



АНАЛИЗ ДЕЛЕЦИИ (5 ВР) В ГЕНЕ *SLC6A3* В ЛИНИИ КРЫС DAT

Тазетдинов А.М.^{1*}, Тахирова З.Р.¹, Ахмадиев П.А.¹, Хисматуллина З.Р.¹, Хуснутдинова Э.К.^{1,2}

¹Уфимский университет науки и технологий, Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32,

²Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, Проспект Октября, 71

*E-mail: tam-1983@yandex.ru

Резюме

Учитывая сложность изучения нейрокогнитивных функций и самих механизмов, лежащих в основе их нормального функционирования, и причин, приводящих к расстройствам этих функций, актуальность лабораторных животных моделей в биомедицинских исследованиях имеет решающее значение в свете возможности получения с их помощью ценных данных. На основе достижений в области генной инженерии были созданы различные трансгенные, нокаутные модели животных, что привело к важным открытиям в этой области. Здесь мы представляем предварительные экспериментальные данные, полученные на существующей животной модели, затрагивающей важную систему регуляции - систему дофаминэргических нейротрансмиттеров. В перспективе новые знания, полученные на нокаутных крысах линии DAT, могут способствовать выяснению этиологии расстройств нейрокогнитивных функций и точных механизмов их развития в будущем.

Ключевые слова: Модельные животные, нокаут, нейрокогнитивные функции, дофамин, биомедицина

Цитирование: Тазетдинов А.М., Тахирова З.Р., Ахмадиев П.А., Хисматуллина З.Р., Хуснутдинова Э.К. Анализ делеции (5 bp) в гене *Slc6a3* в линии крыс DAT // *Biomics*. 2022. Т.14(4). С. 353-358. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-37

© Авторы

ANALYSIS OF 5 BP DELETION IN *SLC6A3* IN DAT RATS

Tazetdinov A.M.^{1*}, Takhirova Z.R.¹, Akhmadiev P.A.¹, Khismatullina Z.R.¹, Khusnutdinova E.K.^{1,2}

¹Ufa University of Science and Technology, Russia, 450076, Ufa, 32 Zaki Validi str.

²Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Russia, 450054, Ufa, 71 Prospect Oktyabrya

*E-mail: tam-1983@yandex.ru

Resume

Given the complexity of studying neurocognitive functions and the mechanisms underlying their normal functioning, and the causes that lead to disorders of these functions, the relevance of laboratory animal models in biomedical research is of decisive importance in the light of the possibility of obtaining valuable data with their help. Based on advances in genetic engineering, various transgenic, knockout animal models have been created, leading to important discoveries in this field. Here we present a preliminary experimental data obtained on an existing animal model involving an important regulatory system - the system of dopaminergic neurotransmitters. In the future, new knowledge obtained on DAT knockout rats may help elucidate the etiology of neurocognitive disorders and the exact mechanisms of their development.

Key words: Animal models, knockout, neurocognitive functions, dopamine, biomedicine.

Citation: Tazetdinov A.M., Takhirova Z.R., Akhmadiev P.A., Khismatullina Z.R., Khusnutdinova E.K. Analysis of 5 bp deletion in *Slc6a3* in DAT rats. *Biomics*. 2022. V.14(4). P. 353-358. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-37 (In Russian)

© Authors

Введение

Основными задачами современной биомедицины являются профилактика, лечение различных заболеваний человека. Незаменимыми помощниками в их решении являются лабораторные животные, в первую очередь грызуны, являющиеся весьма востребованными объектами для систематических исследований.

Возникшая в XVII веке экспериментальная биология потребовала применения животных моделей. Именно в это время появляются первые упоминания об использовании мышей, крыс в научных целях рядом исследователей - Уильямом Гарвеем, Джозефом Пристли. В 1870-х Роберт Кох открыл этиологического агента сибирской язвы. Ему удалось культивировать возбудителя, изучить его жизненный цикл и инфицировать им подопытных мышей. В начале XX века Пауль Эрлих проводил эксперименты на животных в области онкологии и доказал перевиваемость опухолей у мышей, а также возможность провоцирования онкологических заболеваний производными стрихнина. Эрлих предположил наличие иммунологических реакций у животных после рассасывания опухолей. Крыс также начали использовать в экспериментах в 50-х годах XIX века.

Благодаря относительной дешевизне их содержания, плодовитости, быстрому размножению, крысы и мыши обрели высокую популярность в качестве модельных организмов [Гайдай, Гайдай (Gaidai, Gaidai), 2019; Onaci et al., 2020]. Долгое время одними из самых распространенных экспериментальных животных являлись лабораторные крысы, что связано со строением их генетического аппарата (геном крыс имеет >90% сходства с геномом человека). Кроме того, по сравнению с мышью, крыса более крупное животное, что облегчает проведение различных операций.

С развитием исследований возникла необходимость в повышении точности и воспроизводимости экспериментов за счет снижения влияния генетических различий между особями, т.е. в выведении линейных животных. На сегодняшний день в мире насчитывается около 1 000 линий крыс и более 10 000 линий мышей, включая не только аутбредные и инбредные, но также трансгенные и нокаутные линии. Выведенные линии лабораторных животных дали возможность проводить ряд недоступных ранее исследований. Наиболее часто в биомедицинских исследованиях используют широко распространенные

линии крыс Wistar и SD, мышей - Balb/C и CD-1. Выбор линии должен осуществляться под определенные цели исследования и с учетом генетических особенностей используемых животных. Крайне важно соблюдать чистоту линии для получения воспроизводимых результатов от исследования к исследованию. Для поддержания чистоты линии достаточно регулярно проводить мониторинг животных и строго соблюдать методику разведения. Для обеспечения качества лабораторных животных чрезвычайно важен генетический контроль. Если в процессе экспериментов произошло случайное скрещивание с животными другого генотипа, восстановить гомозиготность линии, сохранив исходный генотип, практически невозможно. Такие животные подлежат уничтожению [Гайдай и др., (Gaidai et al.), 2019].

Исходя из вышесказанного целью настоящего исследования стало изучение делеции (5 п.н.) в гене *Slc6a3* в линии крыс DAT.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было проведено на базе научных лабораторий кафедры физиологии и общей биологии и кафедры генетики и фундаментальной медицины биологического факультета Уфимского университета науки и технологий (далее УУНиТ). Лабораторные крысы модели DAT, выведенные в виварии Санкт-Петербургского государственного университета, и содержащиеся в виварии УУНиТ, используются студентами и научными сотрудниками для проведения различных научных экспериментов в соответствии с Женевской конвенцией от 1985 года и Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным от 2000 года. Способ искусственного создания мутации подробно описан в работе [Leo et al., 2018].

В определенный момент возникла необходимость в определении генотипа конкретной особи (наличие мутации) исследуемой линии крыс для последующей оценки корреляции между генотипом, фенотипом и поведением.

Выделение ДНК проводилось из венозной крови и фрагментов хвостов крыс в возрасте от 4 до 18 месяцев с использованием стандартного метода фенольно-хлороформной экстракции [Mathew, 1984], а также с помощью набора PrepFiler BTA Forensic DNA Extraction Kit, согласно рекомендациям производителя.

Таблица 1. Последовательность праймеров и размер ПЦР продукта

№	Последовательность (5'→3')	Размер ПЦР продукта, п.н.
1	TCAAGGAGCAGAACGGAGTG	133
2	ACAGCAAAGCCGATGACTGA	

Table 1. - Sequence of primers and PCR product length

#	Sequence (5'→3')	Length of PCR product, bp
1	TCAAGGAGCAGAACGGAGTG	133
2	ACAGCAAAGCCGATGACTGA	

Анализ делеции проводился с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующей детекцией и дискриминацией аллелей по кривой плавления и электрофоретическим разделением продуктов амплификации в 9-10%

полиакриламидном геле. Последовательности использованных праймеров (синтетических олигонуклеотидов) и размер продукта ПЦР представлены в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Общая схема локализации делеции и способ ее детекции методом анализа кривых плавления представлена на рисунке 1. Анализ полученных данных показал, что из исследованных 64 крыс 11 (17,19%) являются гетерозиготными носителями мутации.

Ген *SLC6A3*, также известный как *DAT*, *DAT1*, *PKDYS*, *PKDYS1*, кодирует переносчик дофамина, который является членом семейства натрий- и хлорид-зависимых переносчиков нейротрансмиттеров [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6531#gene-expression>]; [<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC6A3>].

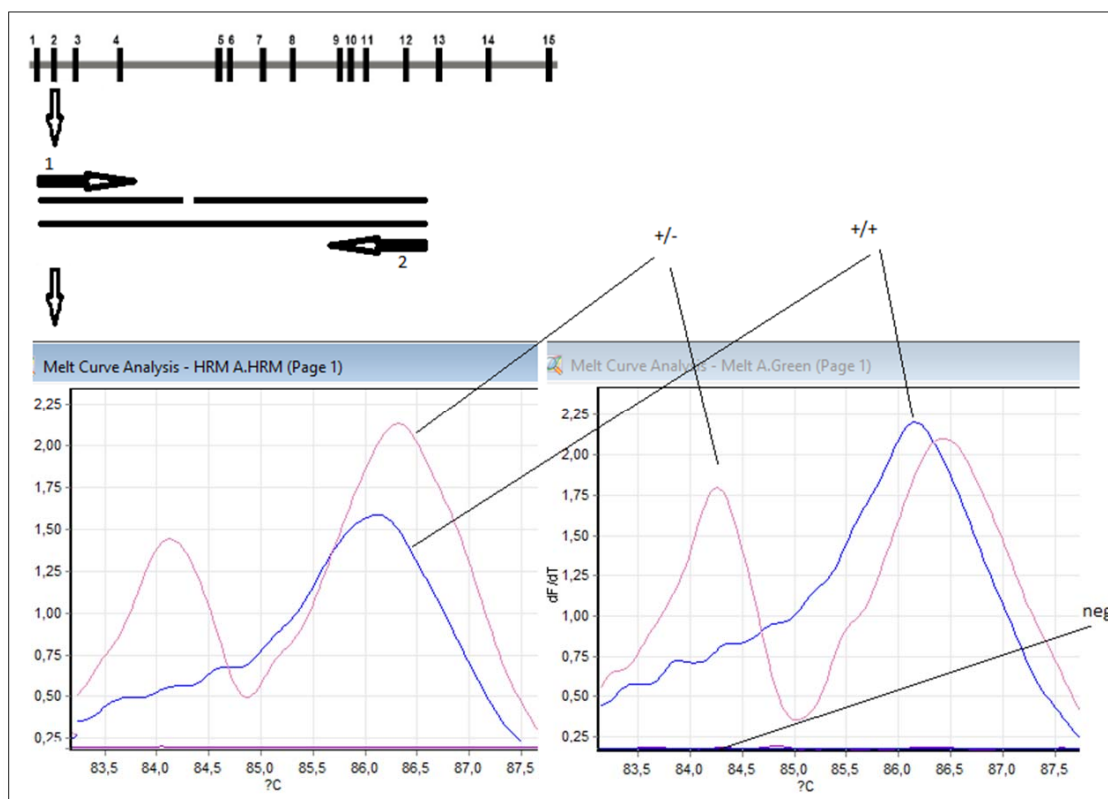


Рис. 1. Схема локализации делеции и способ ее детекции методом анализа кривых плавления.

Fig. 1. The scheme of localization of the deletion and the method of its detection by the melting curve analysis method

Дофамин контролирует многие жизненно важные физиологические функции, играет важную роль в некоторых психоневрологических расстройствах (шизофрения и синдром дефицита внимания и гиперактивности [Гайнетдинов и др.

(Gainetdinov et al.), 2020; Ang et al., 2021]. Дефицит дофамина является основной причиной двигательных расстройств при болезни Паркинсона [Sotnikova et al., 2005; Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020]. Основные дофаминергические системы берут свое

начало от дофаминергических нейронов ствола головного мозга, в области четверохолмия среднего мозга, являющейся составной частью экстрапирамидной системы. Нейроны темной компактной части связываются в основном с областями хвостатого ядра и скорлупы, образуя так называемую нигростриатную систему, тогда как нейроны вентральной области покрышки посылают свои аксоны в вентральную часть стриатума, включающую прилежащее ядро, а также в некоторые другие лимбические и корковые зоны, образуя мезолимбическую и мезокортикальную системы. Небольшие дофамин-содержащие клеточные группы также расположены в гипоталамусе и составляют тубероинфундибулярную дофаминергическую систему [Sotnikova et al., 2005; Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020]. Внутри нейрональный дофамин накапливается в синаптических пузырьках при помощи везикулярного моноаминового транспортера-2 [Sotnikova et al., 2005; Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020]. Дофамин, высвобождаемый во внеклеточное пространство, выполняет свои физиологические функции посредством активации связанных с G-белком D1- и D2-подобных рецепторов дофамина [Missale et al., 1998; Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020]. Частично дофамин во внеклеточном пространстве подвержен разбавлению путем диффузии, метаболической деградации. Однако основным путем выведения дофамина из внеклеточного пространства в стриатуме, прилежащем ядре является быстрая рециркуляция обратно в дофаминергические терминалы с помощью Na^+/Cl^- -зависимого транспортера дофамина (dopamine transporter, DAT) [Giros et al., 1996; Amara et al., 1998]. После рециркуляции в дофаминергические терминалы дофамин хранится до последующего повторного высвобождения [Gainetdinov et al., 2003; Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020].

Известно, что нейротрансмиссия дофамина в дорсальном и вентральном стриатуме необходима для нормальной двигательной функции, а прогрессирующая дегенерация нейронов дофамина в этих областях является причиной болезни Паркинсона [Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020; Ke et al., 2021]. Для понимания основных патологических процессов, приводящих к нейропсихическим заболеваниям, и поиска новых принципов терапии с помощью различных антипсихотиков в 1996 году группой ученых во главе с М.Г.Кароеном была разработана модель трансгенных мышей. В основу этой модели легли методики генетического таргетинга, гомологичной рекомбинации, которые приводили к полной инактивации гена, кодирующего

функциональный белок-переносчик дофамина [Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020].

Разработанная модель мышей получила название «DAT-KO мыши» [Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020]. Отсутствие данного белка блокирует захват дофамина из синаптической щели в терминальный аксон клетки, тем самым снижая внутриклеточный дофамин на 95% и увеличивая внеклеточный в 5 раз по сравнению с животными дикого типа, приводя к поразительным поведенческим реакциям - гиперактивности, нарушениям когнитивных способностей и регуляции сна [Sotnikova et al., 2005]. Группа ученых во главе с Р.П.Гайнетдиновым в 2018 году разработала модель трансгенных крыс DAT-KO [Leo et al., 2018]. Эти крысы, как и DAT-KO мыши, лишены функционального переносчика дофамина. Помимо очевидных преимуществ, модель DAT-KO крыс имеет больший размер мозга для хирургических манипуляций, электрофизиологических записей, а также близкое физиологическое сходство с человеком. Крысы DAT-KO имеют гораздо более широкий набор хорошо зарекомендовавших себя поведенческих подходов для исследования когнитивных функций, чем DAT-KO мыши, что играет главную роль в моделировании психоневрологических состояний [Gainetdinov et al., 2018; Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020]. Также была описана модель крыс с частично сниженным уровнем переносчика дофамина, названная «DAT-НЕТ» («DAT гетерозиготы») [Leo et al., 2018; Adinolfia et al., 2019; Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020]. Если у крыс (DAT-KO) нарушены сайты рестрикции, отвечающие за процесс трансляции на обеих аллелях гена (гомозиготное носительство мутации), то у модели DAT-НЕТ нарушение сайта рестрикции происходит на одной аллели гена (гетерозиготное носительство мутации), что приводит к уменьшению сайтов рестрикции функционального белка-переносчика дофамина примерно на 50% по сравнению с животными дикого типа. Добиться данного фенотипа позволило скрещивание модели DAT-KO с аутбредными животными, не подвергавшимися генетическому редактированию. Концентрация внеклеточного дофамина у этих животных возрастала почти в два раза по сравнению с обычными крысами. Существенного снижения в концентрации внутриклеточного дофамина обнаружено не было, что некоторые связывают это с гомеостатической функцией нейронов. По немногочисленным данным, несмотря на повышенный уровень дофамина, у DAT-НЕТ крыс не наблюдалось существенных изменений в локомоции. DAT-НЕТ модель крыс гораздо менее изучена по сравнению с DAT-KO, но они также могут быть полезны в

изучении роли и функции дофаминергической системы [Gainetdinov et al., 2018; Giros et al., 1996, Sotnikova et al., 2005; Efimova et al., 2016; Adinolfia et al., 2019; Гайнетдинов и др. (Gainetdinov et al.), 2020].

Исследования на DAT мышах позволили получить информацию о базовых принципах дофаминовой нейротрансмиссии, механизмах действия различных психотропных препаратов, взаимодействии важнейших нейромедиаторных систем ЦНС, а также о патофизиологических механизмах расстройств, связанных с нарушением дофаминовой нейротрансмиссии [Суханов и др. (Sukhanov et al.), 2019].

Таким образом, дальнейшие исследования крыс с известным генотипом, несомненно, позволят оценить влияние, взаимосвязь генетических факторов с биохимическими показателями, поведением. Подробная нейробиохимическая, поведенческая и фармакологическая характеристика этой модели может открыть новые перспективы в понимании патологии и фармакологии заболеваний человека, связанных с аберрантной функцией дофамина и/или мутациями, влияющими на регуляторные механизмы [Leo et al., 2018].

Исследования DAT крыс позволяют моделировать как гипер-, так и гиподопаминергические состояния в доклинических исследованиях. Данные модели обладают как внешней, так и предиктивной валидностью и благодаря этому могут быть использованы для разработки новых фармакологических подходов к лечению синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и болезни Паркинсона [Суханов и др. (Sukhanov et al.), 2019].

Кроме того, установление генотипа (наличие делеции) является необходимым условием, основой для проведения направленной селекции с целью получения особей для последующих исследований их биохимических и физиологических показателей.

Благодарности

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FZWU-2020-0027), Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (контракт №1 от 28.12.2021 г.).

У авторов отсутствует конфликт интересов.

Литература

1. Гайдай Е.А., Гайдай Д.С. Генетическое разнообразие экспериментальных мышей и крыс: история возникновения, способы получения и контроля // *Лабораторные животные для научных*

исследований. 2019. Т. 4. С. 9. doi: 10.29926/2618723X-2019-04-09

2. Гайнетдинов А.Р., Фесенко З.С., Хисматуллина З.Р. Поведенческие изменения у крыс-гетерозигот по нокауту гена дофаминаминового транспортера DAT // *Биомедицина*. 2020. Т. 16. № 1. С. 82-88. doi: 10.33647/2074-5982-16-1-82-88

3. Суханов И.М., Лео Д., Тур М.А., Белозерцева И.В., Савченко А.А., Гайнетдинов Р.Р. Крысы, нокаутные по гену дофаминаминового транспортера, как новая доклиническая модель гипер- и гиподопаминергических состояний // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии*. 2019. № 4-1. С. 84-85. doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-1-84-85

4. Adinolfi A., Zelli S., Leo D., Carbone C., Mus L., Illiano P., Alleva E., Gainetdinov R.R., Adriani W. Behavioral characterization of DAT-KO rats and evidence of asocial-like phenotypes in DAT-HET rats: The potential involvement of norepinephrine system // *Behavioral Brain Research*. 2019. V. 359. P. 516-527. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.028

5. Amara S., Sonders M. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs // *Drug and alcohol dependence*. 1998. V. 51. P. 87-96.

6. Ang M.J., Lee S., Kim J-C, Kim S-H, Moon C. Behavioral Tasks Evaluating Schizophrenia-like Symptoms in Animal Models: A Recent Update // *Current Neuropharmacology*. 2021. V. 19. P. 641-664. doi: 10.2174/1570159X18666200814175114

7. Efimova E., Gainetdinov R., Budygin E. et al. Dopamine transporter knockout rats: new experimental model in behavioral psychopharmacology research // *Neurogenetics*. 2016. V. 30. P. 5-15.

8. Gainetdinov R., Caron M. Monoamine transporters: From genes to behavior // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2003. V. 43. P. 261-284. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.43.050802.112309

9. Gainetdinov R., Leo D., Sukhanov I., Zoratto F. et al. Cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats // *Neuroscience*. 2018. V. 38. P. 2081-2093.

10. Giros B., Jaber M., Jones S., Wightman R., Caron M. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter // *Nature*. 1996. V. 379. P. 606-612. doi: 10.1038/379606a0

11. Ke M., Chong C-M, Zhu Q., Zhang K., Cai C-Z., Lu J-H., Qin D., Su H. Comprehensive Perspectives on Experimental Models for Parkinson's Disease // *Aging and disease*. 2021. V. 12(1) P. 223-246. doi: 10.14336/AD.2020.0331

12. Leo D., Sukhanov I., Zoratto F. et al. Pronounced Hyperactivity, Cognitive Dysfunctions, and BDNF Dysregulation in Dopamine Transporter Knock-out Rats // *The Journal of Neuroscience*. 2018. V. 38(8). P. 1959-1972. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018

13. Mathew C.G. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA // *Methods in Molecular Biology*. 1984. V.2. P.31-34. doi: 10.1385/0-89603-064-4:31
14. Missale C., Nash S.R., Robinson S., Jaber M., Caron M. Dopamine receptors: From structure to function // *Physiological Reviews*. 1998. V. 78. P. 189-225. doi: 10.1152/physrev.1998.78.1.189
15. Onaciu A., Munteanu R., Munteanu V.C., Gulei D., Raduly L., Feder R-L., Pirlog R., Atanasov A.G., Korban S.S., Irimie A., Berindan-Neagoe I. Spontaneous and Induced Animal Models for Cancer Research // *Diagnostics*. 2020. V. 10. P. 660. doi: 10.3390/diagnostics10090660
16. Sotnikova T.D., Caron M.G., Gainetdinov R.R. et al. Dopamine-independent locomotor actions of amphetamines in a novel acute mouse model of Parkinson disease // *Plos Biology*. 2005. V.3(8). e271. doi: 10.1371/journal.pbio.0030271
7. Gainetdinov R., Leo D., Sukhanov I., Zoratto F., et al. Cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats. *Neuroscience*. 2018. V. 38. P. 2081-2093.
8. Gaidai E.A., Gaidai D.S. Genetic Variety of Laboratory Mice And Rats: History Of Occurrence, Methods Of Obtaining And Control. *Laboratory Animals for Science*. 2019. V.4. P. 9. doi: 10.29926/2618723X-2019-04-09 (in Russian)
9. Giros B., Jaber M., Jones S., Wightman R., Caron M. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996. V. 379. P. 606-612. doi: 10.1038/379606a0
10. Ke M., Chong C-M, Zhu Q., Zhang K., Cai C-Z., Lu J-H., Qin D., Su H. Comprehensive Perspectives on Experimental Models for Parkinson's Disease. *Aging and disease*. 2021. V. 12(1). P. 223-246. doi: 10.14336/AD.2020.0331
11. Leo D., Sukhanov I., Zoratto F. et al Pronounced Hyperactivity, Cognitive Dysfunctions, and BDNF Dysregulation in Dopamine Transporter Knock-out Rats. *The Journal of Neuroscience*. 2018. V. 38(8). P. 1959-1972. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018
12. Mathew C.G. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA. *Methods in Molecular Biology*. 1984. V.2. P. 31-34. doi: 10.1385/0-89603-064-4:31
13. Missale C., Nash S.R., Robinson S., Jaber M., Caron M. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiological Reviews*. 1998. V. 78. P. 189-225. doi: 10.1152/physrev.1998.78.1.189
14. Onaciu A., Munteanu R., Munteanu V.C., Gulei D., Raduly L., Feder R-L., Pirlog R., Atanasov A.G., Korban S.S., Irimie A., Berindan-Neagoe I. Spontaneous and Induced Animal Models for Cancer Research. *Diagnostics*. 2020. V. 10. P. 660. doi: 10.3390/diagnostics10090660
15. Sotnikova T.D., Caron M.G., Gainetdinov R.R., et al. Dopamine-independent locomotor actions of amphetamines in a novel acute mouse model of Parkinson disease. *Plos Biology*. 2005. V.3(8). e271. doi: 10.1371/journal.pbio.0030271
16. Sukhanov I., Leo D., Tur M.A., Belozertseva I.V., Savchenko A., Gainetdinov R.R. Dopamine transporter knockout rats as the new preclinical model of hyper- and hypo-dopaminergic disorders. *Obozrenie psihiatrii medicinskoj psihologii*. 2019. № 4-1. P. 84-85. doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-1-84-85 (in Russian)

References

1. Adinolfi A., Zelli S., Leo D., Carbone C., Mus L., Illiano P., Alleva E., Gainetdinov R.R., Adriani W. Behavioral characterization of DAT-KO rats and evidence of asocial-like phenotypes in DAT-HET rats: The potential involvement of norepinephrine system. *Behavioral Brain Research*. 2019. V. 359. P. 516-527. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.028
2. Amara S., Sonders M. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug and alcohol dependence*. 1998. V. 51. P. 87-96.
3. Ang M.J., Lee S., Kim J-C, Kim S-H, Moon C. Behavioral Tasks Evaluating Schizophrenia-like Symptoms in Animal Models: A Recent Update. *Current Neuropsychology*. 2021. V. 19. P. 641-664. doi: 10.2174/1570159X18666200814175114
4. Efimova E., Gainetdinov R., Budygin E., et al. Dopamine transporter knockout rats: new experimental model in behavioral psychopharmacology research. *Neurogenetics*. 2016. V. 30. P. 5-15.
5. Gainetdinov A.R., Fesenko Z.S., Khismatullina Z.R. Behavioural Changes in Heterozygous Rats by Gene Knockout of the Dopamine Transporter (DAT). *Journal Biomed*. 2020. 16(1). 82–88. doi: 10.33647/2074-5982-16-1-82-88 (in Russian)
6. Gainetdinov R., Caron M. Monoamine transporters: From genes to behavior. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2003. V. 43. P. 261-284. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.43.050802.112309