

Effect of Vitamin C on Serum Concentration of Brain-Derived Neurotrophic Factor among Healthy Inactive Young Men

Hossein Nazari¹, Sajad Heydarpoor², Abuzar Mohamadi Mofrad^{3*}, Yazgaldi Nazari³, Araz Nazari⁴

¹Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran

²Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Kohgiluyeh and Boyerahmad Branch, Islamic Azad University, Kohgiluyeh and Boyerahmad, Iran

³Department of Sport Physiology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

⁴Higher Educational Complex of Saravan, Saravan, Iran

Article Info:

Received: 11 Jun 2015

Accepted: 26 Dec 2015

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to investigate the effect of consuming vitamin C on the serum level of Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) among healthy inactive young men.

Materials and Methods: In this semi-empirical study, 18 healthy inactive men were randomly divided into two groups; a group consuming vitamin C as a supplement and a control group. Subjects in consuming vitamin C group received 500 milligrams of vitamin C supplement daily for one week. The control group consumed placebo. Blood samples of participants were taken in fasting mode to measure BDNF concentration. BDNF was measured by ELISA method.

Results: The serum levels of BDNF significantly increased one week after receiving vitamin C compared to the control group. In addition, the level of BDNF in subjects received vitamin C for one week significantly increased compared to the beginning of the investigation. **Conclusion:** Data indicate that consuming vitamin C increased the serum concentration of BDNF in healthy inactive men.

Key words:

1. Brain-Derived Neurotrophic Factor
2. Ascorbic Acid
3. Men

* **Corresponding Author:** Abuzar Mohamadi Mofrad

E-mail: Abuzar.mofrad@gmail.com

اثر ویتامین C بر غلظت سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در میان مردان جوان سالم بدون فعالیت

حسین نظری^۱، سجاد حیدرپور^۲، ابوذری محمدی مفرد^{۳*}، یازگلدی نظری^۲، عراز نظری^۴

^۱دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران

^۲دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات کهگیلویه و بویراحمد، دانشگاه آزاد اسلامی، کهگیلویه و بویراحمد، ایران

^۳گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

^۴مجمع آموزش عالی سراوان، سراوان، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۵ دی ۱۳۹۴

تاریخ دریافت: ۲۱ خرداد ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه بررسی اثر مصرف ویتامین C بر سطح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در میان مردان جوان سالم بدون فعالیت بود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه نیمه تجربی ۱۸ مرد سالم بدون فعالیت به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه مصرف کننده ویتامین C به عنوان مکمل و گروه کنترل. افراد در گروه مصرف کننده ویتامین C، ۵۰۰ میلی گرم از مکمل ویتامین C را روزانه برای یک هفته دریافت کردند. گروه کنترل دارونما مصرف کردند. نمونه‌های خون شرکت کنندگان در حالت ناشتا برای اندازه‌گیری غلظت فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز گرفته شد. فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز با روش الایزا اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** سطوح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز یک هفته بعد از دریافت ویتامین C در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافته است. به علاوه، سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در افراد دریافت کننده ویتامین C برای یک هفته به طور معنی‌داری در مقایسه با آغاز تحقیقات افزایش یافته است. **نتیجه‌گیری:** داده‌ها نشان داد که مصرف ویتامین C غلظت سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را در مردان سالم بدون فعالیت افزایش می‌دهد.

کلید واژه‌ها:

۱. فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز
۲. اسید آسکوربیک
۳. مردان

* نویسنده مسئول: ابوذری محمدی مفرد

آدرس الکترونیکی: Abuzar.mofrad@gmail.com

مقدمه

نوروتروفین‌ها^۱ از طریق تنظیم شکل‌گیری عصبی و نورون‌زایی نقش مهمی را ایفاء می‌کنند (۱-۳). نوروتروفین‌ها خانواده‌ای از عوامل رشد هستند که اساساً به واسطه توانایی آن‌ها در حفاظت بقای عصبی شناسایی می‌شوند (۴-۶). فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)^۲، پروتئینی است که روی نورون‌های خاصی از دستگاه عصبی مرکزی و دستگاه پیرامونی عمل کرده و به حفظ حیات نورون‌های موجود کمک می‌کند و رشد و تمایز نورون‌ها و سیناپس‌های جدید را تقویت می‌کند (۷، ۸).

BDNF در مغز به‌ویژه ناحیه هیپوکامپ و قشر پیشانی فعال است یعنی مناطقی که برای یادگیری، حافظه و تفکر عالی حیاتی هستند (۹، ۱۰). اگرچه اکثریت قابل توجه نورون‌ها در مغز پستانداران پیش از تولد شکل می‌گیرند اما بخش‌هایی از مغز بالغ، توانایی رشد نورون‌های جدید را از سلول‌های بنیادی عصبی حفظ می‌کنند که به این فرایند نورون‌زایی می‌گویند. نوروتروفین‌ها مواد شیمیایی هستند که به تحریک و کنترل نورون‌زایی کمک می‌کنند و BDNF یکی از فعال‌ترین آن‌هاست (۱۱-۱۳).

موش نوزاد بدون توانایی ساخت BDNF دچار مشکلات و نقایص رشدی در مغز و دستگاه عصبی حسی می‌شود و معمولاً بلافاصله بعد از تولد می‌میرد، این امر نشان می‌دهد که BDNF نقش مهمی در رشد طبیعی عصبی ایفاء می‌کند (۱۴). BDNF علی‌رغم نامش فقط در مغز وجود ندارد بلکه در انواع بافت‌ها و سلول‌ها مشاهده می‌شود، همچنین در شبکه چشم، کلیه‌ها و پروستات نیز بیان می‌شود (۱۴، ۱۵).

این پروتئین در پلاسما، سرم و پلاکت‌ها وجود دارد؛ پلاکت‌ها آن را ذخیره و سپس به درون پلاسما رها می‌کنند و در تمایز نورونی و بقاء و همچنین در تغییرپذیری سیناپسی و انواع مشخص یادگیری و حافظه مهم است (۱۶، ۱۷). در سال‌های اخیر شواهد زیادی پدیدار شده که نشان می‌دهند فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز نقش مهمی در حفظ و عملکرد سیستم‌های انتقال عصبی در گیر در آسیب‌شناسی و درمان اختلالات ذهنی ایفاء می‌کند و خود ممکن است اثرات درمانی داشته باشد (۱۸). برای نمونه، BDNF می‌تواند مغز را در برابر التهاب‌های ایسکمیک از طریق تنظیم سطح سلولی سایتوکین‌ها به هنگام سکتة مغزی محافظت کند (۱۹، ۲۰).

همچنین تولید این پروتئین در زمان التهاب راه‌های هوایی توسط نفوذ سلول‌های T و ماکروفاژها افزایش پیدا می‌کند. مطالعات متعدد نشان می‌دهد که نوروتروفین‌ها مثل BDNF می‌توانند سبب شکل‌پذیری عصبی در زمان التهاب شوند (۲۱، ۲۲). عوامل گوناگونی می‌توانند تولید و ترشح BDNF را تحت تأثیر قرار دهند. یکی از این عوامل

که می‌تواند منجر به تولید و ترشح این پروتئین گردد، مکمل غذایی ویتامین C می‌باشد. این ویتامین نوعی آنتی‌اکسیدان است که در جریان خون قرار گرفته و اثرات موادی را که به بافت‌های بدن آسیب می‌رساند خنثی می‌کند و موجب محافظت پوست در مقابل آثار مخرب اشعه ماورای بنفش نور خورشید نیز می‌شود و همچنین به افزایش قدرت ایمنی بدن و استحکام لثه‌ها و دندان‌ها کمک می‌کند. در ساخت کلاژن (قوی‌ترین بخش بافت پیوندی که تمام اعضای بدن را در کنار هم نگه می‌دارد) و در پیشگیری از بالا رفتن کلسترول خون و ایجاد لخته‌های خونی در رگ نیز مؤثر است (۲۳-۲۵).

رای و همکاران، افزایش بیان BDNF را در مغز موش‌ها به دنبال مصرف ویتامین C پس از استرس اکسایشی^۳ مشاهده کردند (۲۶). همچنین جیمز و همکاران، در پژوهش خود به این نتیجه رسیدند که مکمل ویتامین C می‌تواند به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قدرتمند عمل کند و یک پوشش محافظتی قدرتمندی را برای مغز ایجاد کند (۲۷).

بنابراین با توجه به نقش‌های مکمل غذایی ویتامین C بر مغز و BDNF، همچون افزایش قدرت دفاعی سیستم عصبی، دستگاه لیمبیک^۴، هیپوکامپ و نواحی دیگر مغز که منجر به تنظیم بیان BDNF می‌شود و همچنین نقش این مکمل در کاهش عوامل آسیب‌رسان بدن و نقش احتمالی BDNF در مقابله با التهاب، مطالعه حاضر با هدف بررسی تغییرات سرمی BDNF به دنبال مصرف ویتامین C انجام شد. سؤال مطالعه ما این بود که آیا مکمل یاری ویتامین C می‌تواند سطوح BDNF گردش خون را تحت تأثیر قرار دهد؟

مواد و روش‌ها

آزمودنی‌ها

آزمودنی‌های پژوهش حاضر را ۲۴ مرد سالم بدون فعالیت (غیر ورزشکار که در هیچ نوع فعالیت ورزشی منظم شرکت نداشتند) که به صورت نمونه‌گیری غیر تصادفی هدف‌دار انتخاب شده بودند، تشکیل دادند. اگر افراد در فعالیت ورزشی منظم شرکت داشته باشند به‌عنوان ورزشکار یا فعال شناخته می‌شوند و داشتن فعالیت بدنی باعث افزایش بیان نوروتروفین‌ها می‌گردد و افراد ورزشکار نسبت به افراد بدون فعالیت، سطوح بالاتری از غلظت BDNF را دارا می‌باشند.

پس از بیان انتظارات محقق در طی دوره پژوهش و ارائه توصیه‌های لازم، اهداف و شرایط انجام پژوهش برای داوطلبان بیان گردید. سپس از بین ۲۴ نفر آزمودنی داوطلب، ۱۸ نفر واجد شرایط شرکت در پژوهش انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه ۹ نفری (مکمل و

^۱ Neurotrophins^۲ Brain-derived neurotrophic factor^۳ Oxidative stress^۴ Limbic system

از پیش سرد شده منتقل گردید و اجازه داده شد تا به مدت یک ساعت در دمای اتاق لخته شود. سپس این نمونه‌ها در ۱۳۰۰ دور به مدت ۱۲ دقیقه و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد. سرم به دست آمده در لوله‌های اپندورف تخلیه و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان تجزیه و تحلیل ذخیره شد.

اندازه‌گیری BDNF

BDNF از روش الیزا^۵ و با استفاده از کیت‌های مخصوص نمونه انسانی با کد EK0307 و بر اساس دستور کارخانه سازنده (بوستر بیولوژیکال، چین) با دامنه تغییرات ۲۰۰۰-۳۱/۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و حساسیت روش <۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

تمام اطلاعات آزمودنی‌ها و داده‌های حاصل از اندازه‌گیری به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شده‌اند. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها بر اساس آزمون کلموگروف-اسمیرنوف، برای مقایسه میانگین اختلاف بین گروه‌ها، از آزمون T مستقل و برای اندازه‌گیری تغییرات درون گروهی از آزمون T همبسته استفاده شد. محاسبه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ انجام گرفت و سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن، قد، وزن و همچنین BMI^۷ گروه‌های گوناگون تحقیق در جدول ۱ ارائه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود مقادیر وزن و BMI هر دو گروه قبل و بعد از دوره پژوهش تغییر قابل توجهی ندارد. میانگین غلظت BDNF در گروه مکمل از 63.42 ± 8.77 پیکوگرم بر میلی‌لیتر در مرحله قبل از شروع به 21.39 ± 3.06 پیکوگرم بر میلی‌لیتر در پایان دوره افزایش یافت. تغییرات غلظت BDNF در گروه دارونما نیز از 71.71 ± 4.53 پیکوگرم بر میلی‌لیتر در مرحله قبل از شروع به 22.47 ± 1.78 پیکوگرم بر میلی‌لیتر در پایان دوره رسید. آزمون T مستقل نشان داد که یک هفته مصرف ویتامین C سبب افزایش معنی‌داری در BDNF سرم شد ($P < 0.05$ ، $df=16$ ، $T=3.65$) همچنین میزان BDNF در گروه مکمل بعد از یک هفته نسبت به قبل از پژوهش افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$ ، $df=8$ ، $T=3.58$) (نمودار ۱).

کنترل) تقسیم شدند. طرح مطالعاتی و خطرات و منافع بالقوه آن قبل از شروع طرح برای هر آزمودنی تشریح و فرم رضایت آگاهانه به امضای آن‌ها رسید. تمام مراحل انجام تحقیق طبق اظهارنامه هلسینکی^۵ و کمیته اخلاق دانشگاه آزاد واحد یاسوج انجام گردید. همچنین آزمودنی‌ها در صورت بروز هرگونه مشکل یا نارضایتی، مختار بودند که از تحقیق خارج شوند. آن‌گاه اطلاعات دموگرافیک آزمودنی‌ها شامل قد، وزن و شاخص توده بدنی اندازه‌گیری و ثبت شد.

شرایط ورود و خروج از مطالعه

از بین افرادی که به صورت داوطلبانه مایل به شرکت در تحقیق بودند افرادی که فاقد شرایط شرکت در این پژوهش بودند از جمله داشتن هرگونه عفونت یا بیماری خاص یا فعالیت ورزشی منظم بودند و همچنین از مکمل‌های غذایی، دارویی یا ویتامین C استفاده می‌کردند، به دلیل تأثیرگذاری در نتایج تحقیق، از شرکت در پژوهش کنار گذاشته شدند و افرادی که سالم و بدون سابقه فعالیت بدنی منظم در شش ماه گذشته بودند و مایل به ادامه همکاری بودند به‌عنوان آزمودنی انتخاب شدند.

تهیه مکمل و میزان مصرف

کل مقدار مصرفی روزانه هر یک از افراد گروه مکمل، ۵۰۰ میلی گرم ویتامین C (تولید شده توسط شرکت داروسازی زهراوی ایران) بود که به‌منظور یکسان بودن شکل آن با دارونما، ابتدا آن را پودر کرده، سپس جهت هم‌رنگی با کپسول دارونما با نشاسته ترکیب و در کپسول ژلی ریخته شد. کپسول‌های ژلی دارونما با همان مقدار شامل نشاسته بود که در کپسول ژلی تهیه شده و توسط گروه دارونما مصرف شد. آزمودنی‌های هر دو گروه، روزانه یک کپسول و به مدت یک هفته مکمل مخصوص گروه خود را در حالت ناشتا مصرف کردند. کپسول‌ها به وسیله دستیاران محقق و به شیوه دوسوکور بین آزمودنی‌ها توزیع شد.

نمونه‌گیری خونی

نمونه‌های خون در مرحله قبل (پایه) و بعد از آزمون (به دنبال یک هفته مصرف مکمل) هر بار به مقدار ۵ سی‌سی، برای تعیین غلظت BDNF، سرم از ورید آنتی-کوبیتال جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون وریدی در حالت استراحت آزمودنی گرفته شد و به درون لوله‌های سرمی

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد ویژگی‌های آزمودنی‌های گروه‌های مختلف قبل و بعد از پژوهش.

گروه‌ها	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)		BMI (کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد)	
			قبل	بعد	قبل	بعد
مکمل	22.14 ± 1.34	172.14 ± 3.89	63.42 ± 8.77	21.39 ± 3.06	21.42 ± 2.77	21.39 ± 3.06
کنترل	23.85 ± 2.54	178.57 ± 7.11	71.71 ± 4.53	22.47 ± 1.78	22.60 ± 1.90	22.47 ± 1.78

^۵ Helsinki

^۶ Elisa

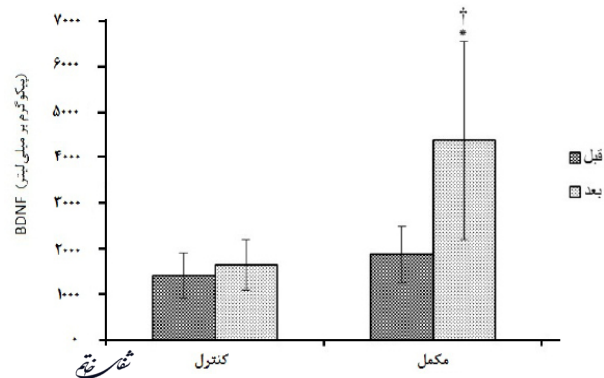
^۷ Body mass index

آن‌ها حتی پیشنهاد کردند که مصرف این مکمل نیز می‌تواند منجر به کاهش اختلالات مغزی همچون آلزایمر^۸، پارکینسون^۹ و هانتینگتون^{۱۰} شود (۲۷). ویتامین C یک عامل آنتی‌اکسیدان است که در جلوگیری از اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد مهم است و در سنتز و تثبیت انتقال‌دهنده‌های عصبی نیز مهم و ضروری می‌باشد (۲۶).

ارتباط معنی‌داری بین مصرف ویتامین C و عملکرد محافظتی مغز وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش شاخص‌های نوروتروفینی مثل BDNF می‌تواند به‌عنوان یک عامل مؤثر در برابر آسیب‌ها و صدمات مختلف عصبی باشد. مصرف این ویتامین سبب ساماندهی عملکرد میتوکندری در بافت عصبی می‌شود و اثرات مفید در اختلالات عصبی را ایجاد می‌کند و به‌هنگام استرس اکسایشی، این ویتامین از طریق تولید و ترشح BDNF یک اثر محافظتی را در سیستم عصبی و مغز ایجاد می‌کند (۲۶).

بنابراین احتمالاً افزایش حجم ساختارهای مغز به‌ویژه هیپوکامپ که بخش عمده‌ای از تولید BDNF را به خود اختصاص می‌دهد عامل اصلی افزایش تولید BDNF به دنبال مصرف این ویتامین می‌باشد. نتایج تحقیقات مذکور با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا می‌باشند. کاهش در مصرف این ویتامین به نوبه خود می‌تواند به اختلال در فرایندهای طبیعی دستگاه BDNF، همچون تغییرپذیری سیناپسی، رشد و ترمیم نورونی و نورون‌زایی منجر شود که همگی آن‌ها در سلامت توانایی‌های شناختی و حرکتی دستگاه عصبی دارای اهمیت هستند.

در نتیجه تحقیق حاضر نشان‌دهنده تأثیر مثبت قابل توجه مصرف ویتامین C بر افزایش سطوح سرمی BDNF در آزمودنی‌هایی است که این مکمل را مصرف می‌کنند و بنابراین می‌توان مصرف آن را به‌طور مثبت ارزیابی کرد. با توجه به نقش BDNF در سلامت توانایی‌های شناختی و حرکتی دستگاه عصبی و تأثیر مثبت مصرف مکمل ویتامین C بر افزایش سطوح آن، ترکیب مکمل ویتامین C راهکار مناسبی برای تحریک افزایش سطح آن می‌تواند باشد.



نمودار ۱- تغییرات BDNF گروه‌های مکمل و کنترل در مراحل قبل و بعد از آزمون. * تفاوت معنی‌دار با بعد از آزمون گروه کنترل ($P < 0.05$). † تفاوت معنی‌دار با قبل از آزمون گروه مکمل ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از این تحقیق بررسی تأثیر مصرف مکمل ویتامین C بر BDNF در مردان سالم بدون فعالیت بود. یافته اصلی این مطالعه افزایش مقادیر BDNF به دنبال مصرف ویتامین C بود. در رابطه با اثر مکمل ویتامین C بر BDNF و دستگاه عصبی مرکزی تحقیقاتی صورت گرفته است. برای نمونه رای و همکاران، در پژوهشی به بررسی اثر مصرف ویتامین C بر سطوح BDNF در موش پس از ایجاد استرس اکسایشی در آن‌ها پرداختند. آن‌ها به مدت چهار هفته به آزمودنی‌های خود مکمل ویتامین C دادند و به این نتیجه رسیدند که سطوح BDNF پس از چهار هفته مکمل‌گیری ویتامین C بالا می‌رود (۲۶). یان و همکاران، نیز در مطالعه‌ای به اثر مصرف ویتامین C بر توسعه و رشد مغز پرداختند. در پایان به این نتیجه رسیدند که مصرف این مکمل منجر به کاهش عوامل استرس‌زا در مغز می‌شود و یک نقش محافظتی را ایفاء می‌کند (۲۸).

همچنین جیمز و همکاران، پس از مطالعه‌ای که به بررسی اثر ویتامین C بر عملکرد دستگاه عصبی مرکزی پرداخته بود به این نتیجه رسیدند که این مکمل به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قدرتمند عمل می‌کند و یک پوشش محافظتی قدرتمندی را برای مغز ایجاد می‌کند.

منابع

- Goekint M, De Pauw K, Roelands B, Njemini R, Bautmans I, Mets T, et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 110(2): 285-93.
- Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11(3): 272-80.
- Miller FD, Kaplan DR. Neurotrophin signalling pathways regulating neuronal apoptosis. *Cell Mol Life Sci*. 2001; 58(8): 1045-53.
- Segal E, Shapira M, Regev A, Peer D, Botstein D, Koller D, et al. Module networks: identifying regulatory modules and their condition-specific regulators from gene expression data. *Nat Genet*. 2003; 34(2): 166-76.
- Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem*.

^۸ Alzheimer

^۹ Parkinson

^{۱۰} Huntington

2003; 72: 609-42.

6. Miller FD, Kaplan DR. Signaling mechanisms underlying dendrite formation. *Curr Opin Neurobiol*. 2003; 13(3): 391-8.

7. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*. 1995; 374(6521): 450-3.

8. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24: 677-736.

9. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci*. 2003; 91(4): 267-70.

10. Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, Slipczuk L, Rossato JI, Goldin A, et al. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(7): 2711-6.

11. Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, Goldman SA. Adenoviral brain derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci*. 2001; 21(17): 6718-31.

12. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci*. 2001; 21(17): 6706-17.

13. Zigova T, Pencea V, Wiegand SJ, Luskin MB. Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci*. 1998; 11(4): 234-45.

14. Ernfors P, Kucera J, Lee KF, Loring J, Jaenisch R. Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice. *Int J Dev Biol*. 1995; 39(5): 799-807.

15. Tanaka T, Saito H, Matsuki N. Inhibition of GABA_A synaptic responses by brain derived neurotrophic factor (BDNF) in rat hippocampus. *J Neurosci*. 1997; 17(9): 2959-66.

16. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 2005; 26(1): 115-23.

17. Ploughman M, Granter-Button S, Cherneko G, Tucker BA, Mearow KM, Corbett D. Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived

neurotrophic factor, synapsin-I and insulin-like growth factor I after focal ischemia. *Neuroscience*. 2005; 136(4): 991-1001.

18. Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kesslak JP. Physical activity antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav Brain Res*. 2001; 120(1): 87-95.

19. Jiang Y, Wei N, Lu T, Zhu J, Xu G, Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 2011; 172: 398-405.

20. Makar TK, Trisler D, Sura KT, Sultana S, Patel N, Bever CT. Brain derived neurotrophic factor treatment reduces inflammation and apoptosis in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurol Sci*. 2008; 270(1-2): 70-6.

21. Braun A, Lommatzsch M, Neuhaus-Steinmetz U, Quarcoo D, Glaab T, McGregor GP, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to neuronal dysfunction in a model of allergic airway inflammation. *Br J Pharmacol*. 2004; 141(3): 431-40.

22. Watanabe M, Endo Y, Kimoto K, Katoh-Semba R, Arakawa Y. Functional regulation of tactile sense by brain-derived neurotrophic factor in adult rats during acute inflammation. *Neuroscience*. 2000; 97(1): 171-5.

23. El-Sokkary GH, Awadalla EA. The protective role of vitamin C against cerebral and pulmonary damage induced by cadmium chloride in male adult albino rat. *Open Endocrinol J*. 2011; 4: 1-8.

24. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature*. 1998; 392(6676): 559.

25. Coskun S, Gonul B, Guzel NA, Balabanli B. The effects of vitamin C supplementation on oxidative stress and antioxidant content in the brains of chronically exercised rats. *Mol Cell Biochem*. 2005; 280(1-2): 135-8.

26. Rai A, Madhyastha S, Rao G, Rai R, Sahu S. A comparison of resveratrol and vitamin C therapy on expression of BDNF in stressed rat brain homogenate. *IOSRJ Pharm*. 2013; 3(10): 22-7.

27. James M, May MD. Vitamin C transport and its role in the central nervous system. *Subcell Biochem*. 2012; 56: 85-103.

28. Yan J, Studer L, McKay R. Ascorbic acid increases the yield of dopaminergic neurons derived from basic fibroblast growth factor expanded mesencephalic precursors. *J Neurochem*. 2001; 76(1): 307-11.