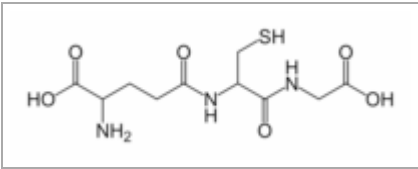



A GLUTATHION:

Az L-glutation az egész élővilágban gyakorlatilag minden sejtben megtalálható (Martin és MacIlwain, 1959; Orlowski és Karlowsky, 1976).

Glutation	
	
	
CAS szám:	[70-18-8]
Molekulaképlet:	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₆ S
Moláris tömeg:	307.325

A GSH általános redox funkciókat tölt be. **Antioxidánsként szabadgyökökkel reagál, védi a sejteket a radioaktív- és az UV-sugárzástól (1), a vírusos fertőzésektől (2,3), a környezet mérgeanyagaitól, nehézfémektől (2) illetve az oxidatív stressz okozta károsodásoktól. (Meister és Anderson, 1983). A glutation fontos szerepet játszik a detoxifikáló folyamatokban azért hogy képes a toxinokhoz (pl. nehézfémek, peszticidek) kötődni, majd átalakítani őket olyan formába, hogy a vizelettel, illetve az epével ki tudjanak ürülni.**

A GSH ezen túl **számos enzim kofaktora vagy szubsztrátja, szabályozza a sejtciklust, valamint a sejtmotabolizmust** (Kosower 1978; Meister, 1988; Max, 1989).

A GSH az emberi szövetekben 0,1 és 10 mM közti mennyiségben található meg , legnagyobb mennyiségben a májban és a lépben, illetve a vesében, vörös vérsejtekben és leukocytákban van jelen (4). A plazmában mennyisége mikromólos nagyságrendű (kb. 4.5 µM) (5).

A glutation (Reichelt és Fonnum, 1969; Slivka és mtsai, 1987a,b; Kirstein és mtsai, 1991) és bizonyos származékai, mint az S-metilglutation (Kanazawa és mtsai, 1965) és a glutation-szulfonsav (Li és mtsai, 1993) az agyszövet endogén vegyületei közt is megtalálhatók. A glutamin szöveti koncentrációja a központi idegrendszerben 1,4-3,4 mM, melynek 95%-a redukált formában van jelen (Slivka és mtsai, 1987a,b). A GSH megtalálható epitél-, glia-, és idegsejtekben, de jelen van az extracelluláris térben is (Orlowski és Karkowsky, 1976).

Biokémiája

Szintézis:

Az L-glutation természetes körülmények között a májban alakul ki három különböző aminosavból – glutaminsavból, ciszteinből és glicinből.

A glutation szintézise két, egymással szorosan összefüggő, enzimatikusan kontrollált reakciót foglal magába, mely ATP felhasználással jár. (6-8)

Elsőként a cisztein és a glutaminsav reagálnak gamma-glutamil ciszteinil szintetáz közreműködésével. Második lépésben a GSH szintetáz a gamma-glutamilciszteint és a glicint glutationná alakítja.

A glutation szintézisét a felépítő aminosavak mennyisége szabályozza. (9,10)

Redox tulajdonság:

A glutation jelentős elektron donor tulajdonságáért a cisztein -SH csoportja felelős. Miután megtörténik az elektronleadás, a molekula oxidálódik, és a két oxidált molekula diszulfid híd által dimerizálódik (GSSG). Ez a kötés redukciós folyamat során reverzibilisen felbontható. A glutation intracelluláris és extracelluláris mennyisége is szigorú homeostaticus kontroll alatt áll. (2) Dinamikus egyensúly áll fenn a glutation szintézise, az oxidált és redukált forma átalakulási ciklusa és a glutation hasznosulása közt.

A sejteken belül a GSH segíti más antioxidáns molekulák, például aszkorbinsav, alfa-tokoferol, oxidációs, redukciós folyamatait (11).

Hatások:

Bizonyos kutatások szerint a gyümölcsök és nyers zöldségek fogyasztása által megnövelt glutation bevitel kapcsolatban van a rákos megbetegedések bizonyos típusai elleni védekezésben (12,13). **In vitro körülmények közt végzett kísérletek (14), illetve állatokon végzett vizsgálatok (15) is igazolták a glutation rákellenes hatását.**

Szintén tudományos kutatások igazolják, hogy nagyobb glutation koncentráció esetén az idősebb emberek egészségi állapota jobb (16).

Patkányok esetén megfigyelték, hogy az orálisan adagolt glutation hatékonyan felszívódott (17,18), **ez azonban az emberi szervezetre sajnos nem igaz. Egy kísérlet során például hét egészséges embernek adtak egyszeri alkalommal 3,00 mg glutationt, melynek hatására a vér glutation szintje nem változott (19). A tanulmány készítői azt a tanulságot vonták le, hogy a fenti körülmények közt a szervezetben a glutation pótlása nem lehetséges.** A patkányokban és az emberi szervezetben a glutation abszorpció mértékének különbségét az magyarázza, hogy a patkányokkal ellentétben az emberi gyomor-, és bélrendszer jelentős mennyiségben tartalmaz gamma-glutamiltranszpeptidázt, amely bontja a glutationt.

Több kutatás szerint sokkal hatékonyabban növelhető a vér glutation szintje különböző tápanyagok, vitaminok bevitelével, melyek elősegítik a glutation termelődését. Egy kísérlet során például egészséges emberekben a vér glutation szintje csaknem 50%-al emelkedett miután két héten át napi 500 mg C-vitamint kaptak (20). **Kutatások szerint kedvezően befolyásolja a glutation termelődését az alfa-linolsav (21), a glutamin (22), a metionin (23), az S-adenozil metionin (24) és tejfehérje (25) is.** A B6 vitamin, a riboflavin és a szelén szükségesek a glutation termelődéséhez.

Az intravénásan és intramuszkulárisan adott glutation hatékonyan bizonyult az operációk során fellépő vérrögképződés megelőzésében (26), **a kemoterápiás szerek mellékhatásainak csökkentésében, hatékonyságuk növelésében (főként a ciszplatin esetén nők petefészekrákos megbetegedése során) (27, 28) Parkinson kóros betegek kezelésében (29), diabeteszes betegek magas vérnyomásának csökkentésében (30), férfiaknál a spermaszám növelésében (31,32). A glutation orrsprayben történő használata csökkentette a krónikus rhinitises betegek tüneteit (33).**

Az orálisan adagolt készítmények hatásossága különböző kérdéseket vet fel. Egy kísérlet során nyolc májrákos beteg esetén orálisan adagolt napi, mindössze 5,00 mg (!) glutathion

a női betegeknél mérsékelt javulást eredményezett, a férfi betegeknél azonban nem történt változás (34). Valószínűleg a csekély dózis, az emberi tápcsatornában való lebomlás és a különböző sejtvonalakra gyakorolt különböző hatás magyarázza az eltéréseket.

Egy másik nyolc betegen végzett kísérlet során azt tapasztalták, hogy az **orálisan adagolt glutation rákellenes hatást mutatott (35).**

Glutation források:

A glutation megtalálható friss és fagyasztott gyümölcsökben, zöldségekben, halban és húsokban (36). A spárga, az avokádó és a dió különösen sok glutathiont tartalmaznak, ez azonban az emberi tápcsatornában teljesen lebomlik és így sajnos nem jut el a sejtekhez.

Magyarországon jelenleg egy új étrend-kiegészítő (Gluta-SC) ismert, melyben olyan glutathion-forrás van jelen, mely nem bomlik le az emberi tápcsatornában.

(www.glutha-sc.hu)

Indikációk:

A szervezet **glutation hiányát olyan megbetegedések** idézhetik elő, melyek során megnő a glutation szükséglet, mint például a szintézishez szükséges aminosavak hiánya, illetve olyan betegségek, melyek akadályozzák a glutation szintézisét (37). Néhány példa azokra a betegségekre, melyek kapcsolatban vannak a szervezet glutation hiányával: **diabetes, májbetegségek, szürkehályog, HIV fertőzés, rákos megbetegedések, ismeretlen eredetű tüdőfibrózis. A dohányzás szintén előidézője a glutation hiánynak, mivel növeli annak kihasználtsági fokát.**

Azoknak a betegeknek akiknek bizonyított glutation hiányuk van, illetve minden petefészekrákos nőnek, akiket cisplatinnal kezelnek egészségügyi szakemberrel javasolt konzultálnia a glutation pótlással kapcsolatban.

-Öröklött glutation hiány: a GSH szintéziséhez szükséges enzimek hiánya glutation hiányhoz vezet, melynek következményeként különböző betegségek alakulnak ki. (38, 8, 39)

-HIV fertőzés: HIV fertőzöttek esetén jellemző a szervezet glutation hiánya. (6)

A HIV fertőzés minden stádiumában fokozott az oxidatív stressz, a fertőzés csökkenti a glutation szintet a plazmában, az eritrocitákban, T-sejtekben és más limfocitákban és monocitákban. (40) HIV fertőzött gyermekek esetén szintén alacsony glutation plazmakoncentrációt tapasztaltak. (3,39) A tüdő károsodása esetén az aeroszol formában adagolt glutation jótékony hatásának bizonyult (6).

-Májzsugor, májgyulladás: Májzsugorban szenvedő betegeknél, illetve alkoholizmus következtében a plazma és az eritrociták GSH szintje alacsonyabb a normálisnál (5, 39, 41). Nem alkoholfogyasztás következtében kialakult májbetegségek esetén a GSH szint a normálisnál jóval alacsonyabb, a GSSG szint viszont sokkal magasabb lehet a normálisnál (42). A vírusos hepatitis során szintén csökkenhet a GSH szint, hepatitis C típusú betegségben szenvedők esetében pedig a monociták alacsonyabb GSH szintjét figyelték meg (43).

-Tüdőbetegségek: Kutatások során azt tapasztalták, hogy a GSH hiánya számos tüdőbetegséggel is kapcsolatban van, ilyenek például a COPD, ARDS, újszülöttkori tüdőkárosodás, és asztma. (38,6,39)

-Chron betegség, gastrointestinális gyulladások: A gyomor nyálkahártyájában szintén csökkenhet a glutation szint (41) gyomor-, bélgyulladás, illetve **Helicobacter pylori** fertőzés esetén (39,41). Crohn betegségben szenvedők esetén azt tapasztalták, hogy az

érintett bélszakaszok nyálkahártyájában alacsony GSH és magas GSSG szint volt megfigyelhető, illetve a GSH enzimek módosultak. (44)

-Keringési rendszer: Akut myocardialis infarktusos betegekben és szívkoszorúér megbetegedésben szenvedő férfiak eseté alacsony GSH szintet figyeltek meg (45,46). Egy tanulmány szerint kardiopulmonáris bypass műtétek előtt alkalmazott glutation jótékonyan hatott az operáció utáni veseműködésre és erősítette a szervezet artériás működését. (31).

Szintén alacsony glutation szintet figyeltek meg a következő betegségek esetén: hasnyálmirigy gyulladás (47), diabetes (39,48,49,50,51), fém mérgezés.

-Központi idegrendszer: Sok neurodegeneratív megbetegedés esetén, mint például Alzheimer kór és Parkinson kór tapasztaltak abnormálisan alacsony GSH szintet (2,38,39). A kritikus GSH szint, mely alatt sejtihal következnek be a normális 70-80%-a (2,39).

-Öregedés: A plazma GSH szintje alacsonyabb, míg a GSSG szint emelkedettebb a kor előrehaladtával (1). Több vizsgálat alapján megállapítható, hogy magasabb GSH szint esetén az idős emberek egészségi állapota jobb (6).

Glutation pótlás, adagolás

Az intravénásan, intramuszkulárisan, illetve aeroszol formában adagolt glutation jótékony hatása igazolt, az orális adagolás még sok kérdést vet fel a nem megfelelő felszívódás miatt. **Német farmakológusok nemrégiben egy olyan glutathion forrást találtak, mely alkalmasnak bizonyult a glutathion orális pótlására. A készítmény Magyarországon GLUTA-SC néven, az OETI nél nyilvántartott étrend-kiegészítőként került forgalomba, megrendelhető: www.gluta-sc.hu**

-Orális adagolás:

Perlmutter több olyan esetet is leír, melyben neurodegenerative betegségekben szenvedőknek adtak GSH-t (44). Parkinson kór esetén az intravénásan adott GSH bizonyult jótékony hatásúnak, Alzheimer kór, stroke, sclerosis multiplex esetén pedig GSH prekursorok szedése hozott jó eredményeket.

-N-acetil-cisztein: A cisztein mennyisége gyakran limitálja a GSH szintézist in vivo. A cisztein egyik orálisan alkalmazható biológiailag hasznosítható forrása az N-acetilcisztein (NAC). A NAC szintén hatékony antioxidáns antimutagén és antikarcinogén hatással. A NAC alkalmazásával ki lehet váltani az L-cisztein használatát, mely egy nagyon instabil és potenciálisan toxikus anyag (52). Felszívódás után a NAC ciszteinné alakul és hatékonyan részt vesz a glutation termelődésében (53).

-Alpha-Lipoic Acid (ALA): Antioxidáns, szintén hatékonyan alkalmazható GSH pótlására. Orálisan adagolva HIV betegek GSH szintjét emelte és rendkívül biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult (54,55). A NAC-hez képest előnye, hogy in vivo újrahasznosítható az oxidált formájából.

-Metionin, Ascorbinsav, Taurin: Az orálisan adagolható L-methionine egy cisztein prekursor, mely azonban gyakran hányingert és hányást okozhat. Ezzel ellentétben származéka az S-adenosylmethione (SAME) jól tolerálható. Intravénásan nagy dózisban alkalmazva májzsugoros betegeknek azt tapasztalták, hogy növelte az eritrociták GSH szintjét (7). Az aszkorbát tartósítja a sejten belüli glutationt és valószínűleg redox GSH kofaktor (11). A taurin egy kén tartalmú aminosav, mely orálisan adagolva növelni tudja a

vérlemezzék aggregációjának küszöbértékét és növelni képes a GSH szintet egészséges férfiakban.(2)

-Egyéb módszerek glutation pótlására: L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate (OTC, Procysteine), amely enzimatis úton alakul át ciszteinné a májsejtekben. Az orálisan adagolt OTC glutationná alakul az emberi szervezetben. (6) Hat héten át intravénásan adagolt OTC megnövelte a vér GSH szintjét HIV fertőzött betegekben (56). Szívkoszorúér megbetegedésben szenvedő betegek esetén az orálisan adott OTC jelentősen növelte a flow-mediated dilatit (57).

Mellékhatás, interakciók:

Mellékhatást a kutatások és humán alkalmazások során (utóbbi kb. 50 év) nem figyeltek meg. Ez nem meglepő, hiszen egy természetes anyagról van szó, mely a sejtekben is termelődik. A kemoterápiában alkalmazott cisplatin hatékonyságát növeli (27, 28).

Irodalom:

References:

1. Cai J, Nelson KC, Wu M, et al. Oxidative damage and protection of the RPE. *Progr Retinal Eye Res* 2000;19:205-221.
2. Kidd PM. Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage. *Altern Med Rev* 1997;1:155-176.
3. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, et al. Serum selenium, plasma glutathione (GSH) and erythrocyte glutathione peroxidase (GSH-Px)-levels in asymptomatic versus symptomatic human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-infection. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:266-272.
4. Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP, et al. Glutathione. In: Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP, et al, eds. *Disturbances of Amino Acid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis*. Baltimore-Munich: Urban and Schwarzenberg; 1981:80-82.
5. Chawla RK, Lewis FW, Kutner MH, et al. Plasma cysteine, cysteine, and glutathione in cirrhosis. *Gastroenterology* 1984;87:770-776.
6. Anderson ME. Glutathione and glutathione delivery compounds. *Adv Pharmacol* 1997;38:65-78.
7. Lomaestro BM, Malone M. Glutathione in health and disease: pharmacotherapeutic issues. *Ann Pharmacother* 1995;29:1263-1273.
8. Meister A, Larsson A. Glutathione synthetase deficiency and other disorders of the gamma-glutamyl cycle. In: Scriver CR, Kinzler KW, Valle D, et al, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York: McGraw-Hill; 1995:1461-1477.
9. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994;272:1845-1850.
10. Verjee ZH, Behal R. Protein-calorie malnutrition: a study of red blood cell and serum enzymes during and after crisis. *Clin Chim Acta* 1976;70:139-147.
11. Meister A. Glutathione, ascorbate, and cellular protection. *Cancer Res* 1994;54:1969S-1975S.
12. Sen CK. Nutritional biochemistry of cellular glutathione. *Nutr Biochem* 1997;8:660-72.
13. Flagg EW, Coates RJ, Jones DP, et al. Dietary glutathione intake and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Am J Epidemiol* 1994;139:453-65.

14. Donnerstag B, Ohlenschläger, Cinatl J, et al. Reduced glutathione and S-acetylglutathione as selective apoptosis-inducing agents in cancer therapy. *Cancer Lett* 1996;110:63-70.
15. Trickler D, Shklar G, Schwartz J. Inhibition of oral carcinogenesis by glutathione. *Nutr Cancer* 1993;20:139-44.
16. Julius M, Lang C, Gleiberman L, et al. Glutathione and morbidity in a community-based sample of elderly. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1021-6.
17. Hagen TM, Wierzbicka GT, Sillau AH, et al. Fate of dietary glutathione: disposition in the gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 1990;259(4Pt1):G530-5.
18. 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. *Br J Nutr* 1997;78:293-300.
19. Witschi A, Reddy S, Stofer B, Lauterburg BH. The systemic availability of oral glutathione. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:667-9.
20. Johnston CS, Meyer CG, Srilakshmi JC. Vitamin C elevates red blood cell glutathione in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1993;58:103-5.
21. Bunin Ala, Filina AA, Erchev VP. A glutathione deficiency in open-angle glaucoma and the approaches to its correction. *Vestn Oftalmol* 1992;108:13-5 [in Russian].
22. Amores-Sanchez MI, Medina MA. Glutamine, as a precursor of glutathione, and oxidative stress. *Mol Genet Metab* 1999;67:100-5.
23. Wang ST, Chen HW, Sheen LY, Lii CK. Methionine and cysteine affect glutathione level, glutathione-related enzyme activities and the expression of glutathione S-transferase isozymes in rat hepatocytes. *J Nutr* 1997;127:2135-41.
24. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:407-15.
25. Bounous G, Gervais F, Amer V, et al. The influence of dietary whey protein on tissue glutathione and the diseases of aging. *Clin Invest Med* 1989;12:343-9.
26. Molloy J, Martin JF, Baskerville PA, et al. S-nitrosoglutathione reduces the rate of embolization in humans. *Circulation* 1998;98:1372-5.
27. Smyth JF, Bowman A, Perren T, et al. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. *Ann Oncol* 1997;8:569-73.
28. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995;13:26-32.
29. Sechi G, Deledda MG, Bua G, et al. Reduced intravenous glutathione in the treatment of early Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20:1159-70.
30. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Lefebvre PJ. Anti-oxidants show an anti-hypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects. *Clin Sci* 1991;81:739-42.
31. Lenzi A, Picardo M, Gandini L, et al. Glutathione treatment of dyspermia: effect on the lipoperoxidation process. *Hum Reprod* 1994;9:2044-50.
32. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, et al. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993;8:1657-62.
33. Testa B, Mesoella M, Testa D. Glutathione in the upper respiratory tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:117-9.

34. Dalhoff K, Ranek L, Mantoni M, Poulsen HE. Glutathione treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver* 1992;12:341-3.
35. Garcia-Giralt E, Perdereau B, Brixy F, et al. Preliminary study of glutathione, L-cysteine and anthocyanins (Recanostat Compositum™) in metastatic colorectal carcinoma with malnutrition. Seventh International Congress on Anti-Cancer Treatment, February 3-6, 1996, Paris, France.
36. Jones DP, Coates RJ, Flagg EW, et al. Glutathione in foods listed in the National Cancer Institutes Health Habits and History Food Frequency Questionnaire. *Nutr Cancer* 1995;17:57-75.
37. White AC, Thannickal VJ, Fanburg BL. Glutathione deficiency in human disease. *J Nutr Biochem* 1994;5:218-26.
38. Sen CK. Nutritional biochemistry of cellular glutathione. *Nutr Biochem* 1997;8:660-672.
39. Gul M, Kutay FZ, Temocin S, et al. Cellular and clinical implications of glutathione. *Indian J Exp Biol* 2000;38:625-634.
40. Pace GW, Leaf CD. The role of oxidative stress in HIV disease. *Free Rad Biol Med* 1995;19:523-528.
41. Loguercio C, Taranto D, Vitale LM, et al. Effect of liver cirrhosis and age on the glutathione concentration in the plasma, erythrocytes, and gastric mucosa of man. *Free Rad Biol Med* 1996;20:483-488.
42. Altomare E, Vendemiale G, Alano O. Hepatic glutathione content in patients with alcoholic and non alcoholic liver diseases. *Life Sci* 1998;43:991-998.
43. Suarez M, Beloqui O, Ferrer JV, et al. Glutathione depletion in chronic hepatitis C. *Intl Hepatol Commun* 1993;1:215-221.
44. Iantomasi T, Marraccini P, Favilli F, et al. Glutathione metabolism in Crohn's disease. *Biochem Med Metab Biol* 1994;53:87-91.
45. Usal A, Acarturk E, Yuregir GT, et al. Decreased glutathione levels in acute myocardial infarction. *Jpn Heart J* 1996;37:177-182.
46. Prasad A, Andrews NP, Padder FA, et al. Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:507-514.
47. Gut A, Chaloner C, Schofield D, et al. Evidence of toxic metabolite stress in black South Africans with chronic pancreatitis. *Clin Chim Acta* 1995;236:145-153.
48. Vijayalingam S, Parthiban A, Shanmugasundaram KR, et al. Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Med* 1996;13:715-719.
49. Yoshida K, Hirokawa J, Tagami S, et al. Weakened cellular scavenging activity against oxidative stress in diabetes mellitus: regulation of glutathione synthesis and efflux. *Diabetol* 1995;38:201-210.
50. Grimbale RF. Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. *Intl J Vit Nutr Res* 1997;67:312-320.
51. Sen CK. Glutathione homeostasis in response to exercise training and nutritional supplements. *Mol Cell Biochem* 1999;196:31-42.
52. Faintuch J, Aguilar PB, Nadalin W. Relevance of N-acetylcysteine in clinical practice: fact, myth or consequence? *Nutrition* 1999;15:177-179.
53. Traber J, Suter M, Walter P, et al. In vivo modulation of total and mitochondrial glutathione in rat liver. *Biochem Pharmacol* 1992;43:961-964.
54. Fuchs J, Schofer H, Milbradt R, et al. Studies on lipoate effects on blood redox state in human immunodeficiency virus infected patients. *Arzneimittelforschung* 1993;43:1359-1362.
55. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Rad Biol Med* 1995;19:227-250.

56. Kalayjian RC, Skowron G, Emgushov R-T, et al. A phase I/II trial of intravenous L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid (procysteine) in asymptomatic HIV-infected subjects. *J Acq Immune Def Syndr* 1994;7:369-374.

57. Vita JA, Frei B, Holbrook M. L-2-Oxothiazolidine-4-carboxylic acid reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest* 1998;101:1408-1414