

18. Hudonogova Z.P.[et al.]. Osvedomlennost' studencheskoj molodezhi ob infekciyah, peredayushchihsya polovym putem (Awareness of student's youth about sexually transmitted infections). *Medicina i obrazovanie v Sibiri*, 2015, №3. URL:http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1752 (available at: 27.10.2018) (In Russian).
19. Agliullina S.T. [et al.]. Otnoshenie studentov medicinskih fakul'tetov k probleme VICH-infekcii (The attitude of medical students to HIV infection). *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*, 2017, №2(63), pp. 72-77. (In Russian).
20. Taenkova I.O.[et al.]. Povedencheskie ustanovki molodezhi v otnoshenii VICH-infekciikak marker planirovaniya profilakticheskoy raboty (Behavioral pattern of youth regarding HIV-infection as a marker of prophylactic work planning). *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*, 2016, №31, pp. 53-58. (In Russian).
21. Kinyabulov A.U.[et al.]. Programma «Formirovanie zdorovogo obraza zhizni u naseleniya Respubliki Bashkortostan» (The program «Formation of a healthy lifestyle among the population in the Republic of Bashkortostan»). *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo institute obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*, 2013, №1, pp. 203-205. (In Russian).
22. Kuznecova J.N. [et al.]. Profilaktika narushenij reproduktivnogo zdorov'ya: optimizaciya lechebno-dagnosticheskoy pomoshchi detyam i podrostkam, s infekciyami, peredayushchimysya polovym putem (The prevention of disorders of reproductive health: optimization of curative diagnostic care of children and adolescents with sexually transmitted infections). *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*, 2016, Vol.60, №2, pp. 77-82. (In Russian).
23. Simahodskij A.S., Ippolitova M.F. Reproduktivnoe zdorov'e podrostkov: problem sohraneniya (Reproductive health of adolescents: problems and solutions). *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*, 2016, Vol.19, №6, pp. 373-380. (In Russian).
24. Struin N.L. Zabolevaemost' social'nymi infekciyami migrantov v sub"ekte Rossijskoj Federacii (The incidence of social infections in migrants in the constituent entity of the Russian Federation). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2015, Vol.14, №6, pp. 41-43. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/klinderma201514641-43>
25. Timoshilov V.I. Princip dokazatel'nosti v profilaktike seksual'no-transmissivnyh infekcij sredi molodezhi (The principle of evidence in the prevention of sexual-transmitted infections among young people). *Zhurnal nauchnyhstatej «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*, 2017, Vol.19, №12, pp. 148-152. (In Russian). <http://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-148-152>.
26. Huzihanov F.V., Kijasov I.A. E'ffektivnost' meropriyatij po pervichnoj profilaktike infekcij, peredavaemyh polovym putem, sredi molodezhi (The effectiveness of activities on primary prophylaxis of sexually transmitted infections among young people). *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*, 2017, №2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26319> (available at: 27.10.2018) (In Russian).
27. Khuzikhanov F.V., Kiasov I.Y. Faktory, vliyayushchie na vozniknovenie i razvitiye u molodezhi zabolevanij, peredavaemyh polovym putem (The factors effecting occurrence and development of sexually transmitting diseases in youth). *Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny*, 2017, №3, pp. 147-151. (In Russian).
28. Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016–2021. Geneva: WHO; 2016. URL:<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/> (In English) (available at: 27.10.2018) (In English).
29. Scott H.M., Klausner J.D. Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis: challenges and opportunities among men who have sex with men in the US. *AIDS Research and Therapy*, 2016, № (13)5. URL:<https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-016-0089-8> (available at: 27.10.2018) (In English). <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0089-8>.
30. Fode M, [et al.]. Sexually Transmitted Disease and Male Infertility: A Systematic Review. *European Urology Focus*, 2016, Vol.2, №4, pp. 383-393. (In English). <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.08.002>.
31. Tsevat D.G. [et al.]. Sexually transmitted diseases and infertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017, Vol. 216, №1, pp.1-9. (In English). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.008>.

УДК 577.115 (7+8)

© Коллектив авторов, 2018

А.А. Мавлиханова^{1,2}, В.Н. Павлов¹, Б. Ян², В.А. Катаев¹,
Н. Ван², Э.Ф. Аглетдинов¹, Ч.И. Кан², Д. Ху²

**МОНОСИАЛОГАНГЛИОЗИД GM1: СТРУКТУРА,
АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²Харбинский медицинский университет, г. Харбин

Начиная с 1963 года было опубликовано множество статей, посвященных строению, функции и участию моносиалового ганглиозида GM1 как компонента клеточной мембраны. Особый интерес к данному сфинголипиду появился после открытия холерного токсина, когда было доказано, что патогенез холеры индуцируется после взаимодействия с мембранным рецептором GM1. Структура ганглиозида GM1 была установлена в 1963 году, а в 1980-х Ларсом Свеннерхольмом была предложена классификация сфинголипидов. Опыты *in vitro* доказали, что GM1 способствует восстановлению и выживаемости нейронов при различных поражениях головного мозга путем потенциации трофических факторов, таких как NGF, bFGF, EGF, BDNF, а в случае его экзогенного введения способствует имитации нейротрофического действия и предотвращению гибели нейронов. Несмотря на то, что применение экзогенного GM1 на людях ограничено, во многих клинических испытаниях он показал хороший антиапоптотический эффект как самостоятельное средство, так и в сочетании с другими нейропротекторами.

Ключевые слова: GM1, моносиаловый ганглиозид, апоптоз, нейропротекция, антиапоптотическое действие, нейрогенез, GM1 ганглиозид, сфинголипид, патогенез холеры.

A.A. Mavlikhanova, V.N. Pavlov, B. Yang, V.A. Kataev,
N. Wang, E.F. Agletdinov, C.Y. Kang, J. Hu

**MONOSIALOGLANGLIOSIDE GM1: STRUCTURE,
ANTI-APOPTOTIC PROPERTIES AND NEUROPROTECTION**

Since 1963, many papers have been published on the structure, function and participation of monosialoganglioside GM1 as a component of the cell membrane. Particular interest in this sphingolipid appeared after discovery of cholera toxin, when it was proved that the pathogenesis of cholera is induced after interaction with the membrane receptor GM1. The structure of ganglioside

GM1 was established in 1963, and in the 1980s Lars Svennerholm proposed the classification of sphingolipids. In vitro experiments have shown that GM1 contributes to the recovery and survival of neurons in various brain lesions, by potentiating trophic factors such as NGF, bFGF, EGF, BDNF; and in the case of its exogenous administration it facilitates imitation of neurotrophic action and prevention of neuronal death. Despite the fact that using exogenous isolated GM1 on people is limited, in many clinical trials it has shown a good anti-apoptotic effect, as an independent substance, and in combination with other neuroprotectors.

Key words: GM1, monosialoganglioside, apoptosis, neuroprotection, antiapoptotic effect, neurogenesis, GM1 ganglioside, sphingolipid, cholera pathogenesis.

Более века назад сфинголипиды стали предметом повышенного исследовательского интереса с момента открытия сфингозина и сфингомиелина в головном мозге Johann Ludwig Wilhelm Thudichum [1]. Исследования посвящены изучению структур, локализации, метаболизму, транспорту и сигнальным функциям в биологических системах. В частности, впервые выделенные в 1942 году Ernst Klenk ганглиозиды являются основным сиалогликоконъюгатным компонентом нервной системы [2,3]. На сегодняшний день достоверно известно, что ганглиозиды обнаруживаются в нейронах всех видов животных и играют важную роль во многих физиологических процессах, включая дифференцировку, контроль памяти, клеточную сигнализацию, защиту и восстановление нейронов и апоптоз. Ганглиозиды также функционируют как «точки входа» для различных токсинов, бактерий, вирусов и аутоантител. В 1963 году была открыта структура моносиалового ганглиозиды (GM1) [4,5], но большой исследовательский интерес к свойствам GM1 возник из-за открытия в начале 1970-х годов его роли в качестве рецептора для бактериального токсина, ответственного за патогенез холеры. GM1 – ганглиозидный компонент мозга млекопитающих – присутствует в основном в нейронах и является одним из наиболее изученных ганглиозидов. Посредством взаимодействия с различными биомолекулами GM1 координирует множество клеточных функций, таких как регулирование микродоменов, модуляция ионного транспорта, дифференциация нейронов, реактивность иммунных клеток и сигнализация нейротрофинов, которые имеют особое значение для развития и жизнеспособности нейронов. На сегодняшний день известны простые и быстрые способы биосинтеза в больших масштабах GM1 в виде природного соединения или в виде его производного [3,6-9].

Структура и номенклатура GM1

Структура ганглиозиды GM1 была установлена в 1963 году, а сам термин “GM1” был установлен в 1980 году Ларсом Свеннерхольмом [4, 10]. Как и все сфинголипиды GM1 имеет сфингоидное основание, в котором сфингозин превращается в церамид за счет N-ацилирования жирной кислотой. Естественно, среди ныне изученных молекул GM1 встре-

чаются виды с измененной структурой церамида. Сфингоидное окончание представляет собой малоактивную гидрофобную часть макромолекулы и, по сути, является длинноцепочечной основой, закрепляющейся на наружном листке плазматической мембраны и удлиняющейся во внеклеточное пространство. Стоит отметить, что церамиды являются предшественниками структурно более сложных липидов, таких как сфингомиелин и глико-сфинголипиды (GSL). Последние же можно классифицировать на нейтральные (цереброзиды, несущие моно- или дисахарный остаток) и кислые (сиалированные олигосахариды (ганглиозиды, в том числе GM1), сульфатиды и остатки глюкуроновой кислоты) (рис. 1).

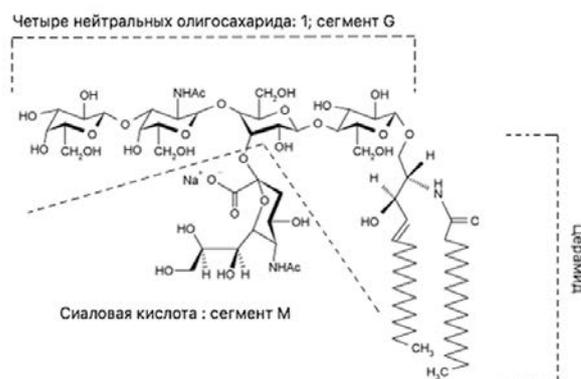


Рис. 1. Структура ганглиозиды GM1

Метаболически высокоактивная гидрофильная часть является олигосахаридной. Таким образом, GM1 представляет собой моносиало-гликофонголипид (GSL), относящийся к группе ганглиотетрагексозила с молекулярной формулой β -Gal-(1-3)- β -GalNAc-(1-4)-[α -NeuX-(2-3)-] β -Gal-(1-4)-Glc-(1-1)-Cer или $\text{P3-}\alpha$ -NeuX-Gg4Cer в соответствии с Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC) – номенклатурой Международного союза биохимии (IUB) [11]. NeuX в этих формулах означает любую структуру сиаловой кислоты. Название “Сиаловая кислота” является тривиальным названием, используемым для всех производных нейраминаевой кислоты или 5-амино-4,6,7,8,9-пентагидрокси-2-оксононановая кислота, также известная как 5-амино-3,5-дидезокси-D-глицеро-D-галактоноулозоновая кислота. Нейраминаевая кислота в свою очередь является производным кетонозы – девятиуглеродного моносахарида. Со-

ответственно, было идентифицировано много структур сиаловой кислоты. У млекопитающих наиболее распространенными лигандами сиаловой кислоты являются 5-N-ацетилпроизводное (Neu5Ac или NANA), 5-N-гликолильное производное (Neu5Gc) и 5-N-ацетил-9-O-ацетилпроизводное (Neu5, 9, Ac2) нейраминной кислоты [12, 13]. Neu5Gc отсутствует у здоровых людей.

Хочется напомнить, что в термине «GM1» «G» обозначает структуру ганглиозида (т.е. GSL); «M» указывает на наличие одной сиаловой кислоты (т.е. моносиало-, а также есть дисиало-, трисиало- и тетрасиалоганглиозиды); назначенное число 1 показывает разделение ганглиозидов методом тонкослойной хроматографии и обозначает нейтральную серию химического вещества (т.о. GM3> GM2> GM1) [2, 14].

GM1 и холерный токсин

Стоит отметить, что огромный интерес к ганглиозиду GM1 появился в начале 1970-х годов. Исследования показали, что патогенез холеры индуцируется с взаимодействиями экзотоксина вирулентного штамма *Vibrio cholerae* (холерный токсин (ХТ)) и поверхности слизистой оболочки, где рецептором для токсина был идентифицирован олигосахарид с уже знакомой нам структурной формулой β -Gal-(1-3)- β -GalNAc-(1-4)-[α -Neu5Ac-(2-3)-] β -Gal-(1-4)-Glc, т.е. GM1.

ХТ относится к семейству бактериальных токсинов АВ5. Он состоит из одного каталитически активного компонента А и нетоксичного пентамера, идентичных В-субъединиц (В5). Холера включает в себя прохождение полного АВ5 токсина через эпителиальный барьер кишечника (энтероцита) и опосредуется мембранными GM1. Это прохождение происходит за счет рецепторзависимого эндоцитоза комплекса АВ5-5GM1 в апикальной эндосоме с последующим ретроградным транспортным путем Гольджи/Эндоплазматический ретикулум (Гольджи/ЭПР). В Гольджи/ЭПР-комплекс диссоциирует, а активный А переносится в базолатеральную мембрану, где он катализирует рибозилирование АДФ. АДФ-рибоза в дальнейшем присоединяется к Gsa-компоненту аденилатциклазы, что приводит к стойкой активации последней и непрерывному производству цАМФ. Увеличение внутриклеточного цАМФ в эпителиальных клетках кишечника запускает сигнальный путь, который приводит к оттоку хлорид-ионов и других анионов и прекращению поступления в клетку ионов натрия, что приводит к клиническим проявлениям в виде жидкого стула и тяжелого обезвоживания организма,

характерных для холеры. В свою очередь пентамер В связывается с пятью GM1 мономерами на внешней мембране. Эта связывающая способность не требует наличия субъединицы А или фрагмента церамида (рис. 2) [6,15].

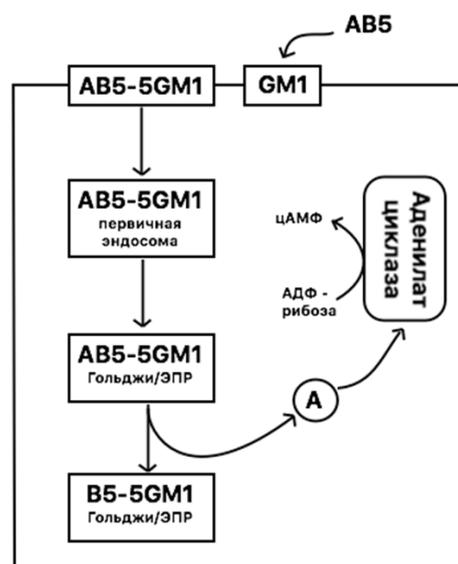


Рис. 2. Схематическая интернализация комплекса АВ5-5GM1 в энтероците с последующей активацией аденилатциклазы

Примечательно, что константа связывания АВ5-5GM1 очень низкая и составляет всего 10–8–10–12 М, и на сегодняшний день разработаны методы анализа и разделения этого комплекса. Для обнаружения и количественного определения компонентов смеси ганглиозидов доступны ферментсвязанный иммуносорбентный анализ и методы тонкослойной хроматографии, объединяющие гидролиз сиалидазы и связывание с ХТ.

ХТ был использован в электронно-микроскопических исследованиях для обнаружения и обогащения GM1 в нервных окончаниях. Полученные результаты способствовали получению первичной информации о топологии GM1 в головном мозге и о кластерах GM1 в клеточных мембранах [16].

Экзогенное добавление очищенных В5 к клеткам приводит к образованию комплексов В5-GM1, но не приводит к патологическому каскаду (рис. 2). Данный подход был использован для изучения некоторых физиологических функций GM1. Секвестрация GM1 комплексом В5 и ингибирование внутримембранных процессов указывают на то, что GM1 является регулятором роста и пролиферации клеток посредством взаимодействия с белковым каналом, необходимым для внеклеточного притока кальция и процессов внутриклеточного захвата и катаболизма.

Таким образом, перспективным является метод лечения холеры, основанный на взаимо-

действии GM1 с B5, а именно, введение экзогенного GM1, адсорбированного на древесном угле, для блокирования токсина, выделенного в просвете кишечника и введение очищенного B5 для блокирования рецептора GM1 и предотвращения взаимодействия с AB5 [16,17].

GM1 и нейротропные факторы

Известно, что GM1 и другие ганглиозиды активируют образование нейритов в культурах нейробластомальных клеток и первичных нейронов. Более того, применение нейраминидазы стимулирует рост нейритов из клеток нейробластомы, что тесно связано с увеличением количества GM1 на поверхности клетки [18,19]. Первое исследование на клеточной линии PC12 феохромоцитомы крысы доказало, что GM1, потенцируя фактор роста нервов (NGF), способствует инициации и регенерации нейронов. В данном эксперименте GM1 активирует NGF, стимулирующий нейриты, но не иницирует рост последних [20]. Исследования [21-24] показали, что GM1 и другие ганглиозиды также потенцируют нейритогенные реакции первичных нейронов на NGF или других трофических факторов. Эти исследования показали, что GM1 влияет на действия нейротрофических факторов, а именно, модулирует выполнение невриногенной программы, а не иницирует ее.

Способность GM1 потенцировать или имитировать нейротрофические действия *in vitro* не ограничивается нейритогенезом, а также включает в себя другие реакции клеточного ответа, содействующие выживанию клетки. В частности, GM1 аналогичным образом, как и с NGF, потенцирует другие трофические факторы, такие как базовый фактор роста фибробластов (bFGF), эпидермальный фактор роста (EGF), нейротропный фактор мозга (BDNF), глиальный клеточный нейротрофический фактор (GDNF), улучшая биохимическое развитие и выживаемость дофаминэргических и ГАМК-эргических нейронов в культурах мышинных мезэнцефальных клеток [8,21,25-27].

GM1 способствует восстановлению и выживаемости нейронов при различных поражениях головного мозга. Это показывают опыты с введением экзогенного GM1, в которых последний имитирует эффекты NGF, предотвращая гибель клеток холинэргических нейронов после повреждения коры и способ-

ствуя регенерации гиппокампа. Эти данные показали эффективность в клинических исследованиях, в которых введение экзогенного GM1 непосредственно облегчало тяжесть симптоматики болезни Паркинсона, снижало последствия ОНМК, а также улучшало нейротрофику и нейрореконструкцию после повреждения спинного мозга [26,28-32].

Антиапоптотические свойства GM1

Одной из причин хронических нейродегенеративных заболеваний является апоптоз – форма запрограммированной гибели клеток, которая, как и полагается, вызвана процессами вторичной травмы [3]. Тем не менее апоптотические нейроны некоторое время остаются жизнеспособными и процесс апоптоза можно обратить, тем самым «спасти» их. Соответственно, существует необходимость в антиапоптотических средствах. Многочисленные исследования на экспериментальных моделях депривации фактора роста [33,34], снижения уровня калия [35], введения этанола [36,37] и глутамата [38,39] показали, что ганглиозиды проявляют свой нейропротекторный эффект за счет уменьшения апоптотического действия.

Несмотря на положительный результат клинических испытаний, доказывающих, что GM1 и другие ганглиозиды как самостоятельное средство, так и в сочетании с другими нейропротекторами уменьшают повреждающее действие на нейроны, использование их на людях по-прежнему ограничено [40]. Факторами, препятствующими широкому использованию ганглиозидов для лечения нейродегенеративных расстройств, являются побочные эффекты, такие как синдром Гийена–Барре [41,42], аллергические реакции и др. [43-45]. Однако эти неблагоприятные эффекты были эпизодическими и обнаруживались в крупных клинических испытаниях и сводились на нет после отмены ганглиозида [46]. Известно, что препараты GM1 получают экстракцией из тканей головного мозга крупного рогатого скота и, как следствие, существует вероятность заражения препарата GM1 прионами (или другими видами вирусов) [47, 48].

Таким образом, многочисленные исследования показывают перспективность применения экзогенного GM1 в терапии острых и хронических нейродегенеративных состояний и заболеваний.

Сведения об авторах статьи:

Мавлиханова Асия Асхатовна – аспирант кафедры дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Кандидат на степень Ph.D. департамента фармакологии Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157. E-mail: mdmavlikhanova@gmail.com.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ян Баофен – MD, Ph.D., профессор и зав. департаментом фармакологии, ректор Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157.

Катаев Валерий Алексеевич – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ван Нин – MD, Ph.D., доцент департамента фармакологии Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157.

Аглетдинов Эдуард Феликсович – д.м.н., ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Кан Чуан И. – MD, ассистент института ментального здоровья Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157.

Ху Дзян – MD, Ph.D., профессор, зав. институтом ментального здоровья Харбинского медицинского университета. Адрес: 150081, г. Харбин, ул. Баодзян, 157.

ЛИТЕРАТУРА

- Bian L., Yang J., Sun Y. Isolation and purification of monosialotetrahexosylgangliosides from pig brain by extraction and liquid chromatography. *Biomed. Chromatog.* 2015; 29(10): 1604-11. doi: 10.1002/bmc.3467.
- Bisel B., Pavone F.S., Calamai M. GM1 and GM2 gangliosides: recent developments. *Biomol. Concepts.* 2014; 5(1): 87-93. doi: 10.1515/bmc-2013-0039.
- Bisel B., Pavone F.S., Calamai M. GM1 and GM2 gangliosides: Recent developments. *Biomol. Concepts.* 2014; 5: 87-93. doi: 10.1515/bmc-2013-0039.
- Boutry M., Branchu J., Lustremant C. [et. al.]. Inhibition of Lysosome Membrane Recycling Causes Accumulation of Gangliosides that Contribute to Neurodegeneration. *Cell Rep.* 2018; 23(13): 3813-26. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.098.
- Cervin J., Wands A.M., Cesselbrant A. [et. al.]. GM1 ganglioside-independent intoxication by Cholera toxin. *PLoS Pathog.* 2018; 14(2): 1-30. doi: 10.1371/journal.ppat.1006862.
- Chiricozzi E., Pome D.Y., Maggioni M. [et. al.]. Role of the GM1 ganglioside oligosaccharide portion in the TrkA-dependent neurite sprouting in neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 2017; 143(6): 645-59. doi: 10.1111/jnc.14146.
- Chester, M.A. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). Nomenclature of glycolipids—recommendations 1997. *Eur. J. Biochem.* 1998; 257(2): 293-98. doi:10.1046/j.1432-1327.1998.2570293.x.
- Das S., Angsantikul P., Le C. [et. al.]. Neutralization of cholera toxin with nanoparticle decoys for treatment of cholera. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(2): 1-17. doi: 10.1371/journal.pntd.0006266. (In English).
- Hadaczek P., Wu G., Sharma N. [et. al.]. GDNF signaling implemented by GM1 ganglioside; failure in Parkinson's disease and GM1-deficient murine model. *Exp. Neurol.* 2015; 263: 177-89. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.10.010.
- Forsayeth J., Hadaczek P. Ganglioside Metabolism and Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2018; 12(45): 1-8. doi: 10.3389/fnins.2018.00045.
- Ferrari G., Batistatou A., Greene L. A. Gangliosides rescue neuronal cells from death after trophic factor deprivation. *J. of the Auton. Nerv. Sys.* 1993; 43:75-76. doi:10.1016/0165-1838(93)90206-a.
- Ferrari G., Batistatou A., Greene L. A. Gangliosides rescue neuronal cells from death after trophic factor deprivation. *J. of the Auton. Nerv. Sys.* 1993; 43:75-76. doi:10.1016/0165-1838(93)90206-a.
- Fukuda Y., Fukui T., Hikichi C. [et. al.]. Neurotrophin promotes NGF signaling through interaction of GM1 ganglioside with Trk neurotrophin receptor in PC12 cells. *Brain Res.* 2018; 1596: 13-21. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.041.
- Haan, L.de., Hirst T.R. Cholera toxin: a paradigm for multi-functional engagement of cellular mechanisms (Review). *Mol. Memb. Biol.* 2004; 21(2):77-92. doi:10.1080/09687680410001663267.
- Itokazu Y., Wang J., Yu R.K. Gangliosides in Nerve Cell Specification. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 156: 241-63. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.12.008.
- Ferrari G., Fabris M., Gorio A. Gangliosides enhance neurite outgrowth in PC12 cells. *Devel. Brain Res.* 1983; 8(2-3):215-221. doi:10.1016/0165-3806(83)90006-8.
- Kim C.S., Heo H.R., Seo J.H. [et. al.]. On-chip biosynthesis of GM1 pentasaccharide-related complex glycans. *Chem. Commun. (Camb.)* 2018; 55(1): 71-74. doi: 10.1039/c8cc06526h.
- Kolter T. Ganglioside biochemistry. *ISRN Biochem.* 2012; 5:1-36. doi:10.5402/2012/506160.
- Ledeer R.W., Wu G., Canella M.S. [et. al.]. Gangliosides as neurotrophic agents: studies on the mechanism of action. *Acta Neurobiol. Exp.* 1990; 50(4-5):439-49.
- Ledeer W.G., Wu G. The multi-tasked life of GM1 ganglioside, a true factotum of nature. *Trends Biochem. Sci.* 2015; 40(7): 407-18. doi: 10.1016/j.tibs.2015.04.005.
- Pruett S.M., Bushnev A., Hagedorn K. [et. al.]. Biodiversity of sphingoid bases ("sphingosines") and related amino alcohols. *J. Lipid research.* 2008; 49(8):1621-1639. doi: 10.1194/jlr.R800012-JLR200.
- Roberts J., Hoeg J., Maral Mouradian M. [et. al.]. Iatrogenic hyperlipidaemia with GM1 ganglioside. *Lancet.* 1993;342(8863):115. doi:10.1016/0140-6736(93)91316-e.
- Kowabara S., Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol.* 2013; 12(12): 1180-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70215-1.
- Pedavally S., Hermandes Z.M., Zeidman L.A. Fisher-Pharyngeal-Cervical-Brachial Overlap Syndrome With Novel Ganglioside Antibodies. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2018; 19(4): 224-27. doi: 10.1097/CND.0000000000000205.
- Roberts J., Hoeg J., Maral Mouradian M. [et. al.]. Iatrogenic hyperlipidaemia with GM1 ganglioside. *Lancet.* 1993;342(8863):115. doi:10.1016/0140-6736(93)91316-e.
- Svennerholm, L. Chromatographic separation of human brain gangliosides. *J. Neurochem.* 1963; 10:613-23.
- Saito M., Saito M. Involvement of Sphingolipids in Ethanol Neurotoxicity in the Developing Brain. *Brain Sci.* 2013; 3(2): 670-703. doi: 10.3390/brainsci3020670. (In English).chneider J.S., Gollomp S.M., Sendek S. [et. al.] A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients. *J. Neurol. Sci.* 2013; 1(324):140-148. doi:10.1016/j.jns.2012.10.024.
- Schneider J.S., Gollomp S.M., Sendek S. [et. al.] A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients. *J. Neurol. Sci.* 2013; 1(324):140-148. doi:10.1016/j.jns.2012.10.024.
- Sonnino S., Chiricozzi E., Grassi S. [et. al.]. Gangliosides in Membrane Organization. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 156: 83-120. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.12.007.
- Sokolova T.V., Rychkova M.P., Avrova N.F. Protective effect of GM1 ganglioside against toxic action of glutamate on cerebellar granule cells. *Zh. Evol. Biokhim. Fiziol.* 2014; 50(5): 399-401.
- Tuteja M., Bitchol A.M., Girisha K.M [et. al.]. White matter changes in GM1 gangliosidosis. *Indian Pediatr.* 2015; 52(2): 155-6.
- Thudichum, J. L. W. A treatise on the chemical constitution of the brain : based throughout upon original researches – London: Royal College of Physicians of London. 1884; Pages: 342.
- Wang Q., Song Y.H., Tang Z. [et. al.]. Effects of ganglioside GM1 and neural growth factor on neural stem cell proliferation and differentiation. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(3): 1-10. doi: 10.4238/gmr.15038376.
- Wang Z., Qie D., Zhou H. [et. al.]. Acute myelitis of children with positive anti-GM1 antibody: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(20): 1-5. doi: 10.1097/MD.00000000000010796.

35. Willis C.J., Rezazadeh S.M., Lal H. GM1 ganglioside reduces ethanol intoxication and the development of ethanol dependence. *Alcohol*. 1995; 12(6): 573-80.
36. Kreutz F., Scherer E.B., Ferreira A.G. [et. al.]. Alterations on Na⁺/K⁺ATPase and acetylcholinesterase activities induced by amyloid- β peptide in rat brain and GM1 ganglioside neuroprotective action. *Neurochem. Res.* 2013; 38(11): 2342-50. doi: 10.1007/s11064-013-1145-6 Wijdicks E.F., Klein C.J. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92(3): 467-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002.

REFERENCES

- Bian L., Yang J., Sun Y. Isolation and purification of monosialotetrahexosylgangliosides from pig brain by extraction and liquid chromatography. *Biomed. Chromatog.* 2015; 29(10): 1604-11. doi: 10.1002/bmc.3467.
- Bisel B., Pavone F.S., Calamai M. GM1 and GM2 gangliosides: recent developments. *Biomol. Concepts.* 2014; 5(1): 87-93. doi: 10.1515/bmc-2013-0039.
- Bisel B., Pavone F.S., Calamai M. GM1 and GM2 gangliosides: Recent developments. *Biomol. Concepts.* 2014; 5: 87–93. doi: 10.1515/bmc-2013-0039.
- Boutry M., Branchu J., Lustremant C. [et. al.]. Inhibition of Lysosome Membrane Recycling Causes Accumulation of Gangliosides that Contribute to Neurodegeneration. *Cell Rep.* 2018; 23(13): 3813-26. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.098.
- Cervin J., Wands A.M., Cesselbrant A. [et. al.]. GM1 ganglioside-independent intoxication by Cholera toxin. *PLoS Pathog.* 2018; 14(2): 1-30. doi: 10.1371/journal.ppat.1006862.
- Chiricozzi E., Pome D.Y., Maggioni M. [et. al.]. Role of the GM1 ganglioside oligosaccharide portion in the TrkA-dependent neurite sprouting in neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 2017; 143(6): 645-59. doi: 10.1111/jnc.14146.
- Chester, M.A. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). Nomenclature of glycolipids—recommendations 1997. *Eur. J. Biochem.* 1998; 257(2): 293–98. doi:10.1046/j.1432-1327.1998.2570293.x.
- Das S., Angsantikul P., Le C. [et. al.]. Neutralization of cholera toxin with nanoparticle decoys for treatment of cholera. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(2): 1-17. doi: 10.1371/journal.pntd.0006266. (In English).
- Hadaczek P., Wu G., Sharma N. [et. al.]. GDNF signaling implemented by GM1 ganglioside; failure in Parkinson's disease and GM1-deficient murine model. *Exp. Neurol.* 2015; 263: 177-89. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.10.010.
- Forsayeth J., Hadaczek P. Ganglioside Metabolism and Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2018; 12(45): 1-8. doi: 10.3389/fnins.2018.00045.
- Ferrari G., Batistatou A., Greene L. A. Gangliosides rescue neuronal cells from death after trophic factor deprivation. *J. of the Auton. Nerv. Sys.* 1993; 43:75-76. doi:10.1016/0165-1838(93)90206-a.
- Ferrari G., Batistatou A., Greene L. A. Gangliosides rescue neuronal cells from death after trophic factor deprivation. *J. of the Auton. Nerv. Sys.* 1993; 43:75-76. doi:10.1016/0165-1838(93)90206-a.
- Fukuda Y., Fukui T., Hikichi C. [et. al.]. Neurotrophin promotes NGF signaling through interaction of GM1 ganglioside with Trk neurotrophin receptor in PC12 cells. *Brain Res.* 2018; 1596: 13-21. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.041.
- Haan, L.de., Hirst T.R. Cholera toxin: a paradigm for multi-functional engagement of cellular mechanisms (Review). *Mol. Memb. Biol.* 2004; 21(2):77-92. doi:10.1080/09687680410001663267.
- Itokazu Y., Wang J., Yu R.K. Gangliosides in Nerve Cell Specification. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 156: 241-63. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.12.008.
- Ferrari G., Fabris M., Gorio A. Gangliosides enhance neurite outgrowth in PC12 cells. *Devel. Brain Res.* 1983; 8(2-3):215–221. doi:10.1016/0165-3806(83)90006-8.
- Kim C.S., Heo H.R., Seo J.H. [et. al.]. On-chip biosynthesis of GM1 pentasaccharide-related complex glycans. *Chem. Commun. (Camb.)* 2018; 55(1): 71-74. doi: 10.1039/c8cc06526h.
- Kolter T. Ganglioside biochemistry. *ISRN Biochem.* 2012; 5:1–36. doi:10.5402/2012/506160.
- Ledeer R.W., Wu G., Canella M.S. [et. al.]. Gangliosides as neurotrophic agents: studies on the mechanism of action. *Acta Neurobiol. Exp.* 1990; 50(4-5):439-49.
- Ledeer W.G., Wu G. The multi-tasked life of GM1 ganglioside, a true factotum of nature. *Trends Biochem. Sci.* 2015; 40(7): 407-18. doi: 10.1016/j.tibs.2015.04.005.
- Pruett S.M., Bushnev A., Hagedorn K. [et. al.]. Biodiversity of sphingoid bases (“sphingosines”) and related amino alcohols. *J. Lipid research.* 2008; 49(8):1621-1639. doi: 10.1194/jlr.R800012-JLR200.
- Roberts J., Hoeg J., Maral Mouradian M. [et al.]. Iatrogenic hyperlipidaemia with GM1 ganglioside. *Lancet.* 1993;342(8863):115. doi:10.1016/0140-6736(93)91316-e.
- Kowabara S., Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol.* 2013; 12(12): 1180-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70215-1.
- Pedavally S., Hermandes Z.M., Zeidman L.A. Fisher-Pharyngeal-Cervical-Brachial Syndrome With Novel Ganglioside Antibodies. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2018; 19(4): 224-27. doi: 10.1097/CND.0000000000000205.
- Roberts J., Hoeg J., Maral Mouradian M. [et al.]. Iatrogenic hyperlipidaemia with GM1 ganglioside. *Lancet.* 1993;342(8863):115. doi:10.1016/0140-6736(93)91316-e.
- Svennerholm, L. Chromatographic separation of human brain gangliosides. *J. Neurochem.* 1963; 10:613–23.
- Saito M., Saito M. Involvement of Sphingolipids in Ethanol Neurotoxicity in the Developing Brain. *Brain Sci.* 2013; 3(2): 670-703. doi: 10.3390/brainsci3020670. (In English).chneider J.S., Gollomp S.M., Sendek S. [et. al.] A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients. *J. Neurol. Sci.* 2013; 1(324):140-148. doi:10.1016/j.jns.2012.10.024.
- Schneider J.S., Gollomp S.M., Sendek S. [et. al.] A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients. *J. Neurol. Sci.* 2013; 1(324):140-148. doi:10.1016/j.jns.2012.10.024.
- Sonnino S., Chiricozzi E., Grassi S. [et. al.]. Gangliosides in Membrane Organization. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 156: 83-120. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.12.007.
- Sokolova T.V., Rychkova M.P., Avrova N.F. Protective effect of GM1 ganglioside against toxic action of glutamate on cerebellar granule cells. *Zh. Evol. Biokhim. Fiziol.* 2014; 50(5): 399-401.
- Tuteja M., Bitchol A.M., Girisha K.M [et. al.]. White matter changes in GM1 gangliosidosis. *Indian Pediatr.* 2015; 52(2): 155-6.
- Thudichum, J. L. W. A treatise on the chemical constitution of the brain : based throughout upon original researches – London: Royal College of Physicians of London. 1884; Pages: 342.
- Wang Q., Song Y.H., Tang Z. [et. al.]. Effects of ganglioside GM1 and neural growth factor on neural stem cell proliferation and differentiation. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(3): 1-10. doi: 10.4238/gmr.15038376.
- Wang Z., Qie D., Zhou H. [et. al.]. Acute myelitis of children with positive anti-GM1 antibody: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(20): 1-5. doi: 10.1097/MD.00000000000010796.
- Willis C.J., Rezazadeh S.M., Lal H. GM1 ganglioside reduces ethanol intoxication and the development of ethanol dependence. *Alcohol*. 1995; 12(6): 573-80.
- Kreutz F., Scherer E.B., Ferreira A.G. [et. al.]. Alterations on Na⁺/K⁺ATPase and acetylcholinesterase activities induced by amyloid- β peptide in rat brain and GM1 ganglioside neuroprotective action. *Neurochem. Res.* 2013; 38(11): 2342-50. doi: 10.1007/s11064-013-1145-6 Wijdicks E.F., Klein C.J. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92(3): 467-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002.