

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY



УДК 577.218:575.1:577.1

Обзор научной литературы

<https://doi.org/10.23947/2949-4826-2026-25-2-14-24>

Модель крыс с нокаутом гена DAT: дофаминовая дисфункция, эпигенетические механизмы и подходы к генной терапии. Обзор научной литературы

 А.Р. Хакимов¹ , А.И. Лебедева¹ , Л.А. Мусина¹ , З.Р. Хисматуллина²
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

«Всероссийский центр глазной и пластической хирургии», г. Уфа, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация✉ shershakov2015a@mail.ru

EDN: TYPQWH

Аннотация

Введение. Модель животных с нокаутом кодирующего гена (DAT-KO) представляет собой ценный экспериментальный инструмент для изучения патофизиологии заболеваний, связанных с нарушением дофаминовой функции, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения, болезнь Паркинсона. Целью обзора является систематизация научных данных о дофаминергической дисфункции, эпигенетических механизмах и подходах к генной терапии на модели крыс с нокаутом гена DAT (DAT-KO).

Материалы и методы. Поиск литературных источников проводился в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. В обзор включены оригинальные исследования только на английском языке (n=49), опубликованные в период с 1991 по 2025 гг. и посвященные структуре и функциям DAT, моделям нокаута, эпигенетическим механизмам и генной терапии. Результаты представлены в виде блок-схемы PRISMA и рисунков.

Результаты исследования. В моделях нокаута DAT у крыс наблюдается 5–7-кратное повышение внеклеточного уровня дофамина, гиперактивность и структурные изменения в базальных ганглиях, что отражает дофаминовую дисфункцию. Гомозиготные нокаутные животные полностью лишены функционального белка DAT, тогда как гетерозиготы сохраняют около половины его активности и демонстрируют промежуточные фенотипы. Эпигенетическая регуляция экспрессии гена *Slc6a3* осуществляется через метилирование ДНК, модификации гистонов (включая ацетилирование H3K9/K14 и метилирование H3K27) и микроРНК, причем в постнатальном онтогенезе крыс промотор DAT остается гипометилированным, что обеспечивает возрастное повышение его экспрессии. Генная терапия с использованием вирусных векторов демонстрирует потенциал восстановления функции DAT.

Обсуждение и заключение. Модель DAT-KO у крыс достоверно воспроизводит ключевые нейрохимические и морфологические особенности дофаминергической дисфункции. Полнота картины, однако, во многом ограничена фрагментарностью данных о динамике эпигенетической регуляции экспрессии дофаминового транспортера в ходе прогрессирования заболеваний и недостаточной доказательной базой по дозозависимым эффектам и долгосрочной безопасности генной терапии. Эпигенетические механизмы открывают новые направления для поиска биомаркеров и персонализированной терапии. Применение генной терапии с использованием аденоассоциированных и лентивирусных векторов демонстрирует потенциал восстановления функции DAT в доклинических моделях, однако требует дальнейшего уточнения дозозависимых эффектов и минимизации иммунного ответа. Перспективными направлениями остаются интеграция эпигенетических маркеров в клинические протоколы, разработка комбинированных стратегий и валидация модели DAT-KO при коморбидных состояниях.

Ключевые слова: обзор научной литературы, дофаминовая (дофаминергическая) дисфункция, дофаминовый транспортер, DAT, нокаут гена DAT, крысы, мыши, DAT-KO, *SLC6A3*, эпигенетическая регуляция, генная терапия, вирусные векторы

Для цитирования: Хакимов А.Р., Лебедева А.И., Мусина Л.А., Хисматуллина З.Р. Модель крыс с нокаутом гена DAT: дофаминовая дисфункция, эпигенетические механизмы и подходы к генной терапии. Обзор научной литературы. *Ветеринарная патология*. 2026;25(2):14–24. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2026-25-2-14-24>

Literature Review

DAT Knockout Rat Models: Dopamine Dysfunction, Epigenetic Mechanisms, and Approaches to Gene Therapy: A Literature Review

Albert R. Khakimov¹ , Anna I. Lebedeva¹ , Lyalya A. Musina¹ , Zukhra R. Khismatullina² 

¹Russian Eye and Plastic Surgery Center of Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation

²Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russian Federation

✉ shershakov2015a@mail.ru

Abstract

Introduction. Dopamine transporter gene knockout (DAT-KO) animal model is a valuable experimental tool for studying the pathophysiology of diseases associated with dopamine dysfunction, such as attention-deficit/hyperactivity disorder, schizophrenia, and Parkinson's disease. The aim of the present review is to systematize the scientific data on using the DAT-KO rat models for studying dopaminergic dysfunction, epigenetic mechanisms, and gene therapy approaches.

Materials and Methods. Literary sources were searched for in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar scientific citation databases. The original studies (n=49) on the structure and function of DAT, knockout models, epigenetic mechanisms, and gene therapy published from 1991 to 2025 in English language only were included into the review. The results have been presented in a PRISMA flow chart and in the illustrations.

Results. DAT knockout rat models exhibit a 5–7-fold increase of extracellular dopamine level, hyperactivity and structural changes in the basal ganglia, which indicates dopamine dysfunction. Homozygous knockout animals are found to completely lack functional DAT protein, whereas animals with heterozygous knockout retain approximately half of its function and exhibit intermediate phenotypes. Epigenetic regulation of SLC6A3 gene expression is mediated by DNA methylation, histone modifications (including H3K9/K14 acetylation and H3K27 methylation) and microRNA modifications. Moreover, the DAT promoter remains hypomethylated during postnatal ontogenesis in rats, resulting in its age-related expression increase. Gene therapy using viral vectors has demonstrated the potential to restore DAT function.

Discussion and Conclusion. The DAT-KO rat models reliably reproduce the key neurochemical and morphological features of dopaminergic dysfunction. However, the picture seems much incomplete due to the fragmentary character of data on the dynamics of epigenetic regulation of dopamine transporter expression during disease progression and insufficient evidence base on dose-dependent effects and long-term safety of gene therapy. The epigenetic mechanisms open the new tracks for biomarker search and personalization of therapy. Gene therapy using adeno-associated viral and lentiviral vectors demonstrates the potential to restore DAT function in the preclinical models, however, further clarification on dose-dependent effects and minimization of the immune response is required. The integration of epigenetic markers into the clinical protocols, development of combinatory strategies, and validation of the DAT-KO models for comorbid conditions continue to be the promising tracks for further research.

Keywords: literature review, dopamine (dopaminergic) dysfunction, dopamine transporter, DAT, DAT gene knockout, rats, mice, DAT-KO, SLC6A3, epigenetic regulation, gene therapy, viral vectors

For Citation: Khakimov AR, Lebedeva AI, Musina LA, Khismatullina ZR. DAT Knockout Rat Models: Dopamine Dysfunction, Epigenetic Mechanisms, and Approaches to Gene Therapy: A Literature Review. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2026;25(2):14–24. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2026-25-2-14-24>

Введение. Крысы и мыши с нокаутом гена *Slc6a3*, кодирующего белок-транспортёр дофамина (DAT), представляют собой ценную экспериментальную модель DAT-KO для изучения патофизиологии заболеваний, связанных с нарушением дофаминовой регуляции. Дофаминовый транспортёр играет ключевую роль в регуляции дофаминергической нейротрансмиссии, обеспечивая обратный захват дофамина из синаптической щели в пресинаптические нейроны, что контролирует интенсивность и продолжительность сигналов на дофаминовых рецепторах [1, 2]. DAT экспрессируется

преимущественно в дофаминергических нейронах черной субстанции и вентральной тегментальной области, с наибольшей плотностью в полосатом теле и прилежащем ядре, где он регулирует до 80 % дофаминовой сигнализации [1]. В префронтальной коре, критической для высшего когнитивного контроля и социальных взаимодействий, DAT совместно с норадреналиновым транспортёром модулирует дофаминовую активность, влияя на социальное поведение [2, 3]. Нарушения гомеостаза дофамина, опосредованного DAT, связаны с депрессией, биполярным расстройством, синдромом

дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), шизофренией, болезнью Паркинсона. Так как DAT служит мишенью для психостимуляторов, таких как кокаин и метилфенидат, он связан с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [1, 4].

Модель животных DAT-KO характеризуется полным отсутствием функционального белка, что вызывает гипердофаминергическое состояние с 5–7-кратным увеличением внеклеточного дофамина и снижением его пресинаптических запасов [5]. Это приводит к гиперактивности, моторным стереотипиям, когнитивным дефицитам и нарушениям мотивации, а также к нейроанатомическим изменениям, включая уменьшение объема полосатого тела, увеличение объема префронтальной коры и мозжечка, снижение плотности ГАМКергических интернейронов и нарушения в серотонинергической системе [2, 4, 6]. Физиологически у крыс DAT-KO наблюдаются снижение веса тела и нарушения моторной координации, что делает модель релевантной для изучения СДВГ и шизофрении [1, 2]. Гетерозиготные крысы DAT-KO с частичным снижением активности DAT также проявляют измененные формы поведения. Поэтому даже частичная утрата функции DAT способна вызывать значимые нейрохимические и поведенческие изменения [6].

Цель обзора — систематизация научных данных о дофаминовой дисрегуляции, эпигенетических механизмах и подходах к генной терапии на модели крыс с нокаутом гена DAT (DAT-KO).

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar с использованием ключевых слов: dopamine transporter, DAT-KO, *SLC6A3*, dopamine dysregulation, epigenetic regulation, gene therapy, dopamine signaling, DAT knockout rats, DAT knockout mice, neurotransmitter transporters. Последний поиск выполнен 5 октября 2025 года. В анализ включались оригинальные исследования, обзоры и мета-анализы только на английском языке, опубликованные в период с 1991 по 2025 гг. В выборку вошли публикации (n=49), содержащие данные о: дофаминовой дисфункции (нейрохимические и поведенческие фенотипы) в моделях DAT-KO у крыс; эпигенетических механизмах регуляции дофаминового транспортера; подходах к генной терапии дефицита DAT с использованием вирусных векторов. Результаты систематизированы и представлены в виде блок-схемы PRISMA и рисунков.

Результаты исследования.

Отбор источников. В результате поиска, проведенного во всех базах данных и в других источниках, было выявлено 253 работы. После удаления 43 дубликатов для дальнейшего анализа отобрано 210 статей. По результатам проверки

заголовков и аннотаций исключено 115 источников. Потенциально подходящие полные тексты (n=95) загружены в облачное хранилище и изучены всеми экспертами для оценки актуальности. На этом этапе исключены еще 46 публикаций, не содержащих информации о методологии, результатах или их интерпретации в контексте дофаминергической дисфункции. Таким образом, для включения в обзор окончательно отобрано 49 статей. Краткое изложение процесса проверки представлено на блок-схеме PRISMA (рис. 1).

Ген *SLC6A3* и его роль в дофаминовой дисфункции. Ген *SLC6A3*, кодирующий DAT, относится к семейству Na⁺- и Cl⁻-зависимых переносчиков нейромедиаторов (рис. 2). У человека он локализован на хромосоме 5p15.33 и занимает около 52,5 тыс. п.н., включая 15 кодирующих экзонов [7, 8]. Белок DAT состоит из 620 аминокислот, имеет молекулярную массу около 69 кДа и включает 12 трансмембранных доменов. N- и C-концевые участки белка ориентированы в цитоплазму, а между третьим и четвертым доменами располагается крупная внеклеточная петля с сайтами N-гликозилирования [9].

У мыши ген *Slc6a3* локализован на хромосоме 13, его структура высококонсервативна: ген также состоит из 15 экзонов, а границы интрон-экзонных соединений в кодирующих областях полностью совпадают с человеческими [10]. Размер мышинного гена заметно меньше — около 24,5 тыс. п.н., а нуклеотидная идентичность кодирующих последовательностей с человеческим DAT составляет 85 % (93 % на уровне аминокислот). При этом у мыши отсутствует крупный VNTR-повтор в 3'-нетранслируемой области, характерный для человека, а полноразмерная мРНК короче на 10 % [10, 11].

Крысинный ген *Slc6a3* также содержит 15 экзонов, а его кДНК была клонирована и секвенирована еще в начале 1990-х гг. [12, 13]. Аминокислотная последовательность крысиного DAT демонстрирует 97 % идентичности с человеческим белком в пределах трансмембранных доменов и 87 % — во внеклеточных регионах [11]. Крысинный белок, как и мышинный, состоит из 619 аминокислот (на одну меньше, чем у человека, за счет отсутствия кодона CAG, кодирующего глицин в позиции 198) и имеет молекулярную массу около 69 кДа [11].

Основная функция DAT заключается в Na⁺- и Cl⁻-зависимом обратном захвате дофамина из синаптической щели в пресинаптическое окончание (рис. 3). С меньшей эффективностью он способен переносить норадреналин [15, 16]. Наибольшая экспрессия наблюдается в дофаминергических нейронах черной субстанции и вентральной области покрышки [1], при этом наибольшая плотность белка отмечается в аксональных терминалях полосатого тела

и прилежащего ядра [17, 18]. В префронтальной коре частично компенсируются норадреналиновым количеством DAT существенно ниже, и его функции переносчиком [19].

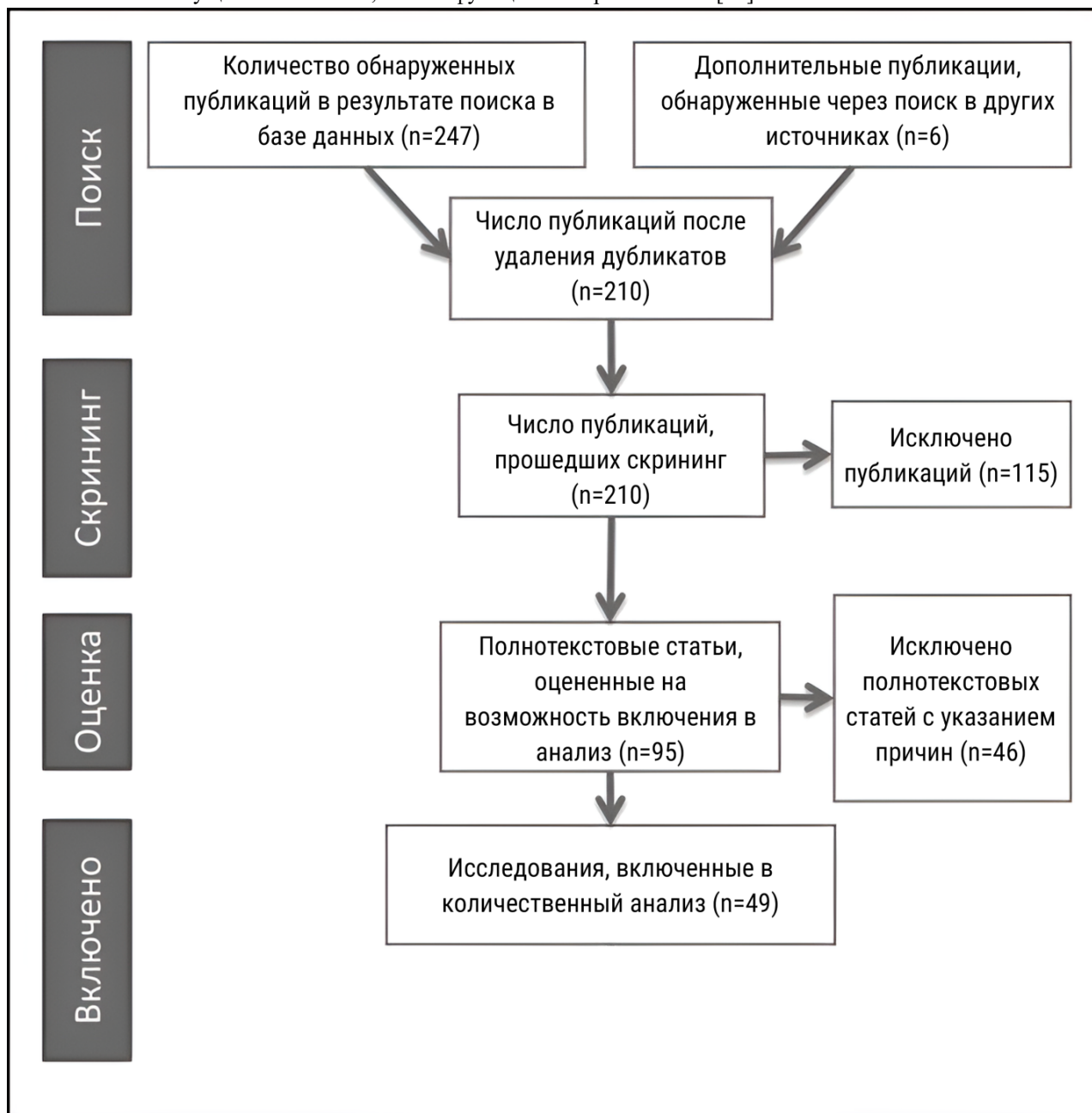


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций в соответствии с рекомендациями PRISMA

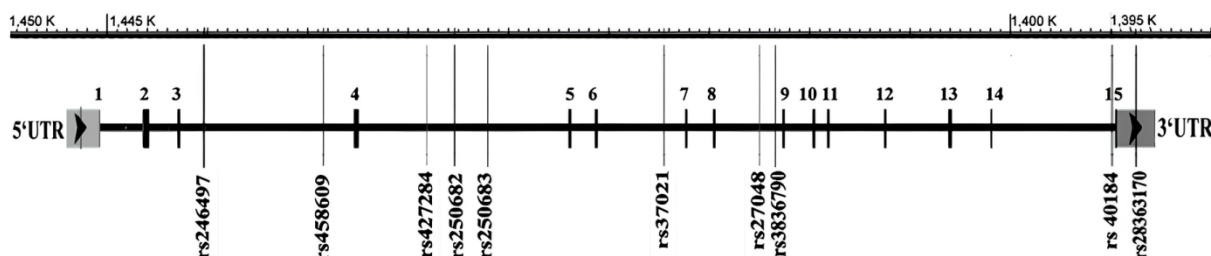


Рис. 2. Схематическое изображение структуры гена человека *SLC6A3*. Темные вертикальные блоки обозначают экзоны (1–15), между ними расположены интроны. Положение полиморфных маркеров (rs-номера) отмечено вдоль структуры гена. Серая стрелка указывает 5'-нетранслируемую область (5'UTR), черная стрелка — 3'-нетранслируемую область (3'UTR). Масштабная линейка сверху соответствует локализации гена на хромосоме [14]

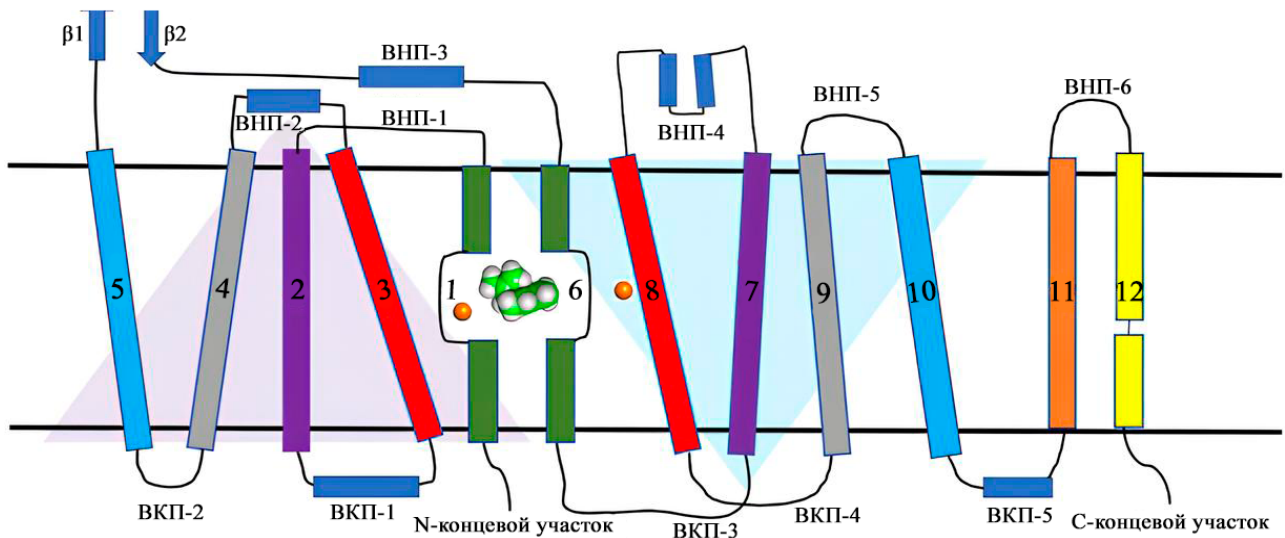


Рис. 3. Топологическая организация DAT. Прямоугольники обозначают трансмембранные домены (1–12), соединенные внутриклеточными (ВКП) и внеклеточными (ВНП) петлями. N- и C-концевые участки расположены в цитоплазме. Оранжевые сферы соответствуют ионам Na^+ , зелено-белая модель — молекуле субстрата в центре связывания. Два домена с инверсной осью симметрии формируют участок связывания субстрата [15]

Функциональная активность белка регулируется посттрансляционными модификациями. Фосфорилирование сериновых остатков в С-концевой области влияет на внутриклеточный транспорт и скорость обратного захвата дофамина [20]. Пальмитоилирование цистеинов во втором и пятом трансмембранных доменах способствует образованию олигомеров [21]. Убиквитинирование лизинов в С-конце определяет скорость деградации белка [22], а N-гликозилирование аспарагинов внеклеточной петли стабилизирует структуру DAT и регулирует его экспрессию на мембране [23].

Генетические варианты *SLC6A3* включают полиморфизм в виде 40 п.о. VNTR в 3'-нетранслируемой области. Число повторов может варьировать от трех до одиннадцати, при этом наиболее распространенной является аллель с десятью повторами, встречающаяся примерно у 70 % населения [24, 25]. Более короткие варианты, например аллель 9R, ассоциированы с повышенным риском шизофрении, а также с формированием зависимости от кокаина и алкоголя. Аллель 10R, напротив, чаще связывают с болезнью Паркинсона и СДВГ, а также меньшей предрасположенностью к никотиновой зависимости [8].

Наряду с этим описаны патогенные мутации, включая миссенс-замены (например, p.Leu368Gln) и нарушения сплайсинга (с.1269+1G→A), которые приводят к развитию синдрома дефицита DAT, также известного как детский паркинсонизм-дистония 1 [26]. Для этого состояния характерна полная утрата функции белка и выраженная гипердофаминергия [26, 27]. Оценка толерантности гена к повреждениям (GDI=0,90) указывает на его умеренную чувствительность к мутациям [28]. Среди известных

белковых партнеров DAT описаны PRKCABP и TGFBI1 [29], участвующие в регуляции фосфорилирования; SYNGR3, связывающийся с N-концевым участком [30]; и TOR1A, влияющий на внутриклеточную локализацию [31].

Модели животных с нокаутом кодирующего гена DAT. Гомология между человеческим *SLC6A3* и его крысиным ортологом высока. Кодированная последовательность совпадает примерно на 85 % по нуклеотидам, а аминокислотная последовательность DAT — на 92 % [32]. Такая близость обеспечивает сохранение ключевых структурных и функциональных свойств белка у разных видов. Благодаря этому нокаут гена у крыс воспроизводит основные проявления дефицита DAT, характерные для человека, включая гипердофаминергию и нарушения моторного поведения. Следовательно, линия крыс DAT-KO представляет собой надежную модель для изучения патогенетических механизмов, связанных с дисфункцией DAT.

Изучение физиологической роли DAT началось с создания первых моделей животных с выключением соответствующего гена. Одной из первых подобных моделей стали мыши с нокаутом DAT, полученные методом гомологичной рекомбинации *in vivo*. Для построения таргетирующего вектора использовали кДНК DAT: участок длиной 2,0 кб, включающий экзоны 6–8, заменили кассетой PGK-Neo. Вектор вводили в эмбриональные стволовые клетки методом электропорации, а гомологичные рекомбинанты отбирали двойной селекцией и подтверждали саузерн-блоттингом. Эмбриональные клетки с корректной интеграцией использовали для получения химерных особей, от которых выведены линии гетерозиготных

DAT^{+/-} и гомозиготных DAT^{-/-} мышей — первой экспериментальной модели дефицита DAT [33].

Нокаут крысиного *Slc6a3* был реализован с помощью целевого мутагенеза. Впервые такую модель получили в 2018 г., используя линию Wistar-Khan и метод «цинковых пальцев». Удаление пяти пар нуклеотидов во втором экзоне вызвало преждевременное образование стоп-кодона и отсутствие мРНК DAT в полосатом теле [5].

В 2022 г. была создана альтернативная линия Sprague-Dawley с идентичной мутацией, полученной методом CRISPR/Cas9. У гомозиготных животных белок полностью отсутствует, внеклеточный уровень дофамина увеличен в 5–7 раз, а в черной субстанции отмечено повышение экспрессии тирозингидроксилазы при сохранении нормальной регуляции других генов дофаминовой системы [34]. Гетерозиготные животные сохраняют около половины активности DAT и демонстрируют промежуточные поведенческие фенотипы [35].

Эпигенетические механизмы регуляции гена дофаминового транспортера. Экспрессия регулируется эпигенетическими механизмами, к которым относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и действие некодирующих РНК [36]. Эти процессы определяют уровень транскрипции в дофаминергических нейронах и тем самым влияют на обратный захват дофамина и эндоцитоз DAT. Нарушения таких механизмов, вероятно, являются одним из факторов патогенеза нейродегенеративных и психических заболеваний.

Метилирование ДНК осуществляется ферментами ДНК-метилтрансферазами и обычно снижает активность промотора за счет включения 5-метилцитозина в CpG-острова [37]. В мозге пациентов с болезнью Паркинсона отмечено гиперметилирование промотора гена *SLC6A3*, что ведет к уменьшению экспрессии DAT и снижению эффективности его эндоцитоза, усиливая дефицит дофамина. Использование деметилирующих агентов, например 5-аза-2'-дезоксидитидина, способствует восстановлению экспрессии и стимулирует дифференцировку дофаминергических нейронов [36]. В норме у крыс промотор DAT в раннем постнатальном развитии остается гипометилированным, что обеспечивает возрастное повышение уровня мРНК в среднем мозге и отражает динамику созревания дофаминергической системы [38].

Модификации гистонов также регулируют доступность ДНК для транскрипционных факторов. Ацетилирование остатков H3K9/K14 значительно усиливается к 56-му постнатальному дню, что сопровождается ростом уровня мРНК DAT в среднем мозге и полосатом теле. Снижение экспрессии Dnmt1 на 71,3 % и Dnmt3a на 84,3 % к 56-му постнатальному дню сопровождается увеличением уровня DAT. В этот же

период транскрипционные факторы Nurr1 и Pitx3 усиливают связывание с промоторной областью гена, причем активность возрастает в 6 и 8 раз соответственно. Эти взаимодействия с эпигенетическими маркерами обеспечивают возрастную регуляцию экспрессии DAT [38]. Гистондеацетилазы HDAC1 и HDAC2 подавляют транскрипцию, тогда как их ингибиторы, например вориностат, увеличивают степень ацетилирования и усиливают эндоцитоз белка [36]. Метилирование H3K27 под действием фермента EZH2 ингибирует экспрессию DAT в условиях болезни Паркинсона и снижает уровень генов, участвующих в эндоцитозе, таких как клатрин и динамин. Изменения в уровнях метилирования гистонов H3K4 и H3K27 при этом заболевании связаны с активацией нейровоспаления и гибелью нейронов [39].

МикроРНК и длинные некодирующие РНК посттранскрипционно регулируют экспрессию DAT. Дополнительным уровнем контроля служат модификации мРНК, такие как N6-метиладенин. Эти модификации определяют стабильность и эффективность трансляции мРНК, а также влияют на эндоцитоз через сигнальные пути, опосредованные протеинкиназой C и дофаминовыми рецепторами D2-типа [36, 40]. Деметилазы снижают экспрессию DAT и способствуют накоплению α -синуклеина при болезни Паркинсона. Кроме того, редактирование РНК ферментами ADAR и псевдоуридилрование влияют на работу белков эндоцитоза и, как следствие, на процессы обратного захвата дофамина [36].

Нарушение данных механизмов, вероятно, связано с СДВГ, шизофренией и болезнью Паркинсона. При этом эпигенетические ингибиторы, например GSK126 и STM2457, по некоторым данным [36, 41, 42], могут рассматриваться как потенциальные терапевтические средства.

Методы генной терапии дефицита DAT. Исследования методов генной терапии дефицита DAT начались относительно недавно. Терапия основана на введении функциональной копии гена *SLC6A3* с использованием вирусных векторов — в большинстве, аденоассоциированных вирусов (AAV) и лентивирусов (LV) [26].

Введение AAV2 или AAV9 с промотором синапсина в область черной субстанции или интравентрикулярно обеспечивает экспрессию человеческого DAT в дофаминергических нейронах с последующим транспортом белка в полосатое тело. В экспериментах на мышах DAT-KO терапия демонстрировала четкую дозозависимость: введение 2×10^{10} vg на мышь обеспечивало полное восстановление двигательных функций, нормализацию времени спуска по вертикальному шесту и других показателей двигательной активности, а также 100 % выживаемости

к 12-й неделе. Подобные результаты были получены и после введения AAV9 на нулевой постнатальный день. Однако превышение терапевтической дозы на порядок вызывало токсичность с тремором и брадикинезией у половины животных [43].

У взрослых мышей применение AAV2 или AAV2/10 с различными конструкциями (hSyn1-hDAT, TH-iCre/CMV-DIO-mDAT) также приводило к дозозависимому восстановлению: наблюдалась нормализация дистанции перемещения и времени в центральной зоне в открытом поле, улучшение моторных навыков в тесте вертикального шеста, восстановление параметров походки и снижение гиперлокомоции [44].

Комбинированные подходы генной терапии дефицита DAT предполагают использование нескольких векторов для обеспечения селективной экспрессии в дофаминергических нейронах или сочетание вирусной доставки с фармакологическими средствами. В модели мышей DAT-KO использовали комбинированную доставку двух AAV-векторов: в черную субстанцию вводили AAV2/10 с Cre-рекомбиназой под промотором тирозингидроксилазы и AAV2/10 с Cre-зависимой кассетой экспрессии для крысиного DAT. Такой подход обеспечивал экспрессию DAT только в TH-позитивных нейронах. К 48-му дню после инъекции отмечалось снижение гиперлокомоции в тесте открытого поля, нормализация показателей в тесте вертикального шеста, а также восстановление параметров походки. Биохимический анализ показал частичное восстановление захвата дофамина и нормализацию соотношения метаболитов дофаминергической и серотонинергической систем [44].

Аналогичная терапия с двухвекторной AAV-системой, проведенной взрослым мышам, подтвердил устойчивость эффекта. При этом экспрессия тирозингидроксилазы сохранялась без нежелательной активации в других структурах, таких как голубое пятно [44, 45].

LV-векторы применяются в генной терапии дефицита DAT преимущественно в *in vitro* моделях, основанных на iPSC, дифференцированных в дофаминергические нейроны среднего мозга. В таких системах LV используют для коррекции мутаций в целевом гене, вызывающих потерю функции DAT. Трансдукция LV-векторов восстанавливает захват дофамина, снижает апоптоз и повышает выживаемость TH-позитивных клеток. Комбинация LV с ингибитором белка Hsp70 усиливает эффект, повышая захват дофамина на 50–100 % и снижая уровень апоптоза до 20–30 % от контрольного. Однако при некоторых мутациях эффект определяется преимущественно вирусной трансдукцией [43]. В *in vivo* моделях, включая мышей DAT-KO, LV применяются реже, но

демонстрируют потенциал для селективной экспрессии в дофаминергических нейронах и восстановления двигательных функций [45].

По сравнению с AAV-системами LV-векторы обеспечивают более стабильную интеграцию в геном хозяина, но связаны с риском инсерционного мутагенеза, что ограничивает их клиническое применение [46]. При этом анализ доступных данных показывает, что основные направления исследований сосредоточены на AAV благодаря их низкой иммуногенности и высокой эффективности в ЦНС отдельных серотипов (AAV2, AAV5, AAV8, AAV9) [47, 48]. Исследования с применением других вирусных платформ (в частности, аденовирусных или герпесвирусных) для коррекции дефицита DAT пока отсутствуют, что подчеркивает ограниченность текущей экспериментальной базы.

Обсуждение и заключение. В литературе накоплен значительный объем данных о дофаминовой дисфункции, эпигенетических механизмах и подходах к генной терапии на модели DAT-KO у крыс, которые удалось систематизировать. Вместе с тем полнота картины ограничена несколькими факторами: гомозиготные модели используются в исследованиях значительно чаще, чем гетерозиготные, что ограничивает понимание всего спектра последствий частичной дисфункции DAT. Данные о динамике эпигенетической регуляции дофаминового транспортера остаются фрагментарными [32, 34], а доклинические исследования генной терапии не подкреплены достаточным числом работ по долгосрочной безопасности [39, 42].

Проведенный обзор показал, что гомозиготные модели с нокаутом гена DAT позволяют воспроизводить отдельные аспекты нарушений дофаминергической передачи [1, 5]. В то же время полное отсутствие функционального транспортера отражает крайний вариант патологии, тогда как гетерозиготные особи демонстрируют промежуточные фенотипические проявления, что повышает ценность их параллельного изучения.

Кроме того, нейроанатомические и поведенческие изменения у нокаутов могут отражать как прямые последствия дефицита DAT, так и вторичные компенсации в других нейромедиаторных сетях [49]. Следовательно, для разделения первичных и вторичных эффектов необходимы мультимодальные подходы: высокопольная МРТ для количественной морфометрии, целевые транскриптомные и протеомные анализы для выявления каскадов компенсаторных изменений, а также временная оценка фенотипов в разном возрасте. Эпигенетические данные по регуляции *SLC6A3* вносят важное, но пока фрагментарное дополнение к пониманию дофаминергической дисфункции. Отдельные

исследования указывают на гиперметилование промотора *SLC6A3* при болезни Паркинсона и на возраст-зависимые изменения метилирования и модификаций гистонов в моделях на грызунах [38, 39]. Однако эти разрозненные данные не позволяют выстроить единую картину, поскольку для этого необходимо установить точное соответствие между эпигенетическими маркерами, экспрессией DAT и клинической картиной.

В свою очередь, перспективы терапевтической коррекции дефицита DAT выглядят обнадеживающе. AAV-опосредованная доставка *Slc6a3* показала дозозависимое восстановление двигательных параметров в моделях животных [43, 44, 45]. Однако применение AAV-векторов имеет некоторые трудности в виде узкого терапевтического окна по времени и дозе [46], что требует точной оптимизации параметров введения и пространственно-временного контроля экспрессии трансгена.

Параллельно двухвекторные подходы для обеспечения селективной экспрессии в ТН-нейронах и LV-стратегии для *in vitro* коррекции у iPSC демонстрируют функциональную эффективность [43]. Но LV-векторы априори менее безопасны относительно AAV [48]. В связи с этим приоритет

исследований должен быть направлен на оптимизацию таргетинга, контроля уровня экспрессии и длительного мониторинга побочных эффектов.

Таким образом, модель крыс с нокаутом гена *Slc6a3* представляет собой ценную экспериментальную модель для изучения патофизиологии дофаминергических нарушений. Ее высокая степень гомологии с человеческим геном *SLC6A3* обеспечивает воспроизводимость ключевых фенотипов, включая гипердофаминергию, моторные и когнитивные нарушения, что делает ее релевантной для исследования СДВГ, шизофрении, болезни Паркинсона и синдрома дефицита DAT.

Перспективные стратегии генной терапии, основанные на применении AAV- и LV-векторов, демонстрируют высокую эффективность в восстановлении функций DAT и коррекции двигательных и поведенческих нарушений в экспериментальных моделях. Однако специфика генной терапии с использованием вирусных векторов, в частности, сохранение узкого терапевтического диапазона доз и необходимость предотвращения побочных эффектов, а также ограниченность имеющихся данных указывает на важность дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. Savchenko A, Targa G, Fesenko Z, Leo D, Gainetdinov RR, Sukhanov I. Dopamine Transporter Deficient Rodents: Perspectives and Limitations for Neuroscience. *Biomolecules*. 2023;13(5):806. <https://doi.org/10.3390/biom13050806>
2. Puzzo C, Festucci F, Curcio G, Gigantesco A, Adriani W. Exploring Transgenerational Inheritance in Epigenotypes of DAT Heterozygous Rats: Circadian Anomalies and Attentional Vulnerability. *Behavioural Brain Research*. 2024;464:114921. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114921>
3. Petrelli F, Dall'érac G, Pucci L, Cali C, Zehnder T, Sultan S, et al. Dysfunction of Homeostatic Control of Dopamine by Astrocytes in the Developing Prefrontal Cortex Leads to Cognitive Impairments. *Molecular Psychiatry*. 2020;25(4):732–749. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0226-y>
4. Adinolfi A, Zelli S, Leo D, Carbone C, Mus L, Illiano P, et al. Behavioral Characterization of DAT-KO Rats and Evidence of Asocial-Like Phenotypes in DAT-HET Rats: The Potential Involvement of Norepinephrine System. *Behavioural Brain Research*. 2019;359:516–527. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.028>
5. Leo D, Sukhanov I, Zoratto F, Illiano P, Caffino L, Sanna F, et al. Pronounced Hyperactivity, Cognitive Dysfunctions, and BDNF Dysregulation in Dopamine Transporter Knock-out Rats. *Journal of Neuroscience*. 2018;38(8):1959–1972. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018>
6. Cinque S, Zoratto F, Poleggi A, Leo D, Cerniglia L, Cimino S, et al. Behavioral Phenotyping of Dopamine Transporter Knockout Rats: Compulsive Traits, Motor Stereotypies, and Anhedonia. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9:43. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00043>
7. Apsley AT, Domico ER, Verbiest MA, Brogan CA, Buck ER, Burich AJ, et al. A Novel Hypervariable Variable Number Tandem Repeat in the Dopamine Transporter Gene (SLC6A3). *Life Science Alliance*. 2023;6(4):e202201677. <https://doi.org/10.26508/lsa.202201677>
8. Reith MEA, Kortagere S, Wiers CE, Sun Hui, Kurian MA, Galli A, et al. The Dopamine Transporter Gene SLC6A3: Multidisease Risks. *Molecular Psychiatry*. 2022;27(2):1031–1046. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01341-5>
9. Nguyen H, Cheng MH, Lee JY, Aggarwal S, Mortensen OV, Bahar I. Allosteric Modulation of Serotonin and Dopamine Transporters: New Insights from Computations and Experiments. *Current Research in Physiology*. 2024;7:100125. <https://doi.org/10.1016/j.crphys.2024.100125>
10. Donovan DM, Vandenbergh DJ, Perry MP, Bird GS, Ingersoll R, Nanthakumar E, et al. Human and Mouse Dopamine Transporter Genes: Conservation of 5'-Flanking Sequence Elements and Gene Structures. *Molecular Brain Research*. 1995;30(2):327–335. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(95\)00018-n](https://doi.org/10.1016/0169-328x(95)00018-n)

11. Vandenberg DJ, Persico AM, Uhl GR. A Human Dopamine Transporter cDNA Predicts Reduced Glycosylation, Displays a Novel Repetitive Element and Provides Racially-Dimorphic TaqI RFLPs. *Molecular Brain Research*. 1992;15(1–2):161–166. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(92\)90165-8](https://doi.org/10.1016/0169-328x(92)90165-8)
12. Shimada S, Kitayama S, Lin CL, Patel A, Nanthakumar E, Gregor P, et al. Cloning and Expression of a Cocaine-Sensitive Dopamine Transporter Complementary DNA. *Science*. 1991;254(5031):576–578. <https://doi.org/10.1126/science.1948034>
13. Kilty JE, Lorang D, Amara SG. Cloning and Expression of a Cocaine-Sensitive Rat Dopamine Transporter. *Science*. 1991;254(5031):578–579. <https://doi.org/10.1126/science.1948035>
14. Koiyam AS, Hijam AC, Singh AS, Jaiswal P, Mukhopadhyay K, Rajamma U, et al. Association of Dopamine Transporter Gene with Heroin Dependence in an Indian Subpopulation from Manipur. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021;71(1):122–136. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01633-5>
15. Nepal B, Das S, Reith ME, Kortagere S. Overview of the Structure and Function of the Dopamine Transporter and Its Protein Interactions. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1150355. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1150355>
16. Pidathala S, Mallela AK, Joseph D, Penmatsa A. Structural Basis of Norepinephrine Recognition and Transport Inhibition in Neurotransmitter Transporters. *Nature Communications*. 2021;12(1):2199. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22385-9>
17. Nirenberg MJ, Chan J, Pohorille A, Vaughan RA, Uhl GR, Kuhar MJ, et al. The Dopamine Transporter: Comparative Ultrastructure of Dopaminergic Axons in Limbic and Motor Compartments of the Nucleus Accumbens. *Journal of Neuroscience*. 1997;17(18):6899–6907. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-18-06899.1997>
18. Basso V, Döbrösy MD, Thompson LH, Kirik D, Fuller HR, Gates MA. State of the Art in Sub-Phenotyping Midbrain Dopamine Neurons. *Biology*. 2024;13(9):690. <https://doi.org/10.3390/biology13090690>
19. Sugimoto A, Suzuki Y, Yoshinaga K, Orime N, Hayashi T, Egawa J, et al. Influence of Atomoxetine on Relationship Between ADHD Symptoms and Prefrontal Cortex Activity During Task Execution in Adult Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021;15:755025. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.755025>
20. Granas C, Ferrer J, Loland CJ, Javitch JA, Gether U. N-Terminal Truncation of the Dopamine Transporter Abolishes Phorbol Ester- and Substance P Receptor-Stimulated Phosphorylation without Impairing Transporter Internalization. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(7):4990–5000. <https://doi.org/10.1074/jbc.M205058200>
21. Zeppelin T, Pedersen KB, Berglund NA, Periole X, Schiøtt B. Effect of Palmitoylation on the Dimer Formation of the Human Dopamine Transporter. *Scientific Reports*. 2021;11(1):4164. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83374-y>
22. Daniels GM, Amara SG. Regulated Trafficking of the Human Dopamine Transporter: Clathrin-Mediated Internalization and Lysosomal Degradation in Response to Phorbol Esters. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(50):35794–35801. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.50.35794>
23. Afonso-Oramas D, Cruz-Muros I, de la Rosa DA, Abreu P, Giráldez T, Castro-Hernández J, et al. Dopamine Transporter Glycosylation Correlates with the Vulnerability of Midbrain Dopaminergic Cells in Parkinson's Disease. *Neurobiology of Disease*. 2009;36(3):494–508. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.09.002>
24. Olasore HS, Osuntoki AA, Magbagbeola OA, Awesu AB, Olashore AA. Association of Dopamine Transporter Gene (DAT1) 40 bp 3' UTR VNTR Polymorphism (rs28363170) and Cannabis Use Disorder. *Substance Use: Research and Treatment*. 2023;17:1–7. <https://doi.org/10.1177/11782218231163696>
25. Zeng Q, Ning F, Gu S, Zeng Q, Chen R, Peng L, et al. The 10-Repeat 3'-UTR VNTR Polymorphism in the SLC6A3 Gene May Confer Protection against Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:789112. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.789112>
26. Ng J, Barral S, Waddington SN, Kurian MA. Dopamine Transporter Deficiency Syndrome (DTDS): Expanding the Clinical Phenotype and Precision Medicine Approaches. *Cells*. 2023;12(13):1737. <https://doi.org/10.3390/cells12131737>
27. Madduluri B, Garapati D, Yareeda S. Dopamine Transporter Deficiency Syndrome: A Rare Case of Infantile-Onset Dystonia-Parkinsonism. *Journal of Movement Disorders*. 2025;18(3):280–282. <https://doi.org/10.14802/jmd.25057>
28. Itan Yuval, Shang Lei, Boisson B, Patin E, Bolze A, Moncada-Vélez M, et al. The Human Gene Damage Index as a Gene-Level Approach to Prioritizing Exome Variants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(44):13615–13620. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518646112>
29. Torres GE, Yao WD, Mohn AR, Quan H, Kim KM, Levey AI, et al. Functional Interaction between Monoamine Plasma Membrane Transporters and the Synaptic PDZ Domain-Containing Protein PICK1. *Neuron*. 2001;30(1):121–34. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00267-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00267-7)
30. Egaña LA, Cuevas RA, Baust TB, Parra LA, Leak RK, Hochendoner S, et al. Physical and Functional Interaction between the Dopamine Transporter and the Synaptic Vesicle Protein Synaptogyrin-3. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(14):4592–4604. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4559-08.2009>
31. Torres GE, Sweeney AL, Beaulieu JM, Shashidharan P, Caron MG. Effect of TorsinA on Membrane Proteins Reveals a Loss of Function and a Dominant-Negative Phenotype of the Dystonia-Associated DeltaE-TorsinA Mutant.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004;101(44):15650–15655. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308088101>

32. Giros B, el Mestikawy S, Godinot N, Zheng K, Han H, Yang-Feng T, et al. Cloning, Pharmacological Characterization, and Chromosome Assignment of the Human Dopamine Transporter. *Molecular Pharmacology*. 1992;42(3):383–390. [https://doi.org/10.1016/S0026-895X\(25\)08925-4](https://doi.org/10.1016/S0026-895X(25)08925-4)

33. Kurzina NP, Volnova AB, Aristova IY, Gainetdinov RR. A New Paradigm for Training Hyperactive Dopamine Transporter Knockout Rats: Influence of Novel Stimuli on Object Recognition. *Frontier in Behavioral Neuroscience*. 2021;15:654469. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.654469>

34. Lloyd JT, Yee AG, Kalligappa PK, Javed A, Cheung PY, Todd KL, et al. Dopamine Dysregulation and Altered Responses to Drugs Affecting Dopaminergic Transmission in a New Dopamine Transporter Knockout (DAT-KO) Rat Model. *Neuroscience*. 2022;491:43–64. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.03.019>

35. Vaganova AN, Fesenko ZS, Volnova AB, Gainetdinov RR. Stable Dopamine-Signaling mRNA Co-Expression in the Substantia Nigra is Deregulated in Pathological Conditions, but Not in Dopamine Transporter Knockout Rats. *Bio-molecules*. 2025;15(8):1117. <https://doi.org/10.3390/biom15081117>

36. Liang Z, Liu W, Cao M, Cui J, Lan J, Ding Y, et al. Epigenetic Regulation-Mediated Disorders in Dopamine Transporter Endocytosis: A Novel Mechanism for the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Theranostics*. 2025;15(6):2250–2278. <https://doi.org/10.7150/thno.107436>

37. Moore LD, Le T, Fan G. DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):23–38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>

38. Green AL, Eid A, Zhan L, Zarbl H, Guo GL, Richardson JR. Epigenetic Regulation of the Ontogenic Expression of the Dopamine Transporter. *Frontiers in Genetics*. 2019;10:1099. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01099>

39. Song H, Chen J, Huang J, Sun P, Liu Y, Xu L, et al. Epigenetic Modification in Parkinson's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11:1123621. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1123621>

40. Jiang X, Liu B, Nie Z, Duan L, Xiong Q, Jin Z, et al. The Role of M6a Modification in the Biological Functions and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1):74. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00450-x>

41. Yankova E, Blackaby W, Albertella M, Rak J, De Brackeleer E, Tsagkogeorga G, et al. Small-Molecule Inhibition of METTL3 as a Strategy against Myeloid Leukaemia. *Nature*. 2021;593:597–601. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03536-w>

42. Li Y, Gan Y, Liu J, Li J, Zhou Z, Tian R, et al. Downregulation of MEIS1 Mediated by ELFN1-AS1/EZH2/DNMT3a Axis Promotes Tumorigenesis and Oxaliplatin Resistance in Colorectal Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):87. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00902-6>

43. Ng J, Barral S, De La Fuente Barrigon C, Lignani G, Erdem FA, Wallings R, et al. Gene Therapy Restores Dopamine Transporter Expression and Ameliorates Pathology in iPSC and Mouse Models of Infantile Parkinsonism. *Science Translational Medicine*. 2021;13(594):eaaw1564. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw1564>

44. Illiano P, Bass CE, Fichera L, Mus L, Budygin EA, Sotnikova TD, et al. Recombinant Adeno-Associated Virus-Mediated Rescue of Function in a Mouse Model of Dopamine Transporter Deficiency Syndrome. *Scientific Reports*. 2017;7:46280. <https://doi.org/10.1038/srep46280>

45. Ng J, Barral S, Waddington SN, Kurian MA. Gene Therapy for Dopamine Dyshomeostasis: From Parkinson's to Primary Neurotransmitter Diseases. *Movement Disorders*. 2023;38(6):924–936. <https://doi.org/10.1002/mds.29416>

46. Escors D, Breckpot K. Lentiviral Vectors in Gene Therapy: Their Current Status and Future Potential. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2010;58(2):107–119. <https://doi.org/10.1007/s00005-010-0063-4>

47. Xu L, Yao S, Ding YE, Xie M, Feng D, Sha P. Designing and Optimizing AAV-Mediated Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases: From Bench to Bedside. *Journal of Translational Medicine*. 2024;22(1):866. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05661-2>

48. Wang Y, Mu S, Liu F. Viral Vectors in Neurodegenerative Diseases: Immune Responses and Therapeutic Applications. *Frontiers in Neurology*. 2025;16:1603125. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1603125>

49. Belskaya A, Kurzina N, Savchenko A, Sukhanov I, Gromova A, Gainetdinov RR. Rats Lacking the Dopamine Transporter Display Inflexibility in Innate and Learned Behavior. *Biomedicines*. 2024;12(6):1270. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061270>

Об авторах:

Хакимов Альберт Рузиевич, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» (450075, Российская Федерация, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1), [SPIN-код](https://orcid.org/0000-0001-9151-1111), [ORCID, shershakov2015a@mail.ru](mailto:shershakov2015a@mail.ru)

Лебедева Анна Ивановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательского отдела морфологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» (450075, Российская Федерация, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1), [SPIN-код](#), [ORCID](#), jeol02@mail.ru

Мусина Ляля Ахияровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии», (450075, Российская Федерация, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1), [SPIN-код](#), [ORCID](#), morphoplant@mail.ru

Хисматуллина Зухра Рашидовна, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии, биотехнологии и физиологии Уфимского университета науки и технологий (450008, российская Федерация, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32) , [SPIN-код](#), [ORCID](#), hismatullinazr@mail.ru

Заявленный вклад авторов:

А.Р. Хакимов: сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи.

А.И. Лебедева: редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

Л.А. Мусина: анализ полученных данных, редактирование текста рукописи.

З.Р. Хисматуллина: идея, редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

About the Authors:

Albert R. Khakimov, Junior Research Associate of the Morphology Research Department, Russian Eye and Plastic Surgery Center of Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (67/1, R. Zorge Str., Ufa, 450075, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), shershakov2015a@mail.ru

Anna I. Lebedeva, Dr.Sci. (Biology), Lead Research Associate, Head of the Morphology Research Department, Russian Eye and Plastic Surgery Center of Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (67/1, R. Zorge Str., Ufa, 450075, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), jeol02@mail.ru

Lyalya A. Musina, Dr.Sci. (Biology), Lead Research Associate of the Morphology Research Department, Russian Eye and Plastic Surgery Center of Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (67/1, R. Zorge Str., Ufa, 450075, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), morphoplant@mail.ru

Zukhra R. Khismatullina, Dr.Sci.(Biology), Professor of the Department of Biochemistry, Biotechnology and Physiology, Ufa University of Science and Technology (32, Zaki Validi Str., Ufa, 450008, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), hismatullinazr@mail.ru

Claimed Contributorship:

AR Khakimov: collecting and analyzing data from literary sources, writing the manuscript

AI Lebedeva: editing the manuscript, validating the final version of the article.

LA Musina: analysis of the obtained data, editing the manuscript.

ZR Khismatullina: formulating the idea of the article, editing the manuscript.

Conflict of Interest Statement: the authors declare no conflict of interest.

All authors have read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 10.11.2025

Поступила после рецензирования / Reviewed 30.12.2025

Принята к публикации / Accepted 29.05.2026