

GPx-1 在大脑多种疾病中的作用研究进展

王博妍, 姬舒云, 杨小军*

(西北农林科技大学动物科技学院, 陕西 杨凌 712100)

摘要:谷胱甘肽过氧化物酶 1 (Glutathione peroxidase 1, GPx-1) 以谷胱甘肽为底物催化过氧化氢、脂质过氧化物和过氧亚硝酸盐, 降低细胞内氧化应激, 参与大脑病理性氧化代谢的保护机制。本篇综述主要从 GPx-1 多态性与大脑多种疾病 (阿兹海默病、帕金森病、癫痫、脑梗死等) 的发展相关性认知出发总结了 GPx-1 基因介导的影响多种神经退行性疾病的作用机制。

关键词:谷胱甘肽过氧化物酶-1; 氧化应激; 基因多态性

[中图分类号] Q554+.6 [文献标识码] A [文章编号] 1004-6704(2023)03-0050-06

Research Progress on the Role of GPx-1 in Various Brain Diseases

WANG Bo-yan, JI Shu-yun, YANG Xiao-jun*

(College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: Glutathione peroxidase 1 (GPx-1) catalyzes hydrogen peroxide, lipid peroxide and peroxy nitrite with glutathione as substrate, which can reduce intracellular oxidative stress and participate in the protective mechanism of brain pathological oxidative metabolism. This review mainly summarizes the mechanism of GPx-1 gene mediated effect on a variety of neurodegenerative diseases from the understanding of the correlation between GPx-1 polymorphism and the development of various brain diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, cerebral infarction, etc.).

Key words: GPx-1; oxidative stress; gene polymorphism

谷胱甘肽含有巯基, 可以参与氧化还原反应, 还原性谷胱甘肽或者注射用谷胱甘肽输液治疗, 可能对脑功能的缓解及脑功能异常的治疗有不错的疗效。谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx; EC 1.11.1.9) 首次报道于 1957 年, 是谷胱甘肽抗氧化系统中最重要的成分之一。迄今已鉴定出 8 种 GPx 同工酶。作为 1973 年首次发现的硒蛋白, GPx-1 是最丰富的 GPx 亚型, 在许多组织中大量表达。超氧化物歧化酶 [SOD, 包括胞质 Cu、Zn-SOD (SOD-1) 和线粒体 Mn-SOD (SOD-2)] 催化超氧化物自由基的歧化生成 H₂O₂, 并被 GPx 和过氧化氢酶 (Catalase, CAT) 去除。大脑中的 CAT 活性低, GPx 清除有害的过氧化物代谢产物, 催化 GSH 变为 GSSG, 使有毒的过氧化物还原成无毒的羟基化合物, 在清除脑过度表达不伴随 GPx 水平的增加, 导致 H₂O₂ 的积累, 不仅改变了细胞的氧化还原状态, 还参与了芬顿

反应, 导致产生剧毒的羟基自由基。GPx-1 缺失导致的氧化应激和自由基的产生能够在机体内引起多种代谢异常和疾病的发生。

在过去几十年中, 许多研究人员探索了 GPx-1 的基因表达和生化功能, 并揭示了其在各种疾病的发生过程中的作用及机制。GPx-1 基因多态性与患病风险和患者生存有复杂的关联。例如, 谷胱甘肽过氧化物酶-1 (GPx-1) 多态性与精神分裂症之间存在密切关系。另有研究表明, GPx-1 rs1050450 和 GSTP1 rs1695 SNP 不太可能在中国汉族人群的精神分裂症发病机制中发挥重要作用。因此, 我们推测 GPx-1 基因的多态性可能是影响神经退行性疾病的重要因素, 需要更多的研究来更好地理解 GPx-1 在反应氧化还原信号改变的疾病机制中的复杂调控。本文从氧化应激与基因多态性两个方面分析了 GPx-1 与大脑功能的关系, 介绍了它在神经退行性疾病中的作用。

1 GPx-1 对阿尔兹海默病影响

阿尔茨海默病 (AD) 是一种散发性的、与年龄相

[收稿日期] 2023-02-18

[作者简介] 王博妍 (2002-), 女, 陕西韩城人, 本科在读, 从事动物营养与饲料科学研究。E-mail: 2863993088@qq.com

* [通讯作者] 杨小军 (1976-), 男, 河北唐山人, 博士, 教授, 主要从事家禽消化道健康与营养高效研究。E-mail: yangxj@nwsuaf.edu.cn

关的神经退行性疾病,其病理特征是异常蛋白质沉积。GPx-1 等抗氧化酶活性的降低,可能是导致 AD 发展的原因。GPx-1 具有抗氧化的作用,而 β -淀粉样蛋白(A β)诱导的氧化应激被认为是 AD 的发病机制。研究表明,AD 和轻度认知障碍(MCI)大脑的抗氧化酶水平显著降低,使大脑更容易受到 A β 诱导的毒性影响。Crack 等人发现,GPx-1 敲除小鼠的神经元更易发生 A β 肽的损伤。MCI 中已出现早期 AD 的氧化应激条件。在 MCI 海马体中,超氧化物歧化酶(SOD)和 GST 活性降低,某些蛋白质沉积量增加。提示 GPx-1 的缺失使大脑防御能力降低,易发生 A β 肽的损伤使异常蛋白沉积,可能是导致 AD 产生与发展的重要原因。因此,可通过增强抗氧化防御系统增强大脑防御能力,特别是增加 GPx-1 等酶的数量和活性,对疾病进行干预。许多有机硒化合物已被证明在 AD 小鼠模型中具有治疗作用。Zhang 等通过一系列研究表明,硒代蛋氨酸增强了 AD 小鼠的抗氧化能力,逆转

了突触缺陷,改善了认知能力下降,证明了硒在 AD 治疗中的多靶点作用。然而,硒在 AD 预防和治疗中的深层机制尚不清楚,可能是由于增加了 GPx-1 的表达量,氧化应激是 MCI 和 AD 的一个已知原因,上调内源性抗氧化剂对于对抗氧化应激至关重要,有助于减缓 MCI 和阿尔茨海默病的发展。

另有研究证明,GPx-1 基因多态性与 AD 的发展也有密切关系,最广泛研究的 GPx-1 多态性之一为修饰的 C>T(GPx-1C593T, dbSNP ID rs1050450),这导致在氨基酸 200(Pro200Leu)处从脯氨酸(Pro)变为亮氨酸(Leu)。在一项针对厄瓜多尔人群的研究中,GPx-1 的 Leu 等位基因增加了患 AD 的风险。然而,Cardoso 并未在巴西人群中观察到 AD 患者与对照组之间的基因型频率差异。数据之间的差异可能是由于不同人种的遗传差异造成,GPx-1 基因多态性与 AD 之间的关系有待进一步证明。因此 GPx-1 的研究对减缓和预防 MCI 和阿尔茨海默病具有重要意义。

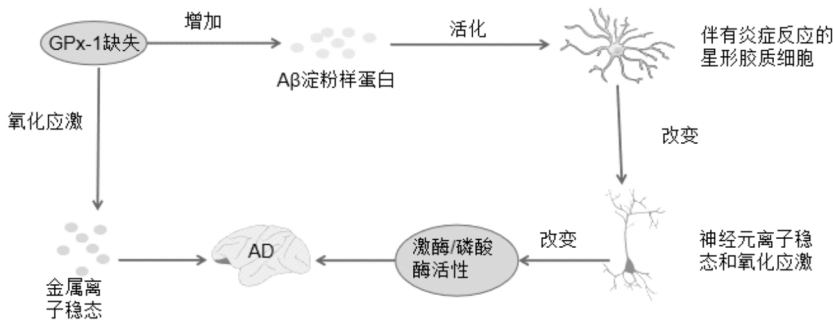


图 1 GPx-1 影响 AD 的作用机制

2 GPx-1 对帕金森病的影响

帕金森病(PD)是一种病因不明、发展缓慢的常见神经性疾病,极大地影响了患者的生活。发病机制可能与钙稳态失衡、神经炎症、自噬等因素有关。其特征是黑质(SN)多巴胺能神经元的进行性退化,导致纹状体多巴胺耗竭。GPx-1 缺失导致的氧化应激可能是引起 PD 的原因之一。Kiss C 等人发现缺乏 GPx-1 的小鼠容易受到 6-羟多巴胺损伤。氧化应激是各种形式 PD 中多巴胺能神经退行性病变的级联反应的关键驱动因素。多巴胺能神经元容易受到氧化应激的影响,是因为多巴胺本身及其前体 1-DOPA 是氧自由基的来源。因此活性氧被认为是帕金森(PD)的发病原因之一。GPx-1 缺失导致的氧化应激驱动多巴胺能神经退行性病变,导致活性氧在大脑中产生,但产生和消除速率不平衡,而活性氧增加会通过氧化蛋白质、脂质和核酸导致广泛的细胞损伤,引发机体代谢失调,可能是 PD

的致病原因。氧化损伤很难在 PD 中得到恢复,因为在疾病中抗氧化防御也发生了改变。因此,增加 GPx-1 等抗氧化酶的数量和活性,可能是治疗帕金森病的一种有效措施。

有文献数据表明 GPx-1(Leu)等位基因携带者的总体生存率更好,而另一些研究表明,GPx-1 Pro198Leu 多态性增加了氧化应激相关疾病的发病率。若 GPx-1 基因携带突变 T 等位基因编码的氨基酸密码子由脯氨酸变为亮氨酸,会造成所表达的 GPx-1 酶活性下降 5% 左右,且 GPx-1 Pro200Leu 与全血 GSH 浓度相关。Pro/Pro 基因型患者的 GSH 浓度低于 Pro/Leu 基因型患者。这种差异可能表明 Pro/Pro 基因型的携带者具有较低的 GPx 酶活性,更容易受到增加的自由基负荷的影响。因此我们怀疑 GPx-1 基因多态性可能是帕金森患者酶活性降低的原因之一。因此,需要进一步研究 GPx-1 与 PD 之间的关系,制定适当的治疗 PD 或其他神经退行性疾病的方案。

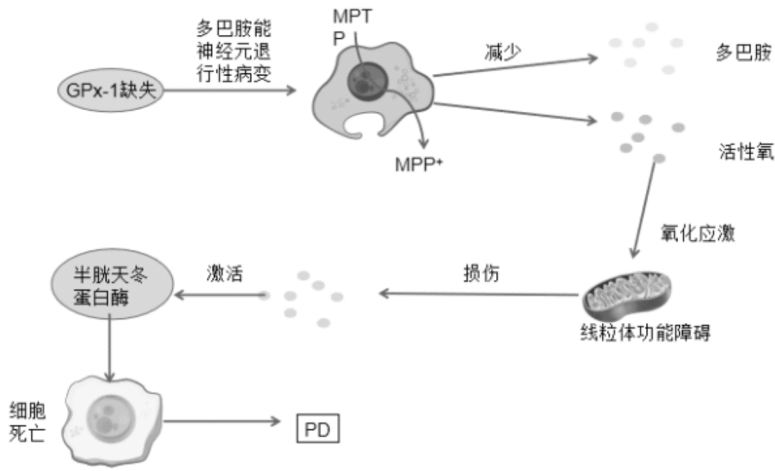


图2 GPx-1影响PD的作用机制

3 GPx-1对癫痫病的影响

癫痫是一种以反复发作和自发发作为特征的神经紊乱症。颞叶癫痫(TLE)是最常见的局部性癫痫,具有耐药性。癫痫发作会导致自由基的产生和细胞蛋白质、脂质和DNA的氧化损伤。因此,氧化应激和自由基的产生被认为是癫痫发作的原因和结果。而GPx-1可以减轻细胞内的氧化损伤,说明GPx-1与癫痫病的发作之间存在联系。Weber等人表明GPx缺乏与儿童癫痫发作有关。另有研究表明,癫痫患者和健康对照组之间的GPx活性没有显著差异。因此,文献中的数据似乎存在冲突,可能是由于致病因素多样导致的,未来的研究应阐明线粒体内硒或硒依赖酶与氧自由基变化之间的相关性。癫痫患者血清硒水平低,GPx-1活性低,也说明硒依赖性GPx可作为抗癫痫药物发挥作用。因此,癫痫可能需要利用硒来预防兴奋性毒性损伤是合理的。癫痫持续状态(SE)是一种紧急情况,表现为长时间且不受控制的癫痫发作,这是致病因素之一。GPx-1在海马体神经元和胶质细胞中高度表达,提示GPx-1可能参与SE诱导的神经元和星形

胶质细胞损伤。至今尚未完全探索致病期GPx-1表达的变化。毛果芸香碱模型显示在SE后1小时GPx活性瞬时增加,而锂加毛果芸香碱模型则显示在同一时间GPx活性降低。GPx-1过表达增加了对红藻氨酸(KA)诱导的癫痫和神经元海马损伤的敏感性。说明在不同诱导条件下,GPx-1的表达量有所差异,对癫痫病的影响也不同。

GPx-1Leu等位基因是最常与癌症相关的基因,编码的蛋白质与在该位置具有脯氨酸的同一蛋白质相比,对硒的反应较弱。这种遗传变异影响GPx-1在细胞质和线粒体之间的分布,与在198位由pro等位基因编码的相同蛋白质相比,由Leu编码的蛋白位于细胞质中的位置比线粒体中的位置更多。研究表明,常见的GPx-1、SOD2和CAT多态性不会影响脑缺血后癫痫的总体风险及其耐药性。但另一些研究表明,谷胱甘肽转移酶(GSTs)的遗传多态性可能与进行性肌阵挛癫痫患者对氧化应激的易感性增强有关。说明GPx-1基因多态性与癫痫病的发展密切相关,受到多种因素影响,仍需进一步探究。阐明GPx-1在癫痫发病过程中的作用,具有重要意义。

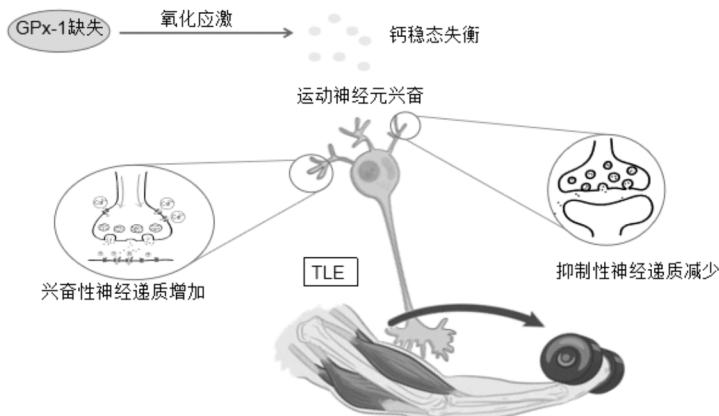


图3 GPx-1影响癫痫病的作用机制

4 GPx-1 对脑梗死的影响

脑梗死是指患者脑部的动脉血管堵塞,导致其供血区域缺血、缺氧发生坏死,引起神经元功能障碍,属于脑缺血性疾病。缺血再灌注反应的关键因素之一是氧化应激的增加,促进了缺血后大脑的微血管损伤和组织损伤。GPx-1 在保护神经细胞以响应缺血再灌注损伤期间的极端氧化应激方面具有重要作用,其缺乏增强了氧化应激,这导致了特定时间的缺血性的脑损伤,当氧化应激水平被调节后,野生型和 GPx-1 敲除小鼠的脑灌注没有差异,说明氧化应激很可能是脑梗死的致病原因之一。GPx-1 基因过表达降低了缺血后脑损伤的易感性。GPx-1 的主要功能之一是调节微血管内的 ROS。因此 GPx-1 能够通过调节微血管内氧化剂介导的损伤,从而保护大脑缺血再灌注,进一步证明氧化应激在疾病发展过程中的重要性。功能性 GPx-1 在神经炎症时的细胞免疫级联反应中起着关键作用,其缺失加重了脑梗死中的免疫缺陷。Wong 等人发现,GPx-1 敲除小鼠的脑缺血明显大于 WT 小鼠。缺血损伤导致内皮细胞中基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达。这一发现表明,GPx-1 的缺失使血管氧化损伤,增加了 MMP-9 的表达,进一步导致缺血再灌注损伤,激活炎症细胞,诱发炎症细胞因子和细胞黏附分子过度表达,后者进一步激活

炎症细胞,产生炎症级联反应,促进脑梗死的发展。

Sheldon 等人证明,未成熟的大脑 GPx 活性较低,更容易受到氧化损伤。 H_2O_2 是新生儿缺氧缺血的关键因素。而炎症和抗氧化途径的多态性可能与新生儿缺氧缺血损伤后脑损伤的严重程度有关。GPx-1 是四聚体蛋白,因此在杂合子中,GPx-1 的活性可能受到组成四聚体的不同亚基的影响。这也可能解释了文献中报告的评估血液样本中 GPx 总活性的对比数据。日本在一项针对 173 名 II 型糖尿病患者的小型研究中,GPx-1 基因中的 Pro198Leu 多态性被发现是一种远端对称性多发性神经病和大血管疾病中的诱发因素。另有研究表明 GPx-1 Pro198Leu 多态性与 II 型糖尿病患者远端对称性多发性神经病之间没有关联。很难解释研究之间的差异,可能部分原因是患者自身差异。在一些人群中报道 Pro198Leu 的多态性变体与心血管疾病没有显著关联,但亚洲的研究报告了这种关联。这种差异可能是由于不同人种之间的遗传差异所致。GPx-1 在周围神经病变中发挥作用的可能机制之一是与氧化应激相关的血管内皮功能障碍导致的周围神经微循环受损。氧化应激升高导致的直接神经损伤也是可能的。推测 GPx-1 基因多态性与脑梗死的致病机制之间存在关联。因此,探究 GPx-1 与脑梗死之间的关系,对预防及治疗脑损伤具有重要意义。

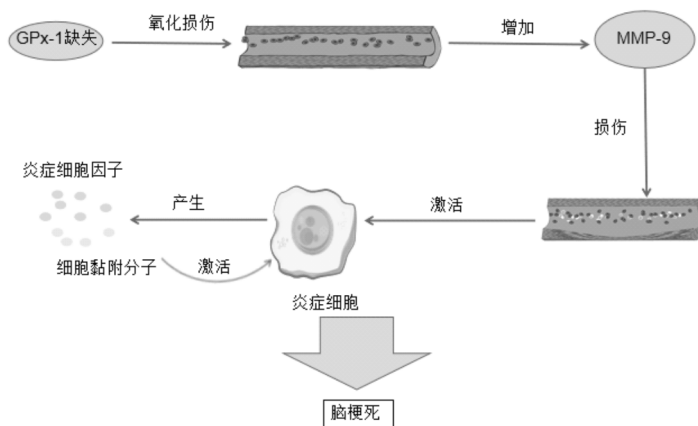


图 4 GPx-1 影响脑梗死的作用机制

总结与展望

GPx-1 作为一种抗氧化酶,其缺失带来的氧化应激被认为是多种疾病的主要致病因素之一。研究证明 GPx-1 只在某些状态下对疾病的发展产生影响,因此,研究基因多态性以及在不同发展阶段该基因对疾病的影响具有重要意义。GPx-1 作为神

经调节剂的新潜力已被广泛研究。GPx-1 诱导可能对精神刺激剂(即可卡因和 MA)诱导的药物中毒具有保护作用。GPx 模拟物或诱导物,可能是增强神经保护潜力的一种新的治疗干预手段。综上所述,GPx-1 可能在预防与神经退行性疾病相关的有害因素方面具有重要作用,其作为神经调节剂的特定分子/细胞机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] MILLS, G. C. Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown[J]. *Biol. Chem.*, 1957(229): 189-197.
- [2] SHAO X, YAN C, SUN D, et al. Association Between Glutathione Peroxidase-1 (GPx-1) Polymorphisms and Schizophrenia in the Chinese Han Population. *Neuropsychiatr Dis Treat* [J]. 2020 6 (16): 2297-2305.
- [3] GAO H, LIU C, SONG S, et al. GPX1 Pro198Leu polymorphism and GSTP1 Ile105Val polymorphisms are not associated with the risk of schizophrenia in the Chinese Han population. *Neuroreport* [J], 2017 28 (15):969-972.
- [4] POCERNICH C, BADER L M, SULTANA R, et al. Nutritional Approaches to Modulate Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*[J], 2011, 8(5):452-69.
- [5] CRACK, P. J, CIMDINS, et al. Lack of glutathione peroxidase-1 exacerbates Abeta-mediated neurotoxicity in cortical neurons. [J] *Neural. Transm.* 2006, 113 (5):645-57.
- [6] ZHAO Y, ZHAO B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 316523.
- [7] ZHANG, Z. H, WEN, et al. Long-term dietary supplementation with selenium-enriched yeast improves cognitive impairment, reverses synaptic deficits, and mitigates Tau pathology in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. [J]. *Agric. Food Chem*, 2017a(65):4970-4979.
- [8] DA R T, SILVA A M, G C, et al. Association of GPX1 and GPX4 polymorphisms with episodic memory and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*[J], 2018 (666):32-37.
- [9] LUBOS, E, LOSCALZO, et al. Glutathione peroxidase-1 in health and disease; From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal*[J], 2011(15):1957-1997.
- [10] PAZ-Y-MI O C, CARRERA C, LÓPEZ-CORTÉS A, et al. Genetic polymorphisms in apolipoprotein E and glutathione peroxidase 1 genes in the Ecuadorian population affected with Alzheimer's disease. *Am J Med Sci*[J], 2010, 340(5):373-7.
- [11] CARDOSO BR, HARE DJ, BUSH AI, et al. Glutathione peroxidase 4: a new player in neurodegeneration *Mol Psychiatry*[J], 2017, 22(3):328-335.
- [12] KISS C, LI J, SZELES A, et al. Assignment of the ARHA and GPX1 genes to human chromosome bands 3p21.3 by in situ hybridization and with somatic cell hybrids. *Cytogenetic and Genome Research* [J]. 1997, 79(3 - 4):228-230.
- [13] SOERENSEN, M., CHRISTENSEN, et al. The Mn-superoxide dismutase single nucleotide polymorphism rs4880 and the glutathione peroxidase 1 single nucleotide polymorphism rs1050450 are associated with aging and longevity in the oldest old. *Mech. Ageing Dev*[J], 2009(130): 308-314.
- [14] MATSUNO, S., SASAKI, et al. Pro198Leu missense polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene might be a common genetic predisposition of distal symmetric polyneuropathy and macrovascular disease in Japanese type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes Investigation*[J], 2011(2): 474-482.
- [15] CAO, M., MU, X., et al. Single-nucleotide polymorphisms of Gpx1 and MnSOD and susceptibility to bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Tumour Biology*, 2014(35): 759-764.
- [16] RAVN-HAREN G, OLSEN A, TJ NNELAND A, et al. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis*[J], 2006, 27(4):820-5.
- [17] GONZÁLEZ-REYES, S., SANTILLÁN-CIGALES, et al. Glycyrrhizin ameliorates oxidative stress and inflammation in hippocampus and olfactory bulb in lithium/pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Epilepsy Res*[J], 2016(126): 126-133.
- [18] WEBER GF, MAERTENS P, MENG XZ, et al. Glutathione peroxidase deficiency and childhood seizures. *Lancet*[J], 1991(337):1443-1444.
- [19] TURKDOGAN D, TOPLAN S, KARAKOC Y. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in childhood epilepsy. *Journal of Child Neurology* [J], 2002(17):673-676.
- [20] BELLISSIMO, M. I., AMADO, et al. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase activities and the hydroperoxide concentration are modified in the hippocampus of epileptic rats. *Epilepsy Res* [J], 2001 (46):121-128.
- [21] ERAKOVIĆ, V., ZUPAN, et al. Lithium plus pilocarpine induced status epilepticus-biochemical changes. *Neurosci. Res*[J], 2000(36): 157-166.

- [22] BOONPLUEANG, R., AKOPIAN, et al. Increased susceptibility of glutathione peroxidase-1 transgenic mice to kainic acid-related seizure activity and hippocampal neuronal cell death. *Exp. Neurol*[J], 2005, (192): 203-214.
- [23] HU YJ, DIAMOND AM. Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res*[J], 2003(63):3347-3351.
- [24] ZHUO P, GOLDBERG M, HERMAN L, et al. Molecular consequences of genetic variations in the glutathione peroxidase 1 selenoenzyme. *Cancer Res* [J], 2009(69):8183-8190.
- [25] BERA S, WEINBERG F, EKOUE DN, et al. Natural allelic variations in glutathione peroxidase-1 affect its subcellular localization and function. *Cancer Res* [J], 2014(74):5118-5126.
- [26] ESIH K, GORI AR K, DOL AN V, et al. Antioxidant polymorphisms do not influence the risk of epilepsy or its drug resistance after neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Seizure*[J], 2017(46):38-42.
- [27] ERCEGOVAC M, JOVIC N, SOKIC D, et al. GSTA1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1 polymorphisms in progressive myoclonus epilepsy: A Serbian case-control study. *Seizure*[J], 2015(32):30-6.
- [28] WEISBROT-LEFKOWITZ, M., REUHL, K., et al. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage. *Brain Res. Mol. Brain Res* [J], 1998(53): 333-338.
- [29] CHEN MJ, WONG CH, PENG ZF, et al. A global transcriptomic view of the multifaceted role of glutathione peroxidase-1 in cerebral ischemic-reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* [J], 2011, 50 (6): 736-48.
- [30] WONG, C. H. Y., BOZINOVSKI, et al. Absence of glutathione peroxidase-1 exacerbates cerebral ischemia-reperfusion injury by reducing post-ischemic microvascular perfusion. *J. Neurochem*[J], 2008(107): 241-252.
- [31] WONG, C. H. Y., ABEYNAIKE, et al. Divergent roles of glutathione peroxidase-1 (GPx1) in regulation of leukocyte-endothelial cell interactions in the inflamed cerebral microvasculature. *Microcirculation* [J], 2011(18): 12-23.
- [32] SHELDON, R. A., CHRISTEN, et al. Genetic and pharmacologic manipulation of oxidative stress after neonatal hypoxia-ischemia. *Int. J. Dev. Neurosci* [J], 2008(26):87-92.
- [33] ESIH K, GORI AR K, RENER-PRIMEC Z, et al. CARD8 and IL1B Polymorphisms Influence MRI Brain Patterns in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *Antioxidants (Basel)*[J], 2021,10(1):96.
- [34] GHANIZADEH, A., AKHONDZADEH, et al. Glutathione-related factors and oxidative stress in autism, a review. *Current Medicinal Chemistry* [J], 2012(19): 4000-4005.
- [35] MEGUID, N. A., DARDIR, et al. Evaluation of oxidative stress in autism: Defective antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation. *Biological Trace Element Research*[J], 2012(143): 58-65.
- [36] BERA S, WEINBERG F, EKOUE DN, et al. Natural allelic variations in glutathione peroxidase-1 affect its subcellular localization and function. *Cancer Res* [J], 2014(74):5118-5126.
- [37] KASZNICKI, J., SLIWINSKA, et al. Genetic polymorphisms (Pro197Leu of Gpx1, 35 A/C of SOD1, -262 C/T of CAT), the level of antioxidant proteins (Gpx1, SOD1, CAT) and the risk of distal symmetric polyneuropathy in Polish patients with type 2 diabetes mellitus. *Advances in Medical Sciences* [J], 2016, (61): 123-129.
- [38] KASZNICKI, J., SLIWINSKA, et al. Genetic polymorphisms (Pro197Leu of Gpx1, 35 A/C of SOD1, -262 C/T of CAT), the level of antioxidant proteins (Gpx1, SOD1, CAT) and the risk of distal symmetric polyneuropathy in Polish patients with type 2 diabetes mellitus. *Advances in Medical Sciences* [J], 2016(61): 123-129.
- [39] TANG, N. P., WANG, et al. Genetic variant in glutathione peroxidase 1 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease in Chinese population. *Clinica Chimica Acta* [J], 2008 (395): 89-93.
- [40] HAMANISHI, T., FURUTA, et al. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (Gpx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes*[J], 2004 (53): 2455-2460.
- [41] OYENIHI, A. B, AYELESO, et al. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *BioMed Research International* [J], 2015, 2015:515042.