

Znaczenie glutationu w medycynie i sporcie

The role of glutathione in medicine and sport

Adrianna Wojarska

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Instytut Chemii

PDF www.lekwpolsce.pl

Streszczenie: Glutation to tripeptyd pełniący kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu. W komórkach występuje głównie w formie utlenionej (GSSG) oraz zredukowanej (GSH), której to przypisane są jego właściwości antyoksydacyjne. Glutation ma wpływ na wiele procesów zachodzących na poziomie komórkowym. Spadek ilości GSH świadczy o rozwijających się stanach patologicznych, zakażeniach lub chorobach. Egzogenny GSH wykorzystywany jest w medycynie do leczenia jego niedoborów oraz w sporcie, głównie dla wsparcia regeneracji mięśni i stawów. Glutation występuje naturalnie w roślinach. Do suplementacji zewnątrzkomórkowej wykorzystywane są preparaty doustne, domięśniowe i dożylnie. Przystawalność GSH różni się w zależności od czynników zewnętrznych i od formy suplementacji. **Słowa kluczowe:** glutation, antyoksydanty, stres oksydacyjny, suplementy diety, sport.

Abstract: Glutathione is a tripeptide which plays a key role in maintaining homeostasis in organism. Glutathione occurs mainly in oxidized (GSSG) and reduced (GSH) forms. Antioxidant properties are attributed to reduced form. Glutathione affects many processes at the cellular level. The increasing level of glutathione is used in medicine for the treatment of many diseases, GSH is used in sports to supplement the body exposed to training injuries. Glutathione is naturally delivered with plants. For the supplementation: tablets, intramuscular injections and intravenous infusions are used. The bioavailability of the GSH form depends on external factors and the kind of supplementation. **Keywords:** glutathione, antioxidants, oxidative stress, diet supplements, sport.

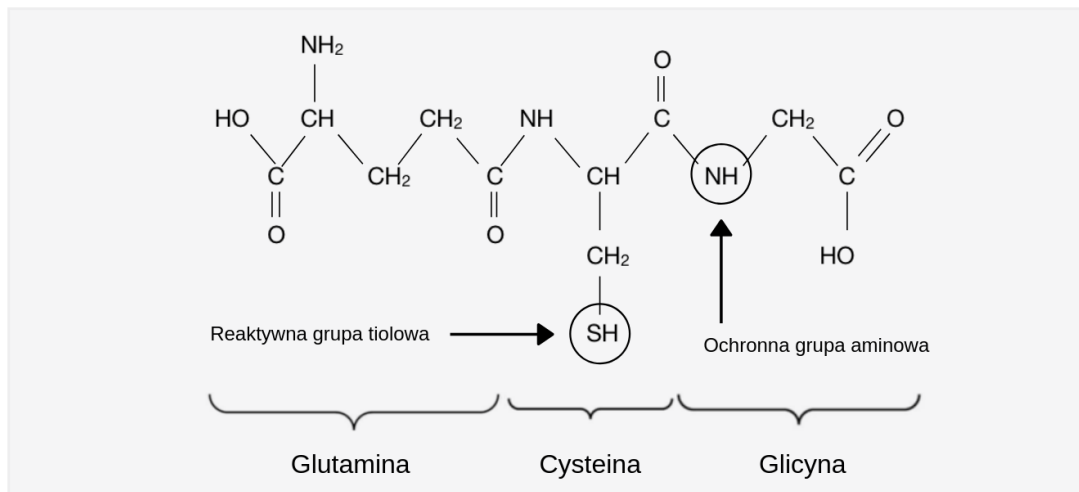
» Wprowadzenie

Glutation (γ -glutamylcysteinylglycyna) to niskocząsteczkowy tripeptyd, w którego skład wchodzi: kwas glutaminowy, cysteina oraz glicyna (γ -glu-cys-gly). Tripeptyd jest związkiem silnie reaktywnym, dzięki obecności grupy tiolowej (-SH) w reszcie cysteiny odpowiadającej za większość przemian enzymatycznych glutationu w układach biologicznych (ryc. 1) [1]. Glutation występuje w komórkach w postaci wolnej lub związanej z białkami – razem stanowiąc glutation całkowity. Wolny glutation posiada formę utlenioną (GSSG) oraz zredukowaną (GSH), która pełni kluczową rolę w fizjologii organizmu. Tripeptyd w niewielkiej ilości występuje również w postaci S-nitrozoglutationu oraz mieszanin disiarczków glutationu z białkami [2]. Tworzenie białek glutationowych powstaje na skutek przyłączania się do grupy -SH cząsteczek aminokwasów. Utworzone połączenie zabezpiecza białka przed procesami

utleniania i w razie potrzeby może zostać ponownie rozerwane, uwalniając do przestrzeni komórkowej wolny glutation. Forma GSH może zostać łątwo utleniona do GSSG w następstwie oderwania wodoru od grup tiolowych. Ponowne przywrócenie do formy zredukowanej następuje dzięki działaniu enzymu reduktazy glutationu w obecności NADPH (dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego) lub DHLA (dihydroliponianu) [3-4].

Synteza glutationu w komórkach roślinnych odbywa się w mitochondriach, przestrzeni cytoplazmatycznej oraz w chloroplastach. W organizmach zwierzęcych biosynteza następuje w cytoplazmie większości komórek i w niewielkim stopniu w mitochondriach. Proces syntezy katalizują dwa enzymy: syntetaza γ -glutamylcysteinowa (γ -ECS) oraz syntetaza glutationowa (GSHS).

Proces ten przebiega w dwóch etapach. Pierwszy etap polega na utworzeniu wiązania izopeptydowego między grupą γ -karboksylową



Ryc. 1. Wzór chemiczny glutationu

glutaminy a grupą α -aminową w cysteinie i jest katalizowany przez enzym γ -ECS. Czynnikiem wpływającym na szybkość reakcji syntezy glutationu jest dostępność cysteiny, której źródłem jest osocze lub metionina w tkankach zdolnych do jej degradacji, takich jak: wątroba, nerki, czy trzustka. Drugi etap, katalizowany przez GSHS, skupia się na wytworzeniu wiązania amidowego między α -aminową grupą glicyny a α -karboksylową grupą γ -glutamylocysteiny. Końcowym produktem jest zredukowany glutation o silnie reaktywnej grupie tiolowej, a całkowity koszt energetyczny reakcji wynosi dwie cząsteczki ATP (adenozyno-5'-trifosforanu) [5]. Reakcja zostaje zatrzymana przez powstały podczas syntezy glutation, na zasadzie działania mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego, hamującego aktywność γ -ECS. Funkcję ochronną dla glutationu przed enzymami obecnymi wewnątrz komórki pełni w strukturze cząsteczki specyficzne wiązanie izopeptydowe, które może ulec rozerwaniu jedynie w wyniku działania enzymu γ -glutamylotransferazy (glutatio-nazy), obecnego w błonie komórkowej [6].

» Funkcje endogennego glutationu w organizmie

Stres oksydacyjny jest następstwem metabolizmu tlenowego, podczas którego dochodzi do

nagromadzenia zbyt wysokiej ilości reaktywnych form tlenu (RFT), takich jak: anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik wodoronadtlenkowy, rodnik hydroksylowy, czy tlen singletowy [7]. Ponadprogowe stężenie utleniaczy w organizmach żywych zakłóca równowagę między procesami prooksydacyjnymi a antyoksydacyjnymi. Zwiększona ilość RFT obniża ilość GSH i podnosi ilość GSSG w komórkach. W stanach ostrego stresu oksydacyjnego ilość GSH może spaść nawet do wartości bliskich zeru [8]. Konsekwencją zaburzenia równowagi jest utlenienie białek, lipidów oraz węglowodanów, prowadzące do uszkodzenia komórek lub zaburzenia ich funkcji [9].

Dokładna charakterystyka glutationu zredukowanego w organizmie pozwala kwalifikować go do związków pełniących kluczową rolę w procesach antyoksydacyjnych i detoksykacyjnych, do tej grupy należą również: dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, witaminy A, C, E oraz niektóre minerały, w tym miedź oraz cynk [10]. Równowagę dla procesów utleniania i redukcji wyznacza się za pomocą symbolu R, który określa stosunek glutationu zredukowanego do utlenionego (GSH/GSSG). Dzięki obecności grupy -SH tripeptyd cechuje się najsilniejszym działaniem przeciwutleniającym w komórkach roślin i zwierząt [11]. Przemiany z udziałem grupy tiolowej obejmują kompleksowanie jonów metali, detoksykację nadtlenu wo-

doru i wolnych rodników, powstawanie kwasów sulfonowych, S-nitrozotioili oraz rodników disulfidów i tiolowych [12]. Wolne rodniki przyczyniają się do utleniania grup tiolowych w białkach, natomiast zredukowany glutation przeciwdziała tym reakcjom, utrzymując odpowiednią ilość grup -SH w formie zredukowanej [13].

Największa ilość glutationu znajduje się w wątrobie i jest to bezpośrednio związane z jego rolą podczas procesu detoksykacji i oczyszczania organizmu z toksyn [14]. GSH blokuje działanie toksyn i usuwa je poza przestrzeń komórkową [15]. Obniżenie ilości GSH w jelitach prowadzi do zakłóceń w metabolizmie oraz transporcie wodoronadtlenków lipidowych, czego konsekwencją jest degradacja komórek jelita. Stężenie antyoksydantu znacznie wzrasta w stanach zmniejszonej odporności, stresu czy w następstwie sporadycznego zatrucia alkoholowego. Przewlekłe spożycie alkoholu obniża natomiast stężenie GSH w pęcherzykach płucnych o ok. 80% i naraża płuca na działanie czynników utleniających [16]. Glutation jest ważnym czynnikiem wpływającym na stabilizację błony komórkowej, ponieważ uczestniczy w odtwarzaniu uszkodzonych lipidów wchodzących w skład dwuwarstwy lipidowej [3].

Niedostateczna ilość GSH wiąże się z zaburzeniem syntezy białek, transportu i przechowywania aminokwasów oraz ekspresji genów. Obserwowany jest również związek między apoptozą komórek a obniżonym stężeniem glutationu w organizmie [17]. Istotną rolę w modulacji szlaków kontrolujących różnicowanie i proliferację komórek spełnia enzym transferazy glutationu poprzez oddziaływanie z białkami sygnałowymi. Ta zależność może okazać się niezwykle przydatna w leczeniu chorób nowotworowych [18]. W ośrodkowym układzie nerwowym GSH pełni rolę neurotransmitera, zapewniając prawidłowy przekaz informacji między komórkami nerwowymi [19]. Ogólnoustrojowe działanie glutationu jest niezbędne dla zachowania równowagi reakcji oksydacyjno-redukcyjnych i utrzymania stanu homeostazy w organizmie.

» Źródła i biodostępność glutationu

Dla zwierząt naturalnym źródłem glutationu są przede wszystkim owoce i warzywa [20]. Badanie poziomu glutationu za pomocą wysoko-sprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) wykazało, że największe stężenie GSH występuje w awokado oraz szparagach i wynosi ok. 27-28 mg/100 g owocu. Innymi źródłami antyoksydantu, w których przybliżona ilość tripeptydu wynosi ok. 9 mg/100 g są: ziemniaki, okra, świeży szpinak, mrożone truskawki, brokuł, kalafior, sezonowe pomidory, cytryna, grejpfrut, brzoskwinia, nektarynki oraz pomarańcze. W pozostałych roślinach poddanych badaniu poziom GSH był niższy niż 7 mg/100 g owocu lub występował w ilościach śladowych. Ponadto obróbka termiczna zmniejsza lub całkowicie pozbawia żywność antyoksydantu. Naturalnie egzogenny glutation jest dostarczany do ustroju wraz z pożywieniem, gdzie reaguje z innymi związkami tiolowymi, dzięki czemu jest przyswajany przez organizm. Wchłonięty przez komórki aktywuje procesy antyoksydacyjne, wpływając korzystnie na zdrowie [21-22].

Oprócz naturalnie występującego w przyrodzie, glutation produkowany jest również syntetycznie. Drogą pokarmową można przyjmować go doustnie (oralnie) w postaci tabletek, kapsułek lub płynów. Do sposobów pozajelitowego (omijającego przewód pokarmowy) stosowania należą najczęściej: tabletki podjęzykowe, zastrzyki domięśniowe oraz wlewy dożylnie w postaci kroplówek. Dane umieszczone w tab. 1 przedstawiają dawkowanie zewnątrzkomórkowe GSH, określone przez producentów, które różni się w zależności od formy suplementacji. Najłatwiej dostępną formą syntetycznego glutationu są tabletki, kapsułki i suplementy w postaci płynu. Tabletki i kapsułki mogą być narażone na strawienie w przewodzie pokarmowym. Początkowo uważano, że dostarczanie GSH drogą pokarmową cechuje się słabą wchłanianością, jednak badania z ostatnich lat wykazały skuteczność działania dla suplementów przyjmowanych doustnie, zwłaszcza

Tabela 1. Dawkowanie egzogenego glutationu określone przez wybranych producentów

Forma (nazwa Firmy)	Stężenie glutationu	Sposób użycia	Pozostałe składniki preparatu
Tabletki (Dr Enzmann)	300 mg	2 x 300 mg	Celuloza, fosforan wapnia, witamina C, szelak, witamina E, siarczan mono-l-metioniny cynku, skrobia ryżowa, poliwinylpirolidon, kwasy tłuszczowe, olej z nasion bawełny, talk, hydroksypropyloceluloza, diglicynian manganu, sole magnezowe z kwasów tłuszczowych, krzemionka krystaliczna, kwas stearynowy, kwas foliowy, l-selenometioniny, witamina B ₁₂
Kapsułki (Swanson)	500 mg	1 x 500 mg	Brązowa mąka ryżowa, hydroksypropylometyloceluloza (otoczka), substancja przeciwzbrylająca: sole magnezowe kwasów tłuszczowych i dwutlenek krzemu
Kapsułki (Piping Rock)	500 mg	1 x 500 mg	Puder ryżowy, kapsułka żelatynowa, stearynian magnezu z warzyw
Kapsułki (NOW Foods)	500 mg	1 x 500 mg	Roślinne polisacharydy (otoczka), stearynian magnezu, krzemionka
Proszek do sporządzenia roztworu do picia (Invex Remedies)	250 mg	1 x 5 g	Cytrynian magnezu, cytrynian potasu, ksylitol, chlorek magnezu, kwas L-askorbinowy, L-askorbinian-sodu
Liposomalny roztwór do picia (Echt Vital)	400 mg	1 x 10 ml	Woda, lecytyny sojowe, alkohol etylowy
Liposomalny roztwór do picia (CureSupport)	360 mg	2 x 5 ml	Woda, lecytyny sojowe, d-alfa-tokoferol, sorbinian potasu, glicerol, ksylitol, aromat waniliowo-morelowy
Liposomalny żel do picia (Altrient)	450 mg	1 saszetka (5,4 ml)	Woda, fosfolipidy z lecytyny sojowej, alkohol etylowy, regulator kwasowości: wodorotlenek potasu
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Biomedica Foscana)	600 mg	1 x 4 ml	Sól sodowa
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Tationil)	600 mg	1 x 4 ml	Sól sodowa

płynnych form. Skuteczność doustnych preparatów potwierdzają m.in. badania przeprowadzone na szczurach, u których podawanie doustnego GSH zwiększyło poziom tripeptydu w sercu, płucach, wątrobie, mózgu oraz w jelitach [23,24]. Skuteczność oralnego GSH potwierdziły również badania na ludziach. U grupy badanych osób regularne stosowanie doustnego preparatu zwiększyło ilość glutationu w erytrocytach o ok. 30% oraz aż o 260% w limfocytach i komórkach policzkowych [25].

Obecnie terapie z użyciem doustnego glutationu są stosowane również w zwalczaniu stanów zapalnych towarzyszących infekcjom bakteryjnym i dają pozytywne rezultaty w zapobieganiu niszczenia komórek i powstawania stanów zapalnych [26]. Skuteczność działania obserwowana jest także przy stosowaniu płynnego glutationu liposomalnego, umieszczonego w wysokiej jakości stabilnym liposomie. Wykorzystana w badaniu liposomalna forma podniosła stężenie GSH we krwi pełnej o 40% po tygodniu stosowania [27]. Obserwowano również jego skuteczność długoterminową w grupie osób niepalących. Podczas półrocznej kuracji zapasy endogenne glutationu znacząco wzrosły, jednak miesiąc po odstawieniu suplementu wróciły do podstawowych wartości [28].

Suplementacja glutationem może odbywać się pozajelitowo poprzez iniekcję domięśniową lub wlew dożylny [29]. Preparaty aplikowane w formie zastrzyków i kroplówek najszybciej się wchłaniają i wykazują większy stopień wzrostu aplikowanej substancji. Dożylne wlewy glutationu w grupie badanych mężczyzn podniosły poziom GSH o prawie 50% i miały pozytywny wpływ na ochronę antyoksydacyjną [30].

Zastrzyki i kroplówki są najchętniej wybieraną formą przyjmowania tripeptydu przez sportowców, ze względu na szybsze działanie w porównaniu do doustnych postaci suplementu [31]. Otwarto wiele placówek specjalizujących się w suplementacji organizmu z wykorzystaniem kroplówek zawierających glutation z wita-

miną C (kwasem askorbinowym), które obecnie cieszą się dużym zainteresowaniem.

Wchłanianie oraz synteza endogenne i egzogenne glutationu w komórkach może zostać zwiększona poprzez zażywanie witaminy C. Zależność między substancjami wynika z podobnych właściwości antyoksydacyjnych [32]. Badania z wykorzystaniem kwasu askorbinowego pokazują, że codzienna suplementacja zawierająca 500 mg witaminy C, przez okres 2-3 tygodni sprzyja syntezie endogenne glutationu [33]. Z kolei witamina E razem z glutationem uczestniczy w hamowaniu peroksydacji lipidów [34]. Proces regeneracji GSH z GSSG regulowany jest poprzez reduktazę glutationową i NADPH w komórkach, których aktywność stymuluje z kolei witamina B. Aktywność GSH może zostać podniesiona również poprzez suplementację selenem, który zwiększa jego poziom w tkankach [35]. Kolejną substancją, od której zależy przyswajalność glutationu, jest biodostępność cysteiny. Zwiększona obecność aminokwasu, zawierającego w strukturze atom siarki, poprawia aktywność glutationu poprzez zwiększenie syntezy związków tiolowych [36]. Podsumowanie najważniejszych czynników zewnętrznych wpływających na ilość glutationu zredukowanego w organizmie przedstawia tab. 2.

» Wykorzystanie glutationu w medycynie

Zredukowany glutation odpowiada za wiele ważnych procesów zachodzących już na poziomie komórkowym. Z tego powodu każda zmiana poziomu stężenia GSH informuje o zaburzeniach równowagi oksydacyjnej i może świadczyć o rozwijających się stanach patologicznych. Sprawdzenie ilości antyoksydantu jest możliwe dzięki wykorzystaniu wciąż rozwijających się w tym kierunku technik laboratoryjnych, polegających m.in. na używaniu chemicznych biosensorów mierzących poziom glutationu w strukturach komórkowych [36].

Wraz z wiekiem rośnie ilość utlenionego glutationu kosztem zredukowanego [28]. Dodatko-

wa suplementacja GSH może zapobiegać nadmiernemu gromadzeniu się reaktywnych form tlenu wpływających pośrednio na starzenie się komórek [38].

Zmniejszona ilość GSH obserwowana jest także u osób palących. Palacze dostarczają w dymie papierosowym ksenobiotyki, z którymi glutation tworzy koniugaty i usuwa je z organizmu [39].

Podczas leczenia glutation najczęściej podawany jest w formie tabletek lub zastrzyków. Przykładowo zewnątrzkomórkowe stosowanie glutationu jest pomocne podczas przeziębień. GSH wykazuje zdolności modulujące układ odpornościowy przed wnikaniem obcych patogenów chorobotwórczych, a nawet działa bakterio-bójczo podczas infekcji [40]. Obniżona poniżej normy ilość GSH występuje przy chorobie Parkinsona, której towarzyszy rozległy stres oksydacyjny. Terapia przeprowadzana w celu modulowania objawów choroby polega na dostarczeniu bardzo dużych dawek glutationu oraz jego prekursorów [41]. Suplementacja glutationem jest powszechna wśród osób chorujących na Alzheimera, pacjentom uzupełnia się poziom GSH egzogennie, aby poprawić procesy poznawcze [42]. Zmniejszona ilość glutationu dotyczy także schizofrenii [43] oraz hemoglobinopatii sierpowatej, przy której dostarczanie glutationu z zewnątrz pomaga w hamowaniu procesu niszczenia komórek krwi [44]. Pozytywne efekty podawania tripeptydu obserwowane są również u osób chorych na AIDS [45].

Najbardziej kontrowersyjne użycie GSH związane jest z chorobami nowotworowymi, przy których poziom glutationu wzrasta w odpowiedzi na działanie RFT. Egzogenny glutation działa detoksykacyjnie i uczestniczy w usuwaniu rakotwórczych czynników oraz regeneracji osłabionych komórek. W badaniach nad rakiem jamy ustnej wykazano powiązanie między spożyciem GSH a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nowotworu [46]. Z drugiej strony tripeptyd przeciwdziała apoptozie komórek nowotworowych i zmniejsza efektywność chemioterapii, ponieważ przeciwdziała szkodliwemu wpływowi leków stosowanych podczas chemioterapii, usuwając je z organizmu [47].

Firmy farmaceutyczno-kosmetologiczne próbowały wykorzystać tripeptyd jako środek powodujący depigmentację skóry. Efekt rozjaśnienia jest związany z hamowaniem enzymu tyrozynazy i produkcji feomelaniny zamiast eumelaniny [48-49].

» Wykorzystanie glutationu w suplementacji sportowców

Glutation nie jest wykorzystywany wyłącznie w leczeniu farmakologicznym. Wielofunkcyjność GSH szybko znalazła zastosowanie w suplementacji w sporcie. Tripeptyd budzi zainteresowanie przede wszystkim wśród sportowców, ale również u osób szukających alternatywnych rozwiązań dla poprawy funkcjonowania organizmu. Głównym powodem zainteresowania zredukowaną formą glutationu jest jednak sposób,

Tabela 2. Wpływ czynników zewnętrznych na poziom GSH w organizmie

Zwiększające ilość GSH	Zmniejszające ilość GSH
Regularna i odpowiednia aktywność fizyczna	Brak aktywności fizycznej lub zbyt intensywna aktywność fizyczna
Prawidłowo dobrana i zróżnicowana dieta bogata w produkty zawierające GSH	Źle zbalansowana dieta, uboga w produkty zawierające GSH
Substancje takie jak: witamina C, witamina E, witaminy z grupy B, cysteina, selen	Substancje takie jak ksenobiotyki, używki: alkohol, papierosy

w jaki wpływa na organizm sportowców. Odpowiednia liczba ćwiczeń oddziałuje pozytywnie na homeostazę GSH w tkankach i pomaga w utrzymaniu odpowiednio niskiego stężenia RFT we krwi [50]. Skurcze mięśni zwiększają ilość reaktywnych form tlenu, co równocześnie skutkuje zwiększoną ekspresją glutationu [51]. Wynik eksperymentu 8-miesięcznego treningu u psów wykazał 3-krotne zwiększenie syntetazy glutationowej w mięśniach szkieletowych [52].

Podczas badań przeprowadzanych na ludziach potwierdzono, że aktywność peroksydazy glutationu wzrasta w erytrocytach dzięki regularnym i zrównoważonym ćwiczeniom [53]. Ryzyko przekroczenia ponadprogowej ilości utleniaczy przy niewystarczającej syntezie glutationu dotyczy sportowców, u których dochodzi do częstego przetrenowania i nadmiernego przeciążenia organizmu [54]. W trakcie doświadczenia przeprowadzanego wśród młodych mężczyzn wykazano, że w czasie wyczerpujących ćwiczeń fizycznych stężenie glutationu zredukowanego maleje, a ryzyko wystąpienia stresu oksydacyjnego wzrasta [55]. Wysokie stężenie RFT prowadzi do obniżenia wytrzymałości organizmu, co w praktyce można porównać do spadku wyników sportowych. Przeprowadzając doświadczenia na szczurach zbadano natomiast wpływ egzogennej glutationu i udowodniono, iż dostarczenie zewnątrzpo pochodnego GSH oraz jego prekursorów do ustroju ssaków zwiększa o połowę ich wydolność podczas ćwiczeń [51]. Regularne i odpowiednio dobrane ćwiczenia fizyczne zwiększają aktywność GSH i utrzymują jego stężenie w tkankach na odpowiednim poziomie.

Suplementacja glutationem stosowana jest przez sportowców wyczynowych, którzy chcą uzupełnić jego niedostateczny poziom spowodowany przetrenowaniem lub dodatkowo podnieść wydolność swojego organizmu. Antyoksydant zażywany przez atletów zwiększa czystą masę mięśniową (pozbawioną tłuszczu), która związana jest bezpośrednio z siłą mięśni [56]. Podanie zewnątrzkomórkowego GSH powoduje zmniejszenie uszkodzeń wynikających z niedokrwienia mię-

śnia sercowego oraz poprawia odporność na urazy. Ponadto wzrasta ogólne stężenie glutationu w sercu i wzmacnia jego obronę antyoksydacyjną [57]. Zwiększona ilość zredukowanego glutationu obecnego w komórkach zmniejsza ryzyko ich uszkodzenia i spowalnia przemęczenie się mięśni [58]. Podczas zwiększonego wysiłku fizycznego degradacji mogą ulegać także komórki kości. Dostarczenie GSH przyspiesza powstawanie osteoklastów i uczestniczy w usuwaniu stanów zapalnych kości [59]. Zasięg działania glutationu jest wszechstronny, ponieważ przeciwdziała konsekwencjom, jakie niesie za sobą ostry stres oksydacyjny. Stosowanie egzogennej GSH w okresie zwiększonego zapotrzebowania, zwłaszcza przez sportowców wyczynowych podczas intensywnych treningów, może okazać się niezbędne przy regeneracji uszkodzeń spowodowanych poważnymi przeciążeniami organizmu.

Mimo licznych pozytywów wynikających z właściwości GSH, nadmiar antyoksydantów może mieć także negatywne skutki prowadzące do zaburzeń funkcji układu immunologicznego [60]. Mimo braku ustalonej maksymalnej dobowej dawki GSH należy pamiętać, że zażywanie dużych dawek suplementu, bez uzasadnionej potrzeby, może spowodować więcej szkód niż korzyści. Każda substancja może stać się toksyczna dla organizmu i zostać przedawkowana, jeśli zostanie zażyta w nieodpowiedni sposób lub w nieodpowiednich ilościach.

» Podsumowanie

Glutation zredukowany stanowi kluczowy element w utrzymywaniu równowagi między procesami utleniająco-redukcyjnymi w organizmie. GSH obecny jest w każdej komórce ciała, a największą aktywność sygnalizuje w wątrobie. Angażuje się w wiele procesów umożliwiających prawidłowe funkcjonowanie komórek: detoksykację, regenerację, transport oraz syntezę. Naturalnym źródłem glutationu są przede wszystkim owoce i warzywa, jednak nie we wszystkich znajdziemy obecność antyoksydantu. Najwięk-

szym stężeniem tripeptydu charakteryzują się awokado oraz szparagi. Mnóstwo GSH znajduje się także w owocach cytrusowych.

Szukając syntetycznych źródeł glutationu, można stosować preparaty w formie kapsułek, tabletek lub płynu. Skuteczność oralnych suplementów jest zależna od formy, z jakiej wykonany jest nośnik. Najszybszą metodą dostarczenia zewnątrzkomórkowego tripeptydu są zastrzyki lub kroplówki z glutationem, które cechują się najlepszą przyswajalnością, ponieważ trafiają od razu do układu krążenia lub mięśni. Właściwości tripeptydu szybko znalazły zastosowanie w medycynie przy leczeniu lub łagodzeniu objawów wywołanych m.in. chorobą Parkinsona, Alzheimerem, czy schizofrenii. Ponadto glutation ma korzystny wpływ na regenerację organizmu w czasie przeziębienia lub w następstwie zatrucia alkoholowego.

Szczególne zainteresowanie GSH wzbudza wśród sportowców, którzy stosują go w celu zregenerowania mięśni i stawów, uszkodzonych w czasie wyczerpujących treningów. Zwiększając poziom zredukowanego glutationu w komórkach ciała, atleci zapobiegają jego niedoborom wywołanym poprzez ponadprogową akumulację reaktywnych form tlenu w okresie przetrenowania. Regeneracja mięśni umożliwia szybszy powrót do ćwiczeń fizycznych i ich efektywniejsze wykonywanie. Udział GSH w powstawaniu osteoklastów oraz niwelowania stanów zapalnych w kościach zmniejsza ryzyko kontuzji obciążonych ponad normę stawów. Pośrednio glutation zwiększa również siłę mięśni, uczestnicząc w budowie czystej masy mięśniowej. Dodatkowe dawki egzogenego tripeptydu zostaną korzystnie spożytkowane w organizmie wyczerpanych sportowców. Natomiast nieuzasadnione i nadmierne stosowanie GSH u zdrowych osób może upośledzić komórki i spowodować uszkodzenia w mechanizmie obronnym układu immunologicznego.

GSH zyskuje coraz większą popularność, dlatego badania na temat tripeptydu cały czas roz-

wijają się i dostarczają nowych informacji oraz sposobów możliwości wykorzystania właściwości antyoksydacyjnych glutationu. © P

WYKAZ SKRÓTÓW:

AIDS – zespół nabytego upośledzenia odporności
 ATP – adenozy-5'-trifosforan
 DHLA – dihidroliponian
 GSH – glutation zredukowany
 GSHS – syntetaza glutationowa
 GSSG – disulfid glutationu
 HPLC – wysokosprawną chromatografię cieczową
 NADPH – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy
 RFT – reaktywne formy tlenu
 γ-ECS – syntetaza γ-glutamylcysteinowa.

Piśmiennictwo:

1. Parvaiz A. Oxidative Damage to Plants Antioxidant Networks and Signaling. Academic Press, San Diego 2014.
2. Hwang C, Sinskey AJ, Lodish HF. Oxidized redox state of glutathione in the endoplasmic reticulum. Science. 1992;257:1496-1502.
3. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. Clin. Chim. Acta 2003;333:19-39.
4. Malińska D, Winiarska K. Kwas liponowy – charakterystyka i zastosowanie w terapii. Postepy Hig Med Dosw. 2005;59:535-543.
5. Mirza H, Kamrun N, Taufika IA, Masayuki F. Glutathione in plants: biosynthesis and physiological role in environmental stress tolerance. Physiol Mol Biol Plants. 2017;23:249-268.
6. Bilska A, Kryczyk A, Włodek L. Różne oblicza biologicznej roli glutationu. Postepy Hig Med Dosw. 2007;61:438-453.
7. Nowicka B, Kruk J. Reaktywne formy tlenu w roślinach – więcej niż trucizna. Kosmos. 2013;62:583-596.
8. Łukasiewicz-Hussain A. Rola glutationu i enzymów z nim związanych w procesach antyoksydacyjnych organizmu. Med Pr. 2003;54:473-479.
9. Ognik K, Cholewińska E. Biomarkery wykorzystywane w ocenie oksydacyjnych uszkodzeń białek. Kosmos. 2018;67:347-359.
10. Irshad M, Chaudhuri PS. Oxidant-antioxidant system: Role and significance in human body. Indian J Exp Biol. 2002;40:1233-1239.
11. Błońska-Sikora E, Oszczudłowski J, Witkiewicz Z, Widel D. Glutation: metody przygotowania próbek dla analiz z wykorzystaniem technik chromatograficznych i elektroforezy kapilarnej. Chemik. 2012;66:929-942.
12. Gilbert HF. Molecular and Cellular Aspects of Thiol-Disulfide Exchange. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1990;63:69-172.
13. Lenartowicz E, Wudarczyk J, Dębska G. Regulacja stopnia oksydoredukcji grup tiolowych w komórkach zwierzęcych. Postepy Biochem. 1996;42:154-61.
14. Mukhtiar M, Jan SU, Ullah I, Gul R, Hussain A, Ali E, et al. Interaction of palladium inorganic salt and organic complex with glutathione content of liver homogenate. Pak J Pharm Sci. 2018;31:727-731.
15. Karwicka E. Rola glutationu w oporności wielolekowej nowotworów. Postepy Biologii Komórki. 2010;37:323-241.
16. Joshi PC, Guidot DM. The alcoholic lung: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007;292:813-823.
17. Van Den Dobbelen DJ, Nobel CSI, Schlegel J, Cot-Grave IA, Orrenius S, Slater AF. Rapid and specific efflux of reduced glutathione during apoptosis induced by anti-Fas/ APO-1 antibody. J Biol Chem. 1996;271:15420-15427.
18. Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death. Cell Death and Differentiation. 2010;17:1373-1380.
19. Oja SS, Janaky R, Varga V, Saransaari P. Modulation of glutamate receptor functions by glutathione. Neurochem Int. 2000;37:299-306.
20. Hasanuzzaman M, Nahar K, Anee TI, Fujita M. Glutathione in plants: biosynthesis and physiological role in environmental stress tolerance. Physiol Mol Biol Plants. 2017;23:249-268.
21. Jones DP, Coates RJ, Flagg EW, Eley JW, Block G, Greenberg RS, et al. Glutathione in foods listed in the national cancer institute's health habits and history food frequency questionnaire. Nutr Cancer. 1992;17:957-75.
22. Mills BJ, Stinson CT, Liu MC, Lang AC. Glutathione and Cyst(e)ine Profiles of Vegetables Using High Performance Liquid Chromatography with Dual

- Electrochemical Detection. *J Food Compost Anal.* 1997;10:90-101.
23. Yamada H, Ono S, Wada S, Aoi W, Park EY, Nakamura Y, Sato K. Statuses of food-derived glutathione in intestine, blood, and liver of rat. *Science of Food.* 2018;2:3. DOI: 10.1038/s41538-018-0011-y.
24. Favilli F, Marraccini P, Iantomasi T, Vincenzini MT. Effect of orally administered glutathione on glutathione levels in some organs of rats: role of specific transporters. *British J Nutr.* 1997;78:293-300.
25. Richie JP, Nichenamela S, Neidig W, Calcagnotto A, Haley JS, Schell TD, Muscat JE. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *Eur J Clin Nutr.* 2015;54:251-263
26. De Bruyne E, Ducatelle R, Foss D, Sanchez M, Joosten M, Guanhgiz Z. *Scientific Reports* 2019; 6.
27. Sinha R, Sinha I, Calcagnotto A, Trushi N, Haley JS, Schell TD, Richie JP. Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72:105-111.
28. Pizzorno J. Glutathione! *Integrative Medicine* 2014;13:8-12.
29. Dawson B, Goodman C, Blee T, Claydon G, Pelling P, Beilby J, Prins A. Iron supplementation: oral tablets versus intramuscular injection. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006;16:180-186.
30. Aebi S, Assereto R, Lauterburg BH 1991. High-dose intravenous glutathione in man. Pharmacokinetics and effects on cyst(e)ine in plasma and urine. *Eur J Clin Invest.* 1991;21:103-110.
31. Grucza K, Chołbiński P, Kwiatkowska D, Szczutowski M. Effects of Supplementation with Glutathione and its Precursors on Athlete Performance. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2019;12, DOI: 10.26717/BJSTR.2019.12.002293.
32. Lenton J, Sane AT, Threliaut H, Cantin AM, Payette H, Wanger JR. Vitamin C augments lymphocyte glutathione in subjects with ascorbate deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:189-95.
33. Johnston CS, Mayer CG, Srilakshmi JC. Vitamin C elevates red blood cell glutathione in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:103-105.
34. Haafte RI, Haenen GR, Evelo CT, Bast A. Effect of vitamin E on glutathione-dependent enzymes. *Drug Metab Rev.* 2003;35:215-253.
35. Sedighi O, Zargari M, Varshi G. Effect of Selenium Supplementation on Glutathione Peroxidase Enzyme Activity in Patients With Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial. *Nephrourol Mon.* 2014;6, DOI: 10.5812/numonthly.17945.
36. Christensen HN. Role of amino acid transport and counter transport in nutrition and metabolism. *Physiol Rev.* 1990;70: 43-77.
37. Songyi L, Jun L, Xin Z, Jun Y, Joyoung Y. Recent progress on the development of glutathione (GSH) selective fluorescent and colorimetric probes. *Coordin Chem Rev.* 2018;366:29-68.
38. Maher P. The effects of stress and aging on glutathione metabolism. *Ageing Res Rev.* 2005;4:288-314.
39. Durak I, Yalcin S, Burak Cimen MY, Kacmaz M, Ozturk HS. Effects of smoking on plasma and erythrocyte antioxidant defense systems. *J Toxicol Environ Health A.* 1999;25:373-378.
40. Morris D, Khursany M, Nguyen T, Kim J, Guilford F, Mehta R, et al. Glutathione and infection. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1830:3329-3349.
41. Coles LD, Tuide PJ, Öz G, Mishra UR, Reena VK, et al. Repeated-Dose Oral N-Acetylcysteine in Parkinson's Disease: Pharmacokinetics and Effect on Brain Glutathione and Oxidative Stress. *J Clin Pharmacol.* 2018;58:158-167.
42. Pravat M, Deepika S, Manjari T, Lars E. Cognitive Improvement with Glutathione Supplement in Alzheimer's Disease: A Way Forward. *J Alzheimers Dis.* 2019;69:1-5.
43. Kumar J, Liddle EB, Fernandes CC, Palaniyappan L, Hall EL, Robson SE. Et al. Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Mol Psychiatr.* 2018, DOI:10.1038/s41380-018-0104-7.
44. Reid M, Jahoor F. Glutathione in disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:65-71.
45. Palmara AT, Garaci E, Rotilio G, Ciriolo MR, Casabianca A, Fratemale A. et al. Inhibition of murine AIDS by reduced glutathione. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1996, 12, 1373-1381.
46. Flagg EW, Coates RJ, Jones DP, Byers TE, Greenberg S, Gridley G, et al. Dietary glutathione intake and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Am J Epidemiol.* 1994;139:453-465.
47. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol.* 2018;218:2291-2298.
48. Sonthalia S, Daulatabad D, Sarkar R. Glutathione as a skin whitening agent: Facts, myths, evidence and controversies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82:262-272.
49. Sonthalia S, Jha AK, Lallas A, Jain G, Jakhar D. Glutathione for skin lightening: a regnant myth or evidence-based verity? *Dermatol Pract Concept.* 2018;8:15-21.
50. Sen CK. Glutathione homeostasis in response to exercise training and nutritional supplements. *Mol Cell Biochem.* 1999;196:31-42.
51. Steinbacher P, Ecki P. Impact of Oxidative Stress on Exercising Skeletal Muscle. *Biomolecules.* 2015;5:356-377.
52. Marin E, Kretzcher M, Arokoski J, Hanninen O, Klingner W. Enzymes of glutathione synthesis in dog skeletal muscles and their response to training. *Acta Physiol Scand.* 1993;147:369-373.
53. Tessier F, Margaritis I, Richard MJ, Moynot C, Marconnet P. Selenium and training effects on the glutathione system and aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;27:390-396.
54. Marzatico F, Pansarasa O, Bertolletti L, Somenzini L, Della valle G. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 1997;37:235-239.
55. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen L, Uusitupa M, Hanninen O, Sen CK. Blood glutathione homeostasis as a determinant of resting and exercise induced oxidative stress in young men. *Redox Rep.* 1999;4:53-59.
56. Hwang P, Marroquin FE, Gann J, Andre T, McKinley-Barnar D, Kim C, Morita M, Willoughby DS. Eight weeks of resistance training in conjunction with glutathione and L-Citrulline supplementation increases lean mass and has no adverse effects on blood clinical safety markers in resistance-trained males. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018; DOI: 10.1186/s12970-018-0235-x.
57. Ramires PR, Ji LL. Glutathione supplementation and training increases myocardial resistance to ischemia-reperfusion in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:679-688.
58. Powers SK, Ji L, Leeuwenburgh C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:987-997.
59. Fuita H, Ochi M, Ono M, Aoyama E, Ogino T, Kondo Y, Ohuchi H. Glutathione accelerates osteoclast differentiation and inflammatory bone destruction. *Free Radic Res.* 2019; DOI: 10.1080/10715762.2018.1563782.
60. Pisoschi AJ, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress. *Eur J Med Chem.* 2015;97:55-74.

Adrianna Wojarska

adrianawojarska@gmail.com

Nadeslano: 17.06.2019; Copyright© Medyk Sp. z o.o.