnih vrsta, tako što induciraju peroksidaciju lipida i mijenjaju antioksidacijske enzime i redoks sustav glutaciona. Rigorozna tjelovježba, kao što je trčanje i dizanje utega, također dovodi do stvaranja radikalskih vrsta kao posljedica kontrakcije mišića i povećanja potrošnje kisika. Patofiziološka stanja, poput lokalne ishemije, također dovode do povećanog stvaranje reaktivnih vrsta. Okolišni čimbenici poput ekstremne topline ili hladnoće, i prilagodba ekstremnim vremenskim uvjetima dovode do poremećaja fluidnosti mitohondrijske

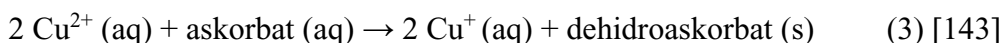
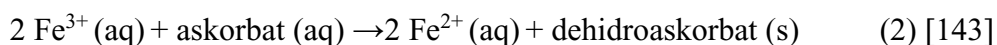
membrane i prijenosa elektrona što dovodi do stvaranja reaktivnih vrsta. I određeni antioksidansi djeluju kao prooksidansi u određenim uvjetima, npr. u prisustvu teških metala, pri čemu se ističu vitamin C i E te polifenoli [135].

5.1. VITAMIN C KAO PROOKSIDANS

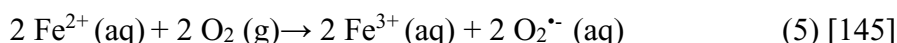
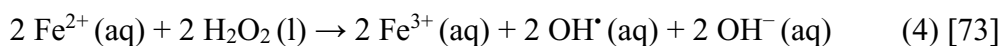
5.1.1. MEHANIZAM DJELOVANJA

Otkriveno je da najmanje tri čimbenika mogu djelovati na antioksidacijsko ponašanje određene tvari pretvarajući je u prooksidans, a to su prisutnost metalnih iona, koncentracija antioksidansa u matriksu i njegov redoks potencijal. Najčešći metalni ioni koji uzrokuju prooksidacijski učinak vitamina C su željezo i bakar, ali i drugi prijelazni metali imaju isti učinak [137-139].

Vitamin C može imati antioksidacijski učinak kada je prisutan u niskoj dozi (30-100 mg/kg tjelesne težine), dok u slučaju veće doze djeluje kao prooksidans (1000 mg/kg tjelesne težine) [140]. Osim toga, vitamin C također djeluje kao prooksidans *in vitro* kada dođe u doticaj sa slobodno otopljenim željezom, pri čemu dolazi do redukcije Fe^{3+} u Fe^{2+} (jednadžba (2)) ili u doticaju sa slobodno otopljenim bakrom, pri čemu dolazi do redukcije Cu^{2+} u Cu^+ (jednadžba (3)) [141, 142].



Nastali reducirani Fe^{2+} reagira s vodikovim peroksidom (jednadžba (4)) ili kisikom (jednadžba (5)) što dovodi do stvaranja hidroksilnih radikala i superoksid radikal aniona [3, 144]. Na isti način reagira i Cu^+ , kao i drugi prijelazni metali.



Iz ovih jednadžbi se može zaključiti da vitamin C može dovesti do blagog oksidacijskog stresa u organizmu zbog posjedovanja prooksidacijskih svojstava [146]. Dokazano je da je hidroksilni radikal jedan od najsnažnijih poznatih slobodnih radikala. On može pokrenuti peroksidaciju lipida, uzrokovati kidanje lanaca DNA i oksidirati gotovo bilo koju organsku

molekulu [147, 148]. Upravo zbog toga, prikazane reakcije vitamina C sa željezom i bakrom su opasne i trebale bi biti kontrolirane u organizmu. To je pogotovo važno jer u organizmu postoje proteini koji imaju vezano željezo ili bakar, poput feritina i transferina, i mogu ga otpustiti i stvoriti uvijete za prooksidacijsko djelovanje vitamina C. Upravo zbog toga, uzimanje vitamina C kao dodatka prehrani se ne preporučuje osobama koje imaju visoke koncentracije željeza ili bakra u organizmu jer može doći do prooksidacijskog djelovanja vitamina C [57].

5.1.2. PROOKSIDACIJSKI UČINAK VITAMINA C NA ORGANIZAM

Provedena su brojna klinička ispitivanja s ciljem utvrđivanja prooksidacijskog učinka vitamina C na organizam. Singh (1997) je proveo istraživanje u kojem je pokazao da natrijev askorbat izaziva jednostruki prekid DNA u ljudskim stanicama *in vitro* [149]. Kang i sur. (1998) dokazali su prooksidacijski učinak vitamina C ovisno o vremenu u kojem je davan štakorima. Nakon intraperitonealnog² ubrizgavanja parakvat diklorida, zabilježeno je povećanje u izdisaju etana (marker oksidacijskog stresa) i uočeno je oštećenje plućnog tkiva. Kada je 10 mg/kg vitamina C primijenjeno intravenozno prije injekcije parakvat diklorida, primijećen je zaštitni učinak. Međutim, kada se vitamin C primjenjivao 1 sat nakon injekcije parakvat diklorida, došlo je do povećanja oštećenja tkiva. U studiji je predloženo objašnjenje da je interakcija vitamina C sa slobodnim metalima dovela do oštećenja tkiva [150].

Drugo istraživanje koje su proveli Podmore i sur. (1998) je ukazalo na povećanje razine 8-oksoadenina (marker oksidativnog oštećenja DNA) kod 30 zdravih dobrovoljaca pri dozi od 500 mg/dan vitamina C tijekom 6 tjedana [144]. Međutim, Mühlhöfer i sur. (2004) proveli su studiju na šest zdravih dobrovoljaca u kojoj su pokazali da intravenozna primjena 750 ili 7500 mg vitamina C ne povećava razinu lipidnih peroksida niti 8-hidroksi-2'-deoksigvanozina. Tako su opovrgnuli rezultate prethodnog istraživanja [151].

Rehman i sur. (1998) proveli su istraživanje o učincima suplementacije željeza i vitamina C na razine oksidativnog oštećenja DNA u bijelim krvnim stanicama na zdravim dobrovoljcima. Ispitanici su primali željezo u obliku željezovog sulfata u dozi od 14 mg/dan i vitamin C u obliku askorbinske kiseline u dozama od 60 mg/dan ili 120 mg/dan. Nakon 6 tjedana uzimanja navedene suplementacije željeza i vitamina C, kod svih ispitanika došlo je do značajnog porasta oksidacijskog oštećenja DNA. Međutim, nakon 12 tjedana neprekidnog

² Primjena lijeka injekcijom u potrbušnu šupljinu.

uzimanja željeza i vitamina C, razine su se vratile približno u normalu. Smatra se da su se razine oksidacijskog stresa vratile u normalu zbog prilagodbe stanice poput porasta koncentracije obnavljajućih enzima ili boljeg pohranjivanja željeza u feritin [152]. Slične rezultate su dobili i Cooke i sur. (2003), koji su izvijestili da suplementacija vitaminom C povećava razinu deoksicitidin glioksala, pretpostavljenog produkta peroksidacije lipida, što je također ukazivalo na prooksidacijski učinak *in vivo*. Međutim, razina deoksicitidin glioksala značajno se smanjila nakon nastavka uzimanja vitamina, što potvrđuje rezultate prethodnog istraživanja i daje iste zaključke [153].

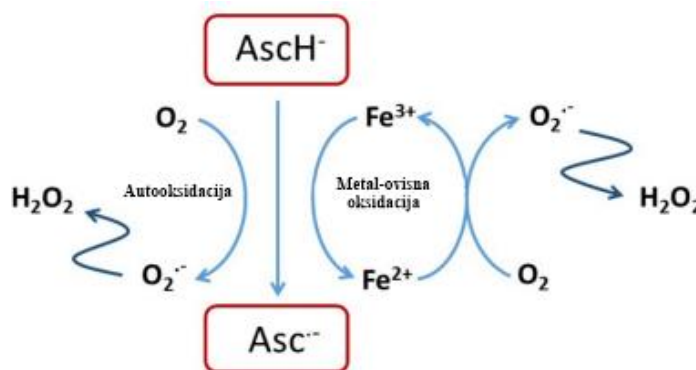
Premkumar i Bowlus (2004) proveli su istraživanje utjecaja suplementacije željeza i vitamina C na povećanje razine oksidacijskog stresa u jetri miševa. Naime, miševi su hranjeni 3 tjedna dijetom dopunjenom željezom i dijetom sa ili bez vitamina C. Zaključak istraživanja je da dodatak vitamina C može imati prooksidacijske učinke u jetri miševa. Međutim, vitamin C ne povećava razine oksidacijskog stresa povećanjem željeza u prehrani [154].

Colpo i sur. (2008) proveli su istraživanje utjecaja vitamina C i željeza na povećane razine oksidacijskog stresa kod 9 zdravih nepušača (20-31 godina). Rezultat istraživanja je da kombinacija visokih koncentracija vitamina C u plazmi i željeza, ili samo željeza, neće dovesti do oksidacijskog oštećenja *in vivo* nakon jedne doze suplementacije [155]. Suh i sur. (2003) su proveli slično istraživanje. Istraživanjem su dokazali da u ljudskoj plazmi koja je korištena kao reprezentativna biološka tekućina *in vitro*, vitamin C djeluje u prisutnosti redoks-aktivnog željeza ili bakra i vodikovog peroksida kao antioksidans koji sprječava peroksidaciju lipida i ne pospješuje oksidaciju proteina [156]. Rezultati dobiveni ovim istraživanjima su kontradiktorni. Prijedlog objašnjenja ovih kontradiktornih rezultata je da prooksidacijski učinak možda nije relevantan *in vivo* [57]. Smatra se da su razine „slobodnih“ iona metala vrlo niske *in vivo* jer su vezani za razne proteine koji vežu metal, poput feritina, transferina i ceruloplazmina [157]. Međutim, tijekom ozljede tkiva, ti metalni ioni mogu se osloboditi iz svojih zaliha i mogu stupiti u interakciju s vitaminom C [158]. Potrebno je provesti još kliničkih ispitivanja *in vivo* koja će potvrditi ovu pretpostavku. S druge strane, u *in vitro* istraživanjima, predloženo je da je prooksidacijski učinak vitamina C najvjerojatnije posljedica prisutnosti „zagađujućih“ iona metala u korištenom *in vitro* mediju [57].

Unatoč štetnosti prooksidacijskog učinka, upravo prooksidacijski učinak vitamina C ima potencijal u liječenju tumora, stoga se provode brojna klinička ispitivanja koja nastoje utvrditi utjecaj vitamina C na stanice tumora. Više nezavisnih znanstvenih istraživanja navedenih u sljedećim odlomcima uspješno je dokazati da visoke koncentracije vitamina C djeluju citotoksično na stanice tumora, bilo same, bilo u kombinaciji s kemoterapeutcima ili

radijacijom. Međutim, navedeni učinak je moguće postići *in vivo* samo intravenoznom primjenom vitamina C [159].

Mehanizam djelovanja vitamina C na stanice tumora se može objasniti na sljedeći način. Vitamin C u obliku askorbata reagira ili s kisikom ili sa slobodnim ionima prijelaznih metala poput željeza i bakra. U reakciji s kisikom, askorbat se prevodi u askorbil radikal, dok kisik prelazi u superoksid radikal anion. Iz superoksid radikal aniona nastaje vodikov peroksid reakcijom dismutacije. U reakciji sa slobodnim ionima prijelaznih metala, askorbat se prevodi u askorbil, dok se prijelazni metal reducira. Reducirani prijelazni metal reagira s kisikom pri čemu nastaje superoksid radikal anion iz kojeg dismutacijom nastaje vodikov peroksid. I u jednom i u drugom slučaju nastaje vodikov peroksid (slika 15.) koji je citotoksičan i koristi se za uništavanje stanica tumora [160].



Slika 15. Mehanizam nastanka vodikovog peroksida koji se koristi u liječenju tumora [24].

Pri milimolarnim koncentracijama, primijenjen intravenozno, vitamin C djeluje citotoksično na stanice tumora, tako što potiče vodikov peroksid-ovisnu citotoksičnost u tumorskim stanicama bez utjecaja na zdrave stanice [161]. Vitamin C štetno djeluje na stanice tumora jer su one osjetljive na vodikov peroksid, dok s druge strane, zdrave stanice nisu osjetljive na vodikov peroksid kao tumorske. Zdrave stanice su dobro opskrbljene krvlju i bogate su antioksidativnim enzimima (glutation peroksidaza i katalaza) koji brzo eliminiraju vodikov peroksid. S druge strane, tumorske stanice imaju smanjeni krvni protok, ali i manju količinu antioksidacijskih enzima, stoga se vodikov peroksid ne eliminira dovoljno brzo nego uzrokuje oštećenje i staničnu smrt [162]. Kod milimolarnih koncentracija, vitamin C djeluje toksično na stanice raka te može inducirati njihovu apoptozu i inhibirati angiogenezu. Nadalje, vitamin C se može akumulirati u stanicama tumora, a u koncentracijama od 1 mM i više

dovodi do inhibicije njihovog rasta. Faza I kliničkog ispitivanja koje su proveli Mikirova i sur. (2012) pokazala je da se vitamin C može sigurno davati intravenozno bez težih nuspojava [163].

Prvo istraživanje utjecaja vitamina C na stanice raka proveli su Cameron i sur. (1975) na pacijentima oboljelim od raka kostiju koji nisu primali nikakvo drugo liječenje osim intravenoznog liječenja vitaminom C. Vitamin C je pacijentima davan u dva navrata. Prvo davanje je dovelo do povlačenja svih parametara bolesti. Nakon toga, pacijentima je davana smanjena doza vitamina C što je dovelo do ponovnog aktiviranja bolesti. Ponovna primjena visoke doze vitamina C opet je dovela do potpune remisije bolesti [164].

Cameron i Pauling (1976) proveli su istraživanje utjecaja vitamina C na 100 terminalnih pacijenata oboljelih od raka. Pacijenti koji su dobivali dodatno vitamin C kao dio svog rutinskog liječenja imali su 4,2 puta veće prosječno vrijeme preživljavanja od pacijenata koji nisu primali vitamin C [165]. Osim ovog istraživanja, Cameron i Pauling (1978) su proveli još jedno istraživanje na istu temu. Pacijenti su intravenozno konzumirali 10 grama vitamina C na dan kao dio rutinskog liječenja, dok druga skupina nije liječena s vitaminom C. Zabilježeno je da pacijenti liječeni vitaminom C imaju prosječno vrijeme preživljavanja oko 300 dana duže od onih koji ga nisu konzumirali. Također je zabilježeno i poboljšanje kvalitete života kod ispitanika koji su konzumirali vitamin C [166]. Murata i sur. (1982) u svom istraživanju su također dobili iste rezultate kao i Pauling i Cameron. Istraživanje je provedeno na 99 pacijenata s terminalnim rakom. Prosječno vrijeme preživljavanja nakon datuma proglašenja terminalne faze je 43 dana za 44 bolesnika s niskim askorbatom i 246 dana za 55 pacijenata s visokim askorbatom. [167].

Međutim, klinička ispitivanja koja su proveli Creagan i sur. (1979) i Moertel i sur. (1985) su dala suprotne rezultate. Ispitivanja nisu pokazala nikakav utjecaj vitamina C na stanice tumora. Creagan i sur. (1979) proveli su kontroliranu, dvostruku slijepu studiju utjecaja vitamina C na sto pedeset pacijenata u uznapredovaloj fazi raka. Pacijenti su nasumično podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina peroralno je primala vitamin C u dozi od 10 grama dnevno, dok je druga skupina primala placebo. Obje su skupine bile slične po dobi, spolu, mjestu primarnog tumora, stupnju tumora i prethodnoj kemoterapiji. Kod niti jedne skupine nije zabilježen nikakav učinak niti djelovanje vitamina C na stanice tumora [168]. Moertel i sur. (1985) proveli su dvostruku slijepu studiju utjecaja vitamina C na 100 bolesnika s uznapredovalim karcinomom. Pacijenti su također kao u prošlom istraživanju podijeljeni u dvije grupe. U prvoj grupi, pacijentima je peroralno davan vitamin C u dozi od 10 grama dnevno, dok je drugoj grupi davan placebo. Svi bolesnici su prije ispitivanja bili u vrlo dobrom

općem stanju, s minimalnim simptomima. Nitko od njih nije prethodno primao citotoksične lijekove. Zaključak istraživanja je da terapija vitaminom C nema nikakav učinak na produljivanje intervala između početka liječenja i napredovanja bolesti niti na preživljavanje bolesnika [169].

Ovi kontradiktorni rezultati uspjeli su se objasniti tek za dvadesetak godina. Primijećeno je da niti jedna od navedenih studija nije mjerila plazmatske razine vitamina C, što je temelj razumijevanja stvarnog učinka primjene vitamina C na pacijentima. Proučavanjem navedenih istraživanja, također je zaključeno da je jedina razlika između njih u načinu primjene. Pretpostavljeno je da je intravenozna primjena vitamina C učinkovita za uništavanje stanica tumora, dok peroralna primjena nije učinkovita [170]. Tu pretpostavku su potvrdili Padayatty i sur. (2004) u svom istraživanju farmakokinetike vitamina C. Mjerene su koncentracije vitamina C u plazmi i urinu nakon primjene oralne i intravenozne doze vitamina C. Kod ispitanika koji su primali oralne doze, postignute su niske koncentracije vitamina C u plazmi (oko 100-200 μM). Intravenozna primjena vitamina C rezultirala je 100 puta većom koncentracijom od oralne (oko 15 mM). To je posljedica ograničene crijevne apsorpcije, bubrene reapsorpcije i izlučivanja tijekom oralne primjene. S druge strane, intravenozna primjena podliježe strogoj kontroli i postiže visoke koncentracije u plazmi koje su sigurne ili podnošljive za ljude. Rezultat istraživanja je da bi intravenozna primjena vitamina C mogla imati antitumorsko djelovanje, dok peroralna primjena nikako ne može postići taj učinak [171]. Još jedna potvrda navedene pretpostavke je i istraživanje koje su proveli Verrax i Calderon (2009). Rezultat rada je da je parenteralna primjena (zaobilazak probavnog trakta) vitamina C smanjila brzinu rasta mišjeg hepatoma (rak jetre), dok oralna primjena iste doze nije [159].

Chen i sur. (2005 i 2007) proveli su dva istraživanja utjecaja vitamina C na stanice tumora i predložili su mehanizam njegovog djelovanja na stanice tumora. Istraživanjima su zaključili da visoke doze vitamina C (0,3-20 mM) dovode do formiranja vodikovog peroksida i askorbil radikala u ekstracelularnom mediju. Također su izvijestili da su u krvi pronađene male koncentracije askorbil radikala, dok vodikov peroksid nije detektiran. Razlog je što se vodikov peroksid brzo prevodi u kisik reakcijama koje su katalizirane glutation peroksidazom ili katalazom, dok u tumorskom tkivu neće doći do prevođenja peroksida u kisik nego će doći do njegove akumulacije [172, 160]. Chen i sur. (2008) proveli su ispitivanje u kojem su pokušali dokazati da farmakološke doze askorbata djeluju kao prooksidans i smanjuju rast

agresivnih tumorskih ksenografta³ kod miševa. Ovo istraživanje je dokazalo da jedna farmakološka doza vitamina C dovodi do stvaranja askorbil radikala i vodikovog peroksida u stanicama tumora, ali ne u krvi. Štoviše, režim dnevnog farmakološkog liječenja vitaminom C značajno je snizio stope rasta tumora jajnika, gušterače i glioblastoma u miševa. Pretpostavlja se da se sličan učinak lako može postići i kod ljudi kojima se vitamin C daje intravenozno [173].

Frömberg i sur. (2010) su dokazali da vitamin C pokazuje terapijski učinak na stanice tumora prostate. Osim toga, pokazali su i da vitamin C pojačava citostatsko djelovanje kemoterapeutika Docetaxel, Epirubicin, Irinotecan i 5-FU [174]. Du i sur. (2010) pokušali su pokazati utjecaj vitamina C na pacijente oboljele od raka gušterače kod kojih je mogućnost petogodišnjeg preživljavanja procijenjena na manje od 3 %. *In vivo* liječenje miševa vitaminom C inhibiralo je rast tumora i produljilo preživljavanje. Ti rezultati su pokazali da farmakološke doze vitamina C mogu imati potencijal za liječenje raka gušterače kako kod miševa, tako i kod ljudi [175]. Takemura i sur. (2010) proveli su istraživanje utjecaja visokih doza vitamina C na staničnu smrt u stanicama mezotelioma. Mezoteliom je rijetka vrsta raka koji se javlja u tankom sloju tkiva koji pokriva većinu unutarnjih organa. Istraživanje je pokazalo da je intravenozna primjena vitamina C značajno smanjila brzinu rasta ovog tumora. Iz ovih podataka se može zaključiti da vitamin C može biti koristan kod pacijenata oboljelih od ove vrste raka [177].

Nadalje, Vollbracht i sur. (2011) proveli su studiju koja je razmatrala 125 pacijenata s rakom dojke. Studija je pokazala da intravenozna primjena vitamina C smanjuje nuspojave povezane s kemoterapijom, poput mučnine, umora i omaglice [178]. Takahashi i sur. (2012) u svojoj su studiji dobili slične rezultate. Istraživanjem su pokazali da je kod 60 pacijenata s rakom pluća, dojke, želuca, debelog crijeva, maternice, jetre, prostate, jajnika, gušterače i malignim limfom intravenozna primjena vitamina C poboljšala njihovu kvalitetu života [179]. Stephenson i sur. (2013) proveli su istraživanje utjecaja vitamina C na 17 pacijenata s rakom anusa, dojke, žilnice, debelog crijeva, uha, jetre, pluća, gušterače, rektuma, kože i tankog crijeva. Tumor žilnice je rijetka vrsta tumora na mozgu. Istraživanje je pokazalo da je vitamin C poboljšao kvalitetu života, iako niti jedan pacijent nije pokazao objektivan antitumorski odgovor [180]. Ma i sur. (2014) proveli su randomizirano kontrolirano ispitivanje na 27 bolesnica s rakom jajnika. Istraživanje je pokazalo da je intravenozno liječenje vitaminom C smanjilo toksičnost povezanu s kemoterapijom, no primijećen je minimalan učinak na

³ Transplantacija organa ili tkiva s jednog živog bića na drugo.

preživljavanje pacijenata [181]. Hoffer i sur. (2015) proveli su studiju u kojoj su analizirali 14 pacijenata s rakom pluća, debelog crijeva, rektuma, mjehura, jajnika, vrata maternice, bilijarnog trakta, dojke i krajnika koji su primali kemoterapiju. Studija je pokazala da intravenozna primjena vitamina C dovodi do povećanja energije i funkcionalnog poboljšanja pacijenata [182]. Schoenfeld i sur. (2017) proveli su studiju u kojoj su analizirali 13 pacijenata s glioblastomom koji su primali radioterapiju i 14 pacijenata s karcinomom pluća koji su primali kemoterapiju. Studija je pokazala da je intravenozno liječenje vitaminom C produžilo preživljavanje pacijenata [183]. Polireddy i sur. (2017) proveli su slično istraživanje na 14 pacijenata s rakom gušterače. Studija je pokazala da se kod pacijenata koji su primali vitamin C intravenozno i kemoterapiju povećala mogućnost preživljavanja [184]. Zhao i sur. (2018) proveli su istraživanje na 73 bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom. Istraživanje je pokazalo da je intravenozno liječenje vitaminom C u kombinaciji s kemoterapijom dovelo do popuštanja simptoma i produljenog preživljavanja u usporedbi s pacijentima koji su primali samo kemoterapiju [185]. Lv i sur. (2018) proveli su studiju na 613 pacijenata s karcinomom jetre. Studija je pokazala da intravenozna primjena vitamina C poboljšava preživljavanje bolesnika nakon operacije [186].

Nadalje, *in vitro* pokusi su pokazali da vitamin C može imati sinergistički učinak s nekim antikancerogenim lijekovima. Primjerice, Espey i sur. (2011) proveli su istraživanje sinergističkog učinka gemcitabina i vitamina C na ubijanje stanica tumora gušterače. Miševi koji su nosili ksenografte tumora gušterače imali su veću inhibiciju rasta tumora kada su tretirani mješavinom gemcitabina i vitamina C, u usporedbi s miševima koji su tretirani samo lijekom [187]. Hatem i sur. (2018) također su uočili sinergijski učinak vitamina C i dva kemoterapeutska lijeka koja se koriste u liječenju raka jajnika: karboplatin i paklitaksel. Istraživanjem su pokazali da je njihova kombinacija s vitaminom C inhibirala rast tumora kod miševa s rakom jajnika i smanjila štetne učinke kemoterapije [188].

Osim s kemoterapeutskim lijekovima, vitamin C pokazuje sinergijski učinak i kod tretmana s ionizirajućim zračenjem. Primjerice, Du i sur. (2015) proveli su *in vitro* istraživanje koje je pokazalo da vitamin C pojačava citotoksični učinak ionizirajućeg zračenja u različitim staničnim linijama raka gušterače, ali ne i u zdravim staničnim linijama. Ovaj sinergijski učinak pripisuje se povećanju oksidacijskog stresa unutar tumorskih stanica, što uzrokuje znatno oksidacijsko oštećenje. Mišji modeli raka gušterače, podvrgnuti radioterapiji i tretmanu vitaminom C su pokazali smanjenje rasta tumora bez opažanja oštećenja gastrointestinalnog sustava, s povećanjem vremena preživljavanja. Ovi rezultati su dali

naslutiti da vitamin C može biti koristan kao komplementarna terapija radioterapiji u bolesnika s rakom gušterače [189].

Provedene su brojne studije koje su pokazale da vitamin C može pomoći olakšati simptome raka, produžiti životni vijek oboljelih i olakšati simptome kemoterapije. Neke studije su čak pokušale dokazati da vitamin C može dovesti do potpunog ozdravljenja pacijenata, međutim čvrsti dokazi za to još nisu dobiveni. Pri analizi rezultata tih studija, bitno je uzeti u obzir vrstu raka, način primjene, dozu, proučavane parametre i slično kako bi se donio najtočniji zaključak. Ipak, sve studije su ostale samo na bazi kliničkih ispitivanja i životinjskih modela. Konačna primjena vitamina C u liječenju raka pacijenata koji nisu dio kliničkih ispitivanja još se ne provodi. Vitamin C kao lijek za rak još uvijek je predmet brojnih istraživanja i smatra se da će njegova uloga u budućnosti biti značajna [190].

6. ZAKLJUČAK

Vitamin C smatra se najproučavanijim vitaminom novijeg doba. Unazad stotinjak godina, provedena su brojna istraživanja koja su dokazala da vitamin C djeluje kao jedan od najsnažnijih antioksidansa u prirodi. Kao antioksidans, vitamin C djeluje u prevenciji, ali i liječenju brojnih bolesti jer uklanja slobodne radikale kojima je organizam izložen i koji uzrokuju brojne štete. U tom procesu, vitamin C koji je prisutan u obliku monoaniona askorbata, donira elektron slobodnom radikalu i stabilizira ga, pri čemu nastaje dehidroaskorbinska kiselina. Da bi vitamin C ponovno mogao djelovati kao antioksidans, mora se regenerirati, što se odvija uz pomoć glutationa i NADH.

Da bi se organizam obranio od štetnog utjecaja slobodnih radikala, potrebno je svakodnevno unositi vitamin C u organizam u određenoj koncentraciji. Međutim, upravo ta koncentracija je ključna i određuje kakav će utjecaj vitamin C imati na organizam, jer osim što djeluje kao antioksidans, u određenoj koncentraciji, vitamin C na organizam djeluje i kao prooksidans. U koncentraciji većoj od 1000 mg/kg tjelesne težine, vitamin C će na organizam djelovati kao prooksidans. Vitamin C također djeluje kao prooksidans u doticaju sa željezom i bakrom pri čemu će doći do redukcije željeza i bakra, koji mogu reagirati s vodikovim peroksidom i kisikom pri čemu će nastati superperoksid radikal anion i hidroksilni radikal.

Provedena su brojna istraživanja prooksidacijskog učinka vitamina C na organizam i zaključeno je da prooksidacijsko djelovanje vitamina C itekako može biti od koristi jer se može koristiti u liječenju tumora. Istraživanja su pokazala da su stanice tumora izrazito osjetljive na vodikov peroksid, dok zdrave stanice nisu toliko osjetljive na vodikov peroksid jer ga mogu učinkovito eliminirati. Upravo zbog toga, nova istraživanja pokušavaju što bolje razumjeti prooksidacijsko djelovanje vitamina C na stanice tumora.

Dakle, vitamin C može djelovati i kao antioksidans, ali u određenim uvjetima može djelovati i kao prooksidans. I antioksidacijsko i prooksidacijsko djelovanje vitamina C može se koristiti u liječenju bolesti, i upravo zbog toga, vitamin C je jedan od najpopularnijih vitamina, ali i jedan od najviše konzumiranih i onaj koji se najčešće istražuje.

7. LITERATurna VRELA

- [1] Y. Li, H.E. Schellhorn, *J. Nutr.* 137 (2007), 2171-2184.
- [2] S.J. Padayatty, A. Katz, Y. Wang, P. Eck, O. Kwon, J.H. Lee, S. Chen, C. Corpe, A. Dutta, S.K. Dutta, M. Levine, *J. Am. Coll. Nutr.* 22 (2003), 18-35.
- [3] T.L. Duarte, J. Lunec, *Free Radic. Res.* 39 (2005), 671-686.
- [4] www.ods.od.nih.gov (17. 8. 2021.)
- [5] Z. Rajić, I. Perković, I. Batinić-Haberle, *Farmaceutski glasnik* 67 (2011), 303-310.
- [6] P. Ravindran, S. Wiltshire, K. Das, R.B. Wilson, *Pathology* 50 (2018), 654-658.
- [7] S. Chambial, S. Dwivedi, K.K. Shukla, P.J. John, P. Sharma, *Indian J. Clin. Biochem.* 28 (2013), 314-328.
- [8] K.J. Carpenter, *Ann. Nutr. Metab.* 61 (2012), 259-264.
- [9] L. Rosenfeld, *Clin. Chem.* 43 (1997), 680-685.
- [10] R.A. Jacob, *Subcell. Biochem.* 25 (1996), 1-16.
- [11] E. Magiorkinis, A. Beloukas, A. Diamantis, *Eur. J. Intern. Med.* 22 (2011), 147-152.
- [12] T. Reichstein, A. Grussner, R. Oppenheimer, *Helv. Chim. Acta.* 16 (1933), 1019-1033.
- [13] L. Pauling, *Vitamin C, the Common Cold and the Flu*, W. H. Freeman, San Francisco, 1976.
- [14] <https://www.healthcare.uiowa.edu/corefacilities/esr/publications/buettnerpubs/pdf/Buettner-Ascorbate-Chemistry-1.pdf> (06.10.2021.)
- [15] A. Corti, A.F. Casini, A. Pompella, *Arch. Biochem. Biophys.* 500 (2010), 107-115.
- [16] <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/16/2/10.11613/BM.2006.011/fullArticle> (31. 8. 2021.)
- [17] R. Domitrović, *Biochemia Medica* 16 (2006), 107-125.
- [18] A. Kavgić, *Sinteza i antioksidativna svojstva L-askorbinske kiseline i njezinih derivata*, završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2016.
- [19] J. Du, J.J. Cullen, G.R. Buettner, *Biochim. Biophys. Acta* 1826 (2012), 443-457.
- [20] M. Medić-Šarić, I. Buhač, V. Bradamante, *Vitamini i minerali - istine i predrasude*, F. Hoffmann La Roche, Zagreb, 2000.
- [21] A. Hacısevki, *J. Fac. Pharm.* 38 (2009), 233-255.
- [22] R. Figueroa-Méndez, S. Rivas-Arancibia, *Front. Physiol.* 6 (2015), 397.
- [23] I. Savini, A. Rossi, C. Pierro, L. Avigliano, M.V. Catani, *Amino Acids* 34 (2008), 347-355.

- [24] M.C.M. Vissers, A.B. Das, *Front. Physiol.* 9 (2018), 809.
- [25] S.J. Padayatty, M. Levine, *Can. Med. Assoc. J.* 164 (2001), 353-355.
- [26] P. Patak, H.S. Willenberg, S.R. Bornstein, *Endocr. Res.* 30 (2004), 871-875.
- [27] N. Smirnov, *Free Radic. Biol. Med.* 122 (2018), 116-129.
- [28] C.L. Linster, E. Van Schaftingen, *FEBS J.* 274 (2007), 1-22.
- [29] J. Finaud, G. Lac, E. Filaire, *Sports Med.* 36 (2006), 327-358.
- [30] N. Chandra, V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, *Pharmacogn. Rev.* 4 (2010), 118-126.
- [31] N.T. Dimitrios, K.C. Geogrios, I.X.H. Dimitrios, *Hellenic J. Cardiol.* 44 (2003), 195-205.
- [32] <http://zyciepo30.pl/wolne-rodniki-tlenowe/> (30. 8. 2021.)
- [33] M. Carrocho, I.C.F.R. Ferreira, *Food Chem. Toxicol.* 51 (2013), 15-25.
- [34] O.I. Aruoma, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 73 (1996), 1617-1625.
- [35] B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford University Press, United States of America, 2015.
- [36] B. Albert, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson, *Molecular biology of the cell*, Garland Science, New York, 1994.
- [37] M. Dvorakova, B. Hohler, R. Vollerthun, T. Fischbach, W. Kummer, *Brain Research* 852 (2000), 349-354.
- [38] M. Geiszt, A. Kapus, K. Nemet, L. Farkas, E. Ligeti, *J. Biol. Chem.* 272 (1997), 26471-26478.
- [39] G. Cheng, Z. Cao, X. Xu, E.G.V. Meir, J.D. Lambeth, *Gene* 269 (2001), 131-140.
- [40] G. Dorsam, M.M. Taher, K.C. Valerie, N.B. Kuemmerle, J.C. Chan, R.C. Franson, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292 (2000), 271-279.
- [41] M. Dizdaroglu, P. Jaruga, M. Birincioglu, H. Rodriguez, *Free Radic. Biol. Med.* 32 (2002), 102-115.
- [42] B.A. Freeman, J.D. Crapo, *Lab. Invest.* 47 (1982), 412-426.
- [43] L. Benov, A.F. Boema, F. Sequeira, *Biochim. Biophys. Acta* 1622, (2003), 128-132.
- [44] H. Esterbauer, H. Pubi, M. Dieber-Rothender, *Ann. Med.* 23 (1991), 573-581.
- [45] D. Heber, G.L. Blackburn, V.L.W. Go, J. Milner, *Nutritional oncology*, Academic Press, Los Angeles, 2006.
- [46] V. Sosa, T. Moliné, R. Somoza, R. Paciucci, V. Kondoh, *Ageing Res. Rev.* 12 (2013), 376-390.
- [47] H. He, C. Pham-Huy, L.A. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.* 4 (2008), 89-96.
- [48] A.L. Rao, M. Bharani, V. Pallavi, *Adv. Pharmacol. Toxicol.* 7 (2006), 29-38.
- [49] C. Reuben, *Antioksidansi, Izvori doo*, Zagreb, 1998.

- [50] H. Sies, *Eur. J. Biochem.* 215 (1993), 213-219.
- [51] M. Medvidović-Kosanović, *Elektrokemijska i antioksidacijska svojstva nekih prirodnih polifenola*, doktorska disertacija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2011.
- [52] R. Sotler, B. Poljšak, R. Dahmane, T. Jukić, D.P. Jukić, C. Rotim, P. Trebše, A. Starc, *Acta Clin. Croat.* 58 (2019), 726-736.
- [53] I. Fridovich, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 23 (1983), 239-257.
- [54] K. Rahman, *Clin. Interv. Aging* 2 (2007), 219-236.
- [55] A. Augustyniak, G. Bartosz, A. Cipak, G. Duburs, L. Horáková, W. Luczaj, M. Majekova, A.D. Odysseos, L. Rackova, E. Skrzydlewska, M. Stefek, M. Strosová, G. Tirzitis, P.R. Venskutonis, J. Viskupicova, P.S. Vranka, N. Zarković, *Free Radic. Res.* 44 (2010), 1216-1262.
- [56] M.H.M.Y. Yuswan, J.R. Al-Obaidi, A. Rahayu, S. Sahidan, F. Shazrul, D. Fauzi, *Adv. Biosci. Biotechnol.* 6 (2015), 320-329.
- [57] A. Carr, B. Frei, *FASEB J.* 13 (1999), 1007-1024.
- [58] B.H.J. Bielski, A.O. Allen, H.A. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981), 3516-3518.
- [59] W. Bros, G. R. Buettner, *The vitamin C radical and its reactions in Vitamin C in Health and Disease*, Marcel Dekker, New York, 1997.
- [60] <https://www.plantagea.hr/zbirka-tekstova/antioksidansi-vitamin-c/> (30. 8. 2021.)
- [61] K.G. Losonczy, T.B. Harris, R.J. Havlik, *Am. J. Clin. Nutr.* 64 (1996), 190-196.
- [62] J.S. Kumar, S. Banudevi, M. Sharmila, P. Murugesan, N. Srinivasan, K. Balasubramanian, M.M. Aruldas, J. Arunakaran, *Reprod. Toxicol.* 19 (2004), 201-208.
- [63] L.M. Antunes, J.D. Darin, M.D. Bianchi, *Pharmacol. Res.* 41 (2000), 405-411.
- [64] G. Jelodar, A. Akbari, S. Nazifi, *Int. J. Radiat. Biol.* 89 (2013), 128-131.
- [65] G. Jelodar, A. Akbari, S. Nazifi, *Onl. J. Vet. Res.* 18 (2014a), 47-56.
- [66] G. Jelodar, A. Akbari, S. Nazifi, *Zahedan J. Res. Med. Sci.* 16 (2014b), 19-23.
- [67] G. Jelodar, A. Akbari, S. Nazifi, *Toxicol. Mech. Methods* 24 (2014c), 347-352.
- [68] A. Akbari, G. Jelodar, S. Nazifi, J. Sajedianfard, *Zahedan J. Res. Med. Sci.*, 18 (2016), e4037.
- [69] M. Shankaran, B.K. Yamamoto, G.A. Gudelsky, *Synapse* 40 (2001), 55-64.
- [70] M. Wantanowicz, B. Panczenko-Kresowska, S. Ziemiński, M. Kowalska, G. Okolska, *Ann. Nutr. Metab.* 28 (1984.), 186-191.
- [71] K.J. Kunert, A.L. Tappel, *Lipids* 18 (1983), 271-274.
- [72] N. Kato, K. Kawai, A. Yoshida, *J. Nutr.* 111 (1981), 1727-1733.
- [73] F.E. Pehlivan, *Vitamin C: An Antioxidant Agent*, IntechOpen, Istanbul, 2017.

- [74] C. Golumbic, H.A. Matill, *J. Am. Chem. Soc.* 63 (1941), 1279-1280.
- [75] A.L. Tappel, *Geriatrics* 23 (1968), 97-105.
- [76] A. Bendich, P. D'Apolito, E. Gabriel, L.J. Machlin, *J. Nutr.* 114 (1984), 1588-1593.
- [77] K. Kanazawa, S. Takeuchi, R. Hasegawa, M. Okada, I. Makiyama, N. Hirose, T. Toh, C.S. Hyon, M. Kobayashi, *Nihon Univ. J. Med.* 23 (1981), 257-265.
- [78] F. Hrubá, V. Nováková, E. Ginter, *Experientia* 38 (1982), 1454-1455.
- [79] A.C. Carr, B.Z. Zhu, B. Frei, *Circ. Res.* 87 (2000), 349-354.
- [80] E. Falk, *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (2006), 7-12.
- [81] H.A. Lehr, A.S. Weyrich, R.K. Saetzler, A. Jurek, K.E. Arfors, G.A. Zimmerman, S.M. Prescott, T.M. McIntyre, *J. Clin. Invest.* 99 (1997), 2358-2364.
- [82] H.A. Lehr, B. Frei, A.M. Olofsson, T.E. Carew, K.E. Arfors, *Circulation* 91 (1995), 1552-1532.
- [83] T. Kaneko, K. Kaji, M. Mastuo, *Arch. Biochem. Biophys.* 304 (1993), 176-180.
- [84] R. Heller, F. Munscher-Paulig, R. Grabner, U. Till, *J. Biol. Chem.* 274 (1999), 8254-8260.
- [85] B. Hornig, N. Arakawa, C. Kohler, H. Drexler, *Circulation* 97 (1998), 363-368.
- [86] H.H. Ting, F.K. Timimi, E.A. Haley, M.A. Roddy, P. Ganz, M.A. Creager, *Circulation* 95 (1997), 2617-2622.
- [87] U. Solzbach, B. Hornig, M. Jeserich, H. Just, *Circulation* 96 (1997), 1513-1519.
- [88] H.H. Ting, F.K. Timimi, K.S. Boles, S.J. Creager, P. Ganz, M.A. Creager, *J. Clin. Invest.* 97 (1996), 22-28.
- [89] G.N. Levine, B. Frei, S.N. Koulouris, M.D. Gerhard, J.F. Keaney Jr, J.A. Vita, *Circulation* 93 (1996), 1107-1113.
- [90] T. Heitzer, H. Just, T. Munzel, *Circulation* 94 (1996), 6-9.
- [91] B. Frei, L. England, B.N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86 (1989), 6377-6381.
- [92] J.P. Moran, L. Cohen, J.M. Greene, G. Xu, E.B. Feldman, C.G. Hames, D.S. Feldman, *Am. J. Clin. Nutr.* 57 (1993), 213-217.
- [93] C.J. Bates, C.M. Walmsley, A. Prentice, S. Finch, *J. Hypertens.* 16 (1998), 925-932.
- [94] S.J. Duffy, N. Gokce, M. Holbrook, A. Huang, B. Frei, J.F. Keaney Jr, J.A. Vita, *Lancet.* 354 (1999), 2048-2049.
- [95] F.E. Harrison, J.M. May, *Free Rad. Biol. Med.* 46 (2009), 719-730.
- [96] L.F. Santos, R.L. Freitas, S.M. Xavier, G.B. Saldanha, R.M. Freitas, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 89 (2008), 1-5.
- [97] J.M.P. Ortiz, R.H. Swerdlow, *Br. J. Pharmacol.* 176 (2019), 3489-3507.

- [98] P.P. Zandi, J.C. Anthony, A.S. Khachaturian, S.V. Stone, D. Gustafson, J.T. Tschanz, M.C. Norton, K.A. Welsh-Bohmer, J.C.S. Breitner, *Arch. Neurol.* 61 (2004), 82-88.
- [99] P. Montilla-Lopez, M.C. Munoz-Agueda, M.F. Lopez, J.R. Munoz-Castaneda, I. Bujalance-Arenas, I. Tunez-Finana, *Eur. J. Pharmacol.* 451 (2002), 237-243.
- [100] M. Parle, D. Dhingra, *J. Pharmacol. Sci.* 93 (2003), 129-135.
- [101] J.A. Simon, E.S. Hudes, *J. Clin. Epidemiol.* 52 (1999), 1207-1211.
- [102] P.F. Jacques, A. Taylor, S.E. Hankinson, W.C. Willett, B. Mahnken, Y. Lee, K. Vaid, M. Lahav, *Am. J. Clin. Nutr.* 66 (1997), 911-916.
- [103] S.D. Varma, S. Kumar, R.D. Richards, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 76 (1979), 3504-3506.
- [104] D. Varma, V.K. Srivastava, R.D. Richards. *Ophthalmic Res.* 14 (1982), 157-175.
- [105] H.H. Boyd, *J. Orthomol. Med.* 10 (1995), 165-168.
- [106] D. Bonnefont-Rousselot, *Treat Endocrinol.* 3 (2004), 41-52.
- [107] L.A. Sargeant, N.J. Wareham, S. Bingham, N.E. Day, R.N. Luben, S. Oakes, A. Welch, K.T. Khaw, *Diabetes Care* 23 (2000), 726-732.
- [108] A.H. Harding, N.J. Wareham, S.A. Bingham, K. Khaw, R. Luben, A. Welch, N.G. Forouhi, *Arch. Intern. Med.* 168 (2008), 1493-1499.
- [109] S.W. Choi, I.F.F. Benzie, C.S.Y. Lam, S.W.S. Chat, J. Lam, C.H. Yiu, J.J. Kwan, Y.H. Tang, G.S.P. Yeung, V.T.F. Yeung, G.C. Woo, B.M. Hannigan, J.J. Strain, *Diabet. Med.* 22 (2005), 1347-1353.
- [110] A.W. Ashor, A.D. Werner, J. Lara, N.D. Willis, J.C. Mathers, M. Siervo, *Eur. J. Clin. Nutr.* 71 (2017), 1371-1380.
- [111] J. Kongerud, K. Crissman, G. Hatch, N. Alexis, *Inhal. Toxicol.* 15 (2003), 101-109.
- [112] H.A. Cohen, I. Neuman, H. Nahum, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 151 (1997), 367-370.
- [113] R.J. Willis, C.C. Kratzing, *Biochim. Biophys. Acta* 444 (1976), 108-111.
- [114] B.K. Butland, A.M. Fehily, P.C. Elwood, *Thorax* 55 (2000), 102-108.
- [115] G. Hu, X. Zhang, J. Chen, R. Peto, T.C. Campbell, P.A. Cassano, *Am. J. Epidemiol.* 148 (1998), 594-599.
- [116] D.F. Church, W.A. Pryor, *Environ. Health Perspect.* 64 (1985), 111-126.
- [117] D. Gackowski, J. Kowalewski, A. Siomek, R. Olinski, *Int. J. Cancer* 114 (2005), 153-156.
- [118] H.W. Chen, M.L. Chien, Y.H. Chaung, C.K. Lii, T.S. Wang, *Chem. Biol. Interact.* 150 (2004), 233-241.

- [119] K. Teramoto, M. Daimon, R. Hasegawa, T. Toyoda, T. Sekine, T. Kawata, K. Yoshida, I. Komuro, *Am. Heart J.* 148 (2004), 300-305.
- [120] H. Hemilä, E. Chalker, *Vitamin C for preventing and treating the common cold (Review)*, John Wiley & Sons, USA, 2010.
- [121] S. Sasazuki, S. Sasaki, Y. Tsubono, S. Okubo, M. Hayashi, S. Tsugane, *Eur. J. Clin. Nutr.* 60 (2006), 9-17.
- [122] C.S. Johnston, K.R. Retrum, J.C. Srilakshmi, *J. Am. Diet. Assoc.* 92 (1992), 988-989.
- [123] S. Vijayprasad, B.B. Ghongane, B.B. Nayak, *J. Clin. Diagn. Res.* 8 (2014), HC05-HC08.
- [124] E.B. Dawson, W.A. Harris, L.C. Powell, *World Rev. Nutr. Diet.* 62 (1990), 1-26.
- [125] M.R. Luck, I. Jeyaseelan, R.A. Scholes, *Biol. Reprod.* 52 (1995), 262-266.
- [126] G. Jelodar, S. Nazifi, A. Akbari, *Electromagn. Biol. Med.* 32 (2013), 409-416.
- [127] R.J. Aitken, S.D. Roman, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 1 (2008), 15-24.
- [128] A.R.M.A. Meki, E.A. Hamed, K.A. Ezam, *Indian J. Clin. Biochem.* 24 (2009), 280-287.
- [129] H.D. Riordan, J.J. Casciari, M.J. Gonzalez, N.H. Riordan, J.R. Miranda-Massari, P. Taylor, J.A. Jackson, *PR Health Sci. J.* 24 (2005), 269-276.
- [130] B. Caballero, L. Allen, A. Prentice, *Encyclopedia of human nutrition-Second Edition*. Elsevier Academic Press, USA, 2005.
- [131] P.G. Moorman, M.F. Ricciuti, R.C. Millikan, B. Newman, *Public Health Nutr.* 4 (2001), 821-827.
- [132] A. Wolk, P. Lindblad, H.O. Adami, *Cancer Causes Control* 7 (1996), 5-18.
- [133] G.R. Howe, J.D. Burch, *Cancer Causes Control* 7 (1996), 69-82.
- [134] S. Kono, T. Hirohata, *Cancer Causes Control* 7 (1996), 41-55.
- [135] A. Rahal, A. Kumar, V. Singh, B. Yadav, R. Tiwari, S. Chakraborty, K. Dhama, *Biomed. Res. Int.* 2014 (2014), 761264.
- [136] P. de Bie, P. Muller, C. Wijmenga, L.W. Klomp, *J. Med. Genet.* 44 (2007), 673-688.
- [137] C. Villanueva, R.D. Kross, *Int. J. Mol. Sci.* 13 (2012), 2091-2099.
- [138] M.J. Gonzalez, J.R. Miranda-Massari, E.M. Mora, A. Guzman, N.H. Riordan, H.D. Riordan, J.J. Casciari, J.A. Jackson, A. Roman-Franco, *Integr. Cancer Ther.* 4 (2005), 32-44.
- [139] J.G. Ionescu, J.S. Novotny, V. Latsch, A. Blaurock-Busch, M. Eisenmann-Klein, *Neuro. Endocrinol. Lett.* 27 (2006), 36-39.
- [140] M.Y. Seo, S.M. Lee, *J. Hepatol.* 36 (2002), 72-77.
- [141] N.K. Urbański, A. Beresewicz, *Acta Biochim. Pol.* 47 (2000), 951-962.

- [142] K.U. Asplund, P.J. Jansson, C. Lindqvist, T. Nordström, *Free Radic. Res.* 36 (2002), 1271-1276.
- [143] E. Villamor, E. Saathoff, R.J. Bosch, E. Hertzmark, A. Baylin, K. Manji, G. Msamanga, D.J. Hunter, W.W. Fawzi, *Am. J. Clin. Nutr.* 81 (2005), 880-888.
- [144] I.D. Podmore, H.R. Griffiths, K.E. Herbert, N. Mistry, P. Mistry, J. Lunec, *Nature* 392 (1998), 559-559.
- [145] I.M.C.M. Rietjens, M.G. Boersma, L. de Haan, B. Spenkelink, H.M. Awad, N.H.P. Cnubben, J.J. van Zanden, H. van der Woude, G.M. Alink, J.H. Koeman, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 11 (2002), 321-333.
- [146] B. Poljšak, P. Raspor, *J. Appl. Toxicol.* 2 (2008), 183-188.
- [147] M.J. Burkitt, J. Duncan, *Arch. Biochem. Biophys.* 381 (2000), 253-263.
- [148] J.M. McCord, *Am. J. Med.* 108 (2000), 652-659.
- [149] N.P. Singh, *Mutat. Res.* 375 (1997), 195-203.
- [150] S.A. Kang, Y.J. Jang, H. Park, *Free Radic. Res.* 28 (1998), 93-107.
- [151] A. Mühlhöfer, S. Mrosek, B. Schlegel, W. Trommer, F. Rozario, H. Böhles, D. Schremmer, W.G. Zoller, H.K. Biesalski, *Eur. J. Clin. Nutr.* 58 (2004), 1151-1158.
- [152] A. Rehman, C.S. Collis, M. Yang, M. Kelly, A.T. Diplock, B. Halliwell, C. Rice-Evans, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 246 (1998), 293-298.
- [153] M.S. Cooke, N. Mistry, J. Ahmad, H. Waller, L. Langford, R.J. Bevan, M.D. Evans, G.D.D. Jones, K.E. Herbert, H.R. Griffiths, J. Lunec, *Free Radic. Biol. Med.* 34 (2003), 218-225.
- [154] K. Premkumar, C.L. Bowlus, *J. Nutr.* 134 (2004), 435-438.
- [155] E. Colpo, A.F. de Bem, S. Pieniz, S.D. Schettert, R.M.S. dos Santos, I.L.G. Farias, I. Bertoncello, C.M. Moreira, N.V. Barbosa, M.B. Moretto, J.B.T. Rocha, *Ann. Nutr. Metab.* 53 (2008), 79-85.
- [156] J. Suh, B.Z. Zhu, B. Frei, *Free Radic. Biol. Med.* 34 (2003), 1306-1314.
- [157] B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, *Arch. Biochem. Biophys.* 246 (1986), 501-514.
- [158] B. Halliwell, *Free Rad. Res.* 25 (1996), 439-454.
- [159] J. Veraxx, P.B. Calderon, *Free Radic. Biol. Med.* 47 (2009), 32-40.
- [160] Q. Chen, M.G. Espey, A.Y. Sun, J.H. Lee, M.C. Krishna, E. Shacter, P.L. Choyke, C. Pooput, K.L. Kirk, G.R. Buettner, M. Levine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 (2007), 8749-8754.
- [161] N.A. Mikirova, J.J. Casciari, R.E. Hunninghake, N.H. Riordan, *Funct. Foods Health Dis.* 3 (2013), 344-366.

- [162] S. Ohno, Y. Ohno, N. Suzuki, G.I. Soma, M. Inoue, *Anticancer Res*, 29 (2009), 809-816.
- [163] N. Mikirova, J. Casciari, A. Rogers, P. Taylor, *J. Transl. Med.* 10 (2012), 189.
- [164] E. Cameron, A. Campbell, T. Jack, *Chem. Biol. Interact.* 11 (1975), 387-393.
- [165] E. Cameron, L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 73 (1976), 3685-3689.
- [166] E. Cameron, L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 75 (1978), 4538-4542.
- [167] A. Murata, F. Morishige, H. Yamaguchi, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 23 (1982), 103-113.
- [168] E.T. Creagan, C.G. Moertel, J.R. O'Fallon, A.J. Schutt, M.J. O'Connell, J. Rubin, S. Frytak, *N. Engl. J. Med.* 301 (1979), 687-690.
- [169] C.G. Moertel, T.R. Fleming, E.T. Creagan, J. Rubin, M.J. O'Connell, M.M. Ames, *N. Engl. J. Med.* 312 (1985), 137-141.
- [170] S.J. Padayatty, M. Levine, *J. Am. Coll. Nutr.* 19 (2000), 423-425.
- [171] S.J. Padayatty, H. Sun, Y. Wang, H.D. Riordan, S.M. Hewitt, A. Katz, R.A. Wesley, M. Levine, *Ann. Intern. Med.* 140 (2004), 533-537.
- [172] Q. Chen, M.G. Espey, M.C. Krishna, J.B. Mitchell, C.P. Corpe, G.R. Buettner, E. Shacter, M. Levine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102 (2005), 13604-13609.
- [173] Q. Chen, M.G. Espey, A.Y. Sun, C. Pooput, K.L. Kirk, M.C. Krishna, D.B. Khosh, J. Drisko, M. Levine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105 (2008), 11105-11109.
- [174] A. Frömberg, D. Gutsch, D. Schulze, C. Vollbracht, G. Weiss, F. Czubayko, A. Aigner, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 67 (2011), 1157-1166.
- [175] J. Du, S.M. Martin, M. Levine, B.A. Wagner, G.R. Buettner, S. Wang, A.F. Taghiyev, C. Du, C.M. Knudson, J.J. Cullen, *Clin. Cancer Res.* 16 (2010), 509-520.
- [177] Y. Takemura, M. Satoh, K. Satoh, H. Hamada, Y. Sekido, S. Kubota, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 394 (2010), 249-253.
- [178] C. Vollbracht, B. Schneider, V. Leendert, G. Weiss, L. Auerbach, J. Beuth, *In Vivo* 25 (2011), 983-990.
- [179] H. Takahashi, H. Mizuno, A. Yanagisawa, *Pers. Med. Univers.* 1 (2012), 49-53.
- [180] C.M. Stephenson, R.D. Levin, T. Spector, C.G. Lis, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 72 (2013), 139-146.
- [181] Y. Ma, J. Chapman, M. Levine, K. Polireddy, J. Drisko, Q. Chen, *Sci. Transl. Med.* 6 (2014), 222ra18.
- [182] L.J. Hoffer, L. Robitaille, R. Zakarian, D. Melnychuk, P. Kavan, J. Agulnik, V. Cohen, D. Small, W.H. Miller Jr, *PLoS One* 10 (2015), e0120228.

- [183] J.D. Schoenfeld, Z.A. Sibenaller, K.A. Mapuskar, B.A. Wagner, K.L. Cramer-Morales, M. Furqan, S. Sandhu, T.L. Carlisle, M.C. Smith, T.A. Hejleh, D.J. Berg, J. Zhang, J. Keech, K.R. Parekh, S. Bhatia, V. Monga, K.L. Bodeker, L. Ahmann, S. Vollstedt, H. Brown, E.P.S. Kauffman, M.E. Schall, R.J. Hohl, G.H. Clamon, J.D. Greenlee, M.A. Howard, M.K. Schultz, B.J. Smith, D.P. Riley, F.E. Domann, J.J. Cullen, G.R. Buettner, J.M. Buatti, D.R. Spitz, B.G. Allen, *Cancer Cell* 31 (2017), 487-500.
- [184] K. Polireddy, R. Dong, G. Reed, J. Yu, P. Chen, S. Williamson, P.C. Violet, Z. Pessetto, A.K. Godwin, F. Fan, M. Levine, J.A. Drisko, Q. Chen, *Sci. Rep.* 7 (2017), 17188.
- [185] H. Zhao, H. Zhu, J. Huang, Y. Zhu, M. Hong, H. Zhu, J. Zhang, S. Li, L. Yang, Y. Lian, S. Wang, J. Mao, Y. Chen, J. Li, S. Qian, *Leuk. Res.* 66 (2018), 1-7.
- [186] H. Lv, C. Wang, T. Fang, T. Li, G. Lv, Q. Han, W. Yang, H. Wang, *npj Precision Onc.* 2 (2018), 1.
- [187] M.G. Espey, P. Chen, B. Chalmers, J. Drisko, A.Y. Sun, M. Levine, Q. Chen, *Free Radic. Biol. Med.* 50 (2011), 1610-1619.
- [188] E. Hatem, S. Azzi, N.E. Banna, T. He, A. Heneman-Masurel, L. Vernis, D. Baille, V. Masson, F. Dingli, D. Loew, B. Azzarone, P. Eid, G. Baldacci, M.E. Huang, *J. Natl. Cancer Inst.* 111 (2018), 597-608.
- [189] J. Du, J.A. Cieslak, J.L. Welsh, Z.A. Sibenaller, B.G. Allen, B.A. Wagner, A.L. Kalen, C.M. Doskey, R.K. Strother, A.M. Button, S.L. Mott, B. Smith, S. Tsai, J. Mezhir, P.C. Goswami, D.R. Spitz, G.R. Buettner, J.J. Cullen, *Cancer Res.* 75 (2015), 3314-3326.
- [190] B. Abiri, M. Vafa, *Nutrition and Cancer* 73 (2021), 1282-1292.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI	
Ime i prezime	Magdalena Majstorović
Datum i mjesto rođenja	20. 3. 1998., Zagreb
Adresa	Ruđera Boškovića 1, 32100 Vinkovci
e-mail	magdalena.majstorovic20@gmail.com
OBRAZOVANJE	
	<ul style="list-style-type: none">• 2019./2021. godine pohađam Sveučilišni diplomski studij kemije na Odjelu za kemiju, na Sveučilištu J. J. Strossmayera u Osijeku, smjer biokemija te analitička i organska kemija u trajanju od četiri semestara• 19.09.2019. položila završni ispit (tema: Platinski metali, mentor doc.dr.sc. Elvira Kovač Andrić) te stekla naziv sveučilišna prvostupnica (baccalaurea) kemije (univ.bacc.chem.)• 2016./2019. godine pohađala sam Sveučilišni preddiplomski studij kemije na Odjelu za kemiju, na Sveučilištu J. J. Strossmayera u Osijeku, u trajanju od šest semestara• 2012./2016. godine, pohađala sam Gimnaziju Matije Antuna Reljkovića u Vinkovcima, opći smjer• 2012. godine završila sam Osnovnu školu Josip Kozarac u Vinkovcima

RADNO ISKUSTVO	Držala sam i držim instrukcije iz kemije za osnovnu i srednju školu i za fakultet.
OSOBNJE VJEŠTINE	
Materinski jezik	Hrvatski jezik
Strani jezici	Engleski jezik – aktivno u govoru i pismu Njemački jezik – pasivno u govoru i pismu
Računalne vještine	MS Office sustav, služenje internetom i mailom
Vozačka dozvola	B kategorija

9. DODATAK

9.1. POPIS KRATICA

BHA	engl. <i>butylated hydroxyanisole</i> , butilirani hidroksianizol
BHT	engl. <i>butylated hydroxytoluene</i> , butilirani hidroksitoluen
CNS	engl. <i>central nervous system</i> , središnji živčani sustav
GLUTs	engl. <i>glucose transporters</i> , transporteri za glukozu
LDL	engl. <i>low-density lipoprotein</i> , lipoprotein niske gustoće
PCB	engl. <i>polychlorinated biphenyl</i> , poliklorirani bifenil
RDA	engl. <i>Recommended Dietary Allowances</i> , preporučena dnevna količina
RNS	engl. <i>reactive nitrogen species</i> , reaktivne dušikove vrste
ROS	engl. <i>reactive oxygen species</i> , reaktivne kisikove vrste
RSS	engl. <i>reactive sulfur species</i> , reaktivne sumporove vrste
SVCRs	engl. <i>sodium-ascorbate co-transporters</i> , natrij ovisni transporteri vitamina C