

DOI: 10.56871/RBR.2024.97.48.010  
УДК 612.017.11+544.13+616-084

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЛУТАТИОНА В ОРГАНИЗМЕ (ЛЕКЦИЯ)

© Нина Валентиновна Скребцова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контактная информация:** Нина Валентиновна Скребцова — д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии.  
E-mail: [niskrebcova@mail.ru](mailto:niskrebcova@mail.ru) ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5641-8571> SPIN: 8472-6915

**Для цитирования:** Скребцова Н.В. Физиологическая роль глутатиона в организме (лекция) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 86–95. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.97.48.010>

Поступила: 19.02.2024

Одобрена: 08.04.2024

Принята к печати: 20.05.2024

---

**Резюме.** Трипептид глутатион — небольшая тиольная молекула, защищающая организм от активных форм кислорода, старения, воздействия ксенобиотиков, разрушительного воспаления, различных форм клеточной смерти, многих заболеваний, являющихся ведущими причинами смертности во всем мире. Глутатион содержится во всех животных клетках, обеспечивая оптимальное функционирование в условиях воздействия различных неблагоприятных факторов внешней среды. В лекции рассматриваются строение и синтез глутатиона в организме, его ключевая роль в формировании антиоксидантной защиты, в обеспечении детоксикации экзогенных и эндогенных ксенобиотиков. Обсуждается участие системы глутатиона в протекании процессов врожденного и приобретенного иммунитета, запрограммированной клеточной смерти, в пролиферации клеток, в процессах репарации и синтеза ДНК. Приводится перечень факторов, которые способны истощать систему глутатиона, что сопровождается снижением резервных возможностей клетки, вплоть до гибели. Обсуждается содержание глутатиона в продуктах питания и возможности транспорта его во внутреннюю среду из пищи. Рассматриваются изменения содержания глутатиона при различных способах его введения в организм. Автор ставил перед собой задачу показать читателю многообразие физиологических аспектов роли глутатиона, дать целостную картину значимости этой молекулы для организма, продемонстрировать важность и возможность профилактики истощения системы глутатиона.

**Ключевые слова:** глутатион, антиоксидант, глутатионпероксидаза, детоксикация, глутатионтрансфераза, транспортеры глутатиона, профилактика заболеваний

---

## PHYSIOLOGICAL ROLE OF GLUTATHIONE IN THE HUMAN BODY (LECTURE)

© Nina V. Skrebtsova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

**Contact information:** Nina V. Skrebtsova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology.  
E-mail: [niskrebcova@mail.ru](mailto:niskrebcova@mail.ru) ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5641-8571> SPIN: 8472-6915

**For citation:** Skrebtsova NV. Physiological role of glutathione in the human body (lecture). Russian Biomedical Research. 2024;9(2):86–95.  
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.97.48.010>

Received: 19.02.2024

Revised: 08.04.2024

Accepted: 20.05.2024

---

**Abstract.** Glutathione tripeptide is a small thiol molecule, which protects the body from reactive oxygen forms, aging, exposure to xenobiotics, destructive inflammation, various forms of cell death, and many diseases that are the leading causes of mortality worldwide. Glutathione is found in all animal cells. It ensures optimal performance under the effect of various adverse environmental factors. The report gives an overview of the structure and synthesis of glutathione in the body, its key role in the formation of antioxidant protection, detoxification of exogenous and endogenous xenobiotics. We discuss the participation of the glutathione system in the innate and acquired immune response processes,



programmed cell death, cell proliferation, DNA repair and synthesis. The article provides a list of factors that cause glutathione system depletion followed by a decrease in the reserve capacity of the cell, up to its death. The content of glutathione in food products and the possibility of its transport into the internal environment from food are discussed. Changes in the content of glutathione depending on the methods of its introduction into the body are considered. The objective was to provide the variety of physiological aspects of the role of glutathione, to give a complex impression of the importance of this molecule for the body, to demonstrate the significance and possibility of preventing depletion of the glutathione system.

**Keywords:** glutathione, antioxidant, glutathione peroxidase, detoxification, glutathione transferase, glutathione transporters, disease prevention

## ВВЕДЕНИЕ

Глутатион — это водорастворимый трипептид, образованный остатками трех аминокислот: глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. Глутатион содержится во многих растительных, микробных и во всех животных клетках. Снижение его внутриклеточного содержания — важный фактор развития старения, болезни Альцгеймера, Паркинсона, аутизма, шизофрении, катаракты, макулярной дегенерации, глаукомы, остеопороза, канцерогенеза, ишемической болезни сердца, геморрагического и ишемического инсульта, атеросклероза, эмфиземы легких, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы, муковисцидоза, иммунодефицита, вирусных инфекций и сахарного диабета [3, 5, 14, 20, 21].

Молярная концентрация глутатиона в животных клетках (1–10 мМ) выше, чем концентрация большинства органических веществ [4]. Синтез глутатиона происходит в цитозоле, также его обнаруживают в ядре, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, куда он попадает путем внутриклеточного транспорта [53]. Главным органом синтеза глутатиона в организме является печень, которая обеспечивает до 90% всего циркулирующего глутатиона [48].

Цитозольный синтез GSH происходит в рамках двух АТФ-зависимых реакций. Первую реакцию катализирует глутаматцистеинлигаза (другое ее название гамма-глутамилцистеинсинтетаза), которая соединяет глутамат и цистеин. Вторую реакцию катализирует глутатионсинтетаза, которая соединяет гамма-глутамилцистеин и глицин, образуя глутатион. Скорость синтеза глутатиона лимитирует только глутаматцистеинлигаза. Регуляция активности этого фермента осуществляется, во-первых, конкурентным ингибированием глутатионом по принципу отрицательной обратной связи, во-вторых, доступностью цистеина [4]. Физиологическая концентрация цистеина в клетке значительно меньше концентрации глутамата, и при диетическом дефиците аминокислот фиксируется снижение уровня глутатиона в плазме крови, а при повышении поступления цистеина в организм уровень глутатиона нарастает [32].

## СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Глутаматцистеинлигаза состоит из двух субъединиц, кодируемых разными генами. Экспрессия их индуцируется

воздействием активных форм кислорода и оксида азота, гиподинамией, провоспалительными цитокинами, ликопином, бета-каротином, витамином D [4, 19, 44].

Являясь самой маленькой внутриклеточной тиольной молекулой, глутатион обладает высокой восстановительной способностью, обеспечивая антиоксидантную защиту организма. Глутатион (GSH) — это донор атомов водорода. Две молекулы GSH отдают по атому водорода, образуя димер (GSSG), который является окисленной формой глутатиона:  $2\text{GSH} \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}^+$ . Концентрация GSSG в тканях не превышает 0,5–1% от GSH [4, 48].

Окисленный глутатион (GSSG) может быть вновь преобразован в две молекулы восстановленного GSH с помощью фермента глутатионредуктазы и NADPH:  $\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}_2 \rightarrow 2\text{GSH} + \text{NADP} + \text{H}_2\text{O}$ .

Наиболее реактивной группой в молекуле глутатиона является сульфгидрильная группа остатка цистеина –SH, которая легко вступает в реакции одно- и двухэлектронного окисления, тиол-дисульфидного обмена, алкилирования и ацетилирования, обеспечивая многочисленные функции глутатиона в клетке [4, 42].

Являясь мощным антиоксидантом, глутатион взаимодействует напрямую со свободными радикалами, супероксидом, синглетным кислородом, радикалами гидроксила [7, 13].

Антиоксидантную функцию глутатион выполняет также в качестве кофермента глутатионпероксидазы. Как известно, этот фермент катализирует реакцию восстановления перекиси водорода и гидропероксидов до воды или спирта ROH. Надо отметить, что в настоящее время известно 7 изоформ глутатионпероксидаз [4], функция которых не ограничивается антиоксидантным эффектом. Например, 4-я изоформа принимает участие в ингибировании воспалительных процессов путем влияния на липоксигеназы и циклооксигеназы [66]. Дефицит глутатионпероксидаз (который напрямую связан со снижением концентрации глутатиона) способствует развитию острого и хронического воспаления сердечно-сосудистой системы, кишечника, ускоряет формирование атеросклероза, увеличивает эмбриональную летальность [42].

В цепи глутатион–аскорбат–токоферол, которая входит в систему антиоксидантной защиты организма, глутатион играет ключевую роль, осуществляя восстановление окисленной аскорбиновой кислоты и токоферола [47].

Важно помнить, что для нормального функционирования организма необходимо небольшое количество активных форм кислорода, которые участвуют в передаче сигналов в клетках [31]. Именно поэтому введение в организм избыточного количества глутатиона может приводить к неблагоприятным последствиям.

Глутатион связан с энергетическим обменом в клетке. Его уровень критически важен для оптимального и эффективного окисления митохондриальных жирных кислот. При недостаточном содержании глутатиона окисление незэтерифицированных жирных кислот в митохондриях снижается, что было продемонстрировано в опытах как на животных, так и на людях [51]. Устранение дефицита глутатиона приводит к восстановлению нарушенного митохондриального окисления жирных кислот.

В процессе окисления питательных веществ в митохондриях образуются активные формы кислорода, которые могут повреждать сами митохондрии. При дефиците GSH возникает митохондриальная дисфункция, которую можно устранить, корректируя уровень глутатиона [40].

В метаболизме эндогенных и экзогенных ксенобиотиков главную роль играют глутатионтрансферазы, катализируя реакции конъюгации, восстановления, изомеризации и др. [48]. Многочисленные глутатионтрансферазы объединены в три семейства: цитозольные, митохондриальные и микросомальные. Некоторые из них вовлечены в синтез простагландинов и лейкотриенов, тестостерона и прогестерона, в деградацию тирозина [4].

Процессы детоксикации идут во всех клетках, особенно активны они в печени, где происходит обезвреживание электрофильных ксенобиотиков почти всех классов. Эти ксенобиотики представляют собой различные вещества: пестициды, лекарства, продукты курения, краски, канцерогены и мутагены. Присоединение к ним глутатиона способствует снижению токсичности за счет уменьшения их активности и приводит к более быстрому выведению этих соединений из организма, так как увеличивается их гидрофильность.

Еще в 1980-х годах считалось, что детоксикация экзогенных ксенобиотиков — это основная функция глутатионтрансфераз. В настоящее время уже очевидно, что первоначальной функцией глутатионтрансфераз является участие в метаболизме токсичных эндогенных веществ. Уже у прокариот глутатионтрансферазы выполняют конъюгирование GSH с вторичными метаболитами оксидативного стресса — альдегидами, хинонами, эпоксидами [42].

Глутатион играет ключевую роль во многих формах запрограммированной клеточной смерти, включая апоптоз, некроптоз, ферроптоз и аутофагию [8, 25, 30, 55]. Апоптоз инициируется и запускается семейством каспаз. Снижение соотношения GSH/GSSG в клетке предшествует активации каспаз и считается ранним событием прогрессирования апоптоза в ответ на различные стимулы [28, 35]. В некоторых случаях истощение GSH не только запускает одну форму запрограммированной гибели клеток, но также может инициировать не-

сколько форм гибели клеток. Эти различные формы гибели клеток могут инициироваться одновременно или последовательно, а затем взаимодействовать друг с другом [23, 27, 68].

Глутатион принимает непосредственное участие в пролиферации клеток. Так, при недостаточном содержании GSH в ядре клеточный цикл останавливается на фазе G1. В начале клеточной пролиферации GSH создает необходимую окислительно-восстановительную среду для стимуляции разложения хроматина. Ядерный глутатион необходим для контроля деградации ядерного белка с помощью ядерной протеасомы [2, 30, 55].

Нормальное протекание процессов врожденного и приобретенного иммунитета не обходится без GSH. Иммунные клетки для ликвидации патогенного агента используют активные формы кислорода, для сдерживания этого процесса в рамках инфекционного очага и предотвращения избыточного воздействия на окружающие ткани используется глутатион. Кроме того, он важен для регуляции таких процессов, как пролиферация Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность полиморфно-ядерных нейтрофилов, функции дендритных клеток [41, 54, 64, 65].

Глутатион необходим клеткам для восстановления поврежденных участков ДНК, белков и других биомолекул. Синтез и репарация поврежденной ДНК идет при участии фермента рибонуклеотидредуктазы (RNR). Система GSH-глутатионредуктаза является донором электронов для этого фермента, тем самым поддерживая синтез и репарацию ДНК [30, 62].

Глутатион является первым защитным барьером для хрусталика, роговицы, сетчатки, кожи, легких и слизистой оболочки кишечника [46, 50].

Таким образом, глутатионовый статус — это показатель жизнеспособности клеток. Когда происходит истощение системы глутатиона, функциональность и резистентность клеток резко снижается, вплоть до гибели.

## ФАКТОРЫ, ИСТОЩАЮЩИЕ СИСТЕМУ ГЛУТАТИОНА

Различные экзогенные и эндогенные факторы физической или химической природы способны истощать систему глутатиона. Вирусные инфекции [36], различные излучения [52], в том числе ультрафиолетовое [24], токсины, включая алкоголь, тяжелые металлы, воспаление, средства бытовой химии и диетический дефицит глутатиона и его предшественников приводят к снижению концентрации восстановленного глутатиона [6, 43].

При старении уровень восстановленного глутатиона снижается, а окисленного повышается [42, 59, 67]. Это ухудшение гомеостаза GSH может участвовать, наряду с другими физиологическими явлениями, в развитии возрастных заболеваний.

Таким образом, окислительное истощение глутатиона может опережать его синтез. В таких ситуациях организму крайне важна возможность получения глутатиона из экзогенных источников. Закономерно возникают вопросы о наличии и ко-



личестве глутатиона в пище, возможности транспортировки этого вещества из желудочно-кишечного тракта в плазму крови и его межорганной транспортировки.

### СОДЕРЖАНИЕ ГЛУТАТИОНА В ПИЩЕ

Глутатион является обычной составляющей питания человека, так как входит в состав всех клеток животных, дрожжей и многих растений [4, 7, 42, 49]. Источники питания человека содержат как восстановленный, так и окисленный глутатион. Общее содержание глутатиона (GSH+GSSG) в 100 г свежей печени около 200 мг, в 100 г мяса — около 50 мг, в растительных продуктах его содержание колеблется от 1 до 28 мг на 100 г продукта [1, 6].

Т.Л. Пилат и соавт. (2012) приводят списки продуктов, которые содержат не только глутатион, но и инактивирующие его вещества (GRU). Авторы также указывают продукты, которые содержат только глутатион, или только его инактиваторы, или и то, и другое [6].

Например, в списке продуктов, содержащих только глутатион (GSH+GSSG), на первом месте стоит вареная спаржа — 916 нмоль/г общего GSH. В этом списке также мясные продукты, в том числе телячья отбивная и жареный бифштекс — 774 и 434 нмоль/г соответственно, овощи (цветная капуста, брокколи, томаты, морковь, огурец и др.) — в среднем 200 нмоль/г, фрукты (апельсины, персики) — 237 и 241 нмоль/г и т.д. В списке продуктов, содержащих только GRU (где GRU определялось как количество GSH, реагирующее с образцом пищи, нмоль/г пищи), на первом месте молоко и некоторые молочные продукты, далее идут черешня, черника, чернослив, из напитков — чай, кофе и др. Достаточно обширен список продуктов, содержащих глутатион и вещества, его инактивирующие. Авторы отмечают, что свежие фрукты и овощи в основном содержат больше глутатиона, чем GRU, хотя количество глутатиона сильно варьирует. Зерновые продукты, такие как кукуруза и обогащенный белый хлеб, содержали GRU и очень мало GSH. А вот рис, овсянка и цельный белый хлеб имели относительно высокий уровень GSH и низкий — GRU.

### ТРАНСПОРТ ГЛУТАТИОНА

Каким образом глутатион из пищи доставляется во внутреннюю среду организма? Известно, что кишечные эпителиальные клетки имеют специальный транспортер для глутатиона и способны импортировать его из просвета кишечника в интактном виде [42, 66]. Параллельно этому процессу энтероциты с помощью ферментов гамма-глутамилтрансферазы и дипептидазы осуществляют гидролиз глутатиона до аминокислот, которые затем транспортируются внутрь клетки, где из них вновь синтезируется глутатион.

Для внутриклеточного транспорта глутатиона через внутреннюю мембрану используются дикарбоксилатный и оксоглутаратный транспортеры [53]. Межорганной транспорт

глутатиона осуществляется с помощью трех групп белков: белками множественной лекарственной резистентности, полипептидами, транспортирующими органические анионы, и белками, связывающими Ral [15, 16]. Глутатион, который синтезируется в гепатоцитах, транспортируется в плазму крови, жидкости эпителиальной выстилки и экзокринные секреты (например, желчь, в неизменном виде, без деградации) [10, 15, 17]. В печени крыс примерно половина GSH высвобождается в плазму крови, а половина переходит через мембрану канальцев в желчь [16].

### ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЛУТАТИОНА В ОРГАНИЗМЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ЕГО ВВЕДЕНИЯ

Эффективность применения глутатиона в пищевых добавках очень противоречива. Так, у животных были продемонстрированы неплохие результаты применения глутатиона, которые сопровождалась противоканцерогенным эффектом [60], улучшением иммунного статуса [29], усилением детоксикационной функции [38].

В то же время у людей эффективность применения перорального глутатиона спорна. Исследователи связывают это с количеством и активностью кишечного фермента  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, который расщепляет глутатион [9, 69].

Все же есть шестимесячное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое показало, что пероральный прием глутатиона в дозе 250 или 1000 мг/день приводил к значительному увеличению запасов глутатиона в организме у 54 некурящих взрослых [58]. В то же время показаны неплохие результаты применения сублингвального глутатиона [22, 61]. Авторы продемонстрировали, что с сублингвальной лекарственной формой трипептид GSH непосредственно ассимилируется через слизистую оболочку щеки. Применение глутатиона (450 мг в сутки) сублингвально приводило к увеличению GSH в плазме крови. Кроме этого, вторичным эффектом применения глутатиона было значительное повышение в плазме крови витамина E.

Исходя из приведенных выше исследований, можно предположить, что пищевой глутатион частично всасывается через слизистую оболочку ротовой полости, частично — желудочно-кишечного тракта. Часть его гидролизует кишечным, а также печеночным ферментом  $\gamma$ -глутамилтранспептидазой.

### ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДИЕТ НА ГОМЕОСТАЗ ГЛУТАТИОНА

Средиземноморская диета, которая характеризуется высоким потреблением овощей, фруктов, зелени, оливкового масла первого отжима, злаков, бобовых, орехов, умеренным потреблением красного вина, рыбы, молочных продуктов, показала обратную взаимосвязь с уровнем GSSG и, соответственно, с увеличением отношения GSH/GSSG независимо от семейных и генетических факторов [26]. В другом

исследовании приверженность средиземноморской диете взрослых мужчин и женщин продемонстрировала прямую взаимосвязь с уровнем GSH и обратную взаимосвязь с GSSG [18]. Расчеты были проведены с поправкой на возраст, индекс массы тела, пол, расу и наличие хронических заболеваний в анамнезе.

Диета DASH, которая была разработана для лечения и профилактики гипертонии, способствует повышению уровня GSH в плазме крови [11, 12, 57]. Эта диета включает потребление в день 5 порций свежих овощей и фруктов, 7 порций углеводов (в виде цельного зерна, бобовых), 2 порций мяса и 2 молочных продуктов, орехов и семян — 2–3 порции в неделю. В диете делается акцент на сниженное потребление насыщенных жиров и натрия.

Анализ влияния вегетарианских диет показал противоречивые результаты: в ряде исследований было зарегистрировано увеличение GSH в плазме крови, в основном это касалось лиц, имеющих хронические заболевания и сниженный исходный уровень глутатиона [34, 63], другие исследования, наоборот, демонстрировали его снижение [39], либо отсутствие изменений [33, 37, 56]. Такие неоднозначные результаты вегетарианского питания, скорее всего, связаны с возможным аминокислотным дефицитом, нарушающим синтез GSH.

Рационы питания, характерные для современного городского населения и содержащие недостаточные количества свежих овощей и фруктов, могут сопровождаться снижением уровня GSH в плазме крови [45].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальное функционирование системы глутатиона в организме непосредственно связано с резервами здоровья, профилактикой многих заболеваний, замедлением процессов старения и увеличением продолжительности жизни. Поддержание нормального уровня глутатиона возможно при оптимизации питания, особенно в тех случаях, когда под воздействием неблагоприятных факторов происходит истощение антиоксидантных систем организма. Необходимы исследования, которые бы изучали эффекты включения в рацион продуктов, содержащих глутатион и, наоборот, исключение из рациона питания продуктов, его разрушающих, во время окислительного стресса и других неблагоприятных воздействий на организм.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Автор** прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**The author** read and approved the final version before publication.

**Competing interests.** The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Баранов И., Гладин Д., Козлова Н. Взаимосвязь гиперактивации сигнального пути mTOR, процессов старения и патогенеза COVID-19 (обзор литературы). Russian Biomedical Research (Российские биомедицинские исследования). 2023;8(2):64–77. DOI: 10.56871/RBR.2023.18.67.009.
3. Борисенко О.А., Бушма М.И., Басалай О.Н., Радковец А.Ю. Биологическая роль глутатиона. Медицинские новости. 2019;7(298):3–8.
4. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. Биомедицинская химия. 2009;55(3):255–277.
5. Переверзев А.П., Романовский Р.П., Шаталова Н.А. Остроумова О.Д. Инфламэйджинг: воспаление и окислительный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений. Медицинский совет. 2021;(4):48–58.
6. Пилат Т.Л. Биологически активные вещества продуктов питания и их влияние на процесс детоксикации ксенобиотиков. В кн.: Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:112–143.
7. Толпыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (Обзор). Бюллетень ВЦНЦ СО РАМН. 2012;2(84, ч.2):178–180.
8. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. Педиатр. 2015;6(2):71–77. DOI: 10.17816/PED6271-77.
9. Allen J., Bradley R.D. Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers. J. Altern. Complement. Med. 2011;17:827–833.
10. Anderson M.E., Underwood M., Bridges R.J., Meister A. Glutathione metabolism at the blood-cerebrospinal fluid barrier. FASEB J. 1989;3(13):2527–31. DOI: 10.1096/fasebj.3.13.2572501.
11. Asemi Z., Samimi M., Tabassi Z., Shakeri H., Sabihi S.S., Esmailzadeh A. Effects of DASH diet on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. Nutrition. 2014;30:1287–1293.
12. Asemi Z., Samimi M., Tabassi Z., Sabihi S.S., Esmailzadeh A. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH



- diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition*. 2013;29:619–624.
13. Averill-Bates D. The antioxidant glutathione. *Vitam Horm*. 2023;121:109–141.
  14. Bajic V.P., Van Neste C., Obradovic M., Zafirovic S., Radak D., Bajic V.B., Essack M., Isenovic E.R. Glutathione “Redox Homeostasis” and Its Relation to Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5028181. DOI: 10.1155/2019/5028181.
  15. Ballatori N., Krance S.M., Marchan R., Hammond C.L. Plasma membrane glutathione transporters and their roles in cell physiology and pathophysiology. *Mol Aspects Med*. 2009;30(1-2):13–28.
  16. Ballatori N., Truong A.T., Ma A.K., Boyer J.L. Determinants of glutathione efflux and biliary GSH/GSSG ratio in perfused rat liver. *Am J Physiol*. 1989;256:482–490.
  17. Bannani-Baiti B., Toegel S., Viernstein H., Urban E., Noe C.R., Bannani-Baiti I. MInflammation modulates RLIP76/RALBP1 electrophile-glutathione conjugate transporter and housekeeping genes in human blood–brain barrier endothelial cells. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139101.
  18. Bettermann E.L., Hartman T.J., Easley K.A., Ferranti E.P., Jones D.P., Quyyumi A.A., Vaccarino V., Ziegler T.R., Alvarez J.A. Higher Mediterranean Diet Quality Scores and Lower Body Mass Index Are Associated with a Less-Oxidized Plasma Glutathione and Cysteine Redox Status in Adults. *J. Nutr*. 2018;148:245–253.
  19. Biolo G., Antonione R., De M. Glutathione metabolism in sepsis. *Review Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S591–5.
  20. Björklund G., Peana M., Maes M., Dadar M., Severin B. The glutathione system in Parkinson's disease and its progression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;120:470–478.
  21. Björklund G., Tinkov A.A., Hosnedlová B., Kizek R., Ajsuvakova O.P., Chirumbolo S., Skal'naya M.G., Peana M., Dadar M., El-Ansary A., Qasem H., Adams J.B., Aaseth J., Skal'ny A.V. The role of glutathione redox imbalance in autism spectrum disorder: A review. *Free Radic Biol Med*. 2020;160:149–162. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.017.
  22. Campolo J., Bernardi S., Cozzi L., Rocchiccioli S., Dellanocce C., Cecchetti A., Tonini A., Parolini M., De Chiara B., Micheloni G. 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.
  23. Cao J.Y., Dixon S. J Mechanisms of ferroptosis. *Cell. Mol. Life Sci*. 2016;73:2195–2209.
  24. Connor M.J., Wheeler L.A. Depletion of cutaneous glutathione by ultraviolet radiation. *Photochem Photobiol*. 1987;46(2):239–45.
  25. Conrad M., Kagan V.E., Bayir H., Pagnussat G.C., Head B. et al. Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *Genes Dev*. 2018;32:602–619.
  26. Dai J., Jones D.P., Goldberg J., Ziegler T.R., Bostick R.M., Wilson P.W., Manatunga A.K., Shallenberger L., Jones L., Vaccarino V. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1364–1370.
  27. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M. et al. Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*. 2012;149:1060–1072.
  28. Franco R., Panayiotidis M.I., Cidlowski J.A. Glutathione depletion is necessary for apoptosis in lymphoid cells independent of reactive oxygen species formation. *J Biol Chem*. 2007;282(42):30452–30465. DOI: 10.1074/jbc.M703091200.
  29. Furukawa T., Meydani S.N., Blumberg J.B. Reversal of age-associated decline in immune responsiveness by dietary glutathione supplementation in mice. *Mech. Ageing Dev*. 1987;38:107–117.
  30. Garcia-Giménez J.L., Markovic J., Dasi F., Queval G., Schnaubelt D., Foyer C.H. et al. Nuclear glutathione. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:3304–16. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.10.005.
  31. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signaling cascades and antioxidants. *Cell Signal*. 2007;19:1807–1819.
  32. Gould R., Pazdro R. Impact of Supplementary Amino Acids, Micronutrients, and Overall Diet on Glutathione Homeostasis. *Nutrients*. 2019;11(5):1056.
  33. Haldar S., Rowland I.R., Barnett Y.A., Bradbury I., Robson P.J., Powell J., Fletcher J. Influence of habitual diet on antioxidant status: A study in a population of vegetarians and omnivores. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2007;61:1011–1022.
  34. Kahleova H., Matoulek M., Malinska H., Oliyarnik O., Kazdova L., Neskudla T., Skoch A., Hajek M., Hill M., Kahle M. et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet. Med*. 2011; 28:549–559.
  35. Khan M., Yi F., Rasul A. et al. Alantolactone induces apoptosis in glioblastoma cells via GSH depletion, ROS generation, and mitochondrial dysfunction. *IUBMB life*. 2012;64(9):783–794. DOI: 10.1002/iub.1068.
  36. Khanfar A., Qaroot B.A. Could glutathione depletion be the Trojan horse of COVID-19 mortality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(23):12500–12509.
  37. Kim M.K., Cho S.W., Park Y.K. Long-term vegetarians have low oxidative stress, body fat, and cholesterol levels. *Nutr. Res. Pract*. 2012;6:155–161.
  38. Kim S.J., Han D., Ahn B.H., Rhee J.S. Effect of glutathione, catechin, and epicatechin on the survival of *Drosophila melanogaster* under paraquat treatment. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 1997;61:225–229.
  39. Krajcovicova-Kudlackova M., Simoncic R., Bederova A., Brtkova A., Magalova T., Bartekova S. Alternative nutrition and glutathione levels. *Casopis Lekarů Ceskych*. 1999;138:528–531.
  40. Kumar P., Liu C., Hsu J.W., Chacko S., Minard C., Jahoor F., Sekhar R.V. Glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) supplementation in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, genotoxicity, muscle strength, and cognition: Results of a pilot clinical trial. *Clin Transl Med*. 2021;11(3):e372. DOI: 10.1002/ctm2.372.
  41. Kuppner M.C., Scharner A., Milani V. et al. Ilofamide impairs the allostimulatory capacity of human dendritic cells by intracellular glutathione depletion. *Blood*. 2003;102(10):3668–3674.
  42. Labarrere C.A., Kassab G.S. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front Nutr*. 2022;9:1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816.

43. Lee S., Lee J., Lee H., Sung J. J. Relative protective activities of quercetin, quercetin-3-glucoside, and rutin in alcohol-induced liver injury. *Food Biochem.*, 2019;43(11):e13002. DOI: 10.1111/jfbc.13002.
44. Lei G.-S., Zhang C., Cheng B.-H., Lee C.-H. Mechanisms of Action of Vitamin D as Supplemental Therapy for Pneumocystis Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10).
45. Li L., Zhang G.F., Lee K., Lopez R., Previs S.F., Willard B., McCullough A., Kasumov T. A Western diet induced NAFLD in LDLR(-/-) mice is associated with reduced hepatic glutathione synthesis. *Free Radic Biol. Med.* 2016;96:13–21.
46. Lim J.C., Grey A.C., Zahraei A., Donaldson P.J. Age-dependent changes in glutathione metabolism pathways in the lens: New insights into therapeutic strategies to prevent cataract formation-A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020;48(8):1031–1042. DOI: 10.1111/ceo.13801.
47. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Res.* 1994;54:1969S–1975S.
48. Meister A. On the discovery of glutathione. *Trends Biochem Sci.* 1988;13(5):185–8. DOI: 10.1016/0968-0004(88)90148-x.
49. Minich D.M., Brown B.I. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients.* 2019;11(9):2073. DOI: 10.3390/nu11092073.
50. Moine L., Rivoira M., Díaz de Barboza G., Pérez A., Tolosa de Talamoni N. Glutathione depleting drugs, antioxidants and intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol.* 2018;24(44):4979–4988. DOI: 10.3748/wjg.v24.i44.4979.
51. Nguyen D., Samson S.L., Reddy V.T., Gonzalez E.V., Sekhar R.V. Impaired mitochondrial fatty acid oxidation and insulin resistance in aging: novel protective role of glutathione. *Aging Cell.* 2013;12(3):415–425.
52. Nie T., Zou W., Meng Z., Wang L., Ying T., Cai X., Wu J., Zheng Y., Hu B. Bioactive Iridium Nanoclusters with Glutathione Depletion Ability for Enhanced Sonodynamic-Triggered Ferroptosis-Like Cancer Cell Death. *Adv Mater.* 2022;34(45).
53. Oestreicher J., Morgan B. Glutathione: subcellular distribution and membrane transport. *Biochem Cell Biol.* 2019;97(3):270–289. DOI: 10.1139/bcb-2018-0189.
54. Oliver J.M., Albertini D.F., Berlin R.D. Effects of glutathione-oxidizing agents on microtubule assembly and microtubule-dependent surface properties of human neutrophils. *J Cell Biol.* 1976;71(3):921–932.
55. Pallardó F.V., Markovic J., García J.L., Viña J. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation. *Mol Asp Med.* 2009;30:77–85.
56. Poornima K., Cariappa M., Asha K., Kedilaya H.P., Nandini M. Oxidant and antioxidant status in vegetarians and fish eaters. *Indian J Clin Biochem.* 2003;18:197–205.
57. Razavi Zade M., Telkabadi M.H., Bahmani F., Salehi B., Farshbaf S., Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Liver Int.* 2016;36:563–571.
58. Richie J.P., Jr., Nichenametla S., Neidig W., Calcagnotto A., Haley J.S., Schell T.D., Muscat J.E. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *Eur. J. Nutr.* 2015;54:251–263. DOI: 10.1007/s00394-014-0706-z.
59. Sekhar R.V., Patel S.G., Guthikonda A.P., Reid M., Balasubramanyam A., Taffet G.E., Jahoor F. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:847–853. DOI: 10.3945/ajcn.110.003483.
60. Schwartz J.L., Shklar G. Glutathione inhibits experimental oral carcinogenesis, p53 expression, and angiogenesis. *Nutr Cancer.* 1996;26:229–236.
61. Schmitt B., Vicenzi M., Garrel C., Denisb F.M. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. *Redox Biol.* 2015;6:198–205.
62. Sengupta R., Coppo L., Mishra P., Holmgren A. Glutathione-glutaredoxin is an efficient electron donor system for mammalian p53R2-R1-dependent ribonucleotide reductase. *J Biol Chem.* 2019;294(34):12708–12716. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008752.
63. Shimizu H., Kiyohara Y., Kato I., Kitazono T., Tanizaki Y., Kubo M., Ueno H., Ibayashi S., Fujishima M., Iida M. Relationship between plasma glutathione levels and cardiovascular disease in a defined population: The Hisayama study. *Stroke.* 2004;35:2072–2077.
64. Short S., Merkel B.J., Caffrey R., McCoy K.L. Defective antigen processing correlates with a low level of intracellular glutathione. *Eur J Immunol.* 1996;26(12):3015–3020.
65. Sido B., Braunstein J., Breitkreutz R., Herfarth C., Meuer S.C. Thiol-mediated redox regulation of intestinal lamina propria T lymphocytes. *J Exp Med.* 2000;192(6):907–912.
66. Silvagno F., Vernone A., Pescarmona G.P. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants.* 2020;9:624. DOI: 10.3390/antiox9070624.
67. Stewart A.N., Glaser E.P., Mott C.A., Bailey W.M., Sullivan P.G., Patel S.P., Gensel J.C. Advanced Age and Neurotrauma Diminish Glutathione and Impair Antioxidant Defense after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* 2022;39(15-16):1075–1089.
68. Su Z., Yang Z., Xu Y., Chen Y., Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Molecular Cancer.* 2015;14(1):48. DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5.
69. Witschi A., Reddy S., Stofer B., Lauterburg B.H. The systemic availability of oral glutathione. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992;43:667–669.

## REFERENCES

- Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tehnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GJeOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
- Baranov I., Gladin D., Kozlova N. Vzaimosvjaz' giperaktivacii signal'nogo puti mTOR, processov starenija i patogenez COVID-19 (obzor literatury). [The relationship between hyperactivation of the immune pathway signal and the spread of COVID-19 (literature review)]. *Russian Biomedical Research (Rossijskie biomedicinskie issledovanija).* 2023;8(2):64–77. DOI: 10.56871/RBR.2023.18.67.009. (in Russian).



3. Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalay O.N., Radkovets A.Yu. Biologicheskaya rol' glutationa. [The biological role of glutathione]. *Meditsinskie novosti*. 2019;7(298): 3–8. (in Russian).
4. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. Sistema glutationa. I. Sintez, transport, glutationtransferazy, glutationperoksidazy. [The glutathione system. I. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidases]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009;55(3): 255–277. (in Russian).
5. Pereverzev A.P., Romanovskiy R.R., Shatalova N.A. Ostroumova O.D. Inflameydzhing: vospalenie i oksidativnyy stress kak prichina stareniya i razvitiya kognitivnykh narusheniy. [Inflammation: inflammation and oxidative stress as a cause of aging and the development of cognitive impairment]. *Meditsinskiy sovet*. 2021;(4):48–58. (in Russian).
6. Pilat T.L. Biologicheski aktivnyye veshchestva produktov pitaniya i ikh vliyanie na protsess detoksikatsii ksenobiotikov. [Biologically active substances of food and their influence on the process of detoxification of xenobiotics]. V kn.: Pilat T.L., Kuz'mina L.P., Izmerova N.I. *Detoksikatsionnoe pitanie*. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2012:112–143. (in Russian).
7. Tolpygina O.A. Rol' glutationa v sisteme antioksidantnoy zashchity (Obzor). [The role of glutathione in the antioxidant defense system (Review)]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2012; 2(84,Ch.2):178–180. (in Russian).
8. Hajcev N.V., Vasil'ev A.G., Trashkov A.P., Kravcova A.A., Balashov L.D. Vliyanie vozrasta i pola na harakter otvetnykh reakcij belykh krysov pri dejstvii hronicheskoy gipoksicheskoj gipoksii. [Influence of age and gender on the nature of responses of white rats under the action of chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr*. 2015;6(2):71–77. DOI: 10.17816/PED6271-77. (in Russian).
9. Allen J., Bradley R.D. Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers. *J Altern Complement Med*. 2011;17:827–833.
10. Anderson M.E., Underwood M., Bridges R.J., Meister A. Glutathione metabolism at the blood-cerebrospinal fluid barrier. *FASEB J*. 1989;3(13):2527–31. DOI: 10.1096/fasebj.3.13.2572501.
11. Asemi Z., Samimi M., Tabassi Z., Shakeri H., Sabihi S.S., Esmailzadeh A. Effects of DASH diet on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Nutrition*. 2014;30:1287–1293.
12. Asemi Z., Samimi M., Tabassi Z., Sabihi S.S., Esmailzadeh A. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition*. 2013;29:619–624.
13. Averill-Bates D. The antioxidant glutathione. *Vitam Horm*. 2023;121:109–141.
14. Bajic V.P., Van Neste C., Obradovic M., Zafirovic S., Radak D., Bajic V.B., Essack M., Isenovic E.R. Glutathione "Redox Homeostasis" and Its Relation to Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5028181. DOI: 10.1155/2019/5028181.
15. Ballatori N., Krance S.M., Marchan R., Hammond C.L. Plasma membrane glutathione transporters and their roles in cell physiology and pathophysiology. *Mol Aspects Med*. 2009;30(1-2):13–28.
16. Ballatori N., Truong A.T., Ma A.K., Boyer J.L. Determinants of glutathione efflux and biliary GSH/GSSG ratio in perfused rat liver. *Am J Physiol*. 1989;256:482–490.
17. Bennani-Baiti B., Toegel S., Viernstein H., Urban E., Noe C.R., Bennani-Baiti I. MInflammation modulates RLIP76/RALBP1 electrophile-glutathione conjugate transporter and housekeeping genes in human blood–brain barrier endothelial cells. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139101.
18. Bettermann E.L., Hartman T.J., Easley K.A., Ferranti E.P., Jones D.P., Quyyumi A.A., Vaccarino V., Ziegler T.R., Alvarez J.A. Higher Mediterranean Diet Quality Scores and Lower Body Mass Index Are Associated with a Less-Oxidized Plasma Glutathione and Cysteine Redox Status in Adults. *J Nutr*. 2018;148:245–253.
19. Biolo G., Antonione R., De M. Glutathione metabolism in sepsis. *Review Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S591–5.
20. Bjørklund G., Peana M., Maes M., Dadar M., Severin B. The glutathione system in Parkinson's disease and its progression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;120:470–478.
21. Bjørklund G., Tinkov A.A., Hosnedlová B., Kizek R., Ajsuvakova O.P., Chirumbolo S., Skalnaya M.G., Peana M., Dadar M., El-Ansary A., Qasem H., Adams J.B., Aaseth J., Skalny A.V. The role of glutathione redox imbalance in autism spectrum disorder: A review. *Free Radic Biol Med*. 2020;160:149–162. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.017.
22. Campolo J., Bernardi S., Cozzi L., Rocchiccioli S., Dellanoce C., Cecchetti A., Tonini A., Parolini M., De Chiara B., Micheloni G. 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.
23. Cao J.Y., Dixon S. J Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:2195–2209.
24. Connor M.J., Wheeler L.A. Depletion of cutaneous glutathione by ultraviolet radiation. *Photochem Photobiol*. 1987;46(2):239–45.
25. Conrad M., Kagan V.E., Bayir H., Pagnussat G.C., Head B. et al. Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *Genes Dev*. 2018;32:602–619.
26. Dai J., Jones D.P., Goldberg J., Ziegler T.R., Bostick R.M., Wilson P.W., Manatunga A.K., Shallenberger L., Jones L., Vaccarino V. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1364–1370.
27. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M. et al. Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*. 2012;149:1060–1072.
28. Franco R., Panayiotidis M.I., Cidlowski J.A. Glutathione depletion is necessary for apoptosis in lymphoid cells independent of reactive oxygen species formation. *J Biol Chem*. 2007;282(42):30452–30465. DOI: 10.1074/jbc.M703091200.
29. Furukawa T., Meydani S.N., Blumberg J.B. Reversal of age-associated decline in immune responsiveness by dietary glutathione supplementation in mice. *Mech Ageing Dev*. 1987;38:107–117.
30. García-Giménez J.L., Markovic J., Dasi F., Queval G., Schnaubelt D., Foyer C.H. et al. Nuclear glutathione. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:3304–16. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.10.005.

31. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signaling cascades and antioxidants. *Cell Signal*. 2007;19:1807–1819.
32. Gould R., Pazdro R. Impact of Supplementary Amino Acids, Micronutrients, and Overall Diet on Glutathione Homeostasis. *Nutrients*. 2019;11(5):1056.
33. Haldar S., Rowland I.R., Barnett Y.A., Bradbury I., Robson P.J., Powell J., Fletcher J. Influence of habitual diet on antioxidant status: A study in a population of vegetarians and omnivores. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:1011–1022.
34. Kahleova H., Matoulek M., Malinska H., Oliyarnik O., Kazdova L., Neskudla T., Skoch A., Hajek M., Hill M., Kahle M. et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28:549–559.
35. Khan M., Yi F., Rasul A. et al. Alantolactone induces apoptosis in glioblastoma cells via GSH depletion, ROS generation, and mitochondrial dysfunction. *IUBMB life*. 2012;64(9):783–794. DOI: 10.1002/iub.1068.
36. Khanfar A., Qaroot B.A. Could glutathione depletion be the Trojan horse of COVID-19 mortality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(23):12500–12509.
37. Kim M.K., Cho S.W., Park Y.K. Long-term vegetarians have low oxidative stress, body fat, and cholesterol levels. *Nutr Res Pract*. 2012;6:155–161.
38. Kim S.J., Han D., Ahn B.H., Rhee J.S. Effect of glutathione, catechin, and epicatechin on the survival of *Drosophila melanogaster* under paraquat treatment. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 1997;61:225–229.
39. Krajcovicova-Kudlackova M., Simoncic R., Bederova A., Brtkova A., Magalova T., Bartekova S. Alternative nutrition and glutathione levels. *Casopis Lekarů Ceskych*. 1999;138:528–531.
40. Kumar P., Liu C., Hsu J.W., Chacko S., Minard C., Jahoor F., Sekhar R.V. Glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) supplementation in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, genotoxicity, muscle strength, and cognition: Results of a pilot clinical trial. *Clin Transl Med*. 2021;11(3):e372. DOI: 10.1002/ctm2.372.
41. Kuppner M.C., Scharner A., Milani V. et al. Ifofamide impairs the allostimulatory capacity of human dendritic cells by intracellular glutathione depletion. *Blood*. 2003;102(10):3668–3674.
42. Labarrere C.A., Kassab G.S. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front Nutr*. 2022;9:1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816.
43. Lee S., Lee J., Lee H., Sung J.J. Relative protective activities of quercetin, quercetin-3-glucoside, and rutin in alcohol-induced liver injury. *Food Biochem*. 2019;43(11):e13002. DOI: 10.1111/jfbc.13002.
44. Lei G.-S., Zhang C., Cheng B.-H., Lee C.-H. Mechanisms of Action of Vitamin D as Supplemental Therapy for Pneumocystis Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10).
45. Li L., Zhang G.F., Lee K., Lopez R., Previs S.F., Willard B., McCullough A., Kasumov T. A Western diet induced NAFLD in LDLR(-) mice is associated with reduced hepatic glutathione synthesis. *Free Radic Biol. Med*. 2016;96:13–21.
46. Lim J.C., Grey A.C., Zahraei A., Donaldson P.J. Age-dependent changes in glutathione metabolism pathways in the lens: New insights into therapeutic strategies to prevent cataract formation-A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48(8):1031–1042. DOI: 10.1111/ceo.13801.
47. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Res*. 1994;54:1969S–1975S.
48. Meister A. On the discovery of glutathione. *Trends Biochem Sci*. 1988;13(5):185–8. DOI: 10.1016/0968-0004(88)90148-x.
49. Minich D.M., Brown B.I. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients*. 2019;11(9):2073. DOI: 10.3390/nu11092073.
50. Moine L., Rivoira M., Díaz de Barboza G., Pérez A., Tolosa de Talamoni N. Glutathione depleting drugs, antioxidants and intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol*. 2018;24(44):4979–4988. DOI: 10.3748/wjg.v24.i44.4979.
51. Nguyen D., Samson S.L., Reddy V.T., Gonzalez E.V., Sekhar R.V. Impaired mitochondrial fatty acid oxidation and insulin resistance in aging: novel protective role of glutathione. *Aging Cell*. 2013;12(3):415–425.
52. Nie T., Zou W., Meng Z., Wang L., Ying T., Cai X., Wu J., Zheng Y., Hu B. Bioactive Iridium Nanoclusters with Glutathione Depletion Ability for Enhanced Sonodynamic-Triggered Ferroptosis-Like Cancer Cell Death. *Adv Mater*. 2022;34(45).
53. Oestreicher J., Morgan B. Glutathione: subcellular distribution and membrane transport. *Biochem Cell Biol*. 2019;97(3):270–289. DOI: 10.1139/bcb-2018-0189.
54. Oliver J.M., Albertini D.F., Berlin R.D. Effects of glutathione-oxidizing agents on microtubule assembly and microtubule-dependent surface properties of human neutrophils. *J Cell Biol*. 1976;71(3):921–932.
55. Pallardó F.V., Markovic J., García J.L., Viña J. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation. *Mol Asp Med*. 2009;30:77–85.
56. Poornima K., Cariappa M., Asha K., Kedilaya H.P., Nandini M. Oxidant and antioxidant status in vegetarians and fish eaters. *Indian J. Clin. Biochem*. 2003;18:197–205.
57. Razavi Zade M., Telkabadi M.H., Bahmani F., Salehi B., Farshbaf S., Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Liver Int*. 2016;36:563–571.
58. Richie J.P., Jr., Nichenametla S., Neidig W., Calcagnotto A., Haley J.S., Schell T.D., Muscat J.E. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *Eur J Nutr*. 2015;54:251–263. DOI: 10.1007/s00394-014-0706-z.
59. Sekhar R.V., Patel S.G., Guthikonda A.P., Reid M., Balasubramanyam A., Taffet G.E., Jahoor F. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011;94:847–853. DOI: 10.3945/ajcn.110.003483.
60. Schwartz J.L., Shklar G. Glutathione inhibits experimental oral carcinogenesis, p53 expression, and angiogenesis. *Nutr. Cancer*. 1996;26:229–236.



61. Schmitt B., Vicenzi M., Garrel C., Denisb F.M. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. *Redox Biol.* 2015;6:198–205.
62. Sengupta R., Coppo L., Mishra P., Holmgren A. Glutathione-glutaredoxin is an efficient electron donor system for mammalian p53R2-R1-dependent ribonucleotide reductase. *J Biol Chem.* 2019;294(34):12708–12716. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008752.
63. Shimizu H., Kiyohara Y., Kato I., Kitazono T., Tanizaki Y., Kubo M., Ueno H., Ibayashi S., Fujishima M., Iida M. Relationship between plasma glutathione levels and cardiovascular disease in a defined population: The Hisayama study. *Stroke.* 2004;35:2072–2077.
64. Short S., Merkel B.J., Caffrey R., McCoy K.L. Defective antigen processing correlates with a low level of intracellular glutathione. *Eur J Immunol.* 1996;26(12):3015–3020.
65. Sido B., Braunstein J., Breitzkreutz R., Herfarth C., Meuer S.C. Thiol-mediated redox regulation of intestinal lamina propria T lymphocytes. *J Exp Med.* 2000;192(6):907–912.
66. Silvagno F., Vernone A., Pescarmona G.P. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants.* 2020;9:624. DOI: 10.3390/antiox9070624.
67. Stewart A.N., Glaser E.P., Mott C.A., Bailey W.M., Sullivan P.G., Patel S.P., Gensel J.C. Advanced Age and Neurotrauma Diminish Glutathione and Impair Antioxidant Defense after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* 2022;39(15-16):1075–1089.
68. Su Z., Yang Z., Xu Y., Chen Y., Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Molecular Cancer.* 2015;14(1):48. DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5.
69. Witschi A., Reddy S., Stofer B., Lauterburg B.H. The systemic availability of oral glutathione. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992;43:667–669.

