

Микроорганизмы для повышения уровня глутатиона: обзор предметного поля

Л.Г. Креккер, Г.А. Донская, Е.В. Колосова, В.К. Карапетян

Всероссийский
научно-исследовательский
институт молочной
промышленности, Москва,
Российская Федерация

Корреспонденция:

Людмила Геннадьевна Креккер,
E-mail: krekker@mail.ru

Конфликт интересов:

авторы сообщают
об отсутствии конфликта
интересов.

Поступила: 21.05.2024

Принята: 16.12.2024

Опубликована: 27.12.2024

Финансирование

Работа была профинансирована Министерством образования и науки РФ в рамках реализации темы: Совершенствование методологических основ контроля качества процессов и продуктов технологий переработки молока с учетом глобальных изменений, концептуально трансформирующих традиционные основы питания, шифр FNSS-2022-0004.

Copyright: © 2024 Авторы

АННОТАЦИЯ

Введение: Глутатион - один из антиоксидантов пептидной природы, потребности в котором в организме увеличиваются во время стресса. Недостаток глутатиона позднее негативно отражается на антиоксидантной защите организма. Существует недостаточно изученный алиментарный метод восполнения дефицита глутатиона с помощью ферментированной пищи. Выявление точного механизма и условий синтеза глутатиона микроорганизмами, а также оценка эффективности использования ферментированной пищи для повышения уровня глутатиона, позволит понять и управлять процессом накопления глутатиона и осуществлять более эффективный ответ живых систем на стресс-факторы.

Цель: Определить границы предметного поля в области оптимальных параметров синтеза глутатиона микроорганизмами, активно продуцирующих глутатион штаммов, применения их в пищевой промышленности, медицине и животноводстве.

Материалы и методы: Обзор предметного поля опирается на протокол PRISMA-ScR. В поиске учитывались статьи, опубликованные за период с 1993 года по 2023 год в базах данных Scopus и РИНЦ. Из 3482 релевантных с точки зрения ключевых слов публикаций, 49 соответствовали критериям отбора.

Результаты: В проанализированных публикациях обнаружены основные тенденции, оказывающие значительное влияние на образование глутатиона: вид микроорганизмов, условия культивирования, наличие стресс-факторов и методы оценки эффективности антиоксидантного воздействия на живые системы. Извлеченные данные частично согласуются с предыдущими обзорами, по механизму синтеза глутатиона, но дополнены прикладными аспектами в области видового разнообразия микроорганизмов, противовирусного применения, использования в пищевой промышленности, животноводстве и растениеводстве. Обнаружены ограничения в области стандартизации понятий «антиоксидантная активность» и отсутствие регламентированных критериев ее оценки.

Выводы: Полученные данные являются ресурсом для разработки воспроизводимой стратегии увеличения глутатиона с помощью микроорганизмов и регенерации антиоксидантного потенциала живой системы посредством включения в рацион ферментированной ими пищи. Особое внимание следует уделить вопросам возможности сохранения естественных симбиозов микроорганизмов в присутствии глутатиона, обнаружению в клубеньковых микроорганизмах растений гомолога глутатиона, необходимости расширения методической и инструментальной базы оценки антиоксидантной активности, так как информации в современной научной литературе по этим вопросам недостаточно.

Ключевые слова: синтез глутатиона молочнокислыми микроорганизмами; глутатион и развитие лактобактерий; глутатион в развитии дрожжей; глутатион в пищевых микроорганизмах; ферментированные продукты, ферментированные корма для животных; использование глутатион синтезирующих микроорганизмов в медицине



Для цитирования: Креккер, Л. Г., Колосова, Е. В., Донская, Г. А., & Карапетян, В. К. (2024). Микроорганизмы для повышения уровня глутатиона: Обзор предметного поля. *FOOD METAENGINEERING*, 2(4), 53–71. <https://doi.org/10.37442/fme.2024.4.61>

Microorganisms for Enhancing Glutathione Levels: A Scoping Review

Lyudmila G. Krekker, Galina A. Donskaya, Elena V. Kolosova, Varazdat K. Karapetyan

All-Russian Research Institute
of Dairy Industry, Moscow, Russian
Federation

Correspondence:

Lyudmila G. Krekker,
E-mail: krekker@mail.ru

Conflict of interest:

The authors report the absence of
a conflict of interest.

Received: 21.05.2024

Accepted: 16.12.2024

Published: 27.12.2024

Funding:

The work was funded by the
Ministry of Education and Science
of the Russian Federation as part of
the research topic: Improvement
of methodological foundations
for quality control of processes
and products in milk processing
technologies, taking into account
global changes that conceptually
transform traditional nutritional
principles, code FNSS-2022-0004.

Copyright: © 2024 The Authors

ABSTRACT

Introduction: Glutathione is a peptide-based antioxidant whose demand in the body increases during stress. A deficiency in glutathione can later negatively impact the body's antioxidant defense system. An insufficiently explored dietary approach to replenishing glutathione levels involves the use of fermented foods. Identifying the precise mechanisms and conditions of glutathione synthesis by microorganisms, as well as assessing the efficacy of fermented foods for increasing glutathione levels, will enable better understanding and management of glutathione accumulation processes, enhancing the organism's response to stress factors.

Purpose: To delineate the boundaries of the subject area related to optimal parameters for glutathione synthesis by microorganisms, strains actively producing glutathione, and their applications in food production, medicine, and animal husbandry.

Materials and Methods: The review is based on the PRISMA-ScR protocol. The search considered articles published between 1993 and 2023 in the Scopus and RSCI databases. Out of 3482 publications deemed relevant based on keywords, 49 met the inclusion criteria.

Results: The analyzed publications revealed key trends influencing glutathione production: microorganism species, cultivation conditions, presence of stress factors, and methods for assessing antioxidant effects on living systems. Extracted data partially align with previous reviews regarding the mechanisms of glutathione synthesis but are enriched with applied aspects, including species diversity of microorganisms, antiviral applications, use in food production, animal husbandry, and agriculture. Identified limitations include a lack of standardization in the concept of "antioxidant activity" and the absence of regulated criteria for its evaluation.

Conclusion: The obtained data serve as a resource for developing reproducible strategies to increase glutathione levels using microorganisms and to regenerate the antioxidant potential of living systems by incorporating fermented foods into the diet. Particular attention should be paid to preserving natural symbioses of microorganisms in the presence of glutathione, identifying glutathione homologs in plant rhizobia, and expanding the methodological and instrumental base for assessing antioxidant activity, as current scientific literature provides insufficient information on these issues.

Keywords: glutathione synthesis by lactic acid bacteria, glutathione and lactobacillus development, glutathione in yeast development, glutathione in food microorganisms, fermented products, fermented animal feed, use of glutathione-synthesizing microorganisms in medicine



To cite: Krekker, L. G., Kolosova, E. V., Donskaya, G. A., & Karapetyan, V. K. (2024). Microorganisms for enhancing glutathione levels: A scoping review. *FOOD METAENGINEERING*, 2(4), 53–71. <https://doi.org/10.37442/fme.2024.4.61>

ВВЕДЕНИЕ

Уровень стресса у живых организмов демонстрирует стремительный рост, что, в свою очередь, способствует увеличению количества прикладных исследований, направленных на изучение его причин и разработку методов борьбы с ним. Пандемия COVID-19 актуализировала значение антиоксидантов в противодействии развивающемуся оксидативному стрессу, который характеризуется образованием большого количества свободных радикалов, наносящих ущерб различным органам и системам организма. Это объясняет растущий интерес зарубежных исследователей к изучению критериев и механизмов воздействия на уровень одного из наиболее мощных антиоксидантов — глутатиона, в биологических системах (Grażyna et al., 2017; Câmara et al., 2020; De Benedetto et al., 2014; Aguilar-Toalá et al., 2019; Ge et al., 2021). Несмотря на то, что в России этот аспект исследуется в меньшей степени, он также привлекает внимание ученых (Смирнов & Суховская, 2014; Varlamova et al., 2017).

Публикации, изданные в период с 2019 по 2023 годы и посвященные лечению и профилактике COVID-19, продемонстрировали, что при воздействии токсинов или респираторных вирусов на альвеолярные клетки происходит снижение концентрации глутатиона. Это приводит к повышению инфективности и патогенности вирусов, что можно нивелировать за счет поддержания окислительно-восстановительных и метаболических функций с помощью глутатиона (Dubina et al., 2021; Horowitz et al., 2020; Lei et al., 2020). Увеличение уровня глутатиона в организме оказывает значительное влияние на формирование антиоксидантного ответа в условиях воздействия биологических угроз. Если ранее большая часть исследований была сосредоточена на решении экспериментальных задач, связанных с изучением состава и свойств глутатиона, то в настоящее время основной акцент делается на прикладное использование продуктов, ферментированных микроорганизмами, синтезирующими глутатион, и на изучение их потенциала для повышения уровня глутатиона в организме.

Научное сообщество демонстрирует противоречивую оценку влияния глутатиона на живые системы. В ряде исследований удалось подтвердить положительное влияние глутатиона на уровень антиоксидантной активности в крови при потреблении ферментированных

продуктов и кормов (Chen et al., 2015; Pusztahelyi et al., 2015; Taté et al., 2012; Martorana et al., 2017), в то время как другие работы не продемонстрировали значимого эффекта (Meng et al., 2022; Câmara et al., 2020; De Benedetto et al., 2014; Zhao et al., 2019; Aguilar-Toalá et al., 2019; Suo et al., 2021). Это указывает на наличие научной неопределенности относительно механизмов действия глутатиона и факторов, влияющих на его накопление в клетках.

Целью данного исследования является систематизация научных данных о влиянии глутатиона на антиоксидантный ответ живых организмов и разработка подходов к повышению его уровня с использованием ферментированных продуктов, синтезируемых микроорганизмами.

Исследовательские вопросы:

- RQ#1: Какие методы применяются для повышения уровня глутатиона в живых системах и какова их эффективность?
- RQ#2: Какие механизмы накопления глутатиона в клетках организма были выявлены в ходе предыдущих исследований?
- RQ#3: Какие факторы оказывают наибольшее влияние на уровень глутатиона при использовании ферментированных продуктов?
- RQ#4: Какие расхождения в данных о воздействии глутатиона на антиоксидантный ответ были обнаружены в различных исследованиях?
- RQ#5: Каковы перспективные направления дальнейших исследований по применению глутатиона в борьбе с оксидативным стрессом и биологическими угрозами?

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия исследования

Для проведения данного обзора были использованы принципы предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализа PRISMA-ScR (Sarkis-Onofre et al., 2021; Тихонова & Шленская, 2021), что позволило выявить ключевые концепции, связанные с синтезом глутатиона микроорганизмами на основе отобранных источников доказательств. Поиск информации проводился в базах данных Scopus и РИНЦ за период с 1993 по 2023 год.

Л.Г. Креккер, Г.А. Донская, Е.В. Колосова, В.К. Каранетян

Критерии включения и исключения источников

Критерии отбора и исключения источников представлены в Таблице 1 и Приложении А¹.

Поиск источников

Поиск в SCOPUS был выполнен с использованием строки запроса TITLE-ABS-KEY (*glutathion*), TITLE-ABS-KEY (*glutathione microorganisms*), далее TITLE-ABS-KEY

(*glutathione lactis microorganisms*) и отдельно TITLE-ABS-KEY (*glutathione microorganisms yeast*), а из найденных были исключены варианты в которых отсутствуют TITLE-ABS-KEY (*synthesis development*), далее из найденных были исключены публикации ранее 1993 года и добавлены публикации из базы РИНЦ TITLE-ABS-KEY (*глутатион микроорганизмов*).

После удаления дублей, отобранные источники сканировались на уровне заглавий и аннотаций. Все выявленные нерелевантные источники были удалены. Далее реализовывалось полнотекстовое сканирование.

Таблица 1

Критерии отбора источников базы данных

Table 1

Criteria for Selecting Database Sources

Критерии	Включены в исследования	Исключены из исследования	Обоснование
География	Китай, Япония, США, Индия, Польша, Германия, Франция, Греция, Венгрия, Италия, Чехия, Нидерланды, Испания, Швеция, ОАЭ, Бангладеш, Ирландия, Россия	Нет	В поиске не было исключений, так как по заявленным параметрам результатом являлись статьи, в которых исследовались значимые факторы влияния на уровень глутатиона в микроорганизмах, пищевых субстратах и сыворотке крови
Концепция	Выявить новые факторы влияния и механизмы синтеза глутатиона микроорганизмами, уровень глутатиона в продуктах, клетках животных, растениях, крови животных и человека при употреблении ферментированных продуктов или кормов	Среди пищевых продуктов и кормов анализировали только те, которые содержат микроорганизмы	Значительная роль глутатиона крови в формировании антиоксидантного статуса человека и животных. Возможность увеличения антиоксидантного и иммунного ответа при употреблении продуктов и кормов, ферментированных молочнокислыми микроорганизмами и дрожжами
Контекст	Объектами исследования служат глутатион синтезирующие м/о, применяемые при производстве пищевых продуктов, кормов и биологически активных препаратов	Исследования, не имеющие отношения к пищевой промышленности, медицине, животноводству	Выявить новые физические и химические факторы влияния на уровень внутриклеточного глутатиона микроорганизмов, изменение содержания глутатиона в клетках микроорганизмов, растений и животных, крови человека при употреблении ферментированных продуктов или кормов
Язык	Английский Русский	Не английский Не русский	Необходимость в информировании русскоязычной научной аудитории о данной проблеме, большая часть из которых владеет русским и английским языками и использует scoring review-метод обзорного исследования литературы по ScR-методологии
Период времени	с 1993 по 2023	Ранее 1993	За этот период можно определить наиболее актуальные данные, оказывающие значительное влияние на синтез глутатиона и его использование как средство для повышения антиоксидантного статуса человека и животных
Типы статей	Обзорные, исследовательские	Тезисы докладов конференции, источники, не прошедшие рецензирование	—
Статус статьи	Опубликованные	Не опубликованные	Также рассматривалось цитирование статьи, с целью выявления наиболее востребованных аспектов влияния на уровень глутатиона

¹ Приложение А доступно по ссылке: <https://disk.yandex.ru/i/PaqPMFFXnm1Ofg>

И вновь выявленные нерелевантные источники, были удалены. Диаграмма отбора источников представлена на Рисунке 1.

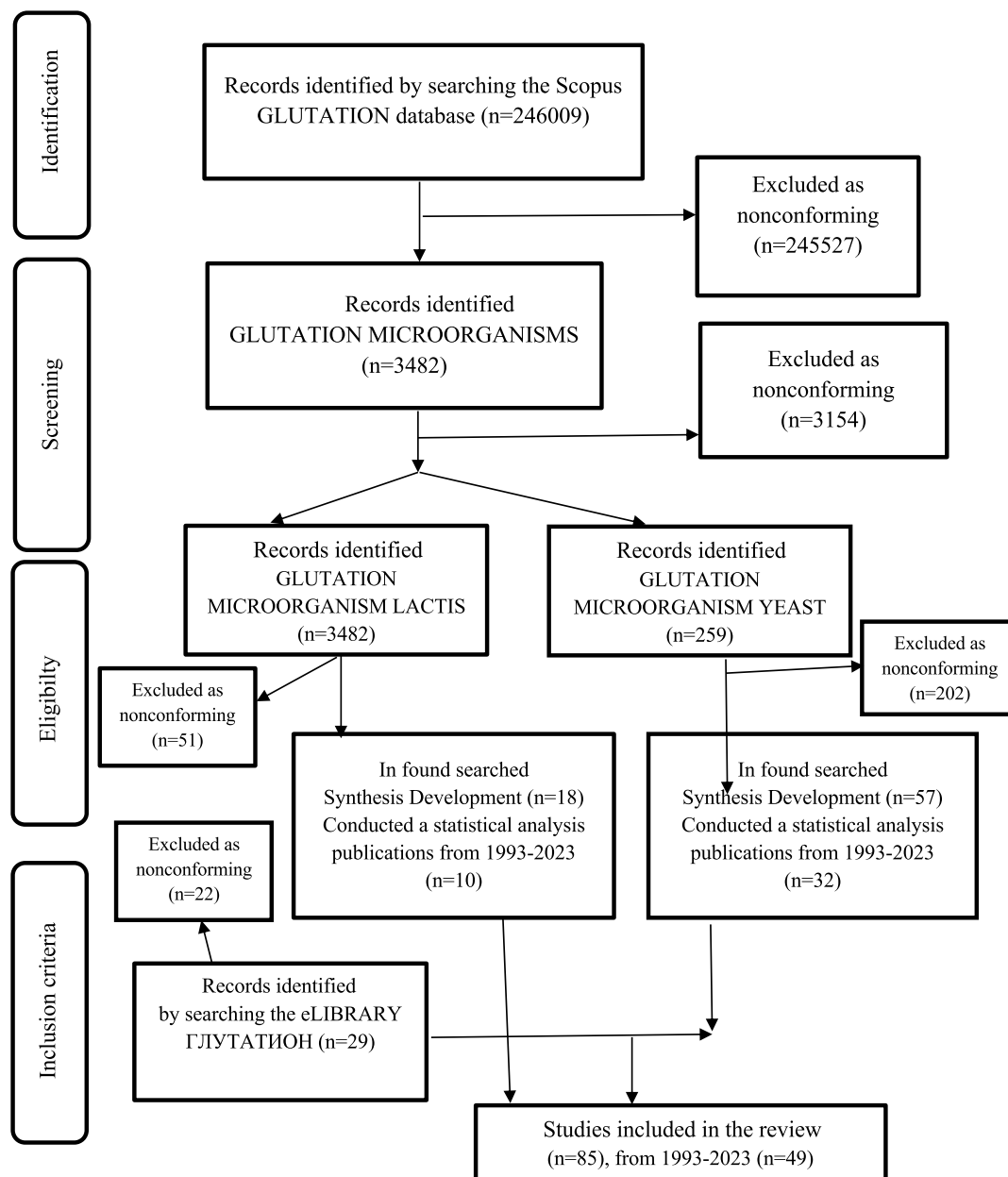
Извлечение данных

Скрининг и извлечение данных осуществлялись четырьмя авторами, при этом возникшие расхождения устранялись посредством обсуждения и достижения

консенсуса при участии рецензента, специалиста в области пищевой микробиологии. Был проведен количественный контент-анализ в соответствии с поставленными исследовательскими вопросами (Рисунки 2–9), с учетом прикладного тематического аспекта, географического происхождения источника информации, отрасли знаний, данных об авторе, а также периода публикации.

Рисунок 1
Диаграмма PRISMA

Figure 1
PRISMA Diagram



Из анализируемых источников были извлечены следующие данные: имя автора, страна, год публикации, цель исследования и его результаты [указаны в колонках 1–7 Приложения А]. Первичное извлечение данных выполнялось первыми двумя авторами, после чего проверка осуществлялась двумя другими членами авторского коллектива. В случаях возникновения конфликтов, они разрешались на основе консенсуса. Если эмпирический результат упоминался в нескольких разделах статьи и в выводах, для дальнейшего анализа извлекалось одно репрезентативное утверждение.

Анализ данных

После первичной категоризации и распределения полученных данных в соответствии с целями обзора, результаты были объединены в несколько разделов. Затем была проведена повторная категоризация этих данных, с учетом их значимости для достижения исследовательских целей. Итоговая диаграмма, иллюстрирующая этот процесс, представлена в Приложении Б¹. После создания диаграммы авторы обобщили рекомендации, касающиеся синтеза глутатиона и достижения антиоксидантного эффекта, принимая во внимание специфику каждого исследуемого сектора.

В ходе анализа были рассмотрены следующие ключевые элементы: механизм синтеза глутатиона (включая клеточные процессы микроорганизмов и условия присутствия глутатионсодержащих соединений); виды микроорганизмов (грамотрицательные и грамположительные бактерии, искусственные консорциумы и природные симбиозы, клубеньковые бактерии); критерии оценки уровня глутатиона и его антиоксидантной эффективности в медицине (методы, инструменты, данные клинических испытаний); и прикладные аспекты использования глутатиона в пищевой промышленности, животноводстве и растениеводстве. Первоначально эти аспекты анализировались как отдельные направления, но позднее были объединены.

После объединения всех данных в четыре основные категории был проведен дополнительный анализ для их дальнейшей классификации. Выяснилось, что 16 результатов касались сразу нескольких категорий, таких как «механизм», «вид микроорганизмов» и «клиниче-

ские данные». Этот процесс был обсужден и согласован четырьмя авторами (КЛГ, ДГА, КЕВ, КВК) на нескольких встречах, на которых были определены наиболее значимые выводы. В ходе последующих обсуждений была проведена дополнительная работа по систематизации рекомендаций для повышения синтеза глутатиона и выявлению ограничений в критериях оценки его эффективности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Библиометрический анализ

Всего было проанализировано 4741 публикация, в обзор было включено 49 статей, удовлетворяющих, указанному в Таблице 1 и Рисунке 1, критериям поиска. Результаты аналитической обработки данных базы Scopus с 1993–2023 были произведены по ключевым словам *glutathione microorganism lactis* ($n = 10$), с исключением всех вариантов не содержащих Scientific Publications представлены на Рисунках 2–5. Результаты статистической обработки базы Scopus с 1993–2023 по ключевым словам *glutathione microorganism yeast* ($n = 32$) с исключением всех вариантов не содержащих Synthesis Development представлены на Рисунках 6–9.

Согласно данным, представленным на Рисунках 2 и 6, количество публикаций ежегодно увеличилось в два раза за период с 2018 по 2021 годы. Наибольшее число исследований и обзорных работ было проведено в Китае (Рисунки 3 и 7). Nara и Tokagi оказались наиболее активными авторами, опубликовав две и более работы по исследуемой теме (Рисунки 4 и 8). Распределение публикаций по отраслям знаний показало, что наибольший вклад был сделан в области биохимии (от 25 % до 35 %) и иммунологии (от 15 % до 18 %) по сравнению с другими научными направлениями, такими как медицина, химическая промышленность и сельское хозяйство (Рисунки 5 и 9).

Используемая методология позволила выявить ведущие тренды в рамках решения исследовательских вопросов, связанных с поиском наиболее значимых аспектов синтеза глутатиона: механизм синтеза глутатиона, виды микроорганизмов, синтезирующих глутатион, критерии оценки эффективности влияния глутатиона на живые системы; применение глутатион синтезирующих микроорганизмов в пищевой промышленности, животноводстве и растениеводстве.

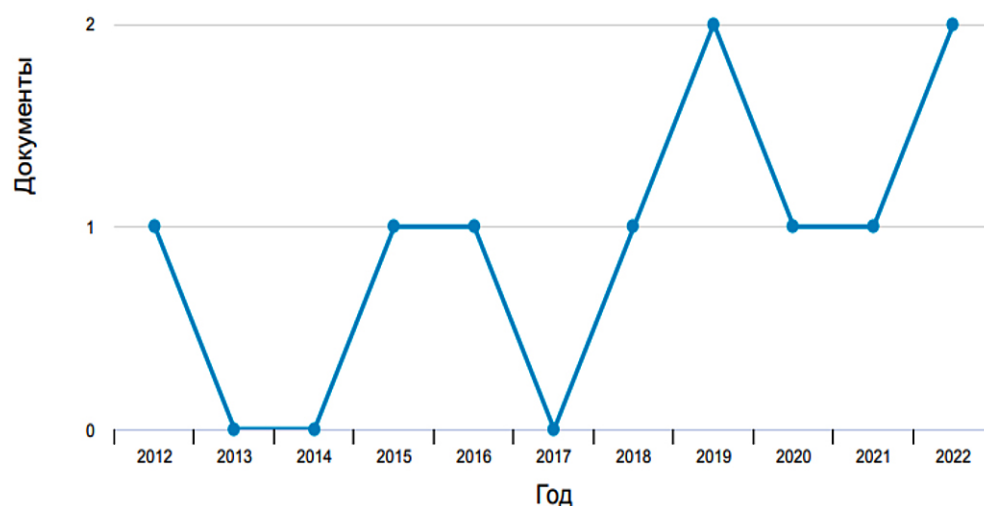
¹ Приложение Б доступно по ссылке: <https://disk.yandex.ru/i/PaqPMFFXnm1Ofg>

Рисунок 2

Документы по годам с ключевыми словами: glutathione, microorganism, lactis

Figure 2

Documents by Year with Keywords: Glutathione, Microorganism, Lactis



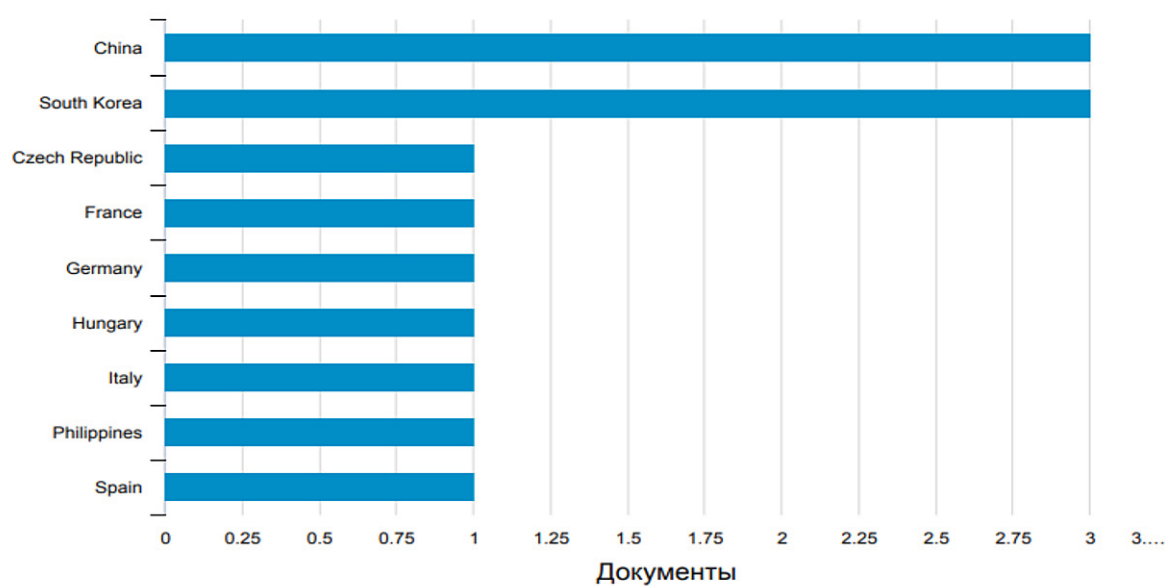
Авторские права © 2022 Elsevier B.V. Все права защищены. Scopus® является зарегистрированным товарным знаком Elsevier B.V.

Рисунок 3

Документы по странам с ключевыми словами: glutathione, microorganism, lactis

Figure 3

Documents by Country with Keywords: Glutathione, Microorganism, Lactis



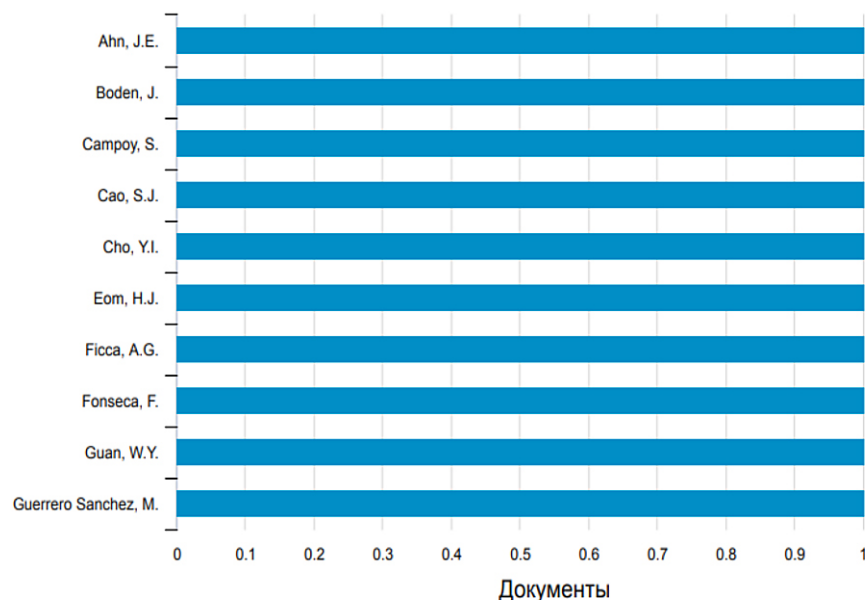
Авторские права © 2022 Elsevier B.V. Все права защищены. Scopus® является зарегистрированным товарным знаком Elsevier B.V.

Рисунок 4

Документы по авторам с ключевыми словами: glutation, microorganism, lactis

Figure 4

Documents by Authors with Keywords: Glutathione, Microorganism, Lactis



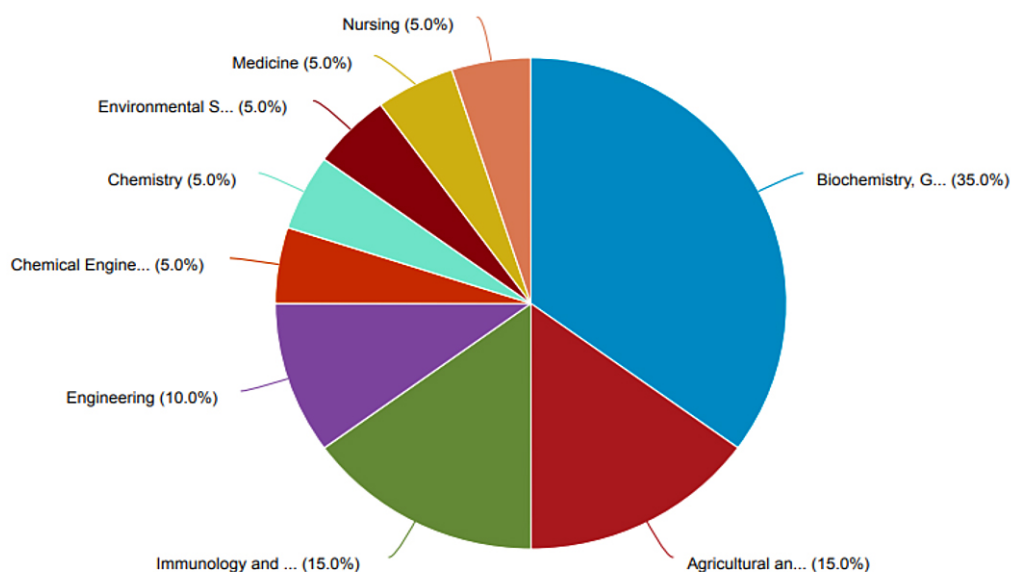
Авторские права © 2022 Elsevier B.V. Все права защищены. Scopus® является зарегистрированным товарным знаком Elsevier B.V.

Рисунок 5

Документы по отрасли знаний с ключевыми словами: glutation, microorganism, lactis

Figure 5

Documents by Field of Knowledge with Keywords: Glutathione, Microorganism, Lactis



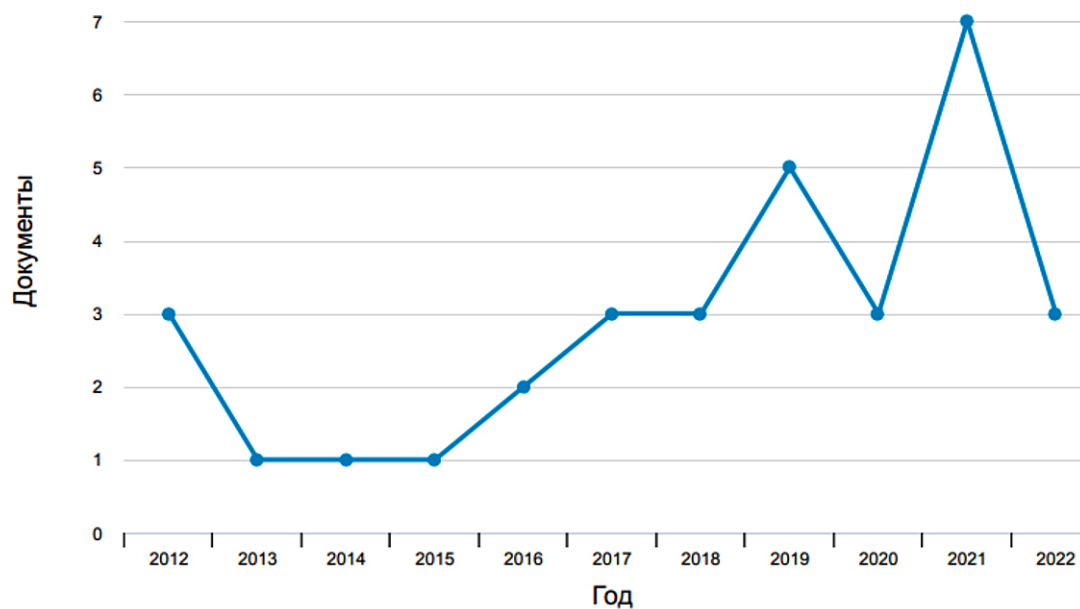
Авторские права © 2022 Elsevier B.V. Все права защищены. Scopus® является зарегистрированным товарным знаком Elsevier B.V.

Рисунок 6

Найденные документы по годам с ключевыми словами glutathione, microorganism, yeast

Figure 6

Documents Found by Year with Keywords: Glutathione, Microorganism, Yeast



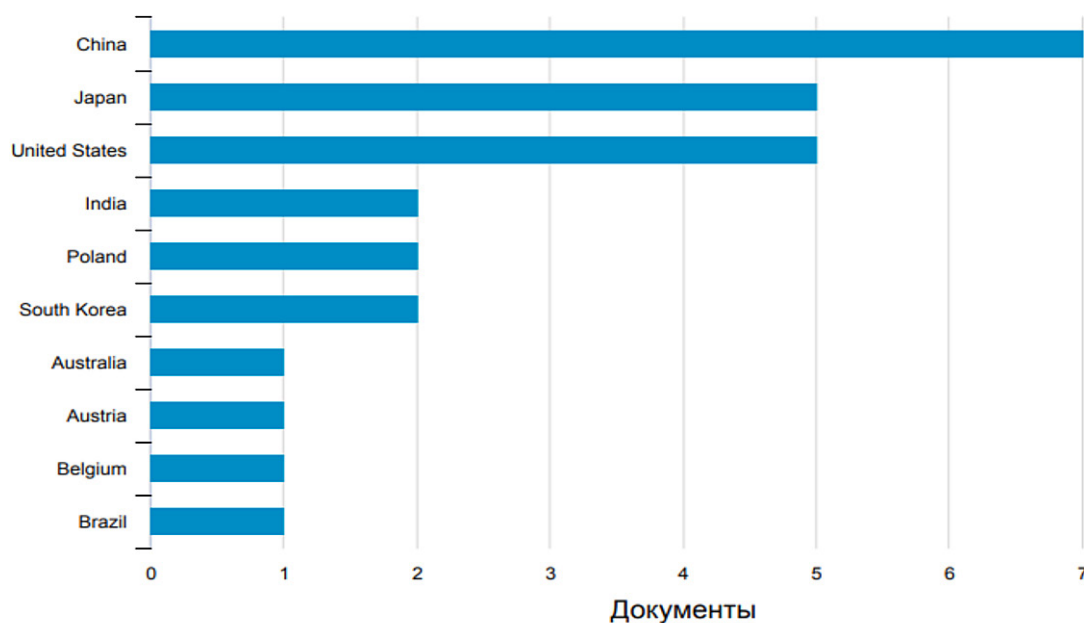
Авторские права © 2022 Elsevier B.V. Все права защищены. Scopus® является зарегистрированным товарным знаком Elsevier B.V.

Рисунок 7

Документы по странам или территориям с ключевыми словами: glutathione, microorganism, yeast

Figure 7

Documents by Country or Territory with Keywords: Glutathione, Microorganism, Yeast



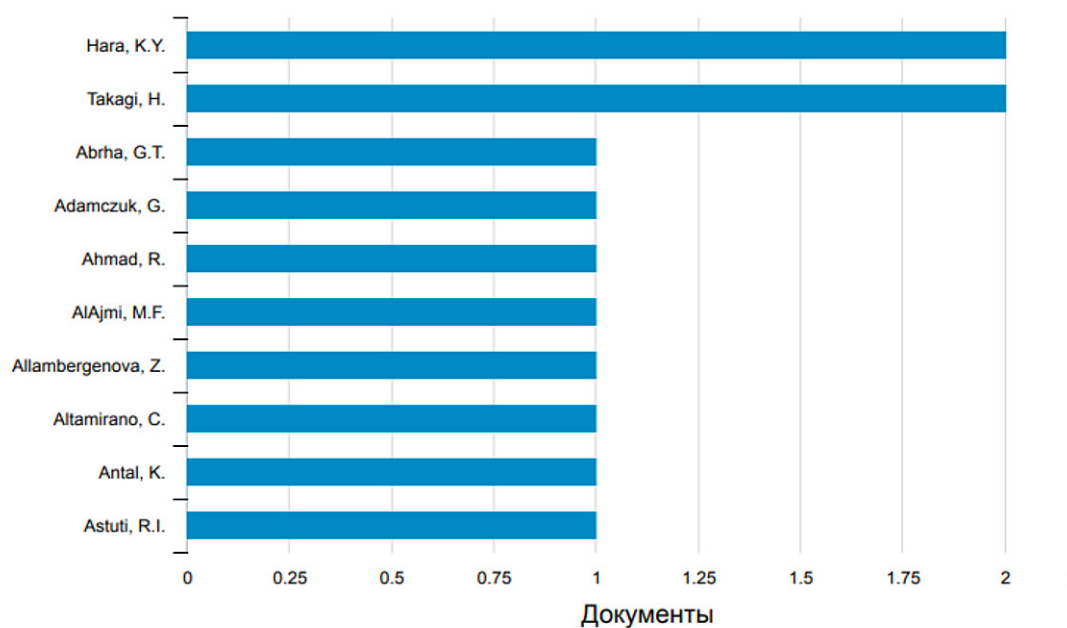
Авторские права © 2022 Elsevier B.V. Все права защищены. Scopus® является зарегистрированным товарным знаком Elsevier B.V.

Рисунок 8

Документы по авторам с ключевыми словами: glutation, microorganism, yeast

Figure 8

Documents by Authors with Keywords: Glutathione, Microorganism, Yeast



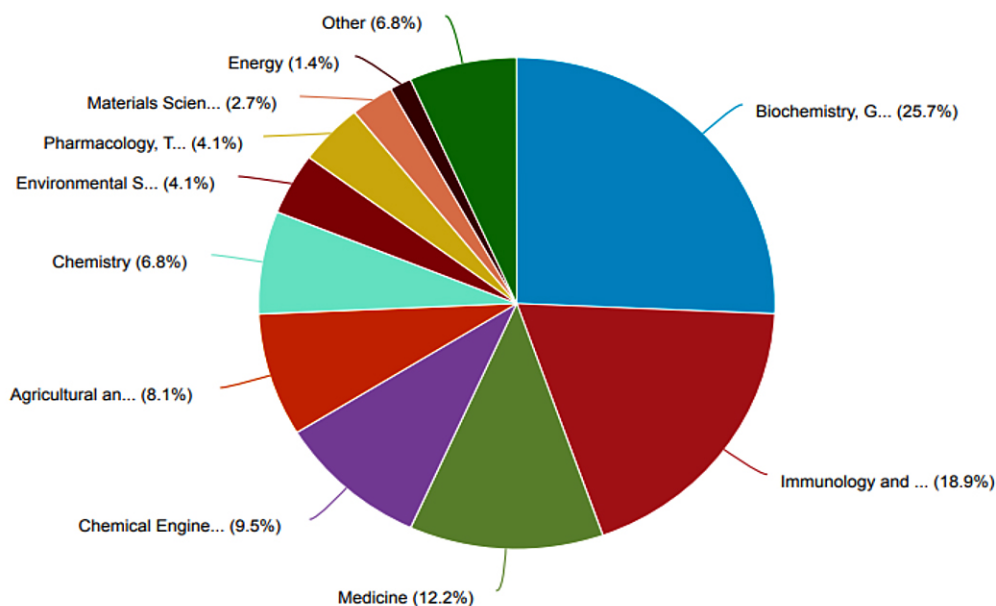
Авторские права © 2022 Elsevier B.V. Все права защищены. Scopus® является зарегистрированным товарным знаком Elsevier B.V.

Рисунок 9

Документы по отрасли знаний с ключевыми словами: glutation, microorganism, yeast

Figure 9

Documents by Field of Knowledge with Keywords: Glutathione, Microorganism, Yeast



Авторские права © 2022 Elsevier B.V. Все права защищены. Scopus® является зарегистрированным товарным знаком Elsevier B.V.

Механизм синтеза глутатиона

Несмотря на значительный прогресс в изучении процессов биосинтеза глутатиона, ряд аспектов его синтеза в клетке остается недостаточно исследованным и требует дальнейшего анализа. Например, неспособность некоторых видов бактерий синтезировать глутатион была опровергнута рядом исследований, продемонстрировавших синтез глутатионредуктазы (Pophaly et al., 2017; Revathi et al., 2013). Это объясняется наличием у бактерий бифункционального слитого белка, который участвует в биосинтезе глутатиона и позволяет эффективно реализовать антиоксидантные функции в организме животных.

В контексте механизмов синтеза, была опровергнута гипотеза Pophaly и соавторов (2012), утверждавшая, что *S. thermophilus* синтезирует глутатион посредством бифункционального слитого белка GshF. Исследования показали, что другие микроорганизмы, такие как *Lb. plantarum*, *Lb. casei*, *Lb. rhamnosus*, *Lb. sakei* и *Lb. ruminis*, также обладают этим слитым белком, хотя синтез глутатиона у этих видов не был подтвержден (Meng et al., 2022; Shah et al., 2020; Suo et al., 2021; Ran et al., 2020; Ge et al., 2021; Lin et al., 2018; Lambo et al., 2021). Однако, как отмечают Pophaly и соавторы (2012) и Zhang и соавторы (2007), вышеупомянутые виды способны синтезировать глутатионсодержащие ферменты глутатион пероксидазу и глутатион S-трансферазу при добавлении глутатиона в питательную среду или при использовании сывороточных белков (Fernandes & Steele, 1993; Rahman et al., 2012; Колесов и соавт., 2016; Дерибо и соавт., 2018; Stephen & Jamieson, 1996).

Низкий уровень глутатиона у некоторых прокариот может быть связан с его использованием в качестве резервного источника углерода в условиях голодания клеток (Barnabás Csaba Gila et al., 2021; Taté et al., 2012). Глутатион экскретируется из клетки и с помощью γ -глутамилтранспептидазы, расположенной на внешней мембране, расщепляется с образованием γ -глутаминовой кислоты (Смирнов & Суховская, 2014). Этот процесс подчеркивает, что наличие глутатиона свидетельствует о достаточном уровне цистеина, и наоборот, что изменяет традиционные представления о роли цистеина и поведения клетки в стрессовых условиях.

Был установлен механизм снижения уровня глутатиона, синтезируемого микроорганизмами, при наличии таких металлов, как свинец, кадмий и медь, в питатель-

ной среде (De Benedetto et al., 2014; Ran et al., 2020). Авторами одного из предыдущих обзоров опровергнуто утверждение, что использование селена, являющегося предшественником глутатионпероксидазы, всегда приводит к повышению уровня этого фермента, поскольку значительное превращение селенита в формы селена, связанные с клетками, было обнаружено лишь у некоторых бактерий, таких как *E. faecium* и *B. animalis* ssp. *Lactis* (Pusztahelyi et al., 2015). Кроме того, при культивировании микроорганизмов следует учитывать, что обнаружение низкого содержания глутатиона в некоторых клетках может быть связано с его истощением вследствие кислотного или осмотического стресса (Wu et al., 2021).

Виды микроорганизмов, синтезирующих глутатион

При анализе видов микроорганизмов у которых изучен синтез глутатиона (см. Приложения А и Б) установлено, что к бактериям, в большом количестве синтезирующих глутатион с можно уверенно отнести *Lactobacillus plantarium* SCS4 (Meng et al., 2022), *Streptococcus thermophilus*, *L. fermentum* ME-3 (Pophaly et al., 2017; Kullisaar et al., 2010), дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* (Luikenhuis et al., 1998), *Milleroyzma farinosa*, *Pediococcus acidilactici* и *Acidilactici* (Shah et al., 2020), *Rhizobium etli* (Taté et al., 2012), *L. casei* (Pophaly et al., 2012), *L. plantarum* NJAU-01 (Ge et al., 2021), *L. plantarum* AR113, AR501, *Pediococcus pentosaceus* AR243 (Lin et al., 2018), *L. plantarum* FLPL05 (Yu et al., 2020), *L. paracasei* H4-11 и *K. marxianus* L1-1 (Liu et al., 2021).

Если сравнивать молочнокислые бактерии и дрожжи: *Saccharomyces cerevisiae*, *Milleroyzma farinosa* и дикие штаммы дрожжей, то последние выделяют и накапливают внеклеточный глутатион наиболее активно. Данное вещество им необходимо для предотвращения теплового повреждения, защиты от перепада pH среды (Laman Trip & Youk, 2020). Обнаружено, что накопление GSH в дрожжевых клетках во время роста и обезвоживания биомассы для производства закваски, помогает штаммам преодолевать стрессовые условия. При этом, чем выше содержание глутатиона, тем более лояльными становятся дрожжи к отсутствию питательных веществ и температуре культивирования. Эти данные могут быть использованы для повышения производительности ферментеров.

Критерии оценки эффективности влияния глутатиона на живые системы

Ферментированные микроорганизмами пищевые продукты является недооцененным объектом повышения уровня глутатиона. Доказательством этого является наличие значительного массива данных по результатам клинических исследований в условиях проведения медицинских экспериментов (Приложение Б).

Обзор источников показал, что объектами исследований, проведенных после 2012 года, по сравнению с теми, что были сделаны с 1993 по 2011 гг, все чаще становится человек и прикладные области медицины. Очевидным, как показали исследования, является тот факт, что расход глутатиона повышается в стрессовых условиях как у людей, так и у животных. Это вещество участвует в довольно широком спектре стресс-зависимых явлений: сердечно-сосудистые заболевания, ухудшение зрения, воспаление суставов, неврологические расстройства, заболевания легких, почек, печени, болезни репродуктивной системы, включая мужское и женское бесплодие и т.д. (Rahman et al., 2012).

Большинство экспериментальных результатов вносят значительный вклад в доказательную базу, подтверждающую эффективность воздействия ферментированных продуктов питания в предотвращении развития оксидативного стресса в организме (Fernandes & Steele, 1993; Rahman et al., 2012; Колесов и соавт., 2016; Дерибо и соавт., 2018; Stephen & Jamieson, 1996; Pusztahelyi et al., 2015). Недостаток глутатиона ассоциируется с клеточными повреждениями, апоптозом и прогрессированием таких заболеваний, как сахарный диабет, преждевременное старение и онкологические патологии (Bramer et al., 2017; Stern et al., 2021; Ge et al., 2021; Izanloo et al., 2021; Zhao & Shah, 2016; Lin et al., 2018; Меледина и соавт., 2020; Hu et al., 2020; Meng et al., 2022) [см. Приложения А и Б].

Некоторые стрессовые факторы приводят к ускоренному потреблению восстановленной формы глутатиона в организме, например, алкогольная интоксикация. Это связано с повышением скорости катаболизма цистеина до таурина при введении этилового спирта, что значительно снижает уровень восстановленного глутатиона в клетках печени (Топтыгина, 2012; Ефременко и соавт., 2019). В меньшей степени, по сравнению с воздействием алкоголя, физическая нагрузка также способствует снижению уровня глутатиона (Колесов и соавт., 2016).

Применение глутатион синтезирующих микроорганизмов в пищевой промышленности, животноводстве и растениеводстве

Внедрение микроорганизмов, синтезирующих глутатион, в различные сферы пищевой промышленности, такие как виноделие, мясопереработка и молочная промышленность, сегодня осуществляется параллельно с тестированием их на различных животных моделях. Было установлено, что ферментация кормов способствует повышению антиоксидантной активности молока и увеличению срока хранения кормов. Ферментация злаков, фруктов, овощей, мяса и рыбы приводит к обнаружению в них антигипертензивных пептидов и предшественников глутатиона (Melini et al., 2019). Лактобактерии, введенные в корм животных, показали, согласно анализу экспрессии регуляторных генов, повышение антиоксидантной активности не только у самих подопытных животных (мышей и ягнят), но и улучшение качества их мяса (Yu et al., 2020; Lin et al., 2018; Ge et al., 2021). Глутатион также изменяет органолептические характеристики вина (Alfonzo et al., 2021) и способствует сохранению активности клеток при обезвоживании дрожжевой биомассы (Binati et al., 2022). Даже незначительное повышение уровня глутатиона может существенно изменить гомеостаз бактерий и грибов, а также свойства продуктов на их основе (Gila et al., 2021). При изучении *L. casei* CRL 431 были выявлены метаболиты, способные модулировать антиоксидантную защиту и нейтрализовать повреждения, вызванные окислительным стрессом, индуцированным AFB1 (Aguilar-Toalá et al., 2019; Zhao et al., 2019; Shah et al., 2020). Эти данные подтверждают положительное влияние на здоровье животных и биохимию конечного продукта, полученного с использованием данной культуры. Также были определены параметры, при которых глутатион значительно продлевает срок хранения пищевых и косметических продуктов (Feng & Wang, 2020; Миледина и соавт., 2020).

Источниками глутатиона в клетках микроорганизмов и продуктах могут являться его предшественники — определенные компоненты сырья животного и растительного происхождения. В частности, была изучена возможность повышения уровня глутатиона в питательной среде за счет введения молочного лактоферрина (Креккер и соавт., 2021). Доказано, что ферментирован-

ные продукты, содержащие предшественники глутатиона, способствуют его доставке в организм человека (Porphaly et al., 2012).

Научные исследования сместили фокус с чистых культур, синтезирующих глутатион, на анализ антиоксидантной активности естественных симбиозов, таких как кефирные и тибетские грибки. Выживаемость таких симбиозов в окружающей среде выше благодаря повышенному содержанию глутатиона (Tang et al., 2018). Некоторые исследователи предлагают создание целевых консорциумов, синтезирующих глутатион (Slattery et al., 2019; Taté et al., 2012), а также использование электромагнитного излучения для увеличения синтеза глутатиона. В работе Креккер с соавторами (2022) предшественник глутатиона глицин и СВЧ-излучение мощностью 560 Вт способствовали увеличению содержания глутатиона в биомассе симбиотической закваски кумыса на 99 % по сравнению с контролем.

Кроме того, установлено, что глутатион способствует укреплению симбиотических связей клубеньковых микроорганизмов с растениями. В растительном сырье был найден гомолог глутатиона — гомоглутатион (Иванова и соавт., 2022), который участвует в процессах развития и адаптации к стрессу в растениях. Интересным для изучения является результат, демонстрирующий снижение содержания активных форм кислорода в клетках растений параллельно с исчезновением гомоглутатиона, что открывает перспективы для культивирования симбиозов анаэробных и аэробных бактерий.

Антиоксидантное действие глутатиона обусловлено его способностью удалять свободные радикалы, хелатировать прооксидантные ионы металлов и регулировать активность соответствующих ферментов (Liu et al., 2021; Олескин & Шендеров, 2020). Однако большинство авторов описывают параметры антиоксидантного действия глутатиона недостаточно конкретно. Объективная оценка антиоксидантной активности ферментированных продуктов рассматривается как интегральный показатель, отражающий не только действие глутатиона, но и других связанных с ним соединений, таких как ферменты, витамины и микроэлементы (Колесов и соавт., 2016; Feng & Wang, 2020).

Результаты анализа были представлены в виде диаграммы предметного поля, которая приведена в Приложении Б. Нумерация источников в Приложении Б соответствует Приложению А к данной публикации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном обзоре предметного поля было проанализировано 3482 журнальных статьи и отобрано из них 49, которые содержат полезную информацию о понимании роли глутатиона микрофлоры в формировании антиоксидантного ответа организма, а также факторах, ограничивающих синтез глутатиона в условиях стресса.

Несмотря на то, что анализ проведенных исследований показал, что глутатионовая антиоксидантная система эффективно защищает клетки от оксидативного стресса и может влиять на суммарный пул биоантиоксидантов, поступающих вместе с ферментированной пищей, ее значимость в ряде метаболических адаптационных процессов молочнокислых бактерий, дрожжей и симбиозов культур остается до конца невыясненной, в том числе ученым пока не удалось определить точные параметры влияния глутатион синтезирующих микроорганизмов на уровень этого антиоксиданта в сыворотки крови.

Исследования в области оценки эффективности микрофлоры, связанной с синтезом глутатиона, в публикациях, отобранных для обзора, демонстрируют возрастающий интерес к этому процессу во всем мире. Несмотря на то, что существующие обзоры относительно способности и механизма синтеза глутатиона микроорганизмами были в каждом случае сконцентрированы на решении узкоспециализированных задач, в совокупности, полученная информация помогла интегрировать всесторонний обзор предметного поля и выделить ведущие тренды полученной информации, не сформированные ранее, как значимые звенья алгоритма эффективного синтеза глутатиона микроорганизмами: механизм синтеза; виды микроорганизмов, критерии оценки эффективности, область применения результатов исследований. Анализ этих трендов показал, что в сравнении с ранее проведенными исследованиями, можно выделить также новые важные прикладные результаты применения микроорганизмов, синтезирующих глутатион:

- (1) возможность противостояния вирусным инфекциям (Laman Trip & Youk, 2020; Zhao & Shah, 2016; Zhao et al., 2019, Wendel, 2022, Varlamova et al., 2017, Nyman et al., 2018, Mbye et al., 2020, Ge et al., 2021; Lin et al., 2018, Lambo et al., 2021);
- (2) длительное сохранение естественных симбиозов и консорциумов микроорганизмов при наличии

достаточного содержания глутатиона (Slattery et al., 2019; Tang et al., 2018; Slattery et al., 2019, Taté et al., 2012);

- (3) установление способности гомолога глутатиона увеличивать симбиотические связи клубеньковых микроорганизмов и растений (Иванова и соавт., 2022).

Настоящий обзор, несмотря на широкий охват и концептуальную направленность, не позволяет сделать окончательные выводы о полной эффективности восстановления уровня глутатиона в условиях стресса. Тем не менее, проведенный анализ выделенных научных направлений выявил важные аспекты, которые играют значимую роль в этом процессе. Эти выводы создают возможности для корректировки будущих исследований с целью минимизации ошибок и углубления понимания механизмов, связанных с повышением уровня глутатиона.

Во-первых, результаты показывают, что алиментарное повышение уровня глутатиона возможно даже при наличии стрессовых факторов. Это свойство присуще как грамположительным, так и грамотрицательным микроорганизмам, что расширяет перспективы их применения. Во-вторых, обзор демонстрирует значимость ряда штаммов микроорганизмов, обладающих активной способностью к синтезу глутатиона. Эти штаммы могут применяться не только для производства ферментированных продуктов и кормов, но и для противодействия вирусным инфекциям. Особенно важны консорциумы микроорганизмов, которые проявляют более выраженные антиоксидантные свойства по сравнению с отдельными культурами. Их роль в поддержании микробиологических экосистем человека и окружающей среды открывает перспективные направления для дальнейших исследований, направленных на оптимизацию синтеза глутатиона. Третье ключевое наблюдение заключается в том, что расширение границ исследований и выявление существующих ограничений подтвердили гипотезу авторов обзора: утверждения о низкой эффективности ферментированных продуктов в вопросах повышения антиоксидантного статуса и противовирусной защиты организма часто являются необоснованными, что связано со сложным многофакторным характером данного процесса. Для окончательного разрешения этого вопроса необходимо проведение дополнительных клинических исследований и разработка объективных критериев оценки.

Одной из главных проблем оценки эффективности глутатиона является отсутствие четких и унифицированных критериев для измерения его антиоксидантной активности. Этот вопрос особенно остро стоит в научной литературе. Несмотря на наличие отдельных публикаций, использующих разнообразные методы оценки, в большинстве работ эта тема недостаточно проработана, что ограничивает возможности для получения достоверных данных. Еще одним существенным аспектом является отсутствие общепринятых стандартов оценки антиоксидантной активности глутатиона или микроорганизмов, его синтезирующих. Это может быть связано с тем, что термины «антиоксидант» и «стрессоустойчивость» до сих пор не обладают четко определенными характеристиками. Разработка стандартов и методов оценки антиоксидантной активности способствовала бы устранению существующих пробелов в исследованиях и предложению более точных инструментов для изучения влияния различных факторов на уровень глутатиона в микроорганизмах и ферментируемых ими продуктах.

Ограничения исследования

Во-первых, выбор публикаций был ограничен доступностью источников и временными рамками анализа, что, безусловно, повлияло на полноту представленной информации. Несмотря на то, что в обзор были включены работы, опубликованные с 1993 по 2023 годы, региональная ограниченность данных и доступность публикаций могли привести к упущению важных исследований, особенно из менее освещенных в литературе регионов.

Во-вторых, отсутствие стандартизированных критериев для оценки антиоксидантной активности глутатиона и микроорганизмов, его синтезирующих, значительно затруднило сопоставление данных между различными исследованиями. В большинстве изученных работ не было четко определено, какие методологические подходы следует использовать для унифицированной оценки эффективности, что, в свою очередь, осложнило интерпретацию полученных результатов и выявление универсальных закономерностей.

Третьим важным ограничением является дефицит объективных и стандартизированных критериев для оценки воздействия ферментированных продуктов и кормов на антиоксидантный статус живых организмов. Кли-

нические исследования, несмотря на их значимость, остаются фрагментарными и зачастую ограничиваются специфическими аспектами изучаемой проблемы, что снижает возможность междисциплинарного анализа и обобщения результатов.

Кроме того, географическая и языковая ограниченность обзора, сосредоточенного на публикациях на английском и русском языках, могла привести к исключению ряда релевантных источников, опубликованных на других языках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре предметного поля проведен всесторонний анализ публикаций, касающихся способности микроорганизмов, синтезирующих глутатион, изменять антиоксидантный статус человека и животных. Центральное внимание было уделено изучению механизмов синтеза глутатиона определенными микроорганизмами и объективных методов оценки его антиоксидантной эффективности как в живых системах, так и в ферментированных продуктах и кормах. В результате были выявлены ключевые тренды, касающиеся процесса биосинтеза глутатиона, факторов, способствующих его поддержанию или снижению в различных условиях, а также важные ограничения, с которыми сталкиваются современные исследования в этой области.

На основе проведенного анализа становится очевидным, что для достижения более точных выводов о роли глутатиона в условиях стресса и вирусных угроз необходимы дальнейшие комплексные исследования. Стандартизация понятий антиоксидантной активности глутатиона и микроорганизмов, его синтезирующих, позволила бы улучшить оценку эффективности данного процесса и расширить спектр практического применения этих данных. Данный пробел в литературе особенно заметен в исследованиях, проведенных в России и других странах, где объем работ по данной теме остается ограниченным.

Практическое значение выявленных данных заключается в открытии перспектив применения глутатиона для улучшения органолептических характеристик, продления срока хранения и повышения антиоксидантных свойств ферментированных продуктов и кормов. Подтверждение того, что экзогенный глутатион способен поддерживать симбиотическую эффективность консорциумов микроорганизмов, предполагает дальнейшее

углубление исследований в данной области, особенно в контексте сохранения природных микробиомов. Это создает значительные перспективы для продолжения работы в этом направлении, с целью как научных открытий, так и практического внедрения результатов в пищевую промышленность, сельское хозяйство и медицину.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность кандидату исторических наук Тихоновой Елене Викторовне за помощь в подготовке рукописи в соответствии с требованиями к обзорам предметного поля.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Креккер Людмила Геннадьевна: концептуализация; разработка методологии исследования; работа с программным обеспечением; редактирование рукописи.

Донская Галина Андреевна: научное руководство исследованием; предоставление учебных материалов; курирование данных; написание — подготовка черновика рукописи.

Колосова Елена Вячеславовна: написание-рецензирование и редактирование рукописи; визуализация; проведение исследований.

Карапетян Вараздат Карленович: программное обеспечение; валидация данных; редактирование рукописи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Lyudmila G. Krekker: conceptualization; development of methodology; working with software; writing — editing.

Galina A. Donskaya: scientific supervision; provision of educational materials; data curation; writing — original draft.

Elena V. Kolosova: writing — review & editing; visualization; investigation.

Varazdat K. Karapetyan: software; validation; writing — editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дерибо, А. В., Бажуров, А. Ю., Марзан, О. С., & Корсак, М. А. (2018). Оксидативный стресс и антиоксидантный статус у пациентов с осложнённым уролитиазом. *Молодой ученый*, 14(200), 112–114.
- Deribo, A. V., Bayurov, A. Yu., Marzan, O. S., & Korsak, M. A. (2018). Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicated urolithiasis. *Young Scientist*, 14(200), 112–114.
- Ефременко, Е. С., Жукова, О. Ю., Титов, Д. С., Никонов, Д. А., Сидоров, Г. Г., & Андреев, К. А. (2019). Глутатион-зависимые механизмы антиоксидантной защиты при алкоголизме. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 4, 105–108.
- Efremenko, E. S., Zhukova, O. Yu., Titov, D. S., Nikonov, D. A., Sidorov, G. G., & Andreev, K. A. (2019). Glutathione-dependent mechanisms of antioxidant protection in alcoholism. *International Journal of Applied and Fundamental Research*, 4, 105–108.
- Иванова, К. А., Чернова, Е. Н., Кулаева, О. А., Цыганова, А. В., Кусакин, П. Г., Русских, И. В., Тихонович, И. А., & Цыганов, В. Е. (2022). Регуляция гороха (*Pisum sativum* L.). Симбиотическая клубеньковая инфекция и защитные реакции с помощью глутатиона, гомоглутатиона и их соотношения. *Наука о растениях*, 13, 843565. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.843565>
- Ivanova, K. A., Chernova, E. N., Kulaeva, O. A., Tsyganova, A. V., Kusakin, P. G., Russkikh, I. V., Tikhonovich, I. A., & Tsyganov, V. E. (2022). Regulation of pea (*Pisum sativum* L.). Symbiotic nodule infection and defense responses using glutathione, homoglutathione, and their ratio. *Frontiers in Plant Science*, 13, 843565. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.843565>
- Колесов, С. А., Рахманов, Р. С., Блинова, Т. В., Страхова, Л. А., Чумаков, Н. В., & Пискарев, Ю. Г. (2016). Особенности функционирования системы глутатиона при физических нагрузках и влияние на нее алиментарных факторов. *Спортивная медицина: наука и практика*, 7(2), 39–45. <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2017.2.39>
- Kolesov, S. A., Rakhmanov, R. S., Blinova, T. V., Strakhova, L. A., Chumakov, N. V., & Piskarev, Y. G. (2016). Features of the glutathione system during physical exertion and the influence of dietary factors. *Sports Medicine: Science and Practice*, 7(2), 39–45. <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2017.2.39>
- Креккер, Л. Г., Донская, Г. А., & Колосова, Е. В. (2021). Изучение антиоксидантной и витаминсинтезирующей активности продукта «КуЭМсил» как потенциального антистрессового фактора. *Пищевая промышленность*, 11, 22–25. <https://doi.org/10.52653/PPI.2021.11.11.015>
- Krekker, L. G., Donskaya, G. A., & Kolosova, E. V. (2021). Study of antioxidant and vitamin-synthesizing activity of the product “KuEMsil” as a potential anti-stress factor. *Food Industry*, 11, 22–25. <https://doi.org/10.52653/PPI.2021.11.11.015>
- Креккер, Л. Г., Донская, Г. А., Колосова, Е. В., & Дрожжин, В. М. (2022). Влияние глицина в составе модифицированной питательной среды на динамику антиоксидантной активности биомассы. *Молочная промышленность*, 8, 46–49. <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2022-08-46-49>
- Krekker, L. G., Donskaya, G. A., Kolosova, E. V., & Drozhzhin, V. M. (2022). Effect of glycine in the composition of a modified nutrient medium on the dynamics of antioxidant activity of biomass. *Dairy Industry*, 8, 46–49. <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2022-08-46-49>
- Кулинский, В. И., & Колесниченко, Л. С. (2010). Глутатион, ядра клетки и его функции. *Биомедицинская химия*, 56(6), 657–662. <https://doi.org/10.18097/pbmc20105606657>
- Kulinsky, V. I., & Kolesnichenko, L. S. (2010). Glutathione, cell nuclei, and its functions. *Biomedical Chemistry*, 56(6), 657–662. <https://doi.org/10.18097/pbmc20105606657>
- Меледина, Т. В., Морозов, А. А., Давыденко, С. Г., & Терновский, Г. В. (2020). Дрожжи — продуценты глутатиона. *Техника и технология пищевых продуктов*, 1, 140–148. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-1-140-148>
- Meledina, T. V., Morozov, A. A., Davydenko, S. G., & Ternovsky, G. V. (2020). Yeasts - producers of glutathione. *Food Processing: Techniques and Technology*, 1, 140–148. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-1-140-148>
- Олескин, А. В., & Шендеров, Б. А. (2020). Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*, 2(3), 233–243. <https://doi.org/10.36425/rehab25811>
- Oleskin, A. V., & Shenderov, B. A. (2020). Probiotics, psychobiotics, and metabiotics: problems and prospects. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*, 2(3), 233–243. <https://doi.org/10.36425/rehab25811>
- Смирнов, Л. П., & Суховская, И. В. (2014). Роль глутатиона в функционировании систем антиоксидантной защиты и биотрансформации (обзор). *Ученые записки Петрозаводского гос. университета. Серия: Естественные и технические науки*, 6(143), 34–40.
- Smirnov, L. P., & Sukhovskaya, I. V. (2014). The role of glutathione in the functioning of antioxidant defense

- and biotransformation systems (review). *Scientific Notes of Petrozavodsk State University. Series: Natural and Technical Sciences*, 6(143), 34–40.
- Тихонова, Е. В., & Шленская, Н. М. (2021). Обзор предметного поля как метод синтеза научных данных. *Хранение и переработка сельхозсырья*, (3), 11–25. <https://doi.org/10.36107/spfp.2021.257>
- Tikhonova, E. V., & Shlenskaya, N. M. (2021). Scoping review as a method for synthesizing scientific data. *Storage and Processing of Farm Products*, (3), 11–25. <https://doi.org/10.36107/spfp.2021.257>
- Топтыгина, О. А. (2012). Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор). *Acta Biomedica Scientifica*, 2(84), 178–180.
- Toptygina, O. A. (2012). The role of glutathione in the antioxidant defense system (review). *Acta Biomedica Scientifica*, 2(84), 178–180.
- Aguilar-Toalá, J. E., Astiazarán-García, H., Estrada-Montoya, M. C., Garcia, H. S., Vallejo-Cordoba, B., González-Córdova, A. F., & Hernández-Mendoza, A. (2018). Modulatory Effect of the Intracellular Content of *Lactobacillus casei* CRL 431 Against the Aflatoxin B1-Induced Oxidative Stress in Rats. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 11(2), 470–477. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9433-8>
- Alfonzo, A., Prestianni, R., Gaglio, R., Matraxia, M., Maggio, A., Naselli, V., Craparo V., Badalamenti, N., Bruno, M., Vagnoli, P., Settanni, L., Moschetti, G., & Francesca, N. (2021). Effects of different yeast strains, nutrients and glutathione-rich inactivated yeast addition on the aroma characteristics of Catarratto wines. *International Journal of Food Microbiology*, 360, 109325. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109325>
- Binati, R. L., Larini, I., Salvetti, E., & Torriani, S. (2022). Glutathione production by non-Saccharomyces yeasts and its impact on winemaking: A review. *Food Research International*, 156, 111333. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111333>
- Bramer, W. M., Rethlefsen, M. L., Kleijnen, J., & Franco, O. H. (2017). Optimal Database Combinations for Literature Searches in Systematic reviews: a Prospective Exploratory Study. *Systematic Reviews*, 6(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0644-y>
- Câmara, A. A., Jr. Nguyen, T. D., Saurel, R., Sandt, C., Peltier, C., Dujourdy, L., & Husson, F. (2020). Biophysical stress responses of the yeast *Lachancea thermotolerans* during dehydration using Synchrotron-FTIR microspectroscopy. *Frontiers in Microbiology*, 11, 899. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00899>
- Chen, Q., Kong, B., Sun, Q., Dong, F., & Liu Q. (2015). Antioxidant potential of a unique LAB culture isolated from Harbin dry sausage: In vitro and in a sausage model. *Meat Science*, 110, 180–188. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2015.07.021>
- Copley, S.D., & Dhillon, J.K. (2002). Lateral gene transfer and parallel evolution in the history of glutathione biosynthesis genes. *Genome Biology*, 3(5), research0025.1. <https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-5-research0025>
- De Benedetto, M. L., Capo, C. R., Ferri, A., Valle C., Polimanti, R., Carrì, M. T. & Rossi, L. (2014). Glutaredoxin 1 is a major player in copper metabolism in neuroblastoma cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1840(1), 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.09.008>
- Dubina, M. V., Gomonova, V. V., & Taraskina, A. E. (2021). Pathogenesis-based preexposure prophylaxis associated with a low risk of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers at a designated COVID-19 hospital: A pilot study. *BMC Infect Dis* 21, 536. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06241-1>
- Feng, T., & Wang, J. (2020). Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: a systematic review. *Gut Microbes*, 12(1), 1801944. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1801944>
- Ge, Q., Yang, B., Liu, R., Jiang, D., Yu, H., Wu, M., & Zhang, W. (2021). Antioxidant activity of *Lactobacillus plantarum* NJAU-01 in an animal model of aging. *BMC Microbiology*, 21(1), 182. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02248-5>
- Gila, B. C., Moon, H., Antal, K., Hajdu, M., Kovács, R., Jónás, A. P., Pusztahelyi, T., Yu, J. H., Pócsi, I., & Emri, T. (2021). The DUG pathway governs degradation of intracellular glutathione in *Aspergillus nidulans*. *Applied and Environmental Microbiology*, 87(9), e01321–20. <https://doi.org/10.1128/AEM.01321-20>
- Grażyna, C., Hanna, C., Adam, A., & Magdalena, B.M. (2017). Natural antioxidants in milk and dairy products. *International Journal of Dairy Technology*, 70, 165–178. <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12359>
- Horowitz, R. I., Freeman, P. R., & Bruzzese, J. (2020). Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respiratory Medicine Case Reports*, 30, 101063. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101063>
- Hu, J., Zhong, X., Yan, J., Zhou, D., Qin, D., Xiao, X., Zheng, Y., & Liu, Y. (2020). High-throughput sequencing analysis of intestinal flora changes in ESRD and CKD patients. *BMC Nephrology*, 21(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1668-4>
- Izanloo, H., Soleimanzadeh, A., Bucak, M. N., Imani, M., & Zhandi, M. (2021). The effects of varying concentrations of glutathione and trehalose in improving microscopic and oxidative stress parameters in Turkey semen during liquid storage at 5 °C. *Cryobiology*, 101, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2021.07.002>

- Jamieson, D. J. (1995). The effect of oxidative stress on *Saccharomyces cerevisiae*. *Redox Report: Communications in Free Radical Research*, 1(2), 89–95. <https://doi.org/10.1080/13510002.1995.11746964>
- Kolesnikov, S. (2020). COVID-19: Oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk. Rossijskaia Akademiia Meditsinskikh Nauk*, 75, 318–325. <https://doi.org/10.15690/vramn1360>
- Kullisaar, T., Songisepp, E., Aunapuu, M., Kilk, K., Arend, A., Mikelsaar, M., Rehema, A., & Zilmer, M. (2010). Complete glutathione system in probiotic *Lactobacillus fermentum* ME-3. *Prikladnaia Biokhimiia i Mikrobiologija*, 46(5), 527–531.
- Kullisaar, T., Zilmer, M., Mikelsaar, M., Vihalemm, T., Annuk, H., Kairane, C., & Kilk, A. (2002). Two antioxidative lactobacilli strains as promising probiotics. *International Journal of Food Microbiology*, 72(3), 215–224. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(01\)00674-2](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(01)00674-2)
- Laman Trip, D. S., & Youk, H. (2020). Yeasts collectively extend the limits of habitable temperatures by secreting glutathione. *Nature Microbiology*, 5(7), 943–954. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0704-2>
- Lambo, M. T., Chang, X., & Liu, D. (2021). The recent trend in the use of multistrain probiotics in livestock production: An overview. *Animals*, 11(10), 2805. <https://doi.org/10.3390/ani11102805>
- Lei, S., Jiang, F., Su, W., Chen, C., Chen, J., Mei, W., Zhan, L. Y., Jia, Y., Zhang, L., Liu, D., Xia, Z. Y., & Xia, Z. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*, 21, 100331. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331>
- Fernandes, L., & Steele, J. L. (1993). Glutathione content of lactic acid bacteria. *Journal of Dairy Science*, 76(5), 1233–1242. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77452-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77452-4)
- Li, Y., Wie, G., & Chen, J. (2004). Glutathione: A review on biotechnological production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 66(3), 233–242. <https://doi.org/10.1007/s00253-004-1751-y>
- Lin, X., Xia, Y., Wang, G., Xiong, Z., Zhang, H., Lai, F., & Ai, L. (2018). *Lactobacillus plantarum* AR501 alleviates the oxidative stress of D-galactose-induced aging mice liver by upregulation of Nrf2-mediated antioxidant enzyme expression. *Journal of Food Science*, 83(7), 1990–1998. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14200>
- Liu, N., Qin, L., Lu, X., Zhao, Y., & Miao, S. (2021). Fortified fermented rice-acid can regulate the gut microbiota in mice and improve the antioxidant capacity. *Nutrients*, 13(12), 4219. <https://doi.org/10.3390/nu13124219>
- Luikenhuis, S., Perrone, G., Dawes, I. W., & Grant, C. M. (1998). The yeast *Saccharomyces cerevisiae* contains two glutaredoxin genes that are required for protection against reactive oxygen species. *Molecular Biology of the Cell*, 9(5), 1081–1091. <https://doi.org/10.1091/mbc.9.5.1081>
- Martorana, A., Alfonzo, A., Gaglio, R., Settanni, L., Corona, O., La Croce, F., Vagnoli, P., Caruso, T., Moschetti, G., & Francesca, N. (2017). Evaluation of different conditions to enhance the performances of *Lactobacillus pentosus* OM13 during industrial production of Spanish-style table olives. *Food Microbiology*, 61, 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2016.08.007>
- Mbye, M., Baig, M. A., AbuQamar, S. F., El-Tarabily, K. A., Obaid, R. S., Osaili, T. M., Al-Nabulsi, A. A., Turner, M. S., Shah, N. P., & Ayyash, M. M. (2020). Updates on understanding of probiotic lactic acid bacteria responses to environmental stresses and highlights on proteomic analyses. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(3), 1110–1124. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12554>
- Melini, F., Melini, V., Luziatelli, F., Ficca, A. G., & Ruzzi, M. (2019). Health-promoting components in fermented foods: An up-to-date systematic review. *Nutrients*, 11(5), 1189. <https://doi.org/10.3390/nu11051189>
- Meng, X., Chen, X. Z., Sun, J. Y., Zhang, Y., Jiang, L. S., & Wang, J. (2022). Exploring the oxidative stress regulation of mice with hyperglycemia by *Lactiplantibacillus plantarum* SCS4. *Current Microbiology*, 79(11), 319. <https://doi.org/10.1007/s00284-022-03008-y>
- Nyman, E., Lindqvist, P., Näslund, U., & Grönlund, C. (2018). Risk marker variability in subclinical carotid plaques based on ultrasound is influenced by cardiac phase, echogenicity and size. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 44(8), 1742–1750. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.013>
- Pophaly, S. D., Poonam, S., Pophaly, S. D., Kapila, S., Nanda, D. K., Tomar, S. K., & Singh, R. (2017). Glutathione biosynthesis and activity of dependent enzymes in food-grade lactic acid bacteria harbouring multidomain bifunctional fusion gene (gshF). *Journal of Applied Microbiology*, 123(1), 194–203. <https://doi.org/10.1111/jam.13471>
- Pophaly, S. D., Singh, R., Pophaly, S. D., Kaushik, J. K. & Tomar, S. K. (2012). Current status and emerging role of glutathione in food grade lactic acid bacteria. *Microbial Cell Factories*, 11, 114. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-11-114>
- Pusztahelyi, T., Kovács, S., Pócsi, I. & Prokisch, J. (2015). Selenite-stress selected mutant strains of probiotic bacteria for Se source production. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 30, 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.11.003>

- Rahman, T., Hosen, I., Islam, M.M., & Shekhar, H.U. (2012). Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3, 997–1019. <https://doi.org/10.4236/abb.2012.327123>
- Ran, S., Liu, J., & Li, S. (2020). A systematic review of the various effect of arsenic on glutathione synthesis in vitro and in vivo. *BioMed Research international*, 2020, 9414196. <https://doi.org/10.1155/2020/9414196>
- Revathi, K., Chandrasekaran, R., Thanigaivel, A., Kirubakaran, S. A., Sathish-Narayanan, S., & Senthil-Nathan, S. (2013). Effects of *Bacillus subtilis* metabolites on larval *Aedes aegypti* L. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 107(3), 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.10.005>
- Sarkis-Onofre, R., Catalá-López, F., & Aromataris, E. (2021). How to properly use the PRISMA statement. *Systematic Review*, 10, 117. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01671-z>
- Shah, A. A., Liu Z., Qian C., Wu, J., Sultana, N., & Zhong, X. (2020). Potential effect of the microbial fermented feed utilization on physicochemical traits, antioxidant enzyme and trace mineral analysis in rabbit meat. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 104(3), 767–775. <https://doi.org/10.1111/jpn.13252>
- Sinha, R., Sinha, I., Calcagnotto, A., Trushin, N., Haley, J. S., Schell, T. D., & Richie, J. P. (2018). Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 105–111. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.132>
- Slattery, C., Cotter, P. D., & O'Toole, P. W. (2019). Analysis of health benefits conferred by *Lactobacillus* species from kefir. *Nutrients*, 11(6), 1252. <https://doi.org/10.3390/nu11061252>
- Stephen, D. W., & Jamieson, D. J. (1996). Glutathione is an important antioxidant molecule in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiology Letters*, 141(2–3), 207–212. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1996.tb08386.x>
- Stern, C., Lizarondo, L., Carrier, J., Godfrey, C., Rieger, K., Salmond, S., Apostolo, J., Kirkpatrick, P., & Loveday, H. (2021). Methodological guidance for the conduct of mixed methods systematic reviews. *JBI Evidence Implementation*, 19(2), 120–129. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000282>
- Suo, K., Chen, S., Li, X., Liu, X., Yi, J., Zhu, J., Lu, L., Hao, L., Kang, Q., & Lu, J. (2021). Radioprotective effect of radiation-induced *Lactococcus lactis* cell-free extract against 60Coγ injury in mice. *Journal of Dairy Science*, 104(9), 9532–9542. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20291>
- Tang, W., Li, C., He, Z., Pan, F., Pan, S., & Wang, Y. (2018). Probiotic properties and cellular antioxidant activity of *Lactobacillus plantarum* MA2 isolated from Tibetan kefir grains. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 10(3), 523–533. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9349-8>
- Taté, R., Cermola, M., Riccio, A., Diez-Roux, G., & Patriarca, E. J. (2012). Glutathione is required by *Rhizobium etli* for glutamine utilization and symbiotic effectiveness. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 25(3), 331–340. <https://doi.org/10.1094/MPMI-06-11-0163>
- Varlamova, E. G., Goltyaev, M. V., Novoselov, V. I. & Fesenko, E. E. (2017). Cloning, intracellular localization, and expression of the mammalian selenocysteine-containing protein SELENOI (Sell) in tumor cell lines. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 476(1), 320–322. <https://doi.org/10.1134/S160767291705012X>
- Wendel, U. (2022). Assessing viability and stress tolerance of probiotics. A Review. *Frontiers in Microbiology*, 12, 818468. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.818468>
- Wu P., Zhu Q., Yang R., Mei Y., Chen Z. & Liang Y. (2021). Differences in acid stress response of *Lactocaseibacillus paracasei* Zhang cultured from solid-state fermentation and liquid-state fermentation. *Microorganisms*, 9(9), 1951. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091951>
- Yu X., Li Y., Wu Q., Shah N. P., Wei H. & Xu F. (2020). Genomic Analysis for Antioxidant Property of *Lactobacillus plantarum* FLPL05 from Chinese Longevity People. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12(4), 1451–1458. <https://doi.org/10.1007/s12602-020-09704-0>
- Zhang, J., Fu, R. Y., Hugenholtz, J., Li, Y., & Chen, J. (2007). Glutathione protects *Lactococcus lactis* against acid stress. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(16), 5268–5275. <https://doi.org/10.1128/AEM.02787-06>
- Zhao, D., & Shah, N. P. (2016). Concomitant ingestion of lactic acid bacteria and black tea synergistically enhances flavonoid bioavailability and attenuates d-galactose-induced oxidative stress in mice via modulating glutathione antioxidant system. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 38, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.09.005>
- Zhao, X., Yi, R., Zhou, X., Mu, J., Long, X., Pan, Y., Song, J. L., & Park, K. Y. (2019). Preventive effect of *Lactobacillus plantarum* KSFY02 isolated from naturally fermented yogurt from Xinjiang, China, on d-galactose-induced oxidative aging in mice. *Journal of Dairy Science*, 102(7), 5899–5912. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-16033>