

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

МАСТЕР РАД

ГЛУТАТИОН И ЊЕГОВЕ АНТИОКСИДАТИВНЕ
СПОСОБНОСТИ

Ментор:
проф. др Драгица Селаковић

Студент:
Милица Самарџија

Крагујевац (2026. година)

Садржај

1. УВОД.....	1
1.1. Подела антиоксиданаса	3
1.2. Слободни радикали.....	4
1.3. Антиоксидативна равнотежа.....	7
1.4. Механизам деловања антиоксиданаса	8
1.5. Утицај антиоксиданаса на здравље људи	9
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	16
3. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	18
4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА И ЊИХОВА ИНТЕРПРЕТАЦИЈА.....	20
4.1. Биосинтеза глутатиона	22
4.2. Регулација нивоа глутатиона.....	23
4.3. Функције глутатиона	24
4.3.1. Веза глутатиона и кардиоваскуларних болести	25
4.3.2. Веза глутатиона и дијабетеса типа 2.....	30
4.3.3. Веза глутатиона и болести јетре	33
4.3.4. Веза глутатиона и неуродегенеративних болести	36
4.3.5. Веза глутатиона и имунолошка одбрана	40
4.3.6. Веза глутатиона и неплодности.....	48
4.3.7. Веза глутатиона и старења.....	51
5. ЗАКЉУЧЦИ И ПРЕПОРУКЕ.....	54
6. ЛИТЕРАТУРА.....	56

1. УВОД

Антиоксиданси су групе једињења која имају способност да неутралишу слободне радикале и реактивне врсте кисеоника (енгл. *reactive oxygen species*, ROS) и/или реактивне врсте азот монооксида (енгл. *reactive nitrogen oxide species*, RNOS) у ћелији. Показано је да обезбеђују заштиту од оштећења која су настала деловањем слободних радикала који имају важну улогу у развоју многих хроничних болести (упални процеси, болести срца, анемија, старење, малигне болести итд.) (1). Ови молекули, природног или синтетског порекла, утичу индиректно или директно на смањење оштећења биомолекула (липида, протеина и дезоксирибонуклеинске киселине). То су мали органски молекули (аскорбинска киселина) или ензими (супероксид дисмутаза, SOD). Могу бити растворљиви у води (аскорбинска киселина, глутатион) или у липидима (витамин Е) (2).

У Табели 1 су приказани антиоксидативна једињења природног порекла која се налазе у храни и њихов утицај на здравље (1).

Табела 1. Антиоксидативна једињења присутна у храни (1)

Једињења	Присутност у храни	Утицај на здравље
β-каротен	Каротеноиди дају препознатљиву жуту, наранџасту и црвену боју воћу и поврћу	Смањење ризика од срчаних болести и малигнитета, јачање имунолошког система и заштита од макуларне дегенерације повезане са старењем
Фенолна једињења	Зелени чај	Смањење ризика од кардиоваскуларних, малигних и неуродегенеративних болести
Фенолна једињења	Морске алге у облику екстракта или праха	Позитивно деловање на хипертензију, дислипидемију, дијабетес и гојазност
Фенолна једињења, флавоноиди, каротеноиди, пектин	Користе се као средство за желирање, емулгатор, стабилизатор и у развоју функционалне хране	Превенција кардиоваскуларних болести, малигнитета, дијабетеса, оксидативног оштећења и гастроинтестиналних болести
Антоцијанини	Дају боју воћу и поврћу	Превенција кардиоваскуларних болести, малигнитета, дијабетеса и упала

Америчка агенција за храну и лекове (енгл. *Food and Drug Administration*, FDA) је дефинисала антиоксидансе као супстанце које се користе за очување хране. Ова једињења, услед оксидације, успоравају пропадање, ужеглост или промене боје прехранбених производа. Посебна пажња на антиоксидансе је усмерена од стране

биолога и клиничара. Резултати клиничких истраживања су показали да антиоксиданси могу смањити ћелијски ниво слободних радикала, па се све више говори о њиховој потенцијалној улози у превенцији болести и промоцији здравља (3).

Савршени антиоксиданс треба да поседује следеће карактеристике:

- а) лака апсорпција,
- б) елиминација слободних радикала,
- в) хелирање редокс метала на физиолошки одговарајућим нивоима и
- г) позитиван ефекат на експресију гена (3).

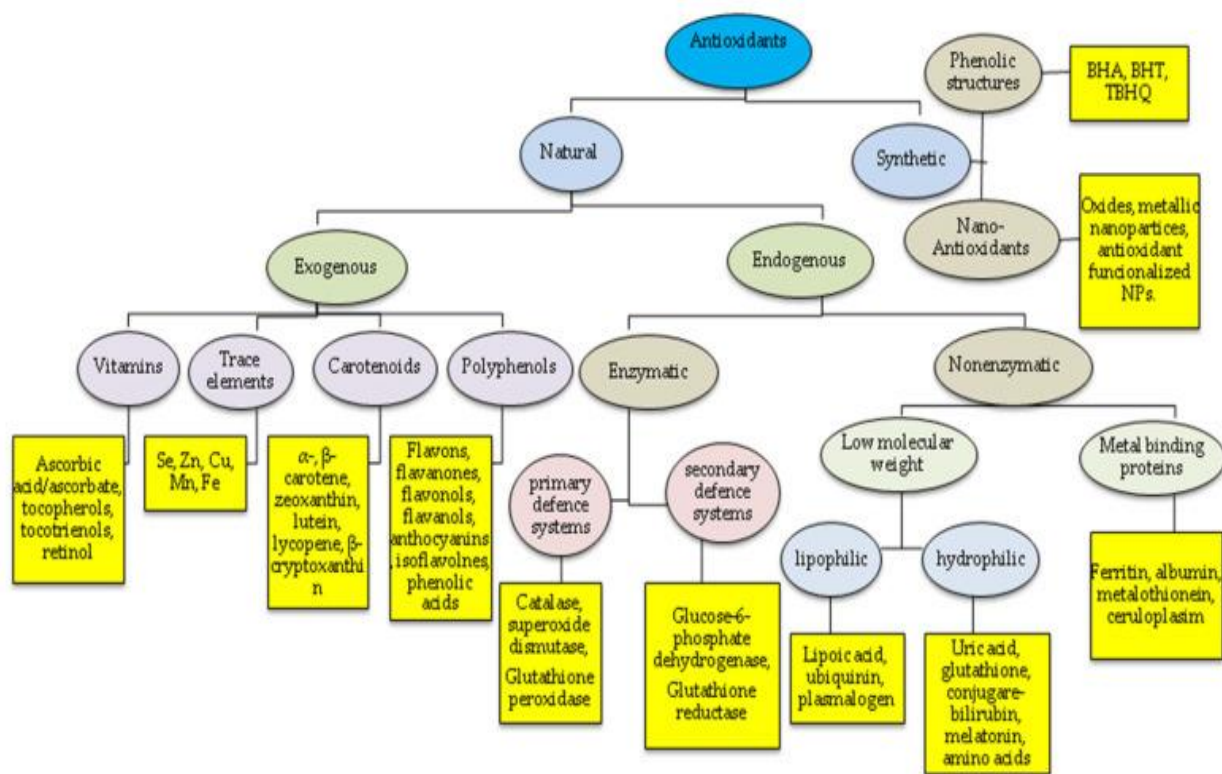
1.1. Подела антиоксиданаса

Идентификација витамина А, С и Е и разумевање механизма превенције пероксидације липида помоћу витамина Е су били прекретница за разумевања улоге антиоксиданаса за живе организме. Антиоксиданси имају различите начине и места деловања и различите коначне ефекте. Највећу антиоксидативну одбрамбену ефикасност представља интеракција ензима SOD, глутатион пероксидазе (GPx), глутатион редуктаза (GRd) и каталазе (CAT). Витамин С, Е, каротени, глутатион и коензим Q представљају антиоксидансе ниске молекуларне тежине. У организму се производе албумин, убихинон, мокраћна киселина и глутатион, док се у биљкама налазе кумарини, витамини, флавоноиди, каротеноиди, фенолне киселине итд. Антиоксиданси су присутни у гљивама, лишцајевима и микроорганизмима. Поред прехранбене индустрије, антиоксиданси се користе у козметичкој и фармацеутској индустрији. Ту су примену нашли бутиловани хидроанизол (BHA), бутиловани хидротолуен (BHT) и терц-бутиловани хидрохинон (TBHQ) (4).

Антиоксидативна активност је значајно повезана са бројем и позицијом функционалних група у једињењу. Подела антиоксиданаса на основу своје способности да уклоне слободне радикале је извршена на примарне антиоксидансе (прекидају електронски ланац) и секундарне (превентивне) антиоксидансе. Примарни антиоксиданси хватају РОС/РНОС и активно инхибирају оксидационе реакције, док секундарни антиоксиданси хелирају јоне прелазног метала, имају антиинфламаторна дејства, инхибирају никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) оксидазу и

ксантин оксидазу и активирају фактор транскрипције. Антиоксиданси, такође, имају способност да појачају ендогену антиоксидативну одбрану (4).

На Слици 1 је приказана подела антиоксиданаса (4).



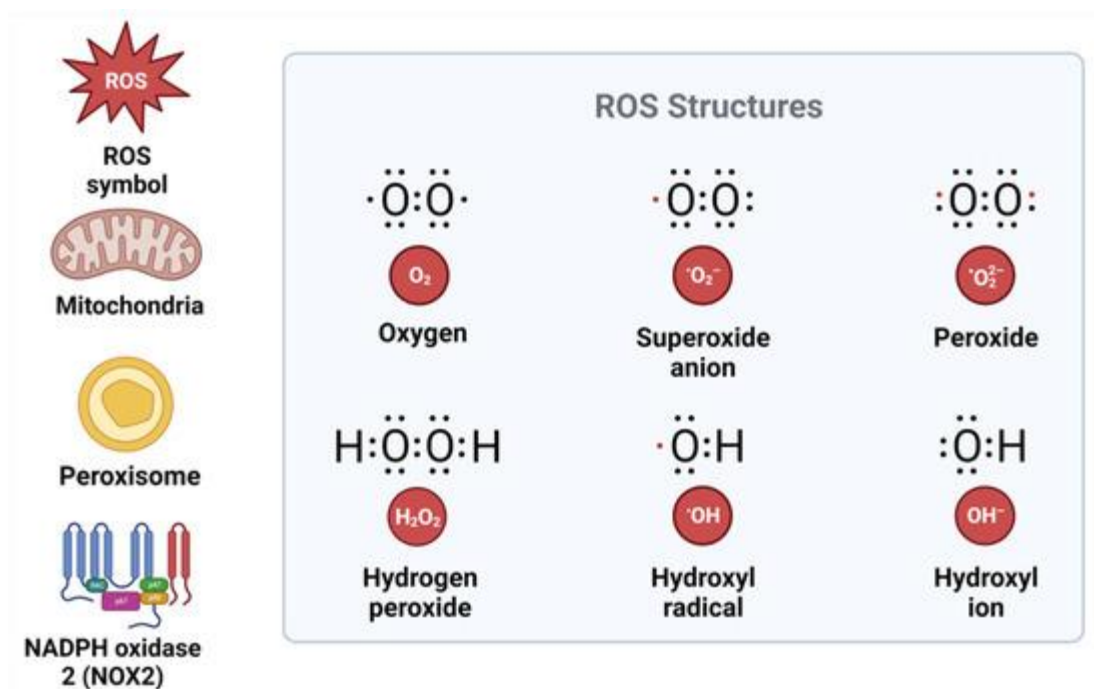
Слика 1. Подела антиоксиданаса (4)

1.2. Слободни радикали

Слободни радикали представљају високо реактивне врсте које садрже неспарени електрон у валентној љусци. Делују као оксидант или редукциони агенс у зависности да ли донирају или прихватају електрон (4). Редокс сигнализација строго регулише производњу РОС-а. У зависности од типа ћелије, извора РОС-а и окружења ткива, РОС може допринети адаптивним одговорима или учествовати у нормалним физиолошким процесима, што последично доводи до инфламаторне сигнализације и метаболичке дисфункције. Ензими NADPH оксидазе (NOX) и митохондрије су два главна извора РОС-а унутар ћелије. У ћелијској мембрани се налазе породице ензима NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 и DUOX2, док су у већини патолошких

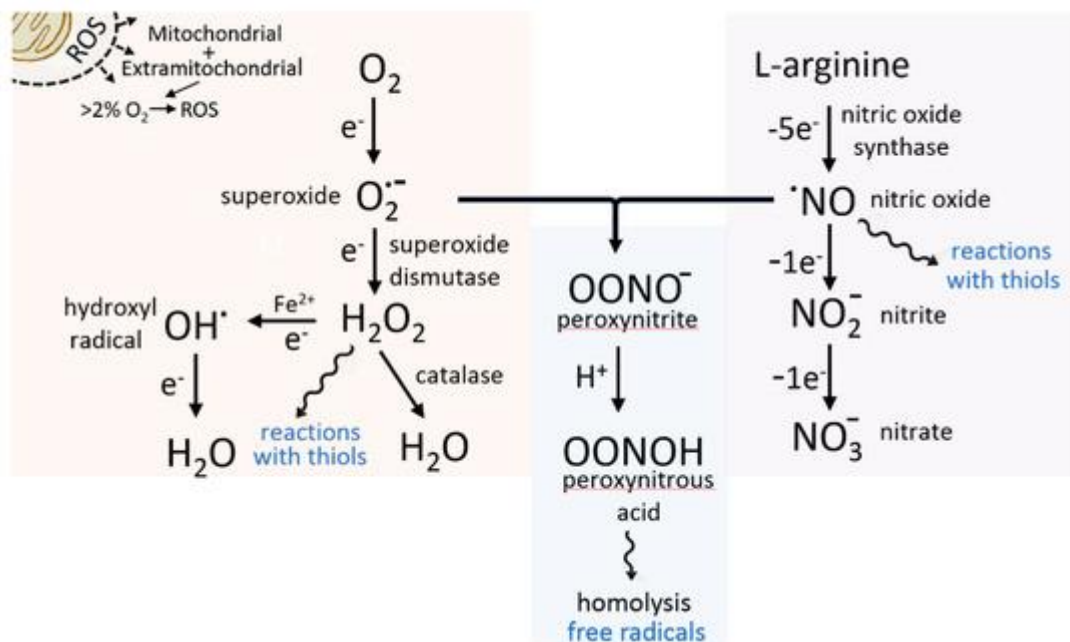
стања присутни NOX2-NOX3. Митохондрије производе супероксидни ањон, а NOX2 се брзо претвара у водоник пероксид (H_2O_2). Водоник пероксид је моћно оксидационо средство. Производња H_2O_2 мора бити једнака његовој редукцији (5).

На Слици 2 су приказане структуре РОС-а и њихови извори (5).



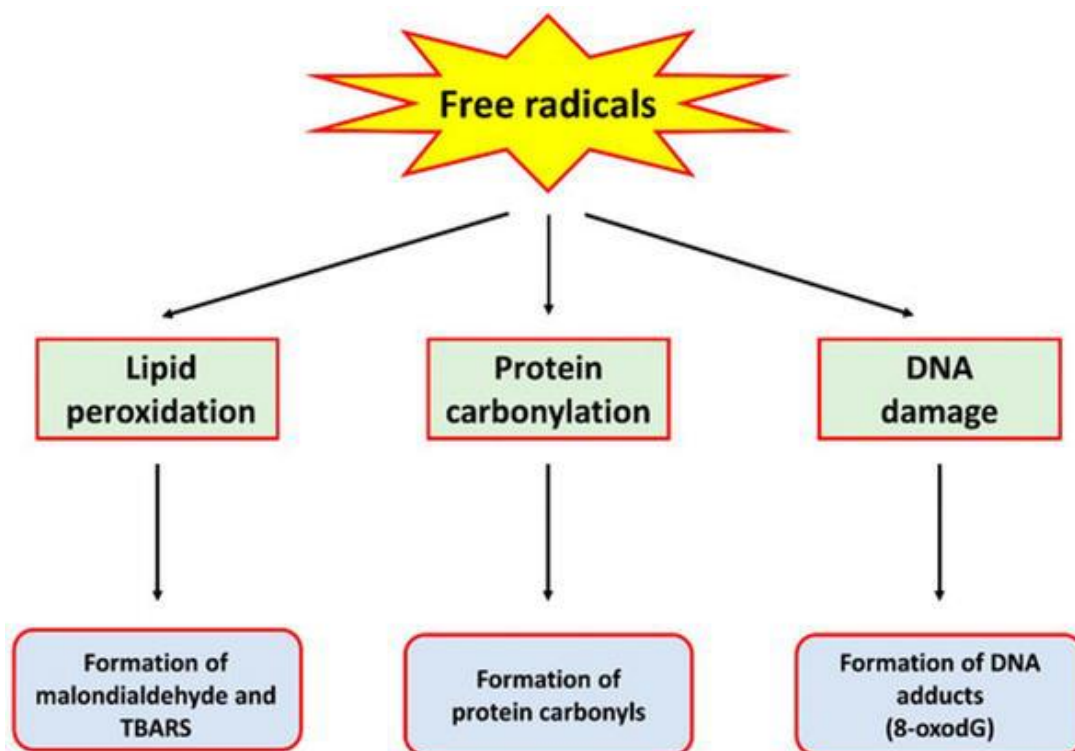
Слика 2. Структуре реактивних врста кисеоника и њихови извори (5)

Супероксидни ањон ($O_2^{\bullet-}$) је најдоминантнији представник РОС-а, док је H_2O_2 спороделујући представник. У Фентоновој реакцији долази до формирања слободног радикала OH^{\bullet} . Слободни радикал NO^{\bullet} представља критични сигнални молекул и има минималан потенцијал оштећења. Након његове реакције са $O_2^{\bullet-}$ долази до конверзије у спорије реагујући пероксинитрит јон ($ONOO^-$). Пероксинитрозна киселина ($OONOH$) се може спонтано разградити, при чему долази до стварања додатних слободних радикала. Водоник пероксид, као биохемијски молекул, реагује са протеинским тиолима (Слика 3) (6).



Слика 3. Шема која приказује повезаност између митохондријски генерисаног супероксида и ензимски произведеног азот оксида (6)

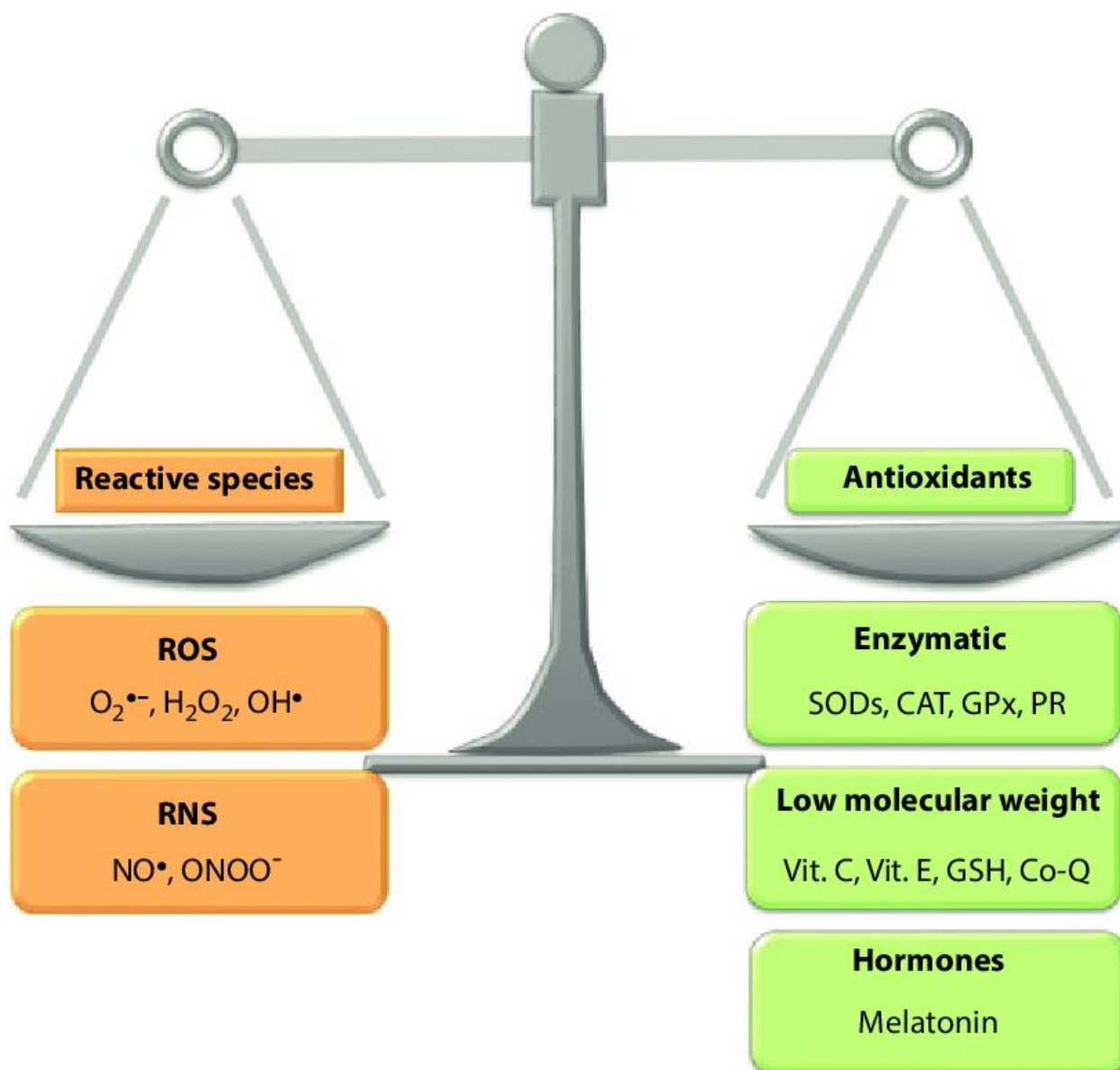
Оксидативни стрес представља резултат неравнотеже између слободних радикала и антиоксиданаса. РОС може деловати на биомолекуле попут протеина, липида и ДНК. Уколико дође до оксидације протеина, аминокиселине се модификују, пептидни ланац се фрагментује, умрежени производи реакције се агрегирају и повећан је електрични набој. Повећани број оксидованих протеина може довести до губитка биохемијских и физиолошких улога. Оксидовани протеини су подложнији протеолизи, а оштећење протеина може играти улогу у старењу и узроцима катаракте. РОС делују на полинезасићене масне киселине. Долази до пероксидације липида и производње једињења (малондиалдехид, алкани и изопростани) који су присутни код болести срца, дијабетеса и неуродегенеративних болести. Оксидативна оштећења ДНК доводе до брисања, мутација и других фаталних генетских ефеката. Оштећење ДНК слободним радикалима повезано је са убрзаним старењем и узроцима малигних болести (Слика 4) (3).



Слика 4. Ефекти слободних радикала на биомолекуле (3)

1.3. Антиоксидативна равнотежа

У физиолошким ситуацијама је присутан баланс између прооксиданса (реактивних врста) и антиоксидативних супстанци. Оксидативни стрес се јавља уколико је присутан вишак прооксиданса или недостатак антиоксиданса. У прооксидансе спадају РОС и РНС, док у антиоксидансе спадају ензими (SOD, GPx, CAT и пероксиредоксини (PR)), витамини (C, E) и хормон мелатонин (Слика 5) (7).

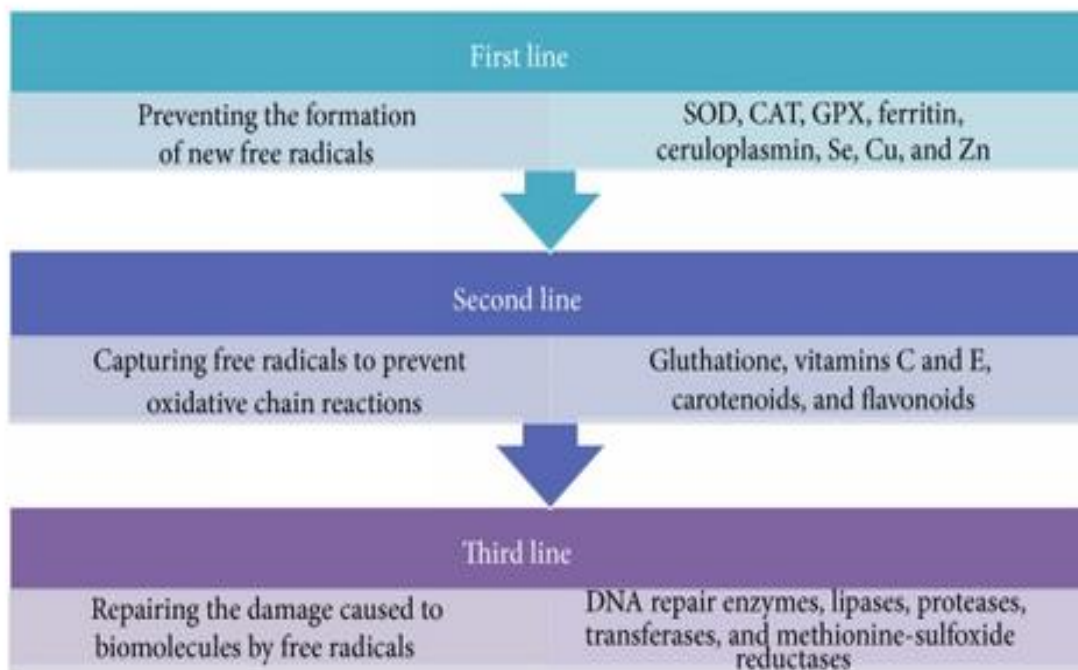


Слика 5. Баланс прооксиданс/антиоксиданс у биолошким системима (7)

1.4. Механизам деловања антиоксиданаса

Према механизму деловања, антиоксиданси се могу класификовати у три линије одбране. Ензими (SOD, GPx и CAT), протеини који везују метале (церулоплазмин, феритин) и минерали (селен, цинк и бакар) спадају у прву линију одбране. Ова једињења спречавају стварање нових слободних радикала. Механизам деловања друге линије одбране се заснива на хватању слободних радикала како би се спречиле оксидативне ланчане реакције. Ту спадају витамини С и Е, глутатион, флавоноиди и каротеноиди. Антиоксидативни ензими (липазе, протеазе, трансферазе, ензими за поправку ДНК и метионин-сулфоксид редуктазе) спадају у трећу линију

одбране. Ови ензими имају улогу у поправљању оштећења која су настала деловањем слободних радикала (Слика 6) (8).

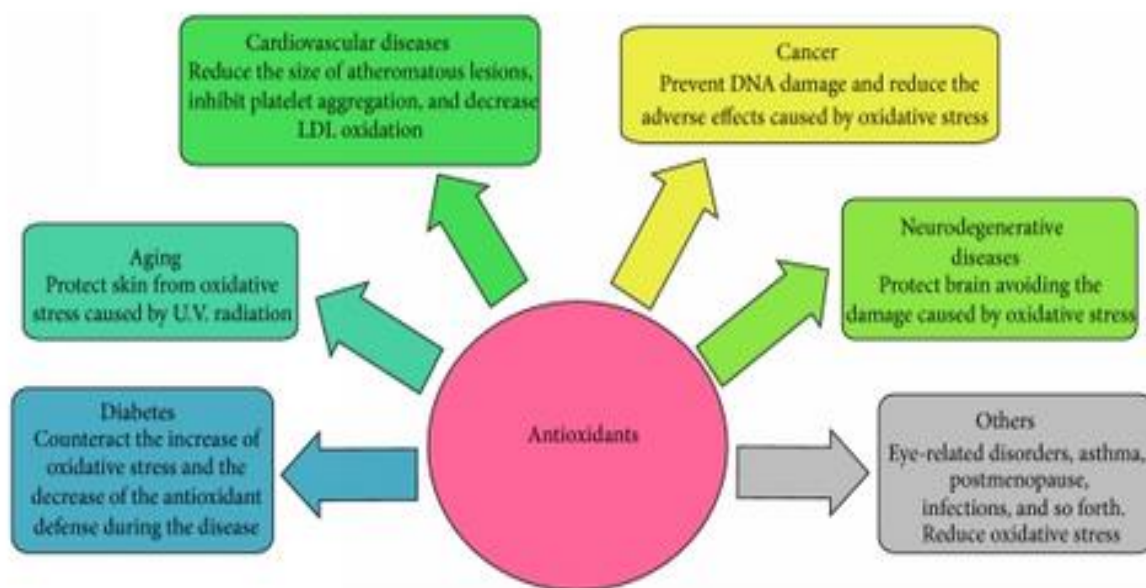


Слика 6. Антиоксидативна одбрана (8)

1.5. Утицај антиоксиданаса на здравље људи

Подаци указују да антиоксиданси могу утицати на многе аспекте људског здравља. Доказана је корист узимања антиоксиданаса како у превенцији болести, тако и у току неких болести (астма, дијабетес, депресија, малигне, кардиоваскуларне и неуродегенеративне болести). Антиоксидативни ензими и меланин формирају у кожи антиоксидативну одбрану од ултраљубичастог (УВ) зрачења. Орално унети антиоксиданси могу спречити настанак бора, отицање лица и рак коже. Код особа са дијабетесом, антиоксиданси спречавају повећање оксидативног стреса и смањење антиоксидативне одбране током болести. Антиоксиданси могу смањити агрегацију тромбоцита и оксидацију липопотеина ниске густине (енгл. *Low-density lipoprotein*, LDL) код особа са кардиоваскуларним болестима. Коришћење полифенола може имати значајну улогу у одлагању развоја неуродегенеративних болести. Полифеноли (кверцетин, ресвератрол, куркумин, елагна киселина, катехини, флавонони и лигнани) поседују антитуморски ефекат. Механизам деловања се заснива на регулацији

ћелијског циклуса, инхибицији пролиферације и инвазивности туморских ћелија, индукцији апоптозе и стимулацији активности ензима за детоксикацију (Слика 7) (8).



Слика 7. Утицај антиоксиданаса на здравље људи (8)

Алфа-липоинска киселина (АЛЈА) је додатак исхрани који се користи код хроничних болести. Захваљујући својим антиоксидативним својствима, показано је да ублажава оштећења која су изазвана оксидативним стресом и која су повезана са хроничним метаболичким поремећајима. Синтетише се у митохондријама, а присутна је и у намирницама биљног (цвекла, кромпир, шаргарепа, броколи, спанаћ) и животињског порекла (црвено месо). Дитиолна функционална група присутна у АЛЈА смањује оксидоване облике другог антиоксиданаса и омогућава елиминацију РОС. Неутрализација РОС се одвија услед реакције редукованог облика дихидролипоата са хидроксилним радикалима, синглетним кисеоником или супероксидним радикалима (9). Најраспрострањенији облик хроничног бола је неуропатски бол. Може бити узрокован болестима соматоензорног система или повредама. Резултати неколико преклиничких *in vitro* и *in vivo* студија и клиничких испитивања су показали да АЛЈА поседује аналгетску активност код неуропатског бола (10).

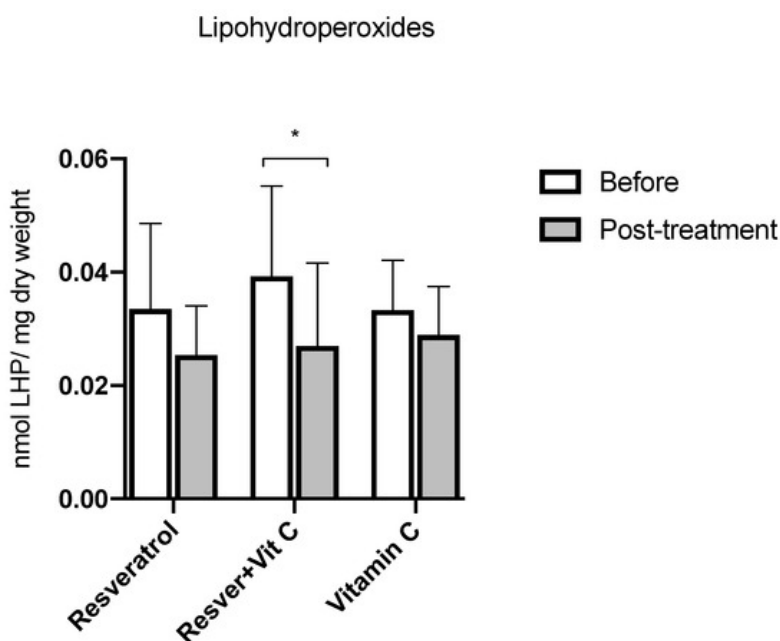
Чест неуроваскуларни поремећај присутан код појединца је мигрена. У патогенези мигрене и поремећаја расположења главну улогу играју оксидативни стрес и упала. Студија спроведена од стране *Rezaei Kelishadi* и сарадника (2021) имала је за

циљ да истражи утицај АЈА на инфламаторна и оксидативна стања и на расположење код жена са епизодном мигреном. У студију је било укључено 79 пацијената који су насумично подељени у две групе. Прва група испитаника је два пута дневно добијала капсуле које су садржале 300 mg АЈА, док је друга група испитаника добијала плацебо. Испитивање је трајало 3 месеца. На почетку и на крају интервенције су одређени нивои серумског укупног оксидативног статуса (енгл. *total oxidative status*, TOS), укупног антиоксидативног капацитета (енгл. *total antioxidative capacity*, TAC), индекса оксидативног стреса (енгл. *oxidative stress index*, OSI), малонилалдехид (MDA), GSH и Ц-реактивног протеина (CRP). На овај начин је процењен оксидативни и инфламаторни статус. Упитник Скале депресије, анксиозности и стреса је коришћен како би се извршила процена расположења. На крају интервенције је примећено значајно смањење нивоа серумског CRP (средња разлика -0,78) и MDA (средња разлика -0,83). Није било значајних статистичких разлика у променама серумског TOS, TAC и GSH. Резултати попуњеног упитника су показали значајно смањење депресије, анксиозности и стреса код пацијената који су користили АЈА. Закључак студије је био да суплементација АЈА има благотворне ефекте на побољшање инфламаторних и оксидативних стања, као и на расположење код жена које пате од епизодне мигрене (11).

Витамин А је антиоксиданс који делује на упалне процесе у организму. *Gholizadeh* и сарадници (2022) су спровели мета-анализу како би проценили повезаност између суплементације витамином А и нивоа интерлеукина 6 (IL-6), фактора туморске некрозе алфа (енгл. *tumour necrosis factor alpha*, TNF- α) и CRP. Резултати су показали да суплементација витамином А, током кратких и дужих периода, у ниским и високим дозама значајно повећава концентрације CRP у плазми код одраслих, а смањује концентрације TNF- α код одраслих са хроничним хепатитисом Б. Показано је да је код многих инфекција присутна обрнута веза између суплементације витамином А и концентрације IL-6 у плазми и фецесу (12).

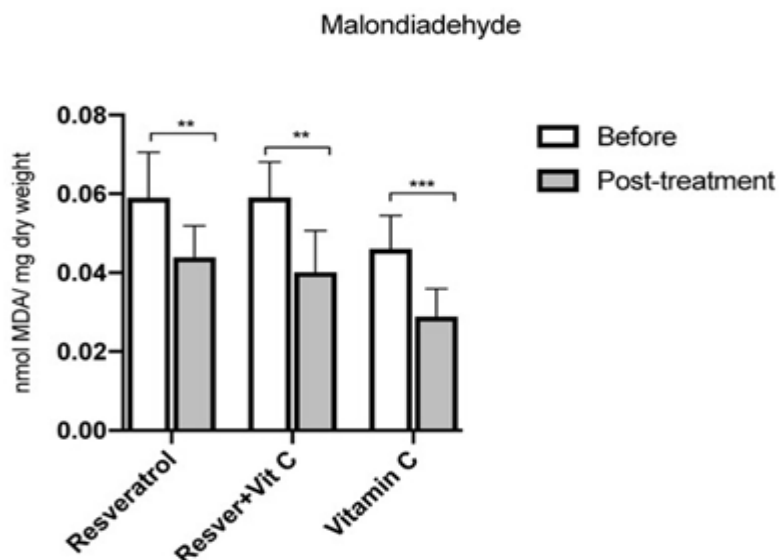
Повећање оксидативног стреса код жена у постменопаузи доводи до повећања ризика за кардиоваскуларне и метаболичке промене. Циљ студије спроведене од стране *Montoya-Estrada* и сарадника (2024) је био процена ефекта витамина С и ресвератрола на смањење оксидативног стреса код жена у постменопаузи. У рандомизовано, двоструко слепо клиничко испитивање је било укључено 43 жена у

постменопаузи са инсулинском резистенцијом (НОМА-IR > 2,5). Испитанице су биле подељене у три групе: прва група испитаница (група А; n=13) је користила ресвератрол, друга група испитаница (група Б; n=15) је користила комбинацију витамина С и ресвератрола, а трећа група испитаница (група Ц; n=14) је користила витамин С. Група Б је показала смањење липохидропероксида (LHP) за 33% између периода пре и после антиоксиданаса, а није било значајних разлика у групама А и Ц (Слика 8) (13).



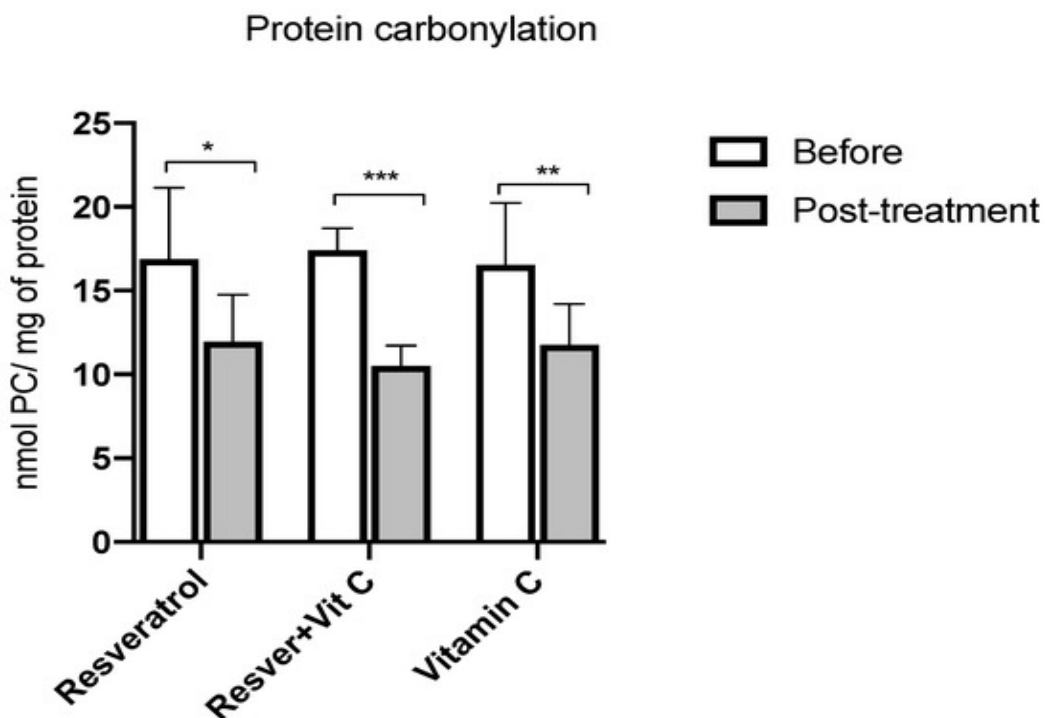
Слика 8. Концентрација LHP пре и после лечења код жена у постменопаузи са инсулинском резистенцијом (13)

Резултати су показали да је било статички значајних разлика између почетних и крајњих вредности MDA између група. Смањење MDA у групи А је износило 26%, у групи Б 32%, а у групи Ц 38% (Слика 9) (13).



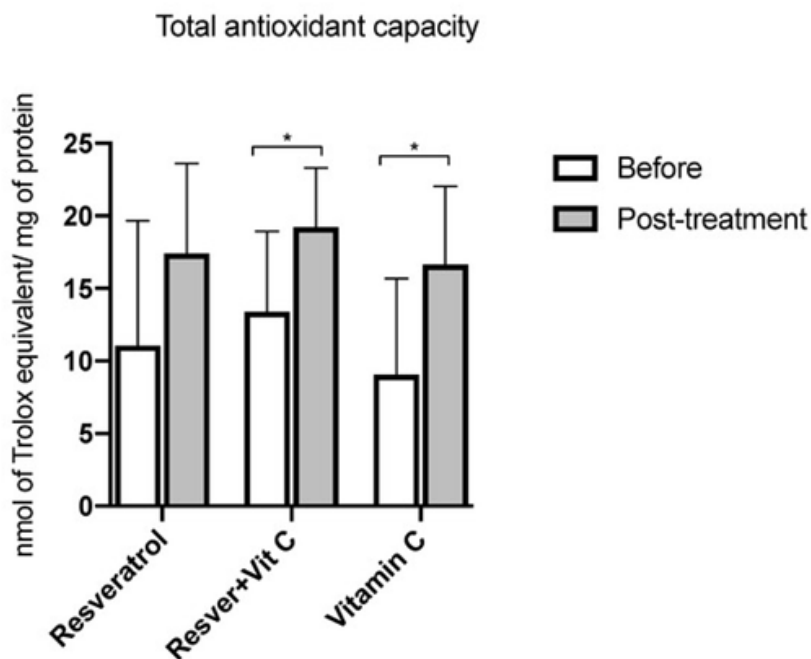
Слика 9. Концентрације MDA пре и после лечења код жена у постменопаузи са инсулинском резистенцијом (13)

На Слици 10 је приказано поређење између почетног нивоа оксидативног оштећења протеина и три месеца након интервенције. У групи Б смањење је износило 39%, док је ($17,41 \pm 1,30$ наспрам $10,52 \pm 1,20$ нмол ПЦ/мг протеина, $p \leq 0,0001$), а затим следе групе А и Ц са смањењем од 29% (13).



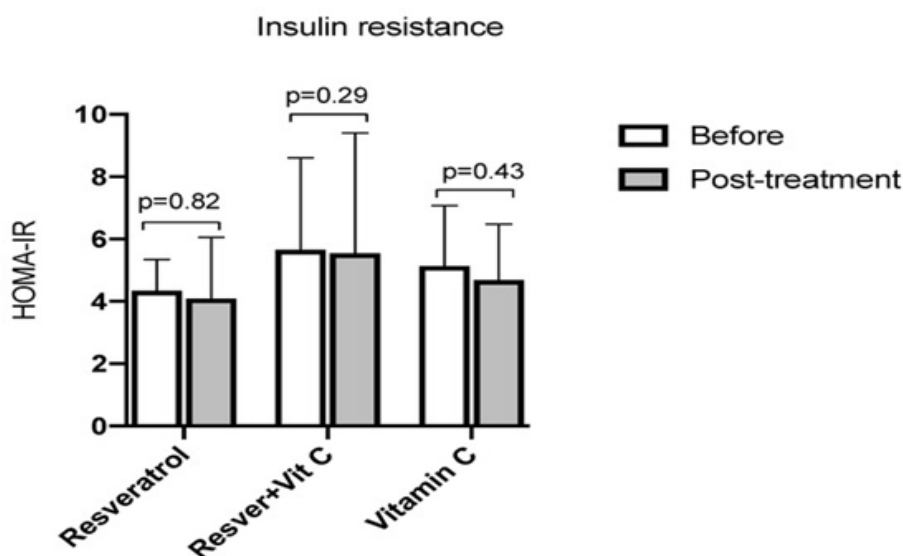
Слика 10. Концентрација карбонилације протеина пре и после третмана код жена у постменопаузи са инсулинском резистенцијом (13)

Током процене укупног антиоксидативног капацитета, при поређењу вредности пре и после третмана, показано је да је дошло до статистички значајног пораста у групама. Комбинација антиоксиданата је показала повећање од 30%, а у групи Ц повећање је износило 28% (Слика 11) (13).



Слика 11. Укупан антиоксидативни капацитет пре и после лечења код жена у постменопаузи са инсулинском резистенцијом (13)

НОМА-IR индекс није показао статистички значајне разлике у испитиваним групама (Слика 12) (5).



Слика 12. НОМА-IR пре и после лечења код жена у постменопаузи са инсулинском резистенцијом (13)

Мета-анализа спроведена од стране *Akbari* и сарадника (2020) имала је за циљ да испита ефикасност суплементације коензимом Q₁₀ на параметре оксидативног стреса. Прикупљени подаци су показали да је примена коензима Q₁₀ довела до статистички значајног смањења MDA (-0,94) и значајног повећања TAC (0,67) и активности СОД (0,40). Није било значајних ефеката коензима Q₁₀ на активности GSH, CAT и GPx (14).

Супероксид дисмутаза поседује ендогени и егзогени механизам ћелијске одбране. Потенцијално се може користити у лечењу разних болести јер регулише метаболизам липида, оксидативни стрес, оксидацију и упалу у ћелијама. Показано је да може спречити оксидацију липопротеина ниске густине у макрофагима, стварање липидних капљица, липидну пероксидацију и адхезију инфламаторних ћелија на ендотелне монослојеве. Различити облици SOD показују антиинфламаторне, антиоксидативне и антиканцерогене ефекте. SOD, због својих антиоксидативних ефеката, има велики потенцијал у козметичкој, медицинској, хемијској, пољопривредној и козметичкој индустрији (15).

Мета-анализа спроведена од стране *Sarkhosh-Khorasani* и сарадника (2021) имала је за циљ да процени ефекат уноса производа од грожђа који садрже полифеноле на маркере оксидативног стреса. Резултати су показали да је примена полифенола имала значајног утицаја на повећање TAC, активности SOD и капацитет за уклањање кисеоничних радикала (енгл. *oxygen radical absorbance capacity*, ORAC). Закључак студије је био да унос полифенола из грожђа може делимично побољшати статус оксидативног стреса (16).

Куркума и куркумин имају утицај на оксидативну и инфламаторну равнотежу у телу. *Dehzad* и сарадници (2023) су спровели мета-анализу како би испитали утицај куркуме и куркумина на инфламаторне цитокине (ЦРП, TNF- α , IL-6 и IL-1 β) и маркере оксидативног стреса (TAC, MDA и активност SOD). Суплементација куркумом/куркумином је значајно смањила нивое инфламаторних маркера и побољшала антиоксидативну активност кроз смањење нивоа MDA и повећање TAC (17).

2.ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

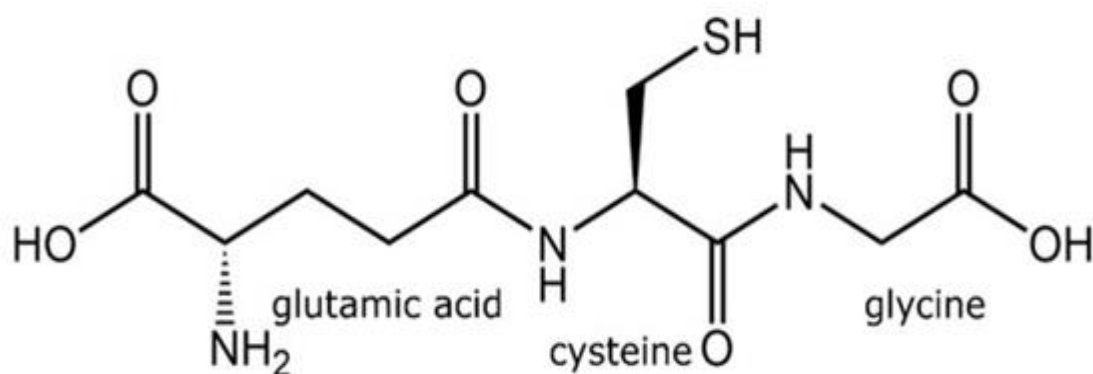
1. Приказати структуру и објаснити где се у природи налази глутатион
2. Описати синтезу ћелијског глутатиона
3. Описати процес којим се регулише ниво глутатиона у организма
4. Описати функције глутатиона и приказати његову везу са кардиоваскуларним болестима, неуродегенеративним болестима, болестима јетре и улози у имунолошкој одбрани

3. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

1. На основу прегледа новије литературе о механизмима деловања глутатиона боље ће се разумети значај глутатиона као антиоксиданса
2. Описом процеса којим се регулише ниво глутатиона у организма указаће се на факторе који утичу на смањење интрацелуларног глутатиона

4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА И ЊИХОВА ИНТЕРПРЕТАЦИЈА

Глутатион је кључни интрацелуларни антиоксидант и најзаступљенији тиол у ћелијама. Присутан је у интрацелуларној концентрацији од 1 до 15 mM, док су екстрацелуларне концентрације ниже (18). Глутатион је трипептид који се састоји од 3 аминокиселине: L-глутамата, L-цистеина и L-глицина (Слика 13). Први пут је идентификован у многим животињским ткивима и пекарским квасцима 1888. године. Касније је 1921. године идентификован као дипептид који се састоји од глутаминске киселине и цистеина. Године 1927. је примећено да је глутатион трипептид, а 1929. године је показано присуство глицина. Педестих година XX века је започела комерцијална производња глутатиона. С обзиром да хемијски синтетизовани глутатион представља рацемску смешу D- и L-изомера, спроводи се накнадно пречишћавање како би се уклонио неактивни D-изомер (19).

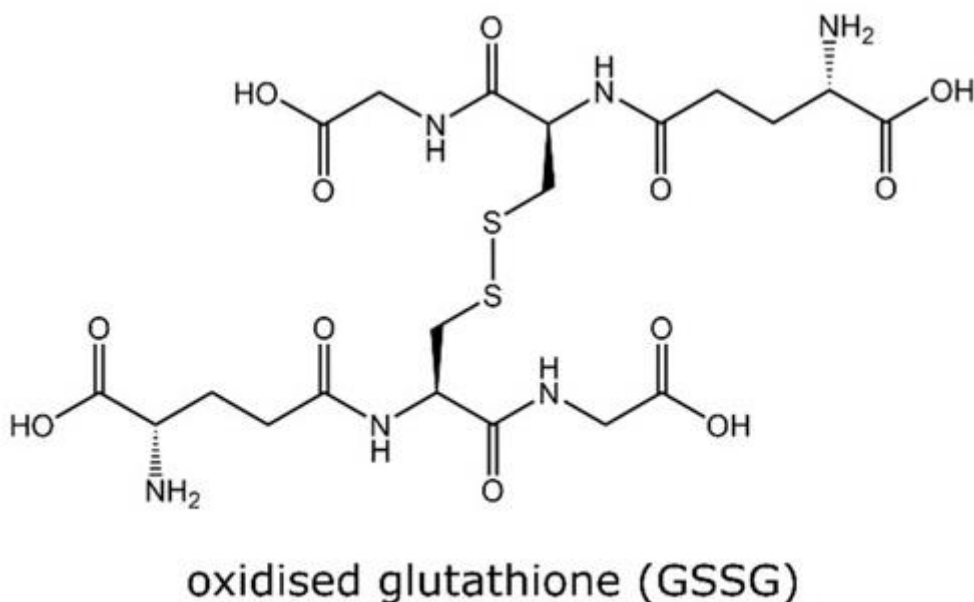
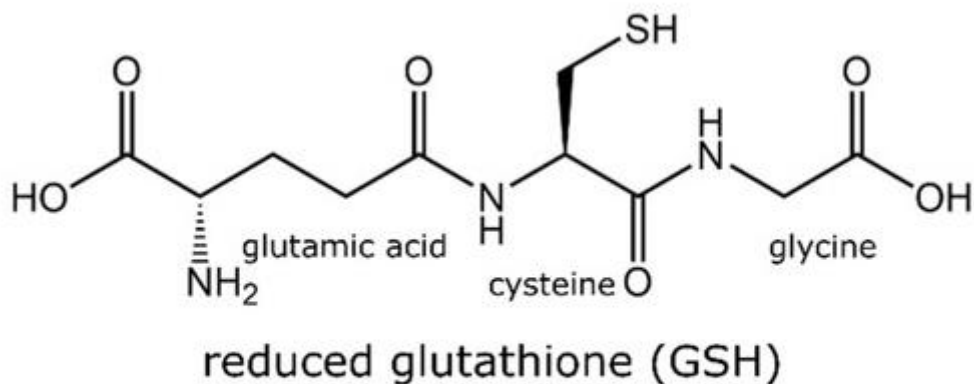


Слика 13. Хемијска структура глутатиона (19)

Глутатион се налази у различитим биљним врстама попут лимуна, авокада, јагода, наранџе, банане, парадајза, броколија, зелене паприке, спанаћа, карфиола и шаргарепе. Ово воће и поврће подстиче ендогену производњу глутатиона, при чему ендогени глутатион појачава функције природног антиоксиданса. Његова концентрација варира у различитим деловима биљака (19).

Глутатион се налази у редукованом (GSH) и оксидованом (GSSG) облику (Слика 14). Однос GSH:GSSG одражава ниво оксидативног стреса, а веће количина оксидативног стреса се јавља када је присутно повећање односа GSSG:GSH. У физиолошким условима, GSH се оксидује до GSSG, а GSSG се редукује до GSH. Количина GSH у ћелијама без стреса је ~90%, док је количина GSSG~10%. Однос GSH:GSSG је знатно смањен код неуродегенеративних болести (Алцхајмерова болест

и Паркинсонова болест). Поремећај хомеостазе глутатиона је повезан са етиологијом кардиоваскуларних болести, дијабетесом, малигнитетом, цистичном фиброзом, старењем и болестима које су повезане са прекомерним оксидативним стресом (19).

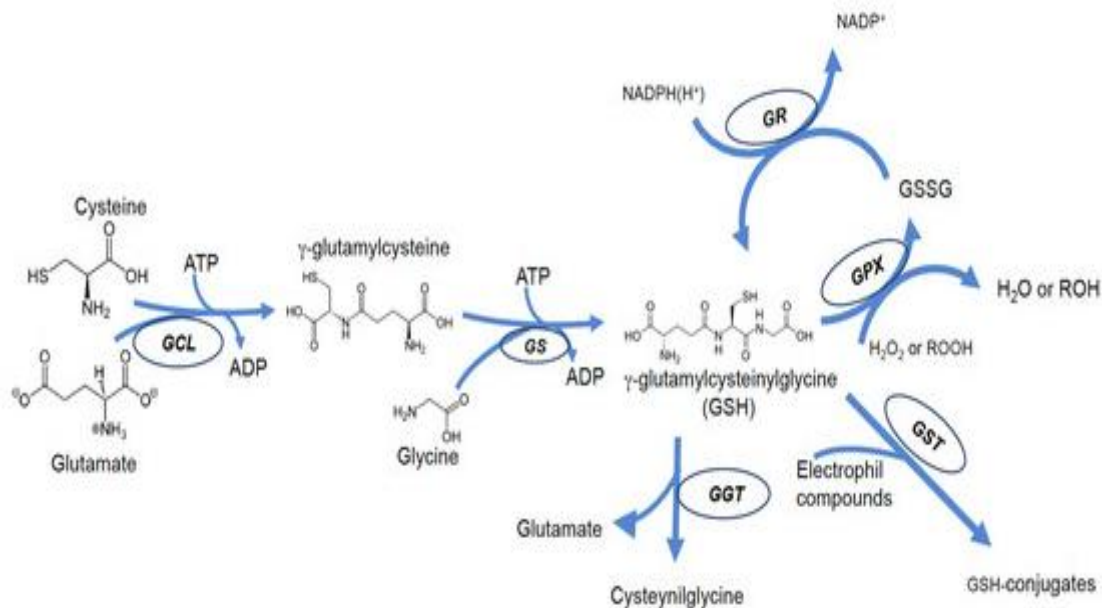


Слика 14. Хемијска структура два изоформа глутатиона (GSH и GSSG) (19)

4.1. Биосинтеза глутатиона

Биосинтеза глутатиона представља двостепени процес катализован γ -глутамил-L-цистеин лигазом и глутатион синтазом. Први ензим формира везе између γ -карбоксилне групе глутамата и амино групе цистеина, па је неопходна хидролиза аденозин трифосфата (АТФ), док други ензим производи глутатион катализом адиције глицина на дипептид. Глутаминска киселина и цистеин су везани γ -пептидном везом у молекулу глутатиона. Због овога је пептид отпоран на хидролизу. Интрацелуларни

глутатион је релативно стабилан и његово разлагање се може десити само деловањем γ -глутамилтранспептидазе (GGT) (Слика 15) (20).



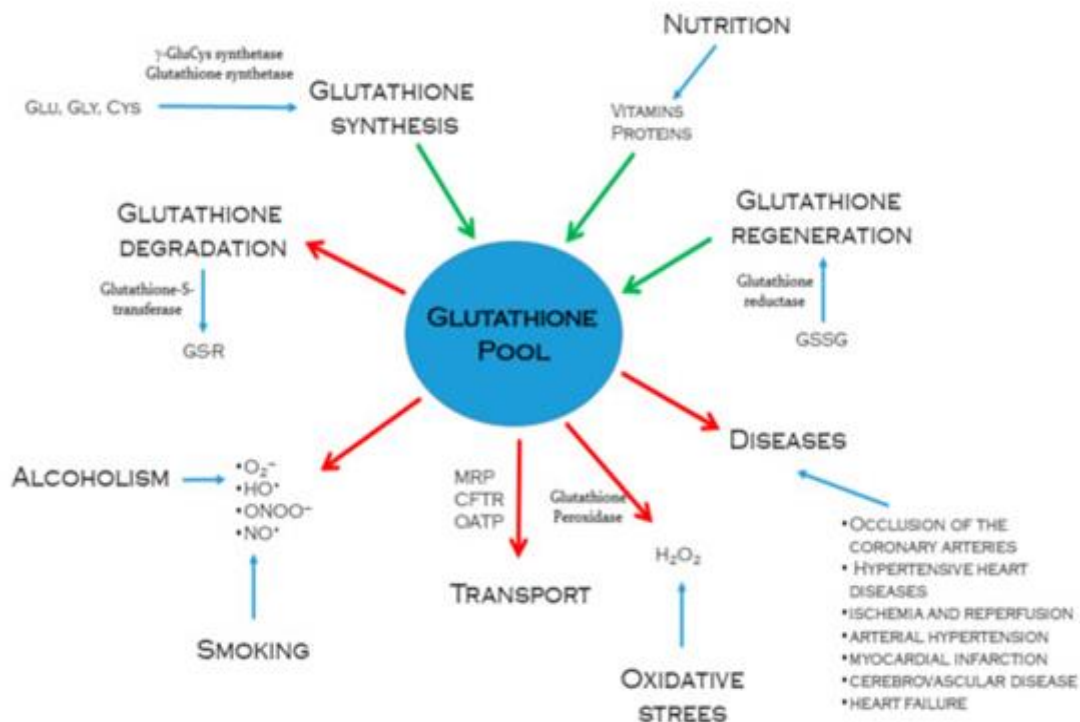
Слика 15. Шема најважнијих путева биосинтезе, рециклаже и разградње глутатиона у ћелијама сисара (20)

Нивои глутатиона се смањују уколико нивои NADPH или активност глутатион редуктазе нису довољни да обнове нивое GSH током редукције GSSG назад у GSH. Самњење глутатиона се, такође, јавља током апоптозе. Глутатион делује као супстрат у реакцијама катализованим GPX и може директно реаговати са радикалима, при чему настају тиил радикале који дају GSSG. Редуковани облик глутатиона користи NADPH(H⁺) као редукујући коензим како би се обновио реакцијом катализованом ензимом GR (20).

4.2. Регулација нивоа глутатиона

Различити фактори утичу на регулацију нивоа глутатиона. Регулација интрацелуларног садржаја редукованог глутатиона је извршена према његовој синтези и потрошњи. Услед реактивности са РОС и слободним радикалима, долази до смањења концентрације редукованог глутатиона. Коњугати глутатиона се излучују у жуч. γ -глутамилцистеин синтетаза, глутатион редуктаза и глутатион синтетаза су ензими који активно учествују у синтези или регенерацију глутатиона кроз различите метаболичке путеве. Интрацелуларни глутатион се смањује када се користи за

елиминацију токсичних метаболита или лекова или када пушење и алкохолизам доводе до оксидативног стреса. Нивои аминокиселина могу да варирају у зависности од нутритивних услова. За синтезу глутатиона су најважнији глутамат, цистеин и глицин, а цистеин је присутан у најнижој концентрацији чак и у нормалним нутритивним условима. Из овог разлоге је доступност цистеина ограничавајући фактор у синтези глутатиона. Модулатори глутатионског пута су сумирани на Слици 16 (18).



Слика 16. Процеси који регулишу интрацелуларни ниво глутатиона (18)

4.3. Функције глутатиона

Глутатион, поред антиоксидативне улоге, представља кључни систем за детоксикацију организма. Има улогу у модификацији ксенобиотика и учествује у процесима који се користи за елиминацију потенцијално опасних једињења. Учествује у метаболизму неких медијатора инфламаторног одговора (леукотриени и простагландини) и у хомеостази неких метала (олово, хром, цинк, гвожђе и кадмијум). Глутатион је директно укључен у биосинтезу гвожђе-сумпор (FeS) кластера. Глутатион игра центра улогу у феропоптози која представља механизам ћелијске смрти који се јавља услед неравнотеже у интрацелуларном редокс стању три фактора: исцрпљивања глутатиона,

акумулације слободног гвожђа и липидне пероксидације. Митохондријални глутатион игра улогу у апоптотској смрти (20). Глутатион може побољшати деловање других антиоксиданаса (витамин Е и С) и активирати инхибиторне ензиме (19).

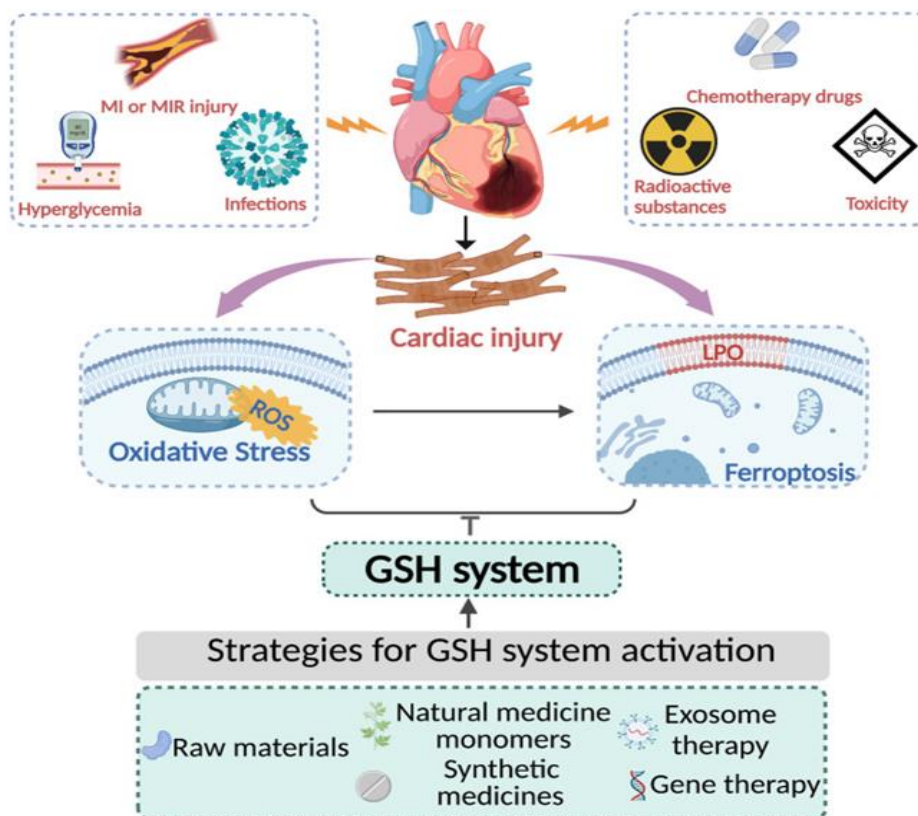
Главно место синтезе, складиштења и испоруке глутатиона је јетра. Јетра је одговорна за за оксидацију и елиминацију токсичних супстанци који изазивају оксидативни стрес. Глутатион, као антиоксидативни агенс, спречава или смањује оксидативни стрес присутан у јетри. Глутатион може реаговати са различитим слободним радикалима: супероксид, хидроксил радикал, хипохлорна киселина, пероксинитритни радикал и редукује водоник-пероксид. Глутатион обнавља интрацелуларну редокс равнотежу у кардиоваскуларном систему и на тај начин се спречава инактивација азот-оксида који производи ендотел. Полиморфизми глутатион пероксидазе повећавају ризик од развоја церебралне тромбозе, можданог удара и коронарне артеријске болести. Полиморфизми глутатион С-трансферазе код пушача су повезани са повећаним ризиком од коронарне болести срца (18).

Глутатион игра важну улогу у имунолошкомоодговору јер омогућава активацију Т-лимфоцита. Глутатион учествује и у преносу сигнала, процесима регулације експресије гена, ћелијској пролиферацији, регулацији синтезе протеина и ДНК и протеолизи, производњи цитозина, регулацији апоптотских процеса и регулацији интегритета и функционисања митохондрија. Показано је да инхибира вирусне инфекције и учествује у сазревању сперматозоида (18).

4.3.1. Веза глутатиона и кардиоваскуларних болести

Кардиоваскуларне болести (КВБ) спадају у хроничне незаразне болести. Представљају водећи узрок смрти широм света и велики терет здравственог система. Оксидативни стрес и стварање великих количина РОС доводи до оштећења кардиомиоцита и миокарда. Вишак РОС, такође, може довести до хипертрофије и контрактилне дисфункције у миокарду. Лоша прогноза КВБ је присутна услед неповратног оштећења срца. У кардиопротекцији од оксидативног стреса кључну улогу има глутатионски систем који се састоји од глутатиона, глутатион-зависних антиоксидативних ензима и ензима који су укључени у метаболизам глутатиона. Рано

обележје у прогресији различитих механизма ћелијске смрти је исцрпљивање глутатиона. Фероптоза је облик ћелијске смрти зависне од оксидације и гвожђа, а њена главна карактеристика је изузетно јака акумулација липидне пероксидације. Механизам инхибиције фероптозе од стране глутатиона се заснива на претварању токсичних пероксида у нетоксичне липидне алкоhole. Примена глутатиона може спречити оштећења миокарда (Слика 17) (21).



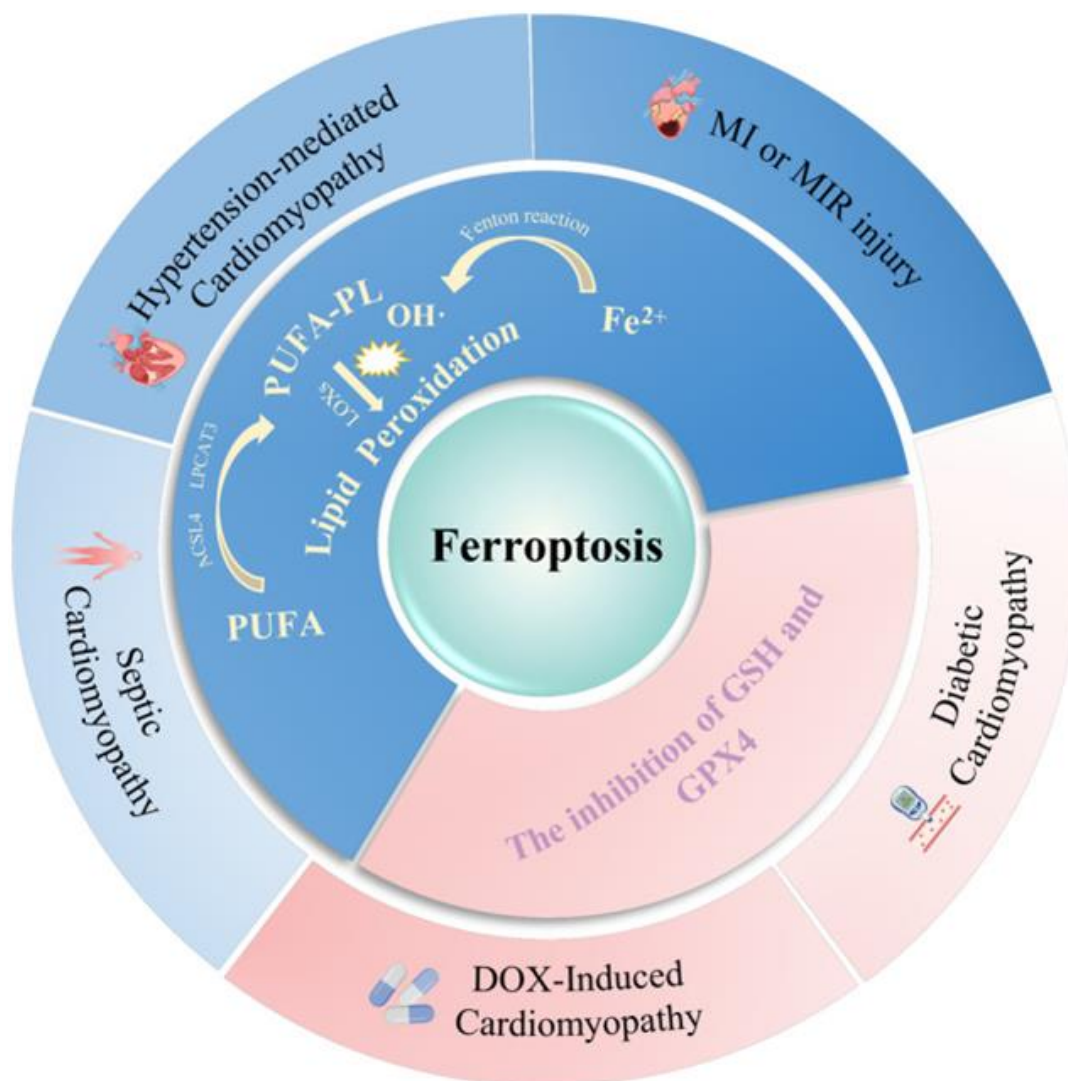
Слика 17. Редокс статус глутатиона у патолошким условима (21)

Одржање константне контрактилне и дијастолне функције срце се одвија услед присуства значајних количина АТП. Велика запремина митохондрија (30-40% целе ћелије) је присутна у кардиомиоцитима. Митохондријални глутатион је кључна компонента која поправља или спречава оксидативна оштећења која се јављају током нормалног аеробног метаблизма. Митохондријални глутатион врши пероксидацију ксенобиотика или липидних мембрана или детоксикацију водоник-пероксида. На овај начин се се одржава митохондријална функција и контролише преживљавање или смрт ћелија. На различитим субћелијским локацијама и ткивима су присутни чланови породице глутатион оксидазе. Селеноцистеин садрже протеини GPX1-4 и 6, док је цистеин активно место за протеине GPX5, GPX7 и GPX8. Протеини GPX1-4, услед брзе реакције са водоник-пероксидом и брзе редукције глутатиона, имају улогу у

спречавању оксидативног стреса и инхибицији упале и програмиране ћелијске смрти изазване оксидантима. GPX1 и GPX4 су високо експримирани у кардиомицитима и представљају доминантне антиоксидативне ензиме. GPX4 игра кључну улогу у инхибирању фероптозе. Са друге стране, GPX2 и GPX3 испољавају своје антиоксидативне ефекте у плазми и ћелијама црвеног епитела (21).

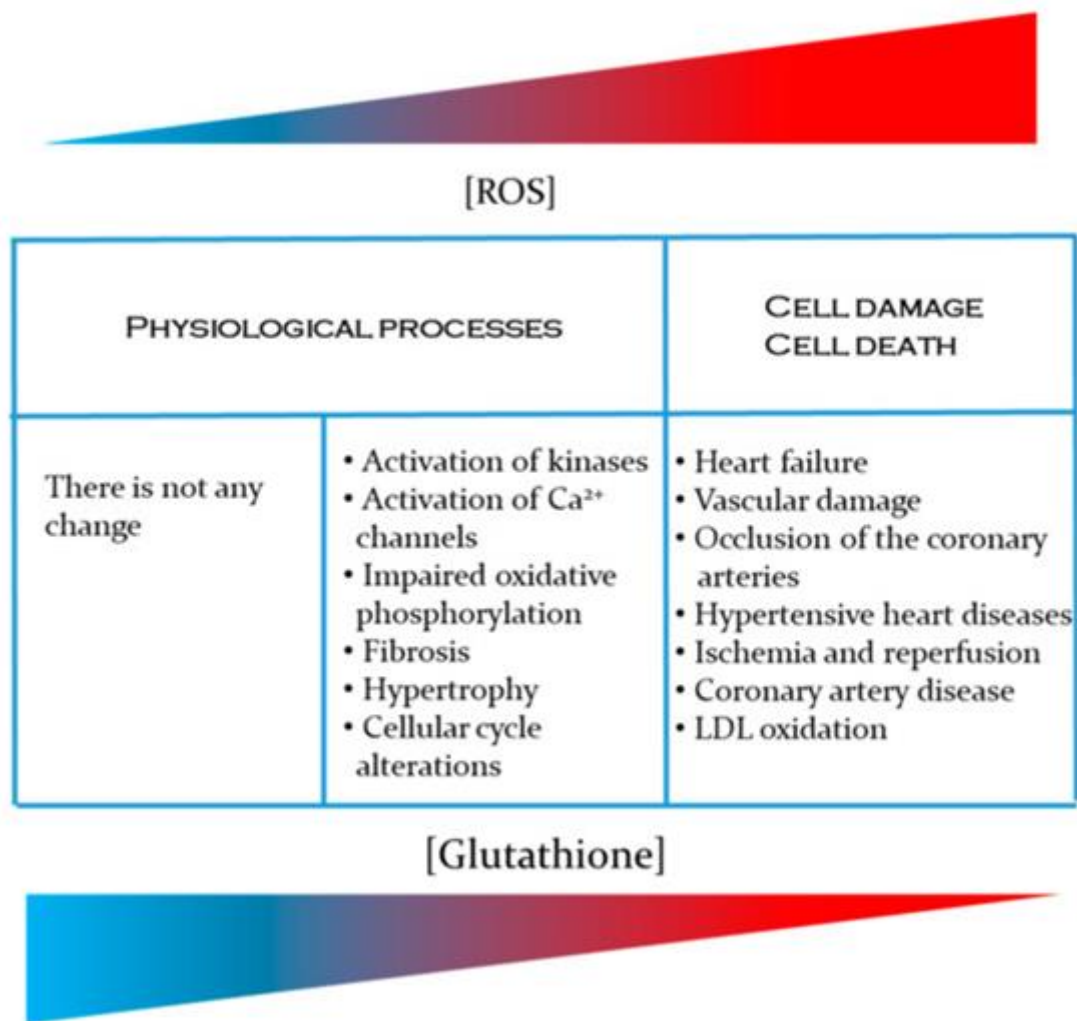
Фероптоза има своје јединствене биохемијске, морфолошке и генетске карактеристике. Активирана фероптоза не може бити сузбијена инхибиторима аутофагије, некрозом или апоптозом. Присутно је смањење или нестанак митохондријалних криста, кондезована густина митохондријалне мембране и руптура спољашње митохондријалне мембране. Процес фероптозе обухвата три кључна догађаја: акумулацију гвожђа, смањење глутатиона и оксидацију липидне мембране. Гвожђе у циркулацију улази као Fe^{3+} који је везан за трансферин, а у ћелији се редукује до Fe^{2+} . Уласком у цитоплазму, део гвожђа се транспортује у митохондрије, део се складишти у феритину, а део се избацује из ћелије. У митохондријама има улогу у синтези гвожђе-сумпорних кластера и хема. Људски тешки ланац феритина 1 (енгл. *Ferritin heavy chain 1*, FTH1) је одговаран за складиштење гвожђа у нетоксичном и растворљивом облику унутар ћелија. Игра кључну улогу у хомеостазу гвожђа, регулише ангиогенезу и ћелијску пролиферацију. Акумулација гвожђа у ћелијама доводи до генерисања OH^{\cdot} путем Фентонове реакције. Дисрегулација гвожђа и повећан оксидативни стрес у срцу доводи до повећане осетљивости на фероптозу (21).

Пероксидација фосфолипида (фосфатидилетаноламин и арахидонска киселина) представља значајан покретач фероптозе. Лизофосфатидилхолин ацетилтрансфераза (LPCAT3) и дуголанчани члан породице ацил-коензима А синтазе 4 (ACSL4) су кључни ензими укључени у синтезу полинезасићених масних киселина (енгл. *polyunsaturated fatty acid*, PUFA). Повећани ћелијски нивои глутатиона могу спречити ћелијску смрт. Фероптоза миокарда се може јавити услед инфаркта миокарда, кардиомиопатије изазване доксорубицином, септичке кардиомиопатије, дијабетичке кардиомиопатије или услед патолошког ремоделовања срца посредовано хипертензијом (Слика 18). Код ових стања је показано смањење нивоа глутатиона и експресије GPX4, па је њихово активирање атрактивна опција за терапију срчаних обољења (21).



Слика 18. Срчана обољења која доводе до фероптозе (21)

Резултати клиничких студија су показали повезаност између смањеног нивоа глутатиуона у плазми и повећаног ризика од КВБ. Глутатион на нивоу органског система ублажава неравнотежу слободних радикала. Повећање РОС доводи до активације киназа, хипертрофија, поремећаја оксидативне фосфорилације, промена ћелијског циклуса и фиброза. Оштећење ћелије и ћелијска смрт могу довести до срчане инсуфицијенције, оштећења крвних судова, оклузија коронарних артерија, хипертензивне болести срца, ЛДЛ оксидације, исхемије и реперфузије (Слика 19) (18).



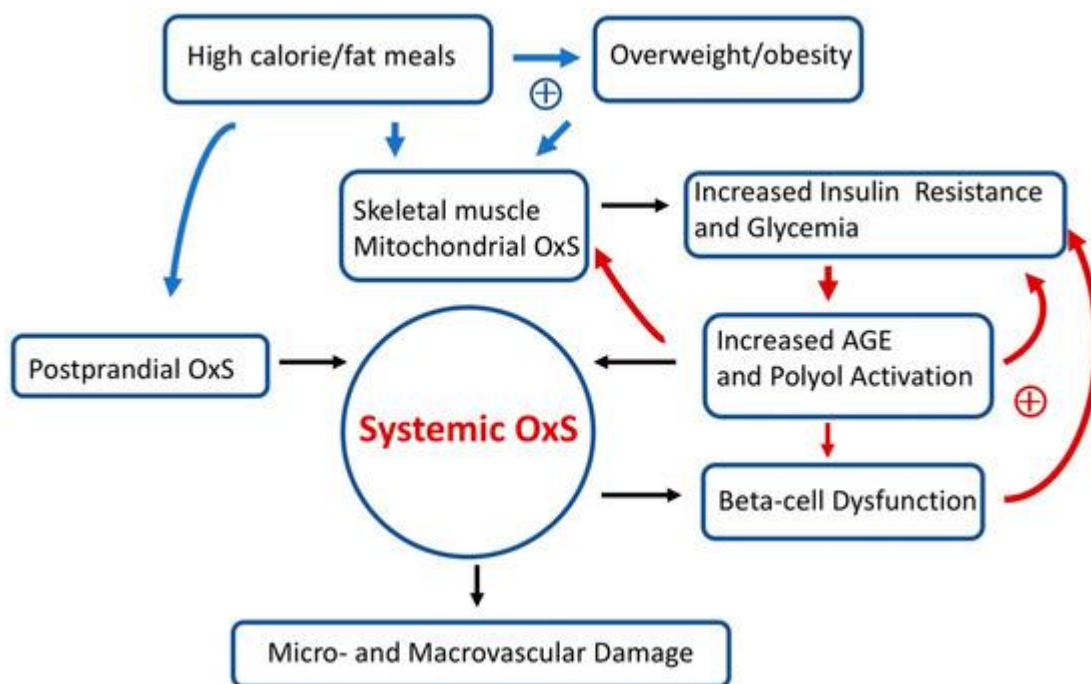
Слика 19. Значај глутатиона у превенцији КВБ (18)

Arrivi и сарадници (2023) су спровели мета-анализу како би проценили утицај коришћења интравенски примењеног глутатиона на дужину боравка у болници код пацијената са инфарктом миокарда са СТ елевацијом. Студија је обухватила 100 испитаника који су насумично подељени у две групе. Прва група испитаника (n=50) је 10 минута пре примарне ангиопластике примала глутатион натријум (и.в.), а затим 24, 48 и 72 сата након интервенције. Друга група испитаника (n=50) је добијала плацебо. Резултати су показали да је примена глутатиона смањила дужину боравка у болници. Просечан период у првој групи је износио $8,6 \pm 3$ дана, док је у другој испитиваној групи износио $10,8 \pm 4$ дана. Закључак студије је био да се глутатион може користити као антиоксидантна терапија код пацијената са инфарктом миокарда са СТ елевацијом јер смањује дужину боравка у болници (22).

Циљ студије спроведене од стране *Campolo* и сарадника (2017) је био процена ефикасности нове сублингвалне формулације L-глутатиона на оксидативни стрес, липидни профил, биохемијске маркере хепатичног метаболизма и периферну васкуларну функцију код здравих испитаника са кардиоваскуларним факторима ризика. Узорци крви су сакупљени при свакој посети. Резултати су показали да је суплементација L-глутатионом смањила ЛДЛ и укупни холестерол у поређењу са плацебом. Такође је смањена артерисјка крутост. Са друге стране, у испитиваним групама није примећена разлика у маркерима оксидативног стреса. Закључак студије је био да суплементација глутатионом може превенирати ендотелну дисфункцију и васкуларно оштећење код особа са кардиоваскуларним факторима ризика (23).

4.3.2. Веза глутатиона и дијабетеса типа 2

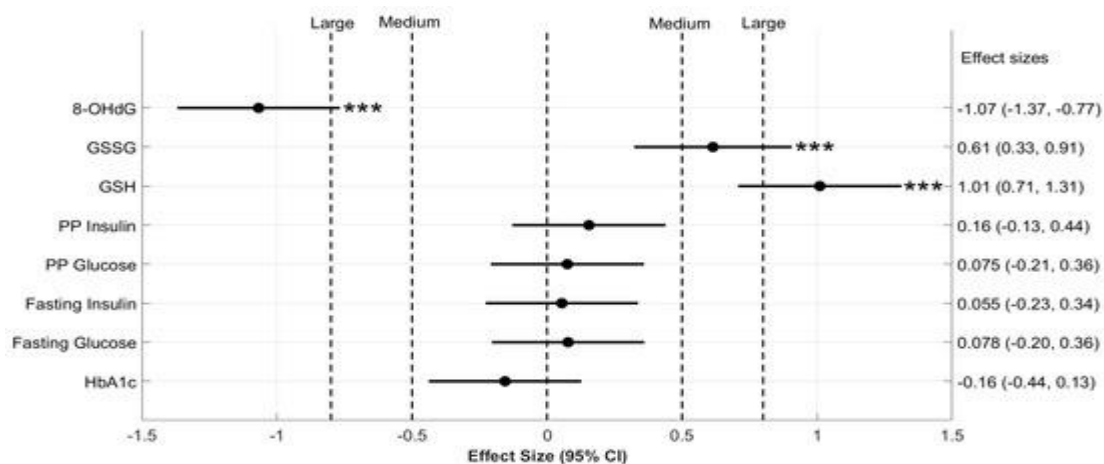
Дијабетес типа 2 представља мултифакторску болест која се карактерише променама у метаболизму протеина и липида. Главни етиолошки фактори који доводе до високих нивоа глукозе у крви су абнормално високи нивои глукагона, инсулинска резистенција и дисфункција β -ћелија. Главни фактори ризика за дијабетес типа 2 су гојазност, инсулинска резистенција, недостатак физичке активности и исхрана са високим садржајем масти и калорија. Довољно високи нивои глукозе могу да изазову оштећење ткива и органа. Оксидативни стрес се јавља услед хипергликемије и дијабетичких компликација. Присутне су вишеструке „позитивне повратне спреге“ између оксидативног стреса и фактора ризика за дијабетес типа 2. Током дугог временског интервала, последично долази до неповратних микро- и/или макроваскуларних оштећења, попут дијабетичке ретинопатије (Слика 20) (24).



Слика 20. Повезаност између оксидативног стреса и фактора ризика за дијабетес типа 2 (24)

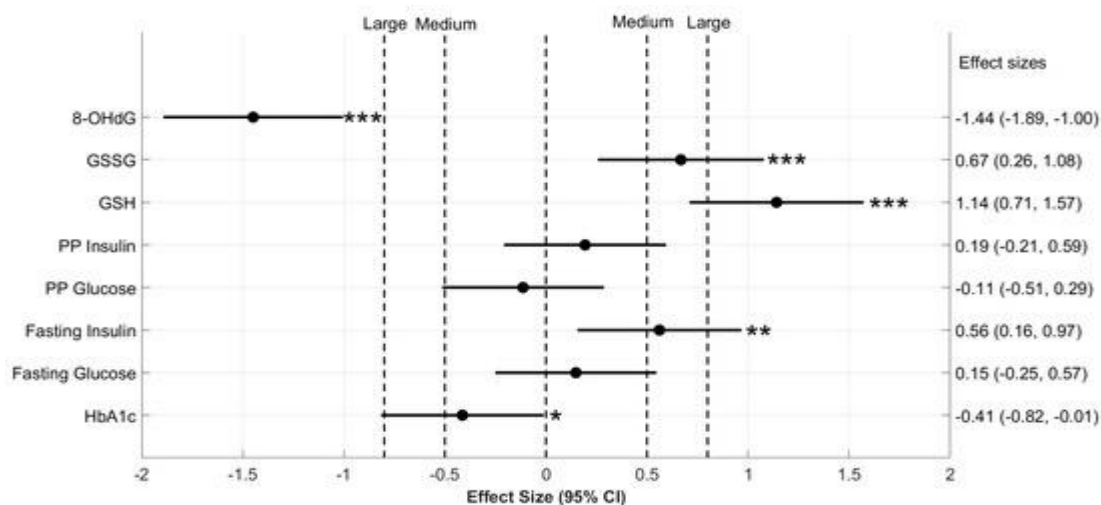
Показано је да пацијенти са дијабетесом типа 2 имају смањену *in vivo* смањену синтезу глутатиона (24). *Kalamkar* и сарадници (2022) су испитивали да ли орална суплементација глутатионом може помоћи у побољшању редокс стања и даљем заустављању развоја компликација који су присутне код дијабетеса типа 2. Клиничко истраживање је обухватило 200 испитаника и трајало је шест месеци. Прва група испитаника је користила антидијабетичку терапију и глутатион (500 mg/дан), док је друга група испитаника користила само антидијабетичку терапију. Испитивани су параметри гликемије (глукоза наташте, постпрандијална глукоза, HbA1c, инсулин), оксидовани глутатион и концентрација макрекра оксидативног оштећења 8-хидрокси-2-деокси гванозина (8-OHdG) (25).

Забележено је значајно повећање нивоа глутатиона и оксидованог глутатиона у првој групи и смањење концентрација 8-OHdG и нивоа HbA1c. Са друге стране, у испитиваним групама су биле сличне промене преосталих гликемијских параметара (Слика 21) (25).



Слика 21. Утицај суплементације глутатионом на промене биохемијских параметара крви (25)

Испитавањем ефекта суплементације глутатионом код старијих пацијената са дијабетесом показано је да су биле забележене значајно веће промене средње вредности глутатиона и оксидованог глутатиона у првој групи испитаника. Примећено је значајно смањена акумулација оксидативног оштећења ДНК и смањење 8-OHdG и HbA1c у првој испитиваној групи (Слика 22) (25).



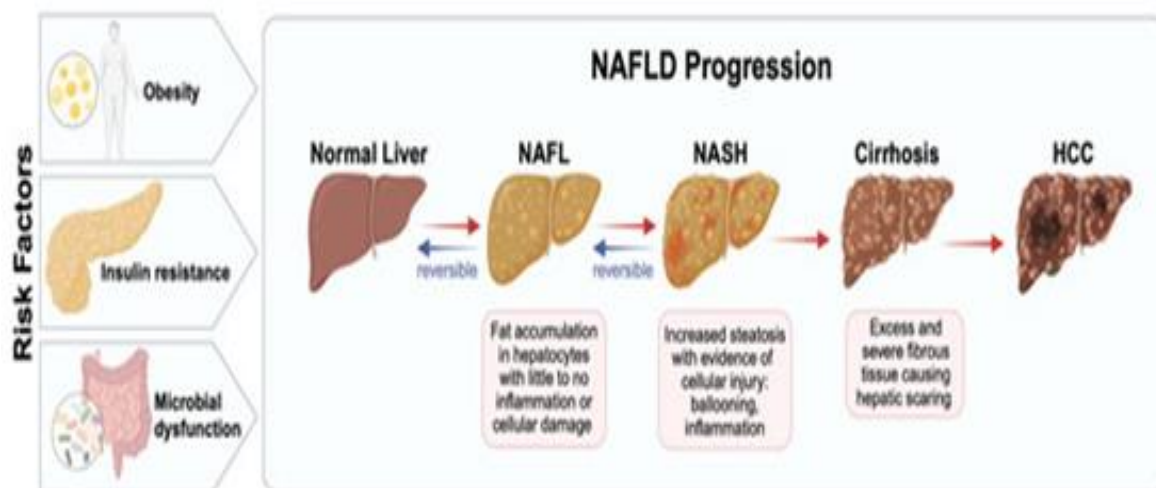
Слика 22. Утицај суплементације глутатионом на промене биохемијских параметара крви код старијих пацијената са дијабетесом (25)

Закључак студије је био да је орална суплементација глутатионом побољшала залихе глутатиона у организму, значајно смањила оксидативна оштећења и помогла у одржавању нижег нивоа HbA1c код старијих испитаника (25).

Søndergård и сарадници (2021) су испитивали ефекат суплементација глутатионом на осетљивост на инсулин код гојазних испитаника са и без дијабетеса типа 2. Испитаници су у двоструко слепој плацебо контролисаној студији узимали или глутатион (1000 mg/дан) или плацебо током три недеље. Мерена је осетљивост на инсулин и брзина емисије глутатиона и митохондријалног водоник-пероксида из скелетних мишића. У првој групи је забележено повећање глутатиона у скелетним мишићима (~19%) и побољшање осетљивости на инсулин (26). *Hakki Kalkan* и сарадници (2013) су испитивали повезаност између нивоа глутатиона и присуства компликација дијабетеса. Студија је обихватила испитанике са новооткривеним дијабетес мелитусом типа 2, са нормалним нивоима глукозе у крви и поремећајем толеранције на глукозу. Поређењем испитиваних група, резултати су показали да је су испитаници са дијабетесом имали значајно смањене нивое глутатиона у поређењу са осталим групама. Такође је показано да су испитаници са дијабетичком ретинопатијом и са микроалбуминуријом имали нижи нивои глутатиона. Закључак студије је био да недостатак глутатион има значајан утицај у патогенези дијабетеса типа 2 (27).

4.3.3. Веза глутатиона и болести јетре

Једно од најчешће хроничних обољења јетре широм света је неалкохолна масна болест јетре (енгл. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Кључни фактори ризика који доводе до настанке ове болести су инсулинска резистенција, гојазност и микробна дисфункција. Прекомерно накупљање масти доводи до развоја здраве јетре у неалкохолну масну јетру (енгл. *non-alcoholic fatty liver*, NAFL) која може напредовати у неалкохолни стеатохепатитис (енгл. *non-alcoholic steatohepatitis*, NASH). Уколико фиброза даље напредује и не лечи се, може доћи до неповратне фазе оштећења јетре тј. цирозе. Хепатоцелуларни карцином (енгл. *hepatocellular carcinoma*, HCC) се може јавити услед континуираног оштећења јетре (Слика 23) (28).



Слика 23. Прогресија NAFLD (28)

Патогенеза NAFLD укључује сложене интеракције између метаболичких, генетских и фактора околине. Инсулинска резистенција доводи до повећања липолизе у масном ткиву и акумулације слободних масних киселина у јетри. Последично долази до митохондријалне β -оксидације, пероксизомалног метаболизма масних киселина и стварања прекомерних РОС. Дисфункција митохондрија у хепатоцитима доводи до повећања оксидативног стреса и покретања липидне пероксидације. Настају реактивни алдехиди 4-хидроксиноненал (4-HNE) и малондиалдехид (MDA) који се у клиничкој пракси користе као биомаркери липидне пероксидације. Фероптоза представља кључни механизам у прогресији NAFLD. Повишени нивои гвожђа значајно утичу на упалу јетре и фиброзу. Микробне промене код особа са NAFLD нарушавају равнотежу осе црева-јетра и долази до дисбиозе. Повећано присуство проинфламаторних бактеријских производа може повећати цревну пропустљивост и омогућити њихов улазак у порталну циркулацију (28).

Глутатион се сматра једним од обећавајућих кандидата код болести јетре. Јетра представља примарни извор плазма глутатиона и одржава хомеостазу глутатиона међу органима. Глутатион може ублажити ћелијско оштећење, успорити прогресију болести и подржати опште здравље јетре. Утиче на кључне факторе који доводе до упале и дисфункције јетре. Његова примена доводи до модулирања биомаркера јетре (γ -глутамилтрансферазе (GGT) и аланин трансминазе (ALT) и маркера оксидативног оштећења ДНК 8-хидрокси-2-деоксигуанозина (8-OHdG) (Слика 24) (28).

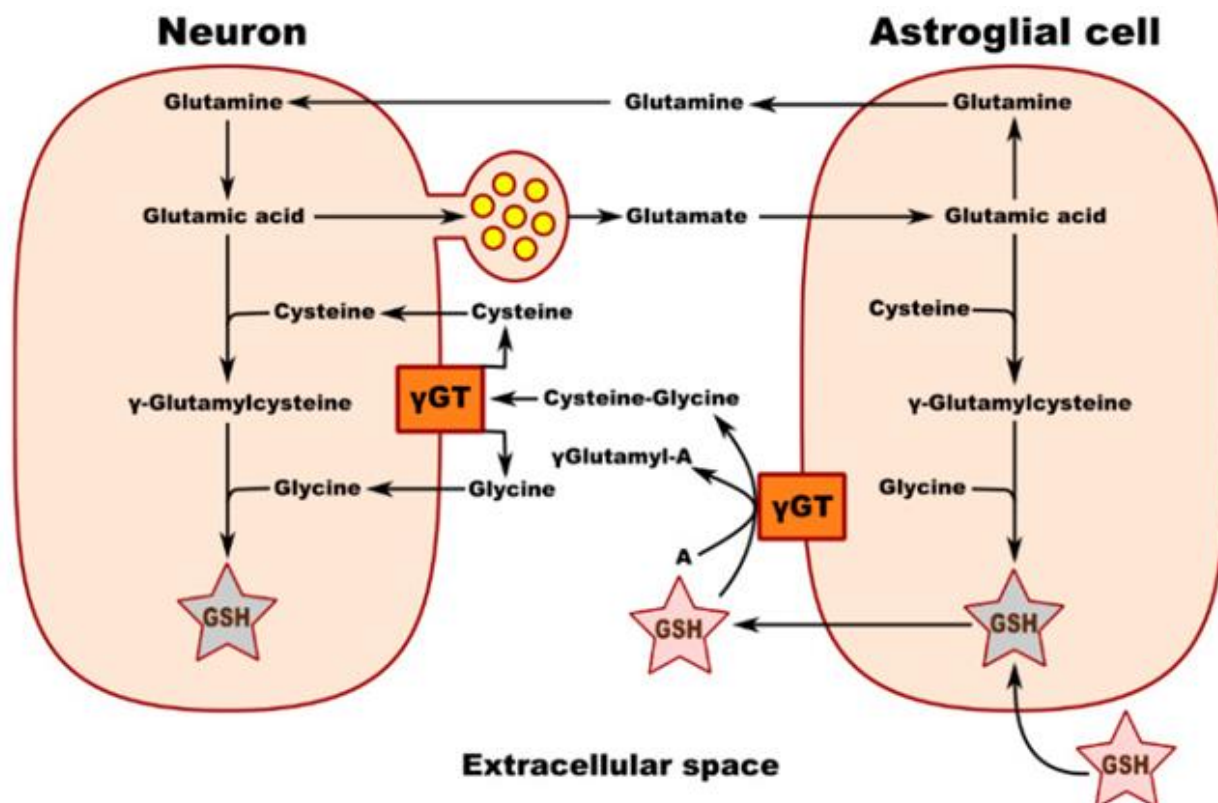
Слика 25. Нивои ALT пре и после третмана глутатионом код испитаника који реагују на ALT и код испитаника који не реагују на ALT (29)

Закључак студије је био да је орална примена глутатиона довела до значајног побољшања нивоа ALT код пацијената са NAFLD (29).

Irie и сарадници (2016) су испитивали да ли глутатион може спречити развој NASH из болести масне јетре. Студија је укључила 5 пацијената са масном јетром и 10 пацијената са NASH. Пацијенти су користили глутатион (300 mg/дан), а пре и после третмана су процењени серумски нивои 8-OHdG и GGT. Резултати су показали значајно смањење ових оксидативних маркера након примене глутатиона. Закључак студије је био да антиоксидативна терапија глутатионом може спречити развој NASH из болести масне јетре (30). Резултати мета-анализе спроведене од стране *Zalukhu* и сарадника (2024) су показали да је примена глутатиона током најмање 3 месеца довела до смањења вредности ALT. Бољи резултати су забележени током примене глутатиона и побољшаног начина живота. Глутатион, као хепатопротектор, побољшао је функцију јетре и успорио прогресију NAFLD (31).

4.3.4. Веза глутатиона и неуродегенеративних болести

Глутатион у централном нервном систему (ЦНС) игра вишеструку улогу: активација ензима, модулација ћелијске диференцијације и пролиферације, неуротрансмисија, апоптоза и транспорт метала у ћелијама. За синтезу глутатиона је кључна метаболичка интеракција између неурона и астроцита. Пренос прекурсора цистеина из астроцита у неуроне повећава синтезу глутатиона у неуронима примаоцима. Гама-глутамил транспептидаза (γ GT) је повезана са мембраном на површини астроцита. Овај ензим претвара екстрацелуларни глутатион у дипептид цистеин-глицин, а затим у цистеин и глицин. Њихов транспорт у неуроне омогућава да се користе као прекурсори за синтезу неуронског глутатиона (Слика 26). Инхибиција γ GT реакције доводи до инхибиције повећања нивоа неуронског глутатиона (32).



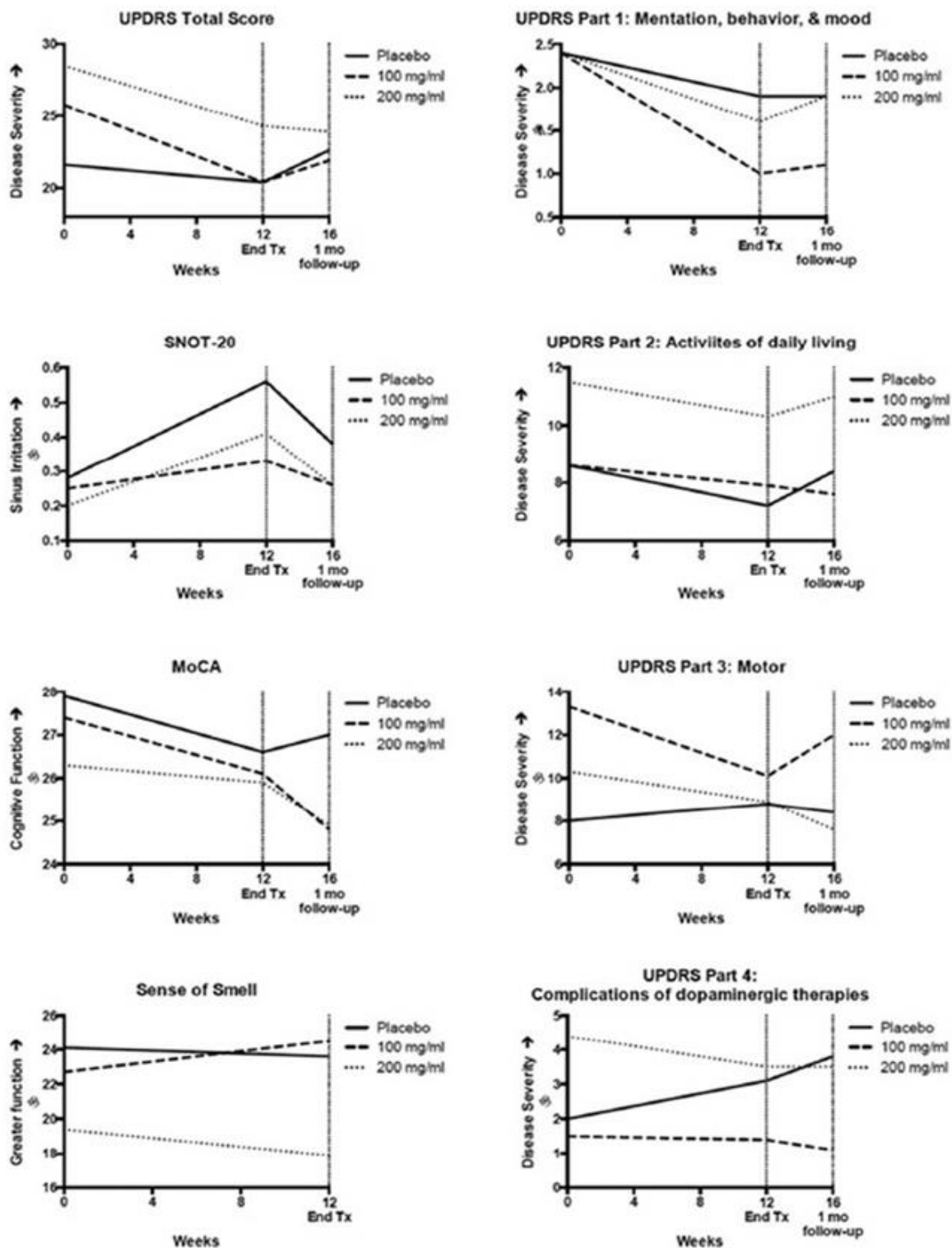
Слика 26. Неуронски транспорт глутатиона (32)

Глутатион је у ЦНС-у присутан у цереброспиналној и екстрацелуларној течности. Смањен ћелијски глутатион је присутан код великог броја неуродегенеративних поремећаја. Ту спадају: Алцхајмерова болест, амиотрофична латерална склероза, аутизам, биполарни поремећај, Хантингтонова болест, мултипла склероза, Паркинсонова болест и шизофренија. Дисфункција или губитак глутаматних рецептора, такође, моће довести до неуропсихијатријских симптома. Глутатион има улогу у заштити новорођенчета од хипероксичног екстраутериног окружења. Показано је да конгенитални недостатак глутатион синтазе може изазвати спастичну квадриплегију, металну ретардацију и церебеларну дисфункцију. Селективно смањење митохондријалног глутатиона доводи до повећане пропустљивости митохондријалних прелазних пора, производње РОС и ћелијске смрти. Антиоксидативна функција глутатиона игра кључну улогу у одбрани ћелија мозга од оксидативног стреса (32).

Mischley и сарадници (2015) су испитивали безбедност и подношљивост интраназално примењеног глутатиона код особа са Паркинсоновом болешћу. Студија је трајала 3 месеца и обухватала 30 испитаника који су били подељени у 3 групе: прва

група је примала плацебо, друга група је примала глутатион у дози од 300 mg/дан или 600 mg/дан у 3 подељене дневне дозе. Испитаници су у дневнику бележили све промене у симптомима болести, а током контролних прегледа је извршена анализа крви и урина, АСТ, АЛТ, креатинина и азот уреје у крви. Ефикасност је мерена присуством нежељених ефеката, симптомима Паркинсонове болести и когнитивних способности, док је подношљивост мерена учесталошћу и тежином пријављених нежељених догађаја (33).

Синоназални тест исхода (енгл. *SinoNasal Outcomes Test*, SNOT-20) је коришћен како би се испитало присуство иритације синуса. Унифицирана скала за процену Паркинсонове болести (енгл. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS) је коришћена за праћење симптома Паркинсонове болести, Монреалска когнитивна процена (енгл. *Montreal Cognitive Assessment*, МоСА) је коришћена за когнитивну функцију, док је *Sensonics Smell ID* тест коришћен за тестирање олфакторне функције. Након 3 месеца, у испитиваним групама није било значајних разлика у броју примећених или пријављених нежељених догађаја, а критеријуме подношљивости су испуниле све групе. Такође није било статистички значајних разлика у учесталости лабораторијских догађаја. Забележено је побољшање UPDRS резултата у обе групе које су користиле глутатион (Слика 27) (33).



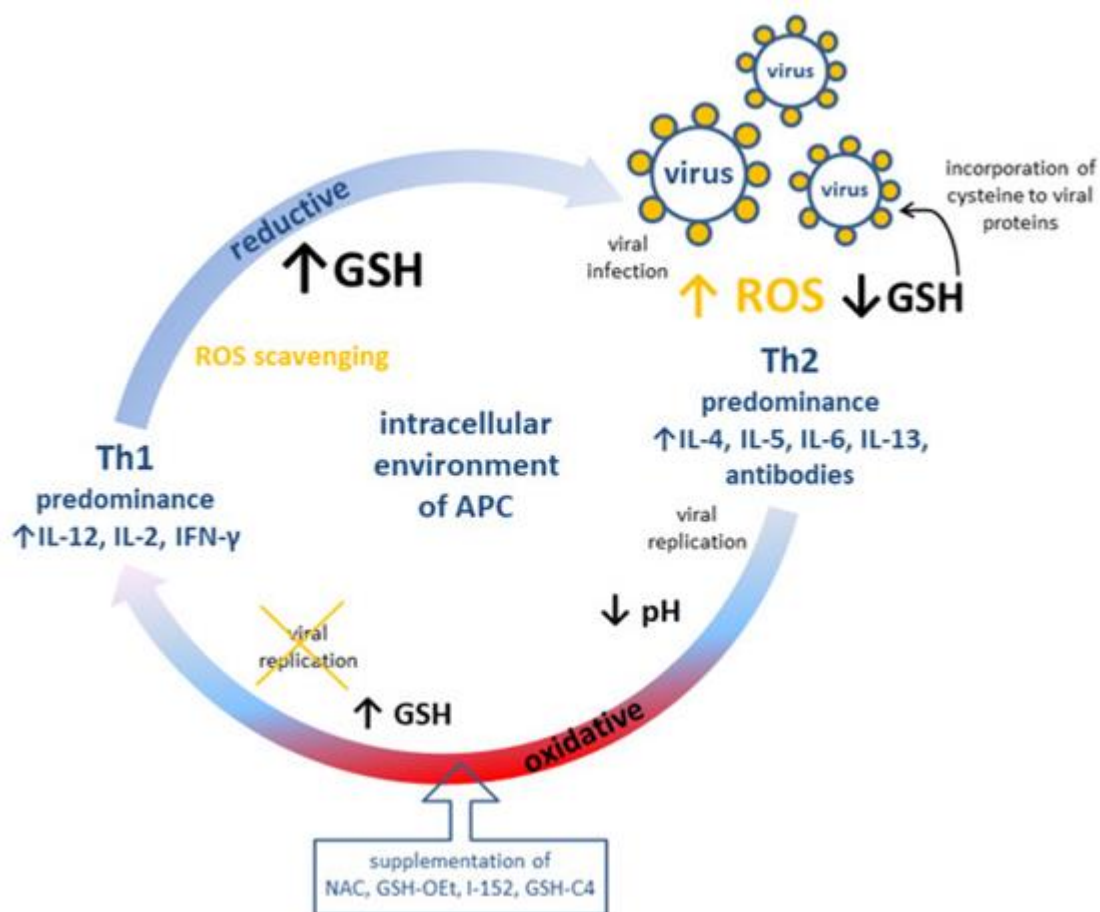
Слика 27. Исходи повезани са групама студије (33)

Kern и сарадници (2011) су испитивали да ли орална и трансдермална примена глутатиона може имати корист у побољшању неких метаболита трансулфурације код испитаника са дијагнозом поремећаја из аутистичног спектра. Студија је трајала 8

недеља и укључила је испитанике узраста од 3 до 13 година који су имали дијагнозу поремећаја из аутистичног спектра. Исти број испитаника (n=13) је користио орално или трансдермално примењен глутатион. Испитаницима су пре и након третмана процењени нивои оксидованог глутатиона, редукованог глутатиона, глутатиона, слободног и укупног сулфата, таурина и цистеина у крви. Резултати су показали да је орално примењен глутатион довео до значајног повећања редукованог глутатиона у плазми, док је орално и трансдермално примењен глутатион довео до значајног повећања цистеина, сулфата и таурина у крви. У обе групе је дошло до мале промене у оксидованом глутатиону у плазми. Закључак студије је био да суплементација глутатионом може имати извесну корист на метаболите транссулфурације (34).

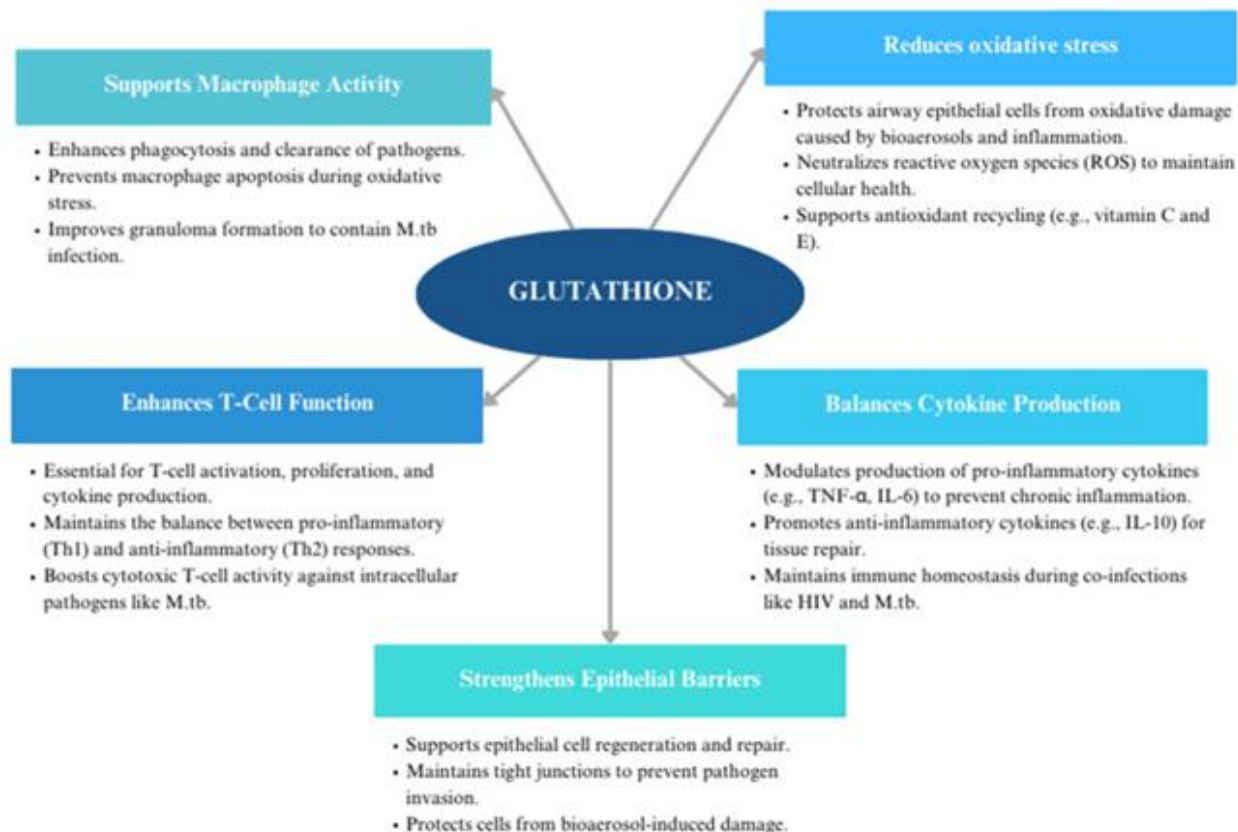
4.3.5. Веза глутатиона и имунолошка одбрана

Урођени имунитет представља прву линију антивирусне одбране и укључује производњу РОС и цитокина. Ове супстанце регрутују и активирају друге имунске ћелије и појачавају одговор домаћина. Редокс потенцијал глутатиона модулира имунски одговор Т помоћничких (Th) ћелија типа 1 и 2 у Т ћелијама, дендритичним и Б ћелијама и макрофагима. Током вирусних инфекција су снижени плазма и интрацелуларни нивои глутатиона. У раној фази вирусне репликације долази до оштећења функције Na^+/H^+ антипортера, док у каснијој фази вирусне репликације долази до инкорпорације цистеина у вирусне протеине. Суплементација глутатионом повећава пролиферацију Т ћелија и обнавља производњу интерлеукина (IL)-2 (Слика 28). Побољшава се однос GSH/GSSG, а инхибиција активације NF- κ B спречава репликацију вируса (35).



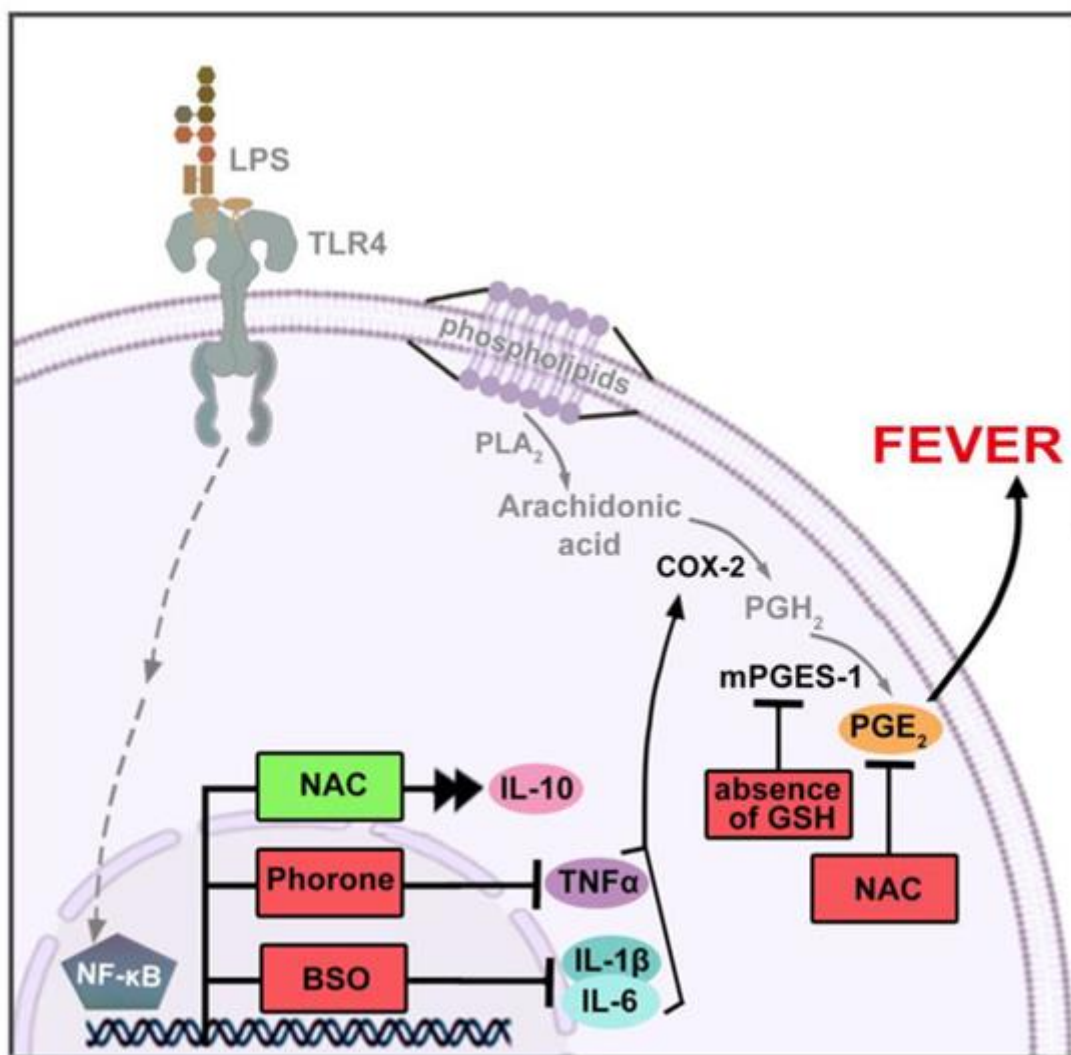
Слика 28. Улога глутатиона код вирусних инфекција (35)

Ниски нивои глутатиона доводе до промене функционалности ћелија имунског система, повећаној упали и погоршању прогресије болести. Глутатион промовише равнотежу између ефекторских Т ћелија и регулаторних Т ћелија и спречава прекомерну активацију имунског система. Макрофаги одржавају антимикробне функције и штите организам од ефеката РОС када су присутни адекватни нивои глутатиона. Глутатион штити епителне ћелије дисајних путева од оксидативног стреса и подржава рециклажу антиоксиданата (витамин С и Е). Спречава хроничну упалу кроз модулацију производње проинфламаторних цитокина. Такође, промовише антиинфламаторне цитокине и одржава имунску хомеостазу током ко-инфекција. Подржава регенерацију и поправку епителних ћелија и одржава чврсте везе како би се спречио улазак патогена у организам (Слика 29) (36).



Слика 29. Улога глутатиона у имунолошкој модулацији и одбрани (36)

Грозница се манифестује повећањем телесне температуре и представља патолошку појаву која је повезана са инфекцијом. Симптоми присутни током грознице су: главобоља, смањење моторичке активности, поспаност и хипофагија. Представља реакцију акутне фазе и састоји се од великог броја неуролошких, ендокринолошких и имунолошких промена. Пораст телесне температуре покреће производњу антитела, повећање бактерицидне активности макрофага и неутрофила и нарушавање репликације многих микроорганизама. Глутатион утиче на кључне факторе укључене у механизам грознице. N-ацетил-l-цистеин, прекурсор глутатиона, инхибира активацију NF-kB, а глутатион утиче на секрецију цитокина који имају пирогена својства (IL-1 β , IL-6 и TNF- α). Глутатион утиче на коначни медијатор грознице простагландин E2 (PGE2). Циклооксигеназа (COX-2) и микрозомална простагландин E2 синтаза (mPGES-1) омогућавају стварање арахидонске киселине. Током упалних процеса је присутна снажна експресија mPGES-1 (Слика 30) (37).

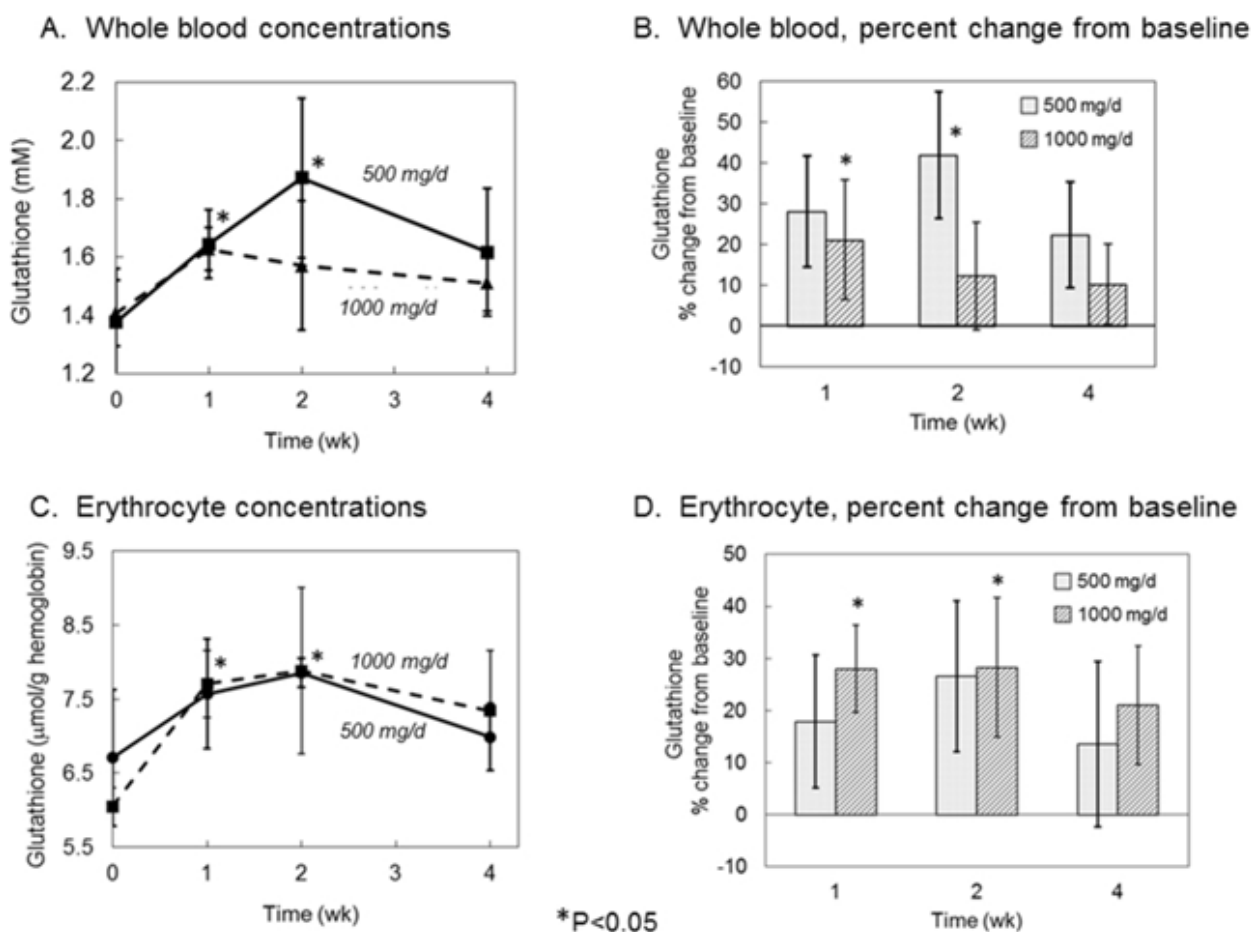


Слика 30. Утицај глутатиона и његових модулатора на механизам грознице (37)

Sinha и сарадници (2018) су спровели једномесечну пилот клиничку студију како би испитали утицај оралне суплементације глутатионом на превенцију болести повезаних са оксидативним стресом и ефикасност у повећању нивоа глутатиона *in vivo*. Здрави одрасли испитаници су добијали липозомални глутатион у дневној дози од 500 и 1000 mg глутатиона. На почетку и након контролних прегледа су процењени нивои глутатиона у пуној крви, плазми, еритроцитима и периферним мононуклеарним ћелијама крви (енгл. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (38).

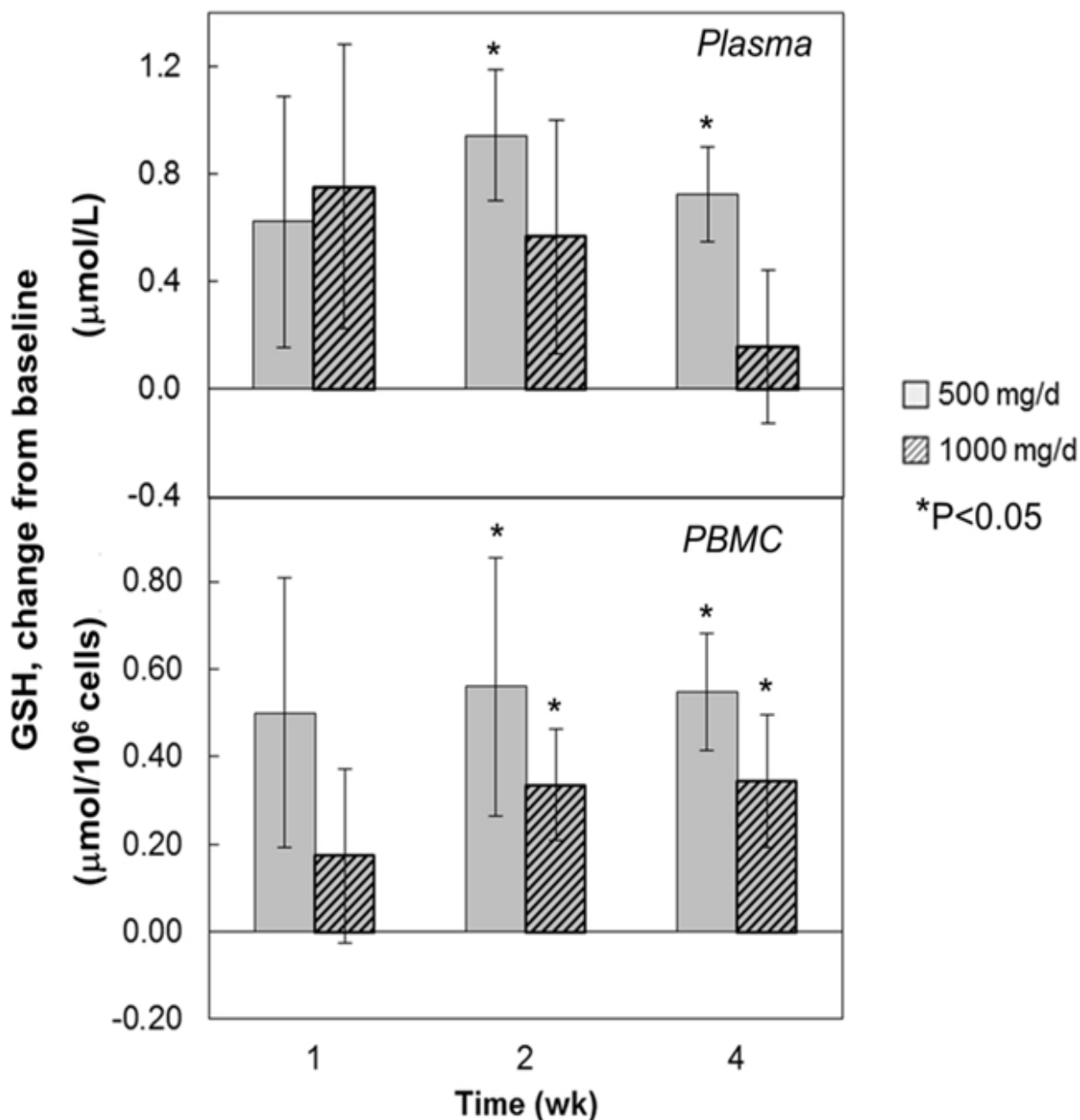
Резултати су показали да је суплементација глутатионом довела до повећања глутатиона у пуној крви (Слика 31А). У групи са дозом од 500 mg/дан након две недеље је забележено највеће повећање (>40%) (Слика 31Б). У обе групе је примећен тренд виших нивоа глутатиона у еритроцитима (Слика 31Ц). У групи са дозом од 1000

mg/дан након прве и друге недеље је забележено повећање од ~28%, док је у другој групи забележено повећање након 2 недеље (Слика 31Д) (38).



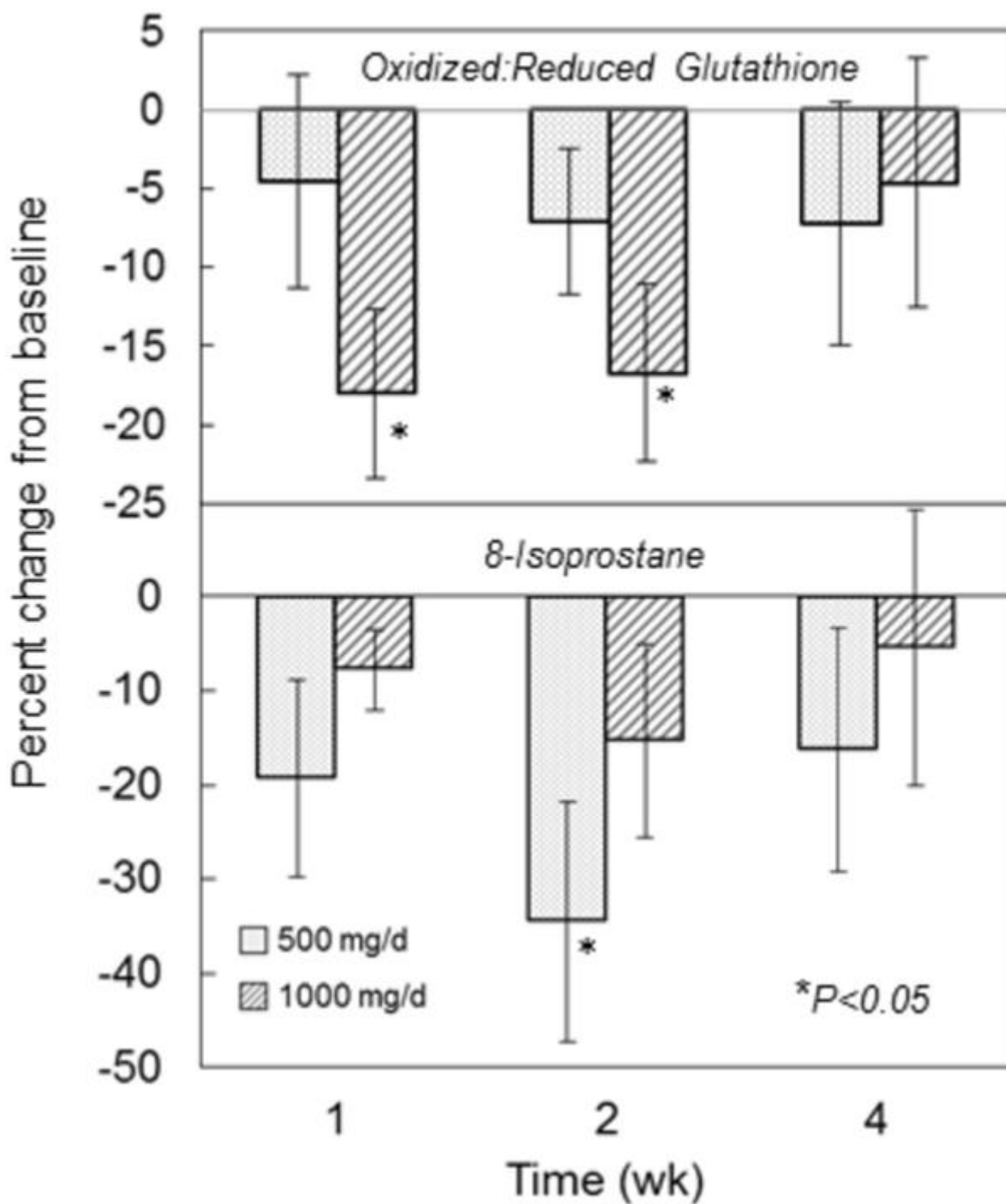
Слика 31. Утицај суплементације липозомалним глутатиотном на концентрације глутатиона у пуној крви (38)

Резултати су показали да је суплементација глутатионом довела до повећања глутатиона у плазми (Слика 32). У групи са дозом од 500 mg/дан након две и четири недеље је забележено значајно повећање (Слика 32, горњи панел), а највеће повећање (~25%) је забележено у другој групи након 2 недеље (Слика 32, доњи панел) (38).



Слика 32. Утицај суплементације липозомалним глутатионом на концентрације глутатиона у плазми и PBMC (38)

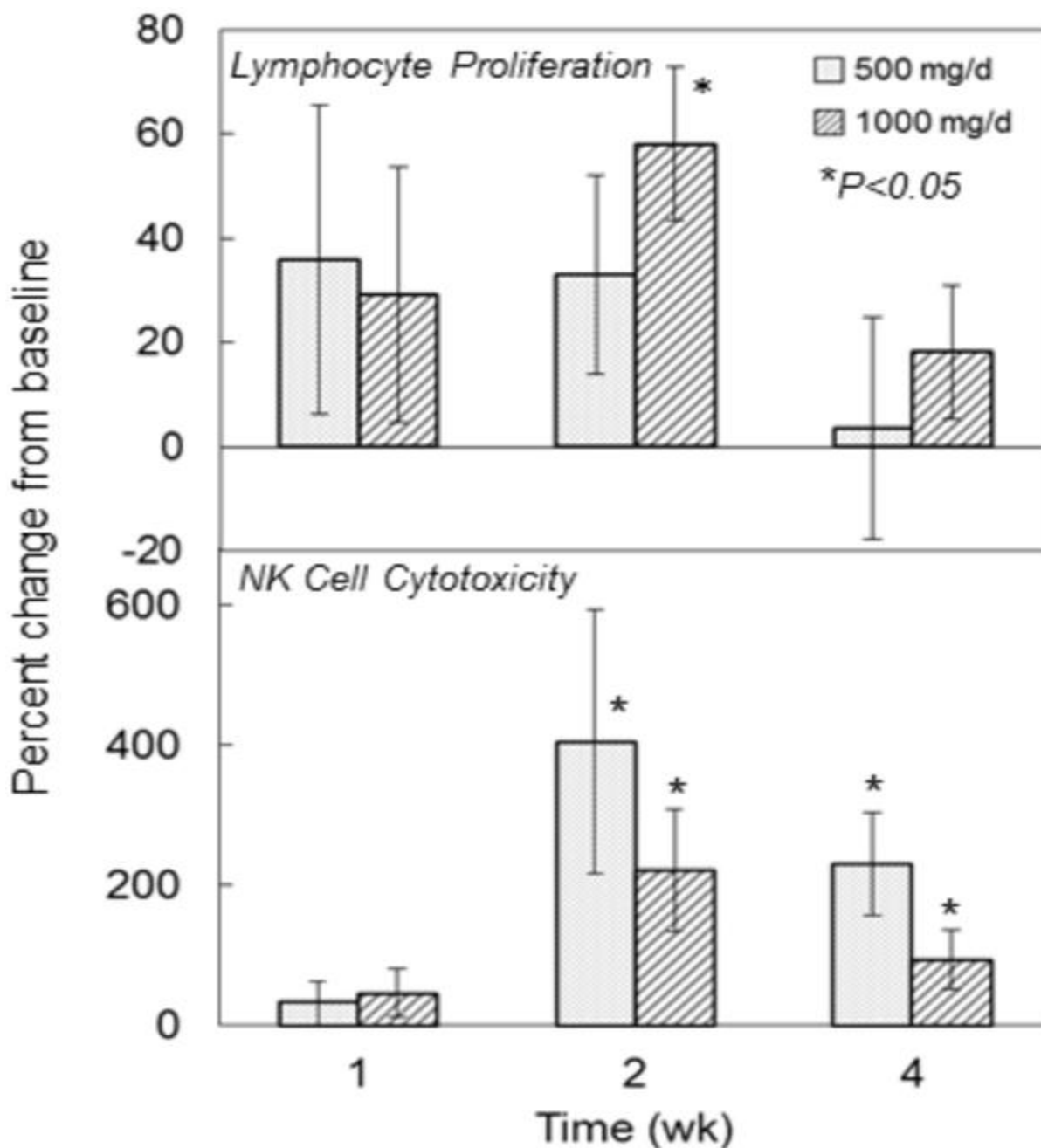
Током испитивања ефеката оралне суплементације глутатионом на биомаркере оксидативног стреса, примећено је снижење односа оскидованог (GSSG+GSSP) и редукованог глутатиона (Слика 33, горњи панел). Након прве и друге недеље у групи са високим дозама глутатиона је забележено највеће смањење (18–20%). Највеће смањење (35%) 8-изопростана у плазми је забележено у групи са 500 mg/дан након две недеље (Слика 33, доњи панел) (38).



Слика 33. Утицај суплементације липозомалним глутатионом на биомаркере оксидативног стреса у крви (38)

Значајно повећање пролиферативног капацитета (60%) је забележено у групи са високим дозама глутатиона након две недеље (Слика 34, горњи панел). У обе групе је након две и четири недеље примећено повећање средњих вредности процента лизе:

400% након две недеље у групи са ниском и 210% у групи са високом дозом глутатиона (Слика 34, доњи панел) (38).



Слика 34. Ефекат суплементације липозомалних глутатионом на пролиферацију лимфоцита и цитотоксичност НК ћелија (38)

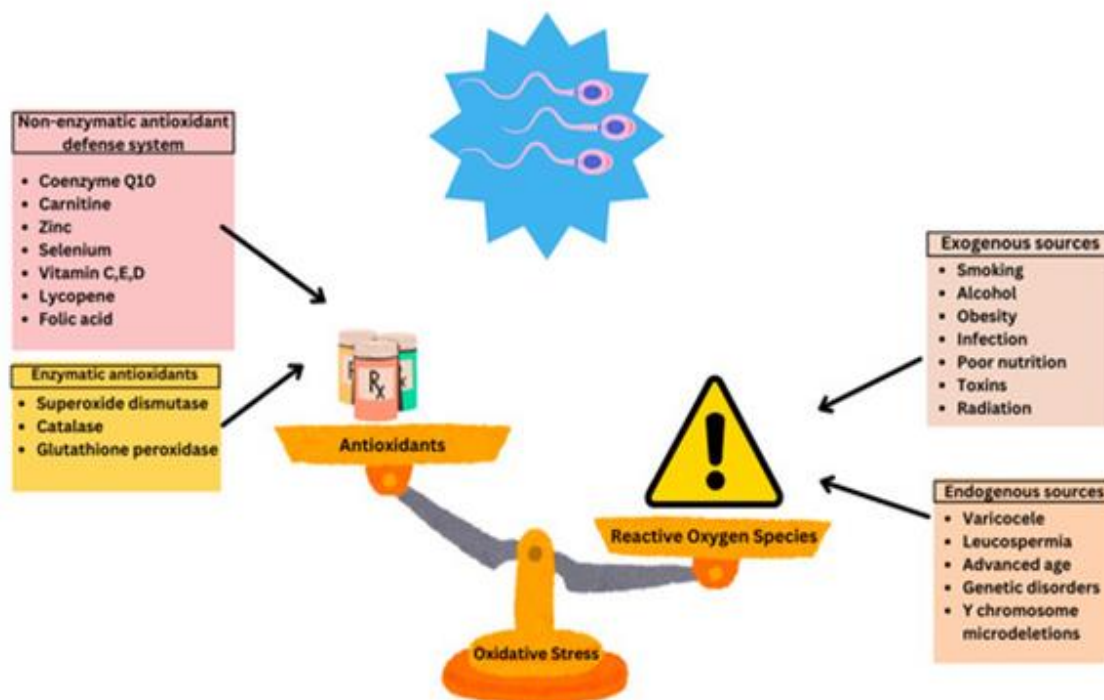
Резултати су показали да примена оралног глутатиона може довести до повећања телесних залиха глутатиона. Ефекти су примећени већ након орве недеље. Липозомални глутатион је побољшао имунске функције и смањивао биомаркере оксидативног стреса. Нису пријављени нежељени ефекти током коришћења

суплементa. Закључак студије је био да глутатион представља потенцијално средство у превенцији или терапији болести (38).

Dewan и сарадници (2022) су спровели рандомизовано, мултицентрично, двоструко слепо, плацебо контролисано истраживање како би испитали ефикасност и безбедност интравенски примењеног глутатиона код пацијената са умереним обликом COVID-19 са респираторним дистресом. Студија је обухватила 240 учесника који су подељени у две групе: прва група је добијала глутатион, а друга група плацебо. Испитаници у првој групи су првог дана интравенски примили 2400 mg глутатиона, а наредних 7 дана дозу од 1200 mg сваких 12 сати. Резултати су показали да је коришћење глутатиона у првим данима лечења довела до значајног клиничког побољшања и смањења тежине клиничког стања. Глутатион је смањио респираторни дистрес и цитокинску олују код пацијената са COVID-19 пнеумонијом. Терапија се добро толерисала и нису пријављени нежељени ефекти током третмана (39).

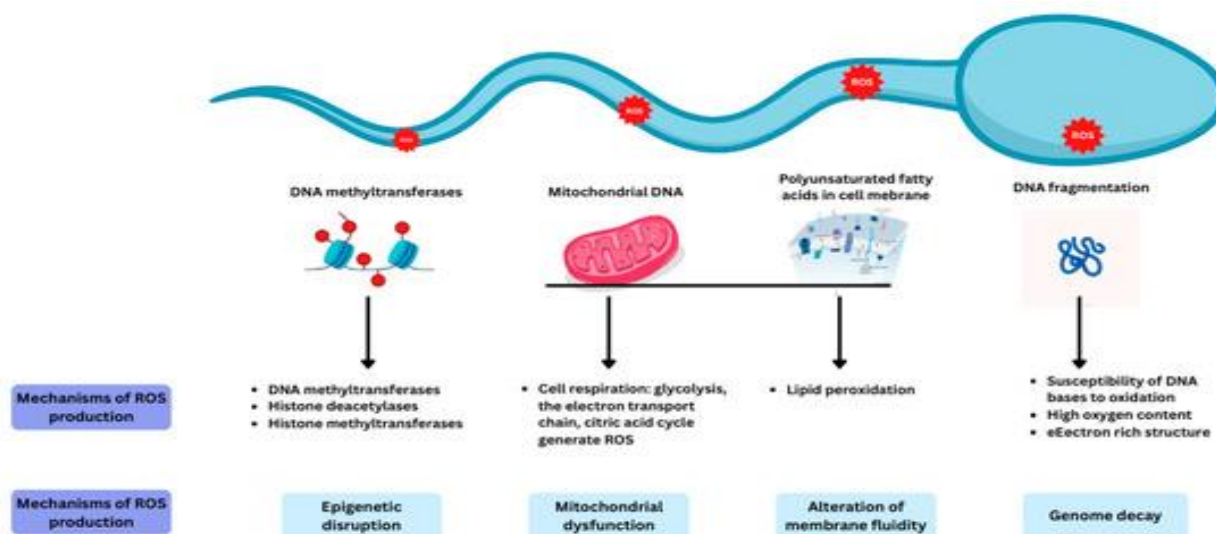
4.3.6. Веза глутатиона и неплодности

Неплодност представља немогућност репродукције након годину дана незаштићеног сексуалног односа. Стопа неплодности широм света достиже вредност и до 15%, а подаци указују да мушки фактор неплодности чини половину ових случајева. Неплодност представља значајни проблем јавног здравља. Код мушкараца је присутна модификација у морфологији, концентрацији или покретљивости сперматозоида, као и присуство повишених нивоа РОС. Фактори животне средине, начин живота, инфекција и варикоцела су само неки од фактора који могу довести до повећања оксидативног стреса (Слика 35) (40).



Слика 35. Извори оксидативног стреса и антиоксидативни одбрамбени системи у мушкој плодности (40)

Сперматозоиди садрже велике количине полинезасићених масних киселина у својим плазма мембранама и подложнији су оксидативном стресу у поређењу са другим ћелијама у телу. Показано је да имају ограничену способност елиминације РОС. На Слици 36 су приказани различити механизми који делују у производњи ROS унутар сперматозоида (40).



Слика 36. Механизми укључени у производњу РОС унутар сперматозоида (40)

Полинезасићене масне киселине олакшавају спајање плазма мембрана сперматозоида. Захваљујући томе, долази до подстицања акрозомске реакције. Са друге стране, каскада производње слободних радикала може довести до повећаног оксидативног стреса. Олакшана липидна пероксидација доводи до производње слободних радикала попут водоник-пероксида. Смањује се концентрација интрацелуларног аденозин трифосфата (АТП) и потенцијално може доћи до ћелијске смрти. Последице долази до директног оштећења ДНК и смањене способности сперматозоида да се споји са ооцитом. Фрагментација ДНК доводи до повећања РОС и резултат је повећаног оксидативног стреса. Митохондријална мембрана је значајан извор РОС, а њено оштећење може довести до повећане производње РОС: Током сазревања сперматозоида у епидидимису се могу јавити епигенетске промене. Хипометилација ДНК, услед повећања РОС, може смањити сперматогенезу и довести до измењене хистологије тестиса (40).

Глутатион подржава активност ензима и штити сперматозоиде од оксидативног оштећења. Глутатион пероксидаза се првенствено налази у митохондријалном матриксу и има улогу у редукцији водоник-пероксида и других супстрата (1). *Saeed Alkumait* и сарадници (2020) су спровели проспективну рандомизовану плацебо контролисану студију која је имала за циљ да испита да ли орална суплементација коензимом Q₁₀ и глутатионом утиче на побољшање параметара сперме. Студија је обухватила 51 неплодног мушкарца који је, током 6 месеци, орално примао глутатион (кесице од 250 mg). Друга група је, током 6 месеци, орално користила коензимом Q₁₀ (кесице од 200 mg), а трећа група је примала плацебо. Резултати су показали да је орална суплементација коензимом Q₁₀ и глутатионом значајно утицала на побољшање параметара сперме (морфологија, покретљивост, концентрација сперматозоида). Закључак је био да се могу користити као ефикасне опције лечења у терапији неплодности код мушкараца (41).

Brahmajosyula и сарадници (2023) су испитивали ефекат егзогене суплементације глутатиона на покретљивост сперматозоида и кинематичке параметре код људи. Проучавани су узорци резидуалне сперме (n=71) код пацијената са неплодношћу. Код свих узорака је додата концентрација од 5 mM глутатиона. Сперма је анализирана на покретљивост сперматозоида и кинематичке параметре, а затим су уследиле анализе нивоа РОС, АТП, слободних тиола и оштећења ДНК. Резултати су

показали да је егзогена суплементација глутатиона значајно повећала ниво АТП и променила кинематичке параметре (42).

Женска неплодност погађа око 48 милиона жена. У зависности од старости жене, преваленција женске неплодности креће се од 7% до 28%. Повећани нивои РОС код жена могу довести до значајног оштећења ћелијских структура. Вишак РОС може директно оштетити ооците и довести до неисправне оплодње. Апоптоза изазвана оксидативним стресом може довести до неуспеха имплантације, фрагментације ембриона, конгениталних абнормалности и побачаја. Синдром полицистичних јајника и ендометриоза су стања која доприносе неплодности Глутатион током фоликулогенезе штити јајне ћелије од оштећења изазваног оксидативним стресом (43).

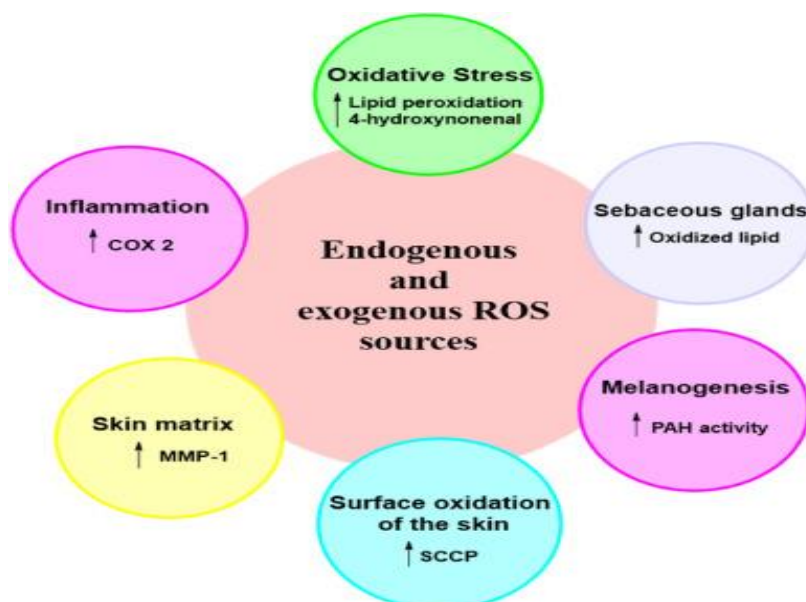
Rodrigues и сарадници (2025) су испитивали везу између маркера оксидативног стреса и репродуктивних параметара код жена (n=49) које се подвргавају терапији потпомогнуте репродукције. Прикупљени су и анализирани узорци крви и фоликуларне течности. Резултати су показали да су виши ниво GSSG указивали на повећану метаболичку активност и повећано оксидативно оптерећење током стимулације јајника. Током повећане метаболичке потражње била је присутна већа потрошња антиоксиданата. Закључак студије је био да глутатион представља клинички обећавајући редокс биомаркер за женску плодност. Антиоксидативни капацитет је угрожен услед старења и понављања стимулације јајника. Однос GSH/GSSG, може се користити као прогностички алат (44).

4.3.7. Веза глутатиона и старења

Кожа је највећи орган у телу и представља главну баријеру између унутрашњег и спољашњег окружења. Штити тело од хемикалија, зрачења, загађивача, микроорганизама и притиска. Са старењем коже, слојеви коже (епидермис, дермис и поткожно ткиво) се дегенеришу. Највидљивије промене показује дермис. Током старења долази до постепеног опадања и коначног заустављања деобе ћелија кератиноцита и фибробласта унутар коже. Као резултат денатурације екстрацелуларног матрикса, кожа постаје мање еластична и сувља и долази до развоја бора. Фактори који утичу на старење коже могу бити унутрашњи (генетски, хронолошки) и спољашњи (фотостарење). Унутрашње (природно) старење коже је

узроковано променама еластичности коже током времена, а кључни спољашњи фактор је ултраљубичасто (УВ) зрачење. Директна апсорпција УВ зрачења може побудити и јонизовати молекуле и довести до стварања слободних радикала. Загађење ваздуха, изложеност прањини и диму, пушење су примери спољашњих фактора који подстичу старење коже (45).

Молекуларни механизми ROS у старењу коже обухватају ћелијско старење, оксидативни стрес, смањење капацитета поправке ћелијске ДНК, екстрануклеарну тачкасту мутацију митохондријалне ДНК, губитак теломера, мутације једног гена, повећану учесталост хромозомских абнормалности, хроничну упалу, смањену гликацију итд. Акумулација РОС доводи до оштећења и дисфункције ћелија. Ћелијско старење у дугорочни губитак капацитета пролиферације ћелија настају услед оксидативног стреса. Повећани нивои РОС покрећу инфламаторне реакције у кожи, повећавају експресију циклооксигеназе-2 (COX-2) и стимулишу упалу. Липидна пероксидација, настала оксидацијом мембранских фосфолипида, значајно утиче на структуру мембране, флуидност и липопероксидацију. Меланогенеза доводи до дерматолошких проблема због абнормалне производње меланина, а РОС у дермису подстиче разградњу колагена и еластина и покреће цитокине и факторе раста (Слика 37) (45).



Слика 37. Молекуларни механизми реактивних врста кисеоника (ROS) доприносе старењу коже (45)

Weschawalit и сарадници (2017) су спровели рандомизовану, двоструко слепо, плацебо контролисану, паралелну студију како би испитали да ли суплементација GSH и GSSG, у дозама нижим од 500 mg/дан има ефикасност на побољшање својстава коже. Испитанице су подељене у три групе: прва група је користила GSH у дози од 250 mg/дан), друга група је користила GSSG у дози од 250 mg/дан, а трећа група је добијала плацебо током 12 недеља. Карактеристике коже (боре, индекс меланина итд) су мерене при свакој посети на почетку и током 12 недеља. Резултати су показали да је примена GSH довела до значајног смањења бора у поређењу са испитанцима који су узимали плацебо. Код испитаника који су користили GSH и GSSG је забележена тенденција ка повећаној еластичности коже. Закључак студије је био да орални глутатион (редуковани и оксидовани облик) у дози од 250 mg/дан ефикасно утиче на својства коже (46).

Khanna и сарадници (2025) су спровели мета-анализу како би испитали безбедност и ефикасност локалне примене глутатиона. Резултати су показали да је примена глутатиона побољшала хиперпигментацију и пружила антиоксидативне предности. Крема која је садржала 2% S-ацил глутатиона значајно је смањила еритем изазван УВ зрачењем. Индекс меланина, боре и укупни губитак воде су смањени током коришћења лосиона са 2% оксидованог глутатиона. Локално примењен глутатион је показао обећавајуће резултате за дерматолошку примену (47).

5. ЗАКЉУЧЦИ И ПРЕПОРУКЕ

Глутатион је један од најзаступљенијих ендогених антиоксиданаса који се налазе у телу. Механизам антиоксидативног деловања се заснива на хватању слободних радикала како би се спречиле оксидативне ланчане реакције. Однос GSH:GSSG је знатно смањен код неуродегенеративних болести попут Алцхајмерове и Паркинсонове болести. Поремећај хомеостазе глутатиона је повезан са етиологијом кардиоваскуларних болести, дијабетесом, малигнитетом, цистичном фиброзом, старењем и болестима које су повезане са прекомерним оксидативним стресом. Резултати клиничких студија су показали да глутатион представља потенцијално средство у превенцији и терапији многих болести.

Глутатион могу користити особе са хроничним здравственим стањима, старијим особама, особама који живе у загађеним подручјима или раде у окружењу са пестицидима или хемикалијама, спортистима, особама са одређеним дигестивним поремећајима, особама са одређеним болестима коже и особама које желе да детоксикују организам. Глутатион се најбоље апсорбује када се примењује интравенски или интрамускуларно. Н-ацетил цистеин се може узимати орално као прекурсор глутатиона.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Zehiroglu C, Ozturk Sarikaya SB. The importance of antioxidants and place in today's scientific and technological studies. *J Food Sci Technol*. 2019;56(11):4757-4774.
2. Stone WL, Pham T, Mohiuddin SS. Biochemistry, Antioxidants. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan--.
3. Azat Aziz M, Shehab Diab A, Abdulrazak Mohammed A. Antioxidant Categories and Mode of Action [Internet]. Antioxidants. IntechOpen; 2019.
4. Flieger J, Flieger W, Baj J, Maciejewski R. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials (Basel)*. 2021;14(15):4135.
5. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7898.
6. Vadgama P. Oxidative Free Radicals and Other Species: Selective Messengers with a Reactive Capacity for Unselective Tissue Damage. *Chemosensors*. 2021;9(5):89.
7. Ramiro-Cortijo D, Rodríguez-Rodríguez P, de Pablo ÁLL, López-Giménez MR, González MC, Arribas SM. Fetal Undernutrition and Oxidative Stress: Influence of Sex and Gender. In: Preedy V, Patel V. (eds) Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation. Springer, Cham, 2017.
8. Mut-Salud N, Álvarez PJ, Garrido JM, Carrasco E, Aránega A, Rodríguez-Serrano F. Antioxidant Intake and Antitumor Therapy: Toward Nutritional Recommendations for Optimal Results. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:6719534.
9. Nguyen H, Pellegrini MV, Gupta V. Alpha-Lipoic Acid. [Updated 2024 Jan 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan--.
10. Viana MDM, Lauria PSS, Lima AA, Opretzka LCF, Marcelino HR, Villarreal CF. Alpha-Lipoic Acid as an Antioxidant Strategy for Managing Neuropathic Pain. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(12):2420.
11. Rezaei Kelishadi M, Alavi Naeini A, Askari G, Khorvash F, Heidari Z. The efficacy of alpha-lipoic acid in improving oxidative, inflammatory, and mood status in women with episodic migraine in a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pract*. 2021;75(9):e14455.
12. Gholizadeh M, Basafa Roodi P, Abaj F, Shab-Bidar S, Saedisomeolia A, Asbaghi O, Lak M. Influence of Vitamin A supplementation on inflammatory biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2022;12(1):21384.

13. Montoya-Estrada A, García-Cortés AY, Romo-Yañez J, Ortiz-Luna GF, Arellano-Eguiluz A, Belmont-Gómez A, López-Ugalde V, León-Reyes G, Flores-Pliego A, Espejel-Nuñez A, Solis-Paredes JM, Reyes-Muñoz E. The Administration of Resveratrol and Vitamin C Reduces Oxidative Stress in Postmenopausal Women-A Pilot Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2024;16(21):3775.
14. Akbari A, Mobini GR, Agah S, Morvaridzadeh M, Omidi A, Potter E, Fazelian S, Ardehali SH, Daneshzad E, Dehghani S. Coenzyme Q10 supplementation and oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(11):1483-1499.
15. Islam MN, Rauf A, Fahad FI, Emran TB, Mitra S, Olatunde A, Shariati MA, Rebezov M, Rengasamy KRR, Mubarak MS. Superoxide dismutase: an updated review on its health benefits and industrial applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(26):7282-7300.
16. Sarkhosh-Khorasani S, Sangsefidi ZS, Hosseinzadeh M. The effect of grape products containing polyphenols on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr J*. 2021;20(1):25.
17. Dehzad MJ, Ghalandari H, Nouri M, Askarpour M. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin/turmeric supplementation in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine*. 2023;164:156144.
18. Matuz-Mares D, Riveros-Rosas H, Vilchis-Landeros MM, Vázquez-Meza H. Glutathione Participation in the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants*. 2021;10(8):1220.
19. Al-Temimi AA, Al-Mossawi A-E-B, Al-Hilifi SA, Korma SA, Esatbeyoglu T, Rocha JM, Agarwal V. Glutathione for Food and Health Applications with Emphasis on Extraction, Identification, and Quantification Methods: A Review. *Metabolites*. 2023;13(4):465.
20. Di Giacomo C, Malfa GA, Tomasello B, Bianchi S, Acquaviva R. Natural Compounds and Glutathione: Beyond Mere Antioxidants. *Antioxidants*. 2023;12(7):1445.
21. Tan M, Yin Y, Ma X, Zhang J, Pan W, Tan M, et al. Glutathione system enhancement for cardiac protection: pharmacological options against oxidative stress and ferroptosis. *Cell Death Dis*. 2023;14(2):131.
22. Arrivi A, Pucci G, Placanica A, Bier N, Sordi M, Dominici M, et al. Early and prolonged glutathione infusion favorably impacts length of hospital stay in ST-elevation myocardial infarction patients: a subanalysis of the GSH2014 Trial. *Minerva Cardiol Angiol*. 2023;71(2):147-152.

23. Campolo J, Bernardi S, Cozzi L, Rocchiccioli S, Dellanoce C, Cecchetti A, et al. Medium-term effect of sublingual l-glutathione supplementation on flow-mediated dilation in subjects with cardiovascular risk factors. *Nutrition*. 2017;38:41-47.
24. Tuell D, Ford G, Los E, Stone W. The Role of Glutathione and Its Precursors in Type 2 Diabetes. *Antioxidants*. 2024;13(2):184.
25. Kalamkar S, Acharya J, Kolappurath Madathil A, Gajjar V, Divate U, Karandikar-Iyer S, et al. Randomized Clinical Trial of How Long-Term Glutathione Supplementation Offers Protection from Oxidative Damage and Improves HbA1c in Elderly Type 2 Diabetic Patients. *Antioxidants*. 2022;11(5):1026.
26. Søndergård SD, Cinton I, Kuhlman AB, Morville TH, Bergmann ML, Kjær LK, et al. The effects of 3 weeks of oral glutathione supplementation on whole body insulin sensitivity in obese males with and without type 2 diabetes: a randomized trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021;46(9):1133-1142.
27. Hakki Kalkan I, Suher M. The relationship between the level of glutathione, impairment of glucose metabolism and complications of diabetes mellitus. *Pak J Med Sci*. 2013;29(4):938-42.
28. Nguyen MT, Lian A, Guilford FT, Venketaraman V. A Literature Review of Glutathione Therapy in Ameliorating Hepatic Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 2025;13(3):644.
29. Honda Y, Kessoku T, Sumida Y, Kobayashi T, Kato T, Ogawa Y, et al. Efficacy of glutathione for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, single-arm, multicenter, pilot study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):96.
30. Irie M, Sohda T, Anan A, Fukunaga A, Takata K, Tanaka T, et al. Reduced Glutathione suppresses Oxidative Stress in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. 2016;6(1):13-18.
31. Zalukhu PG, Lukito W. Use Of Glutathione As An Additional Supplement For The Treatment Of Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *The Indonesian Journal of General Medicine*. 2024;7(1):39-54.
32. Iskusnykh IY, Zakharova AA, Pathak D. Glutathione in Brain Disorders and Aging. *Molecules*. 2022;27(1):324.
33. Mischley LK, Leverenz JB, Lau RC, Polissar NL, Neadilek MB, Samii A, et al. Randomized, double-blind phase I/IIa study of intranasal glutathione in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1696-701.

34. Kern JK, Geier DA, Adams JB, Garver CR, Audhya T, Geier MR. A clinical trial of glutathione supplementation in autism spectrum disorders. *Med Sci Monit.* 2011;17(12):CR677-82.
35. Wróblewska J, Wróblewski M, Hołyńska-Iwan I, Modrzejewska M, Nuskiewicz J, Wróblewska W, et al. The Role of Glutathione in Selected Viral Diseases. *Antioxidants.* 2023;12(7):1325.
36. Nabipur L, Mouawad M, Venketaraman V. Additive Effects of Glutathione in Improving Antibiotic Efficacy in HIV-M.tb Co-Infection in the Central Nervous System: A Systematic Review. *Viruses.* 2025;17(1):127.
37. Wrotek S, Sobocińska J, Kozłowski HM, Pawlikowska M, Jędrzejewski T, Działuk A. New Insights into the Role of Glutathione in the Mechanism of Fever. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(4):1393.
38. Sinha R, Sinha I, Calcagnotto A, Trushin N, Haley JS, Schell TD, et al. Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(1):105-111.
39. Dewan B, Shinde S. Glutathione an Effective Adjuvant Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome Associated with COVID-19 Infection. *J Adv Med Med Res.* 2022;34(22):100–113.
40. Bouhadana D, Godin Pagé M-H, Montjean D, Bélanger M-C, Benkhalifa M, Miron P, et al. The Role of Antioxidants in Male Fertility: A Comprehensive Review of Mechanisms and Clinical Applications. *Antioxidants.* 2025;14(8):1013.
41. Saeed Alkumait MHM, Abdul-Aziz MM, Nima MH. The effect of glutathione versus co-enzyme q10 on male infertility original study. *Medico-Legal.* 2020;20:409–414.
42. Brahmajosyula M, Morimoto Y. Exogenous GSH Supplementation to Raw Semen Alters Sperm Kinematic Parameters in Infertile Patients. *Reprod Sci.* 2023 Sep;30(9):2853-2865.
43. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA Assist Reprod.* 2018 Mar 1;22(1):61-66.
44. Rodrigues AQ, Carvalho GG, Piau TB, Veiga FH, Souza PEN, Moreira DC, et al. Impact of oxidative stress on female reproductive parameters: an analysis of systemic and follicular biomarkers. *JBRA Assist Reprod.* 2025 Dec 10;29(4):644-662.
45. Hussen NH, Abdulla SK, Ali NM, Ahmed VA, Hasan AH, Qadir EE. Role of antioxidants in skin aging and the molecular mechanism of ROS: A comprehensive review. *Aspects of Molecular Medicine.* 2025;5:100063

46. Weschawalit S, Thongthip S, Phutrakool P, Asawanonda P. Glutathione and its antiaging and antimelanogenic effects. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017 Apr 27;10:147-153.
47. Khanna R, Rambhia P, Chapas A. Systematic Review of the Efficacy and Safety of Topical Glutathione in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2025 Sep;18(9):51-54.