

Влияние экзогенного ганглиозида GM1 на экспрессию апоптотических генов в гиппокампе на модели хронической алкогольной интоксикации

А.А. Мавлиханова^{1, 2}, В.А. Катаев³, Т.Р. Гизатуллин¹, В.Н. Цыган²

¹ Республиканская клиническая психиатрическая больница, г. Уфа, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ганглиозид GM1 представляет интерес как перспективное соединение с ноотропными свойствами для коррекции повреждений центральной нервной системы, в частности при нейродегенеративных процессах.

Цель. Изучить влияние экзогенного ганглиозида GM1 на экспрессию ключевых генов-регуляторов апоптоза (каспазы-1, каспаза-3, *Bcl-2*, *BAX*) в гиппокампе мышей в условиях хронической алкогольной интоксикации, выступающей в роли катализатора нейродегенерации.

Проведен эксперимент на 40 самцах мышей BALB/c, разделенных на четыре группы: интактный контроль, модель хронической алкогольной интоксикации (внутрижелудочное введение этанола по ступенчатой схеме в течение 47 дней) и две группы, получавшие этанол в сочетании с GM1 в дозах 10 и 30 мг/кг. Уровень мРНК целевых генов в гиппокампе анализировали методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени. Статистическую обработку данных проводили с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (two-way ANOVA).

Результаты. Уровень мРНК каспазы-1 статистически незначимо повышен во всех группах, получавших этанол. Уровень мРНК каспазы-3 статистически значимо ($p < 0,05$) повышен только в группе GM1 30 мг/кг по сравнению с модельной группой. Уровень мРНК гена *BAX* оставался без значимых изменений. Экспрессия гена *Bcl-2* в контрольной группе статистически значимо отличалась от всех опытных групп.

Выводы. В рамках данной модели не подтвержден ожидаемый эффект ганглиозида GM1 на транскрипционном уровне, заключающийся в защите от нейродегенерации. Ключевым результатом служит выявление потенциального проапоптотического действия высокой дозы GM1 (30 мг/кг), проявляющегося в статистически значимом повышении экспрессии гена каспазы-3.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация, моносиалотетрагексозилганглиозид, алкоголь-индуцированные нарушения, гиппокамп, апоптоз, ганглиозид GM1, нейропротекция, количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени, мРНК, каспаза-1, каспаза-3, *BAX*, *Bcl-2*

Как цитировать

Мавлиханова А.А., Катаев В.А., Гизатуллин Т.Р., Цыган В.Н. Влияние экзогенного ганглиозида GM1 на экспрессию апоптотических генов в гиппокампе на модели хронической алкогольной интоксикации. *Педиатр*. 2025;16(5):25–32. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.82.71.003>.

<https://doi.org/10.56871/PED.2025.82.71.003>

UDC 615.036.8+616.092.4+616.092.9

The effect of exogenous ganglioside GM1 on the expression of apoptotic genes in the hippocampus in a model of chronic alcohol intoxication

Asiya A. Mavlikhanova^{1, 2}, Valery A. Kataev³, Tagir R. Gizatullin¹, Vasily N. Tsygan²

¹Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirova, St. Petersburg, Russia

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Background. Ganglioside GM1 is of interest as a promising compound with nootropic properties for the correction of damage to the central nervous system, particularly in neurodegenerative processes.

Aim. To study the effect of exogenous ganglioside GM1 on the expression of key apoptosis regulatory genes (caspase-1, caspase-3, *Bcl-2*, *BAX*) in the hippocampus of mice under conditions of chronic alcohol intoxication, which acts as a catalyst for neurodegeneration.

Materials and methods. An experiment was conducted on 40 male BALB/c mice divided into 4 groups: intact control, a chronic alcohol intoxication model (intragastric administration of ethanol according to a stepwise schedule for 47 days), and two groups receiving ethanol in combination with GM1 at doses of 10 and 30 mg/kg. The mRNA levels of target genes in the hippocampus were analyzed using quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction. Statistical data processing was performed using a two-way ANOVA.

Results. Caspase-1 mRNA levels were non-significantly increased in all ethanol-treated groups. Caspase-3 mRNA levels were significantly ($p < 0.05$) increased only in the GM1 30 mg/kg group compared to the model group. *BAX* mRNA levels remained unchanged. *Bcl-2* gene expression in the control group was statistically significantly different from all experimental groups.

Conclusions. The expected effect of GM1 ganglioside at the transcriptional level, namely protection against neurodegeneration, was not confirmed in this model. The key result was the identification of a potential pro-apoptotic effect of a high dose of GM1 (30 mg/kg), manifested by a statistically significant increase in caspase-3 gene expression.

Keywords: alcohol intoxication, monosialotetrahexosylganglioside, alcohol-induced disorders, hippocampus, apoptosis, ganglioside GM1, neuroprotection, quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction, mRNA, caspase-1, caspase-3, *BAX*, *Bcl-2*

To cite this article

Mavlikhanova A.A., Kataev V.A., Gizatullin T.R., Tsygan V.N. The effect of exogenous ganglioside GM1 on the expression of apoptotic genes in the hippocampus in a model of chronic alcohol intoxication. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2025;16(5):25–32. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.82.71.003>.

ВВЕДЕНИЕ

Экзогенный моносиалотетрагексилганглиозид (далее — ганглиозид GM1) представляет значительный интерес как перспективное нейропротекторное соединение, являясь естественным и одним из наиболее распространенных ганглиозидов в мембранах нейронов центральной нервной системы, получаемый в виде препарата путем экстракции из мозга животных [1–3]. Его фармакологическая ценность определяется широким спектром нейротропных эффектов, ключевыми из которых являются нейротрофическое действие, проявляющееся в усилении сигнального каскада трофических факторов мозга [1, 4]. Установленный нейропротекторный потенциал подталкивает научное сообщество к рассмотрению применения его при различных нейродегенеративных патологиях, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера [5–7]. Благодаря своей способности защищать нервные клетки от повреждений и поддерживать их функционирование, ганглиозид GM1 рассматривается в нашем исследовании как перспективный кандидат для коррекции индуцированных токсических повреждений гиппокампа. В качестве хорошо изученного патологического воздействия, приводящего к стойкому когнитивному дефициту и нейродегенерации, в исследовании использовалась модель хронической алкогольной интоксикации этанолом. Данная модель позволяет изучать механизмы повреждения центральной нервной системы, ключевым проявлением которых является прогрессирующее ослабление функций памяти и обучения, связанное с дегенеративными изменениями в гиппокампе.

Центральным звеном в патогенезе повреждения нейронов под действием этанола считается активация программируемой клеточной смерти [8, 9]. Накопленные данные свидетельствуют о вовлеченности в дегенерацию гиппокампа различных форм апоптоза и пироптоза [10–12]. Однако вклад специфических молекулярных каскадов, таких как каспазазависимые пути и система регуляторов митохондриального апоптоза (Bcl-2, BAX), требует дальнейшего уточнения, что необходимо для разработки целенаправленных нейропротекторных вмешательств [13–20].

Ганглиозид GM1, являясь естественным компонентом мембран нейронов, играет ключевую роль в поддержании нейропластичности и клеточной устойчивости к апоптозу. Несмотря на имеющиеся сведения о его способности модулировать трофические факторы и подавлять окислительный стресс, механизмы его положительного влияния на апоптотические маркеры и когнитивные функции в условиях нейротоксического воздействия остаются недостаточно раскрытыми [4, 6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования стала оценка влияния ганглиозида GM1 на транскрипционную активность генов, регулирующих митохондриальный путь апоптоза (BAX, Bcl-2) и активность каспаз (каспаза-1, каспаза-3), в условиях нейротоксического действия этанола в гиппокампе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали 40 половозрелых самцов мышей линии BALB/c массой 25–30 г. Животных содержали в виварии при стандартных условиях: естественное освещение, температура 20–24 °C, влажность 50–60%, со свободным доступом к воде и корму. Все манипуляции проводили в соответствии с международными нормами и Европейской конвенцией о защите экспериментальных животных, с предварительным одобрением протокола исследования локальным этическим комитетом.

После недельной адаптации животных произвольно разделили на 4 группы по 10 особей:

- 1) контроль (интактная группа) получала физиологический раствор *per os*;
- 2) модель (экспериментальная модель) подвергалась хронической алкогольной интоксикации по схеме;
- 3) GM1 10 мг/кг (терапевтическая, низкая доза) получала этанол по схеме + ганглиозид GM1 в дозе 10 мг/кг;
- 4) GM1 30 мг/кг (терапевтическая, высокая доза) получала этанол по схеме + GM1 в дозе 30 мг/кг.

Моделирование хронической алкогольной интоксикации проводили путем ежедневного интрагастрального введения этанола (97%, Shanghai Aladdin Reagent Company) по ступенчатой схеме в течение 47 дней с последовательным увеличением концентрации от 5 до 45% (5% раствор — 5 дней; 15% раствор — 5 дней; 25% раствор — 10 дней; 35% раствор — 10 дней; 45% раствор — 17 дней). Объем вводимого раствора рассчитывали исходя из массы тела животных.

Препарат ганглиозида GM1 (Heilongjiang Harbin Medical University Pharmaceutical Co., Ltd.) растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривентриально в соответствующих дозах на протяжении всего периода эксперимента. Контрольная группа получала эквивалентные объемы физиологического раствора.

По истечении 47 дней эксперимент был досрочно завершен в связи с выраженными признаками ухудшения состояния животных в группах модель и GM1 10 мг/кг. Эвтаназию проводили в соответствии с рекомендациями Федерации европейских научных ассоциаций по лабораторным животным (Federation of European Laboratory Animal Science Associations, FELASA). После достижения глубокой анестезии с помощью внутривентриального введения 1% раствора пентобарбитала натрия выполняли транскардиальную перфузию. На первом этапе через левый желудочек вводили 20–25 мл физиологического раствора для удаления крови, которую отводили через надрез в правом предсердии. На втором этапе для фиксации церебральных тканей проводили перфузию 4% раствором параформальдегида.

Количественный анализ экспрессии генов выполняли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (далее — qRT-PCR). Общую РНК выделяли из образцов гиппокампа мышей линии BALB/c с использованием реагента тризол (TRIzol®, Invitrogen, США) согласно протоколу производителя. Синтез кДНК проводили с помощью высокоэффективного набора

Таблица 1. Пары праймеров для qRT-PCR**Table 1.** Primer pairs for qRT-PCR

Праймер / Primer		Последовательность праймера (5'–3') / Primer sequence (5'–3')
Каспаза-3 / Caspase-3	Forward	5'-CAGCCAACCTCAGAGAGACA 3'
	Reverse	5'-GCAGTAGTCGCCTCTGAAGA-3'
Каспаза-1 / Caspase-1	Forward	5'-CTGGGACCCTCAAGTTTTC-3'
	Reverse	5'-AGATCCTCCAGCAGCAACTT-3'
В-клеточная лимфома-2 / B-cell lymphoma 2	Forward	5'-CTTCAGGGATGGGGTGAAC-3'
	Reverse	5'-GCTGGGGCCATATAGTTCCA-3'
Bcl-2-ассоциированный X белок / Bcl-2-associated X protein	Forward	5'-GAGACACCTGAGCTGACCTT-3'
	Reverse	5'-CCCCAGTTGAAGTTGCCATC-3'
Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа / Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Forward	5'-AAGAAAGGTGGTGAAGCAGGC-3'
	Reverse	5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'

для обратной транскрипции для qRT-PCR (ReverTra Ace® qPCR RT Kit, Toyobo, Япония).

ПЦР-амплификацию в реальном времени осуществляли на системе ABI 7500 Fast Real-Time PCR (Applied Biosystems, США) с применением флуоресцентного красителя нуклеиновых кислот (SYBR® Green Realtime PCR Master Mix, Toyobo, Япония). Протокол амплификации включал следующие стадии: начальную денатурацию при 95 °C в течение 5 минут, 40 циклов амплификации (95 °C — 15 с, 65 °C — 30 с, 72 °C — 30 с) и последующий анализ кривых плавления.

Для количественной оценки использовали пороговые циклы (Ct), определенные системой при автоматической установке базовой линии. Относительный уровень экспрессии генов рассчитывали сравнительным методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$. В качестве референсного гена использовали глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (далее — GAPDH). Последовательности праймеров представлены в таблице 1.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета GraphPad Prism v.6.0e для Macintosh (GraphPad Software, США). Для оценки межгрупповых различий применяли двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) с последующим множественным сравнением групп. Сравнительный анализ включал следующие парные сравнения: группы «контроль» и «модель», а также группы GM1 10 мг/кг и GM1 30 мг/кг с группой «модель». Результаты представлены в формате $M \pm SEM$, где M — среднее значение, SEM — стандартная ошибка среднего. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки влияния воздействия этанола и потенциального протективного эффекта ганглиозида GM1 на экспрессию генов, связанных с апоптозом и воспалением, в гиппокампе мышей BALB/c был проведен анализ методом qRT-PCR ($n=10$ на группу). Наблюдалась тенденция к увеличению уровня мРНК экспрессии гена каспазы-1 во всех группах, получавших внутривенно этанол (группы «модель», GM1 10 мг/кг, и GM1 30 мг/кг), по сравнению с

группой «контроль». Однако эти различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$) (рис. 1, а, табл. 2). Уровень экспрессии гена каспазы-3 статистически значимо ($p < 0,05$) повышался только в группе GM1 30 мг/кг по сравнению с группой «модель». В остальных экспериментальных группах достоверных изменений уровня мРНК каспазы-3 выявлено не было (рис. 1, б, табл. 2). Уровень экспрессии проапоптотического гена *BAX* оставался примерно на одинаковом уровне во всех тестовых группах, получавших GM1. Статистически значимых межгрупповых различий зафиксировано не было (рис. 1, в, табл. 2). Было зарегистрировано аномальное изменение экспрессии антиапоптотического гена *Bcl-2*. Его уровень в интактной контрольной группе статистически значимо отличался от всех остальных групп, подвергавшихся воздействию этанола и вводимых доз GM1 (рис. 1, в, табл. 2).

Проведенный анализ экспрессии ключевых генов в гиппокампе мышей не позволил выстроить однозначную картину молекулярных, триггерных, биохимических процессов, индуцированных введением этанола и применением ганглиозида GM1. Наиболее противоречивым результатом является статистически значимое повышение уровня мРНК каспазы-3 именно в группе GM1 30 мг/кг по сравнению с группой «модель». Каспаза-3 является центральным эффекторным ферментом, запускающим апоптоз. Полученные данные позволяют предположить, что введение высокой дозы ганглиозида GM1 на фоне хронической алкогольной интоксикации не подавляет, а, напротив, может потенцировать апоптотические сигналы в нейронах гиппокампа. Этот неожиданный эффект требует дальнейшего изучения, так как он противоречит предполагаемой нейропротекторной роли ганглиозидов.

В то же время отсутствие значимых изменений в экспрессии проапоптотического гена *BAX* во всех группах и аномальная экспрессия *Bcl-2* в группе «контроль» указывают на сложность и нелинейность регуляции апоптотического пути в данной экспериментальной модели. Аномалия в контрольной группе может быть связана со стрессом от процедур, не связанных с введением

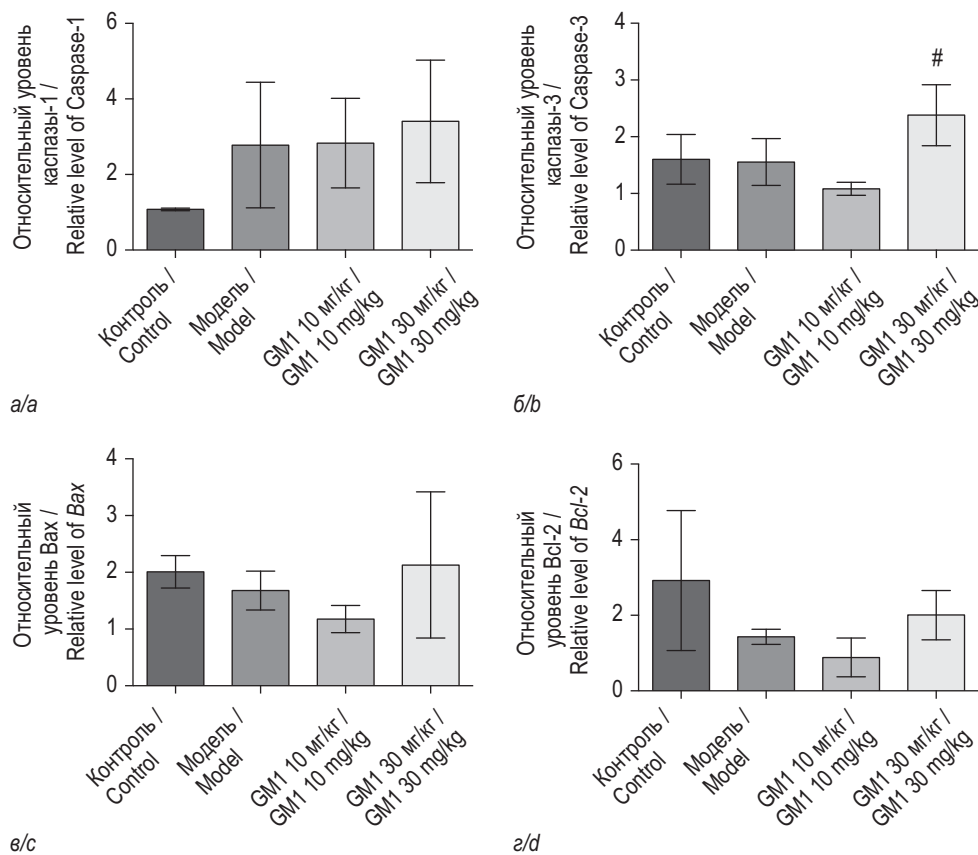


Рис. 1. Оценка активации апоптотических генов в гиппокампе при внутривенном введении экзогенного ганглиозида GM1 в разных концентрациях на модели длительной интоксикации этанолом: а — относительный уровень каспазы-1 повышен в группах «модель», GM1 10 мг/кг и GM1 30 мг/кг; б — относительный уровень экспрессии каспазы-3 был статистически значимо повышен в группе GM1 30 мг/кг; в — относительный уровень экспрессии BAX не показал статистически значимых данных; г — относительный уровень экспрессии Bcl-2 не показал статистически значимых данных. # $p=0,0208$ («модель» против GM1 30 мг/кг)

Fig. 1. Evaluation of the activation of apoptotic genes in the hippocampus following intraperitoneal administration of exogenous ganglioside GM1 at different concentrations in a model of long-term ethanol intoxication: а — the relative level of caspase-1 was increased in the Model, GM1 10 mg/kg, and GM1 30 mg/kg groups; б — the relative expression level of caspase-3 was statistically significantly increased in the GM1 30 mg/kg group; в — the relative expression level of BAX was not statistically significant; г — the relative expression level of Bcl-2 was not statistically significant. # $p=0.0208$ (Model vs. GM1 30 mg/kg)

Таблица 2. Межгрупповые различия результатов экспрессии апоптотических генов в тесте qRT-PCR

Table 2. Intergroup differences in the results of apoptotic gene expression in the qRT-PCR test

Группы / Groups	M	95% ДИ / 95% CI	p
Каспаза-1 / Caspase-1			
Контроль / Control vs. Модель / Model	-1,703	От -4,271 до 0,8644	0,2677
Модель / Model vs. GM1 10 мг/кг / GM1 10 mg/kg	-0,05339	От -2,371 до 2,264	0,9999
Модель / Model vs. GM1 30 мг/кг / GM1 30 mg/kg	-0,6259	От -3,047 до 1,795	0,8796
Каспаза-3 / Caspase-3			
Контроль / Control vs. Модель / Model	0,04697	От -0,7098 до 0,8038	0,9979
Модель / Model vs. GM1 10 мг/кг / GM1 10 mg/kg	0,4732	От -0,2100 до 1,156	0,2355
Модель / Model vs. GM1 30 мг/кг / GM1 30 mg/kg	-0,8247	От -1,538 до -0,1112	0,0208#
Bcl-2			
Контроль / Control vs. Модель / Model	1,489	От -0,5065 до 3,484	0,1742
Модель / Model vs. GM1 10 мг/кг / GM1 10 mg/kg	0,5465	От -1,206 до 2,299	0,7919
Модель / Model vs. GM1 30 мг/кг / GM1 30 mg/kg	-0,5757	От -2,423 до 1,272	0,7922

Окончание табл. 2 / Ending of the Table 2

Группы / Groups	M	95% ДИ / 95% CI	p
BAX			
Контроль / Control vs. Модель / Model	0,3300	От –0,9970 до 1,657	0,8911
Модель / Model vs. GM1 10 мг/кг / GM1 10 mg/kg	0,5025	От –0,6953 до 1,700	0,6354
Модель / Model vs. GM1 30 мг/кг / GM1 30 mg/kg	–0,4514	От –1,702 до 0,7997	0,7335

Примечание: ДИ — доверительный интервал; М — среднее арифметическое.
Note: CI — confidence interval; M — mean difference.

этанолом, что определяет важность тщательного планирования ведения контрольных групп.

Что касается маркеров воспаления, незначительное повышение уровня мРНК каспазы-1, наблюдаемое во всех группах, получавших этанол, согласуется с данными о том, что алкогольная интоксикация может активировать инфлам-масому и провоспалительные каскады. Однако отсутствие статистической значимости этого повышения свидетельствует о том, что либо эффект выражен слабо, либо для его выявления необходима большая выборка.

Полученные результаты демонстрируют сложное и отчасти парадоксальное влияние этанола и GM1 на экспрессию генов, контролирующих апоптоз и воспаление в гиппокампе. Ключевым выводом является отсутствие четкого нейропротекторного эффекта GM1 на транскрипционном уровне в рамках данной модели, а также потенциальное проапоптотическое действие высокой дозы GM1, что требует дополнительных исследований для установления лежащих в его основе механизмов. Для прояснения общей картины необходимы дальнейшие эксперименты, включающие оценку не только уровня мРНК, но и активных форм исследованных белков, а также гистологический анализ.

ВЫВОДЫ

1. При оценке влияния ганглиозида GM1 на транскрипционную активность ключевых генов апоптоза в гиппокампе мышей в условиях нейротоксического действия этанола не удалось выявить его ожидаемого подавляющего воздействия на экспрессию исследованных маркеров: уровни мРНК проапоптотического гена *BAX* и антиапоптотического гена *Bcl-2* не претерпели значимых изменений. Аналогично, экспрессия гена каспазы-1 демонстрировала лишь статистически незначимую тенденцию к повышению.

2. Ключевым результатом служит выявление потенциального проапоптотического эффекта высокой дозы ганглио-

зида GM1 (30 мг/кг), который проявился в статистически значимом повышении уровня мРНК каспазы-3 — центрального эффектора апоптоза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

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

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

- Guo Z. Ganglioside GM1 and the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9558. <https://doi.org/10.3390/ijms24119558>.
- Fazzari M., Lunghi G., Henriques A., Callizot N., Ciampa M.G., Mauri L., Prioni S., Carsana E.V., Loberto N., Aureli M., Mari L., Sonnino S., Chiricozzi E., Di Biase E. GM1 Oligosaccharide efficacy in Parkinson's disease: protection against MPTP. *Bio-medicines.* 2023;11(5):1305. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051305>.
- Мавлиханова А.А., Павлов В.Н., Ян Б., Катаев В.А., Ван Н., Аглетдинов Э.Ф., Ху Д. Ганглиозиды и их значение в развитии и функционировании нервной системы. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2017;12(70):121–126.
- Мавлиханова А.А., Павлов В.Н., Ян Б., Катаев В.А., Ван Н., Аглетдинов Э.Ф., Кан Ч.И., Ху Д. Моносиалоганглиозид GM 1: структура, антиапоптотические свойства и нейропротекция. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2018;13(5):82–87.

5. Chowdhury S., Ledeen R. The key role of GM1 ganglioside in Parkinson's disease. *Biomolecules*. 2022;12(2):173. <https://doi.org/10.3390/biom12020173>.
6. Weng T.H., Ke C.C., Huang Y.S. Anti-inflammatory effects of GM1 ganglioside on endotoxin-induced uveitis in rats. *Biomolecules*. 2022;12(5):727. <https://doi.org/10.3390/biom12050727>.
7. Fazzari M., Lunghi G., Carsana E.V., Valsecchi M., Spiombi E., Breccia M., Casati S.R., Pedretti S., Mitro N., Mauri L., Ciampa M.G., Sonnino S., Landsberger N., Frasca A., Chiricozzi E. GM1 oligosaccharide ameliorates rett syndrome phenotypes in vitro and in vivo via Trk receptor activation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11555. <https://doi.org/10.3390/ijms252111555>.
8. Motaghinejad M., Motevalian M., Fatima S., Hashemi H., Gholami M. Curcumin confers neuroprotection against alcohol-induced hippocampal neurodegeneration via CREB-BDNF pathway in rats. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:721–740. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.020>.
9. Wang X., Zhang K., Yang F., Ren Z., Xu M., Frank J.A., Ke Z.J., Luo J. Minocycline protects developing brain against ethanol-induced damage. *Neuropharmacology*. 2018;129:84–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.019>.
10. Aberg E., Hofstetter C.P., Olson L., Brené S. Moderate ethanol consumption increases hippocampal cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(4):557–567. <https://doi.org/10.1017/S1461145705005286>.
11. Preez R.D., Mwila T., Efundayo A., Olateju O.I. Neuroprotective effects of Simvastatin against alcohol-induced oxidative stress and neurodegeneration in the Hippocampus of adolescent mice. *Metab Brain Dis*. 2025;40(6):239. <https://doi.org/10.1007/s11011-025-01668-w>.
12. Basu S., Suh H. Role of hippocampal neurogenesis in alcohol withdrawal seizures. *Brain Plast*. 2020;6(1):27–39. <https://doi.org/10.3233/BPL-200114>.
13. Pei H., Shen H., Bi J., He Z., Zhai L. Gastrodin improves nerve cell injury and behaviors of depressed mice through Caspase-3-mediated apoptosis. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(3):e14444. <https://doi.org/10.1111/cns.14444>.
14. Czabotar P.E., Garcia-Saez A.J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24(10):732–748. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00629-4>.
15. Kumari S., Dhapola R., Reddy D.H. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. *Apoptosis*. 2023;28(7-8):943–957. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01848-y>.
16. Eskandari E., Eaves C.J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J Cell Biol*. 2022;221(6):e202201159. <https://doi.org/10.1083/jcb.202201159>.
17. Yuan J., Yankner B.A. Apoptosis in the nervous system. *Nature*. 2000;407(6805):802–809. <https://doi.org/10.1038/35037739>.
18. Zhang Z., Liu W., Shen M., Ma X., Li R., Jin X., Bai H., Gao L. Protective effect of GM1 attenuates hippocampus and cortex apoptosis after ketamine exposure in neonatal rat via PI3K/AKT/GSK3 β Pathway. *Mol Neurobiol*. 2024;61(10):8488–8489. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04154-z>.
19. Yao Q., Zhang H., Standish C., Grube J., Mañas A., Xiang J. Expression profile of the proapoptotic protein Bax in the human brain. *Histochem Cell Biol*. 2023;159(2):209–220. <https://doi.org/10.1007/s00418-022-02146-5>.
20. Unnisa A., Greig N.H., Kamal M.A. Inhibition of Caspase 3 and Caspase 9 mediated apoptosis: a multimodal therapeutic target in traumatic brain injury. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2023;21(4):1001–1012. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220327222921>.

REFERENCES

1. Guo Z. Ganglioside GM1 and the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9558. <https://doi.org/10.3390/ijms24119558>.
2. Fazzari M., Lunghi G., Henriques A., Callizot N., Ciampa M.G., Mauri L., Prioni S., Carsana E.V., Loberto N., Aureli M., Mari L., Sonnino S., Chiricozzi E., Di Biase E. GM1 Oligosaccharide efficacy in Parkinson's disease: protection against MPTP. *Biomedicines*. 2023;11(5):1305. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051305>.
3. Mavlikhanova A.A., Pavlov V.N., Yan B., Kataev V.A., Wang N., Agletdinov E.F., Hu D. Gangliosides and their importance in the development and functioning of the nervous system. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2017;12(70):121–126.
4. Mavlikhanova A.A., Pavlov V.N., Yan B., Kataev V.A., Wang N., Agletdinov E.F., Kan Ch.I., Hu D. Monosialoganglioside GM 1: structure, antiapoptotic properties, and neuroprotection. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2018;13(5 (77)):82–87.
5. Chowdhury S., Ledeen R. The key role of GM1 ganglioside in Parkinson's disease. *Biomolecules*. 2022;12(2):173. <https://doi.org/10.3390/biom12020173>.
6. Weng T.H., Ke C.C., Huang Y.S. Anti-inflammatory effects of GM1 ganglioside on endotoxin-induced uveitis in rats. *Biomolecules*. 2022;12(5):727. <https://doi.org/10.3390/biom12050727>.
7. Fazzari M., Lunghi G., Carsana E.V., Valsecchi M., Spiombi E., Breccia M., Casati S.R., Pedretti S., Mitro N., Mauri L., Ciampa M.G., Sonnino S., Landsberger N., Frasca A., Chiricozzi E. GM1 oligosaccharide ameliorates rett syndrome phenotypes in vitro and in vivo via Trk receptor activation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11555. <https://doi.org/10.3390/ijms252111555>.
8. Motaghinejad M., Motevalian M., Fatima S., Hashemi H., Gholami M. Curcumin confers neuroprotection against alcohol-induced hippocampal neurodegeneration via CREB-BDNF pathway in rats. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:721–740. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.020>.
9. Wang X., Zhang K., Yang F., Ren Z., Xu M., Frank J.A., Ke Z.J., Luo J. Minocycline protects developing brain against ethanol-induced damage. *Neuropharmacology*. 2018;129:84–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.019>.
10. Aberg E., Hofstetter C.P., Olson L., Brené S. Moderate ethanol consumption increases hippocampal cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(4):557–567. <https://doi.org/10.1017/S1461145705005286>.
11. Preez R.D., Mwila T., Efundayo A., Olateju O.I. Neuroprotective effects of Simvastatin against alcohol-induced oxidative stress

- and neurodegeneration in the Hippocampus of adolescent mice. *Metab Brain Dis.* 2025;40(6):239. <https://doi.org/10.1007/s11011-025-01668-w>.
12. Basu S., Suh H. Role of hippocampal neurogenesis in alcohol withdrawal seizures. *Brain Plast.* 2020;6(1):27–39. <https://doi.org/10.3233/BPL-200114>.
 13. Pei H., Shen H., Bi J., He Z., Zhai L. Gastrodin improves nerve cell injury and behaviors of depressed mice through Caspase-3-mediated apoptosis. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(3):e14444. <https://doi.org/10.1111/cns.14444>.
 14. Czabotar P.E., Garcia-Saez A.J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023;24(10):732–748. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00629-4>.
 15. Kumari S., Dhapola R., Reddy D.H. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. *Apoptosis.* 2023;28(7-8):943–957. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01848-y>.
 16. Eskandari E., Eaves C.J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J Cell Biol.* 2022;221(6): e202201159. <https://doi.org/10.1083/jcb.202201159>.
 17. Yuan J., Yankner B.A. Apoptosis in the nervous system. *Nature.* 2000;407(6805):802–809. <https://doi.org/10.1038/35037739>.
 18. Zhang Z., Liu W., Shen M., Ma X., Li R., Jin X., Bai H., Gao L. Protective effect of GM1 attenuates hippocampus and cortex apoptosis after ketamine exposure in neonatal rat via PI3K/AKT/GSK3 β Pathway. *Mol Neurobiol.* 2024;61(10):8488–8489. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04154-z>.
 19. Yao Q., Zhang H., Standish C., Grube J., Mañas A., Xiang J. Expression profile of the proapoptotic protein Bax in the human brain. *Histochem Cell Biol.* 2023;159(2):209–220. <https://doi.org/10.1007/s00418-022-02146-5>.
 20. Unnisa A., Greig N.H., Kamal M.A. Inhibition of Caspase 3 and Caspase 9 mediated apoptosis: a multimodal therapeutic target in traumatic brain injury. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2023;21(4):1001–1012. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220327222921>.

ОБ АВТОРАХ

* **Асия Асхатовна Мавлиханова**, заведующий Центром ментального здоровья ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая психиатрическая больница», врач-психиатр, психотерапевт, член РО РБ «Российское общество психиатров»; адрес: Россия, 450069, г. Уфа, ул. Прудная, д. 15 корп. 1; соискатель степени канд. мед. наук ФГББОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; ORCID: 0000-0001-5022-5310; eLibrary SPIN: 8724-3033; e-mail: mdmavlikhanova@gmail.com

Валерий Алексеевич Катаев, д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармации ИДПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия; ORCID: 0000-0001-8351-0601; eLibrary SPIN: 7679-6558; e-mail: centreles@mail.ru

Тагир Рафаилович Гизатуллин, д-р мед. наук, доцент, главный врач ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая психиатрическая больница», председатель РО РБ «Российское общество психиатров», Главный внештатный специалист психиатр Минздрава Республики Башкортостан; г. Уфа, Россия; ORCID: 0000-0001-6146-320X; eLibrary SPIN: 2540-6220; e-mail: 222_gtr@mail.ru

Василий Николаевич Цыган, д-р мед. наук, профессор, академик РАЕН, член-корреспондент РАМН, начальник кафедры патологической физиологии имени В.В. Пашутина ФГББОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206; e-mail: vn-t@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Asiya A. Mavlikhanova**, Head of the Mental Health Center of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan Republican "Clinical Psychiatric Hospital", psychiatrist, psychotherapist, member of the Regional Branch of the Republic of Bashkortostan "Russian Society of Psychiatrists"; address: 15 bldg. 1 Prudnaya str., Ufa, 450069, Russia; Applicant for a Cand Med Sci at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of Russia; ORCID: 0000-0001-5022-5310; eLibrary SPIN: 8724-3033; e-mail: mdmavlikhanova@gmail.com

Valery A. Kataev, Dr Sci (Pharmaceutical), Professor, Head of the Department of Pharmacy of the Institute of Postgraduate Professional Education of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ORCID: 0000-0001-8351-0601; eLibrary SPIN: 7679-6558; e-mail: centreles@mail.ru

Tagir R. Gizatullin, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Chief Physician of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan "Republican Clinical Psychiatric Hospital", Chairman of the Regional Branch of the "Russian Society of Psychiatrists", Chief Specialist Psychiatrist of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia; ORCID: 0000-0001-6146-320X; eLibrary SPIN: 2540-6220; e-mail: 222_gtr@mail.ru

Vasily N. Tsygan, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Pathological Physiology named after V.V. Pashutin of the "Military Medical Academy named after S.M. Kirov", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206; e-mail: vn-t@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.