



ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У КРЫС-ГЕТЕРОЗИГОТ ПО НОКАУТУ ГЕНА ДОФАМИНОВОГО ТРАНСПОРТЁРА DAT

А.Р. Гайнетдинов^{1,*}, З.С. Фесенко², З.Р. Хисматуллина¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»
450076, Российская Федерация, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

В настоящей работе приведены результаты сравнительного анализа поведенческих показателей крыс модели генетического дефицита транспортера дофамина (dopamine transporter, DAT) — гетерозиготных DAT нокаутных крыс (DAT-HET) — и крыс популяции линий Wistar в тестовых установках «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Экстраполяционное избавление». Установлено, что крысы DAT-HET характеризуются повышенной двигательной и исследовательской активностью наряду с пониженной тревожностью, а также нарушением когнитивных функций по сравнению с крысами Wistar, использованными в качестве контроля.

Ключевые слова: крысы линии DAT-HET, тестирование поведения, дофаминергическая система

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гайнетдинов А.Р., Фесенко З.С., Хисматуллина З.Р. Поведенческие изменения у крыс-гетерозигот по нокауту гена дофаминавого транспортера DAT. *Биомедицина*. 2020;16(1):82–88. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-82-88>

Поступила 22.06.2019

Принята после доработки 16.10.2019

Опубликована 10.03.2020

BEHAVIOURAL CHANGES IN HETEROZYGOUS RATS BY GENE KNOCKOUT OF THE DOPAMINE TRANSPORTER (DAT)

Albert R. Gainetdinov^{1,*}, Zoya S. Fesenko², Zuhra R. Khismatullina¹

¹ Bashkir State University
450076, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, Zaki Validi str., 32

² Saint Petersburg State University
199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9

This paper presents the results of a comparative analysis of behavioural indicators in rats with modelled genetic dopamine transporter (DAT) deficiency. Two groups of laboratory animals — heterozygous DAT knockout rats (DAT-HET) and Wistar rats — underwent the “Open field”, “Elevated plus maze” and “Extrapolation delivrance” tests. It is established that DAT-HET rats are characterized by an increased locomotor and research activity along with reduced anxiety and cognitive impairment compared to Wistar rats used as control.

Keywords: DAT-HET rats, behavioural testing, dopaminergic system

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

For citation: 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. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-82-88>

Submitted 22.06.2019

Revised 16.10.2019

Published 10.03.2020

Введение

Дофамин контролирует многие жизненно важные физиологические функции и играет важную роль в некоторых психоневрологических расстройствах, таких как шизофрения и синдром дефицита внимания и гиперактивности [17]. Дефицит дофамина является основной причиной двигательных расстройств при болезни Паркинсона [19].

Основные дофаминергические системы берут свое начало от дофаминергических нейронов ствола головного мозга, расположенных в «черной субстанции», а именно в области четверохолмия среднего мозга, являющейся составной частью экстрапирамидной системы. Нейроны темной компактной части связываются в основном с областями хвостатого ядра и скорлупы, образуя nigrostriatную систему, тогда как нейроны вентральной области покрывают посылают свои аксоны в вентральную часть стриатума, включающую прилежащее ядро, а также в некоторые др. лимбические и корковые зоны, образуя мезолимбическую и мезокортикальную системы. Небольшие дофаминсодержащие клеточные группы также расположены в гипоталамусе и составляют тубероинфундибулярную дофаминергическую систему [19].

Внутринейрональный дофамин накапливается в синаптических пузырьках при помощи везикулярного моноаминового транспортера-2 [19]. Дофамин, высвобождаемый во внеклеточное пространство, выполняет свои физиологические функции посредством активации связанных с G-белком D1- и D2-подобных рецепто-

ров дофамина [16]. Частично дофамин во внеклеточном пространстве подвержен разбавлению путем диффузии и метаболической деградации. Однако основным путем выведения дофамина из внеклеточного пространства в стриатуме и прилежащем ядре является быстрая рециркуляция этого нейротрансмиттера обратно в дофаминергические терминалы с помощью Na⁺/Cl⁻-зависимого транспортера дофамина (dopamine transporter, DAT) [6, 10]. После рециркуляции в дофаминергические терминалы дофамин хранится до последующего повторного высвобождения [9, 14].

Известно, что нейротрансмиссия дофамина в дорсальном и вентральном стриатуме необходима для нормальной двигательной функции, а прогрессирующая дегенерация нейронов дофамина в этих областях является известной причиной болезни Паркинсона [25].

Для понимания основных патологических процессов, приводящих к нейропсихическим заболеваниям, и поиска новых принципов терапии с помощью различных антипсихотиков в 1996 г. группой ученых во главе с М.Г. Кароеном была разработана модель трансгенных мышей. В основу этой модели легли методики генетического таргетинга и гомологичной рекомбинации, которые приводили к полной инактивации гена, кодирующего функциональный белок-переносчик дофамина. Разработанная модель мышей получила название «DAT-KO мыши» [18]. Отсутствие данного белка блокирует захват дофамина из синаптической щели в терминальный аксон клетки, что снижает внутриклеточный дофамин на 95% и увеличивает внеклеточный в 5 раз

по сравнению с животными дикого типа, приводят к поразительным поведенческим реакциям — гиперактивности, нарушениям когнитивных способностей и регуляции сна [19].

Группа ученых во главе с Р.Р. Гайнетдиновым в 2018 г. с помощью более современной методики редактирования генома под названием «нуклеаза-цинковые пальцы» разработала модель трансгенных крыс DAT-KO [8]. 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 и 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 [15].

В той же публикации Р.Р. Гайнетдинова и др. была описана модель крыс с частично сниженным уровнем переносчика дофамина, названная «DAT-НЕТ», или «DAT-гетерозиготы» [15]. Если у крыс DAT-KO нарушены сайты рестрикции, отвечающие за процесс трансляции на обеих аллелях гена (гомозиготное носительство мутации), то у DAT-НЕТ модели нарушение сайта рестрикции происходило на одной аллели гена (гетерозиготное носительство мутации). Это приводило к уменьшению сайтов рестрикции функционального белка-переносчика дофамина примерно на 50% по сравнению с животными дикого типа. Добиться данного фенотипа позволяло 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 ученые связывают 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 [15, 10, 14, 19].

Исходя из вышесказанного, **целью** исследования стало изучение поведенческих особенностей крыс модели DAT-НЕТ, которая широко используется при изучении синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [7].

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было проведено на базе научной лаборатории кафедры физиологии и общей биологии биологического факультета Башкирского государственного университета и Санкт-Петербургского государственного университета в соответствии с Женевской конвенцией от 1985 г. и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным от 2000 г. Все животные находились в одинаковых условиях и на обычном рационе питания.

Исследование проводили на двух группах крыс. Первую группу (контрольную) составляли половозрелые крысы популяции линий Wistar, вторую (опытную) — половозрелые крысы DAT-НЕТ. В каждой группе было по 12 животных массой тела 200–250 г. Крысы Wistar были выведены в питомнике лабораторных животных «Пушино» (Московская обл.). Модель DAT-НЕТ была выведена в виварии Санкт-Петербургского государственного университета.

DAT-НЕТ крысы были верифицированы с помощью методики генотипирования. При выделении ДНК использовался модифицированный метод «Алкалайн» (Hot shot method), основанный на лизирующем щелочном реагенте и специальном нейтрализующем буфере [20]. Генотипирование проводилось с помощью классического метода ПЦР. Амплификация необходимого участка проводилась с помощью специфической последовательности праймеров (Slc6a3 Cel-1 F 5'-tcctgggcaaggagcagaac-3' и Slc6a3 Cel-1 R 5'-cacaggtagggaacstcca-3') и при использовании Taq-полимеразы. Для идентификации непосредственно генотипов затем проводилась реакция рестрикции с помощью фермента рестриктазы BtsI MutI. Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью метода гель-электрофореза ДНК с использованием 2%-го агарозного геля.

Исследование поведения животных проводилось в утренний период (9:00–12:00). Длительность карантина составляла 5 сут. Передвижение животных в тест-системах регистрировали с помощью системы видеорегистрации Logitech HD Webcam C310 (Китай).

Для оценки ориентировочно-исследовательской активности нами был выбран тест «Открытое поле» (ОП), созданный американским исследователем Холлом в 1934 г. [12]. Данный тест является универсальным в оценке исследовательского поведения и вегетативных реакций животного [2, 3, 11]. ОП представляет собой арену в форме круга площадью 100 см² и высотой 0,4 м. Поверхность разделена на 25 квадратов, из которых 16 находятся на периферии, 9 — внутри. Крыс помещали в центр арены и в течение последующих 5-ти мин регистрировали поведенческие показатели: количество пересеченных квадратов, количество стоек, почесывания шерсти и умывания (груминг), время отсутствия активности, количество фекальных болюсов,

оставленных животным после тестирования [2, 4, 5].

Также для наблюдения за поведением экспериментальных животных в состоянии стресса был использован тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), созданный в 1984 г. исследователями Хэндли и Митани [13]. ПКЛ используется для изучения поведения животных в условиях переменной стрессогенности. Лабиринт делится на два закрытых по бокам и спереди перегородками участка (аналоги нор) и два открытых участка, которые в естественных условиях грызуны избегают. Помещали крыс в центральную зону установки, так чтобы нос животного был направлен в сторону открытого «рукава». Стресс от новой обстановки усиливался боязнью высоты, на которую поднят ПКЛ. В течение 5-ти мин фиксировались следующие показатели: число выходов в открытые «рукава», количество актов дефекации, выглядываний вниз, время пребывания в закрытых и открытых «рукавах» и центре.

Тест-система «Экстраполяционное избегание» (ТЭИ), созданная Н. А. Бондаренко в 1985 г., была выбрана как чувствительный метод для выявления нарушений когнитивных способностей у крыс [1]. ТЭИ представлял собой цилиндр, помещенный внутрь емкости. Емкость с цилиндром заполнялась водой на 2,5 см. Температура воды 22 °С. Животное помещалось в цилиндр хвостом вниз. Оценивали показатели: латентный период двигательной активности, латентный период подныривания под край цилиндра, число и длительность аверсивных реакций в форме карабканий и прыжков внутри цилиндра. Время тестирования — 2 мин.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе поведения животных в ОП нами было установлено, что крысы DAT-HET характеризуются большим количеством пересеченных квадратов ($77,00 \pm 7,13$) и стоек ($16,83 \pm 5,27$), что может свидетельствовать о повышенной двигательной и исследовательской активности по сравнению с крысами Wistar, у которых количество пересеченных квадратов и стоек составило $42,50 \pm 6,95$ и $8,17 \pm 3,43$ соответственно.

Проведением теста ТЭИ у крыс DAT-HET обнаружено нарушение когнитивных функций, проявившееся в увеличении латентного периода подныривания ($17,67 \pm 6,98$ с) и числа безуспешных попыток избегания ($11,50 \pm 2,17$) по сравнению с контрольной группой крыс Wistar — $5,83 \pm 1,47$ и $3,67 \pm 2,16$ с соответственно, а также

в снижении длительности латентного периода двигательной активности у крыс DAT-HET ($0,50 \pm 0,84$ с) по сравнению с крысами Wistar ($4,67 \pm 1,37$ с).

При анализе поведения животных в ПКЛ нами было установлено, что крысы DAT-HET характеризуются большим количеством выглядываний вниз ($11,50 \pm 2,43$), более длительным пребыванием в открытых «рукавах» ($34,67 \pm 9,42$ с) и меньшим временем нахождения в закрытых «рукавах» ($177,66 \pm 22,40$ с), чем крысы Wistar, у которых количество выглядываний вниз составило $3,83 \pm 2,23$, время нахождения в открытых «рукавах» — $20,17 \pm 7,11$ с, в закрытых «рукавах» — $230,33 \pm 21,16$ с. Результаты исследования свидетельствуют о повышенной исследовательской активности, а также о меньшей тревожности крыс DAT-HET.

Таблица 1. Сравнение поведенческих показателей крыс Wistar и DAT-HET в тесте «Открытое поле» ($M \pm m$)
Table 1. Comparison of the behavioural indicators of Wistar and DAT-HET rats in the “Open Field” test ($M \pm m$)

Группа	Кол-во пересеченных квадратов	Кол-во стоек	Кол-во фекальных болюсов	Длительность неподвижности, с	Грумминг, с
Wistar	$42,50 \pm 6,95$	$8,17 \pm 3,43$	$2,33 \pm 1,21$	$27,00 \pm 9,21$	$26,50 \pm 5,89$
DAT-HET	$77,00 \pm 7,13^*$	$16,83 \pm 5,27^*$	$0,83 \pm 1,32$	$20,50 \pm 9,65$	$23,83 \pm 5,46$

Примечание: * — результаты статистически достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Note: * — the results are statistically significant compared to the control ($p < 0.05$).

Таблица 2. Сравнение поведенческих показателей крыс Wistar и DAT-HET в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» ($M \pm m$)

Table 2. Comparison of the behavioural indicators of Wistar and DAT-HET rats in the “Elevated plus maze” test ($M \pm m$)

Группа	Кол-во выглядываний вниз	Время пребывания в закрытых «рукавах», с	Время пребывания в открытых «рукавах», с	Время пребывания в центре, с	Кол-во актов дефекации	Число выходов в открытые «рукава»
Wistar	$3,83 \pm 2,23$	$230,33 \pm 21,16$	$20,17 \pm 7,11$	$49,00 \pm 20,45$	$1,00 \pm 1,10$	$2,00 \pm 0,89$
DAT-HET	$11,50 \pm 2,43^*$	$177,66 \pm 22,40^*$	$34,67 \pm 9,42^*$	$86,67 \pm 20,13^*$	$1,00 \pm 1,26$	$2,17 \pm 0,98$

Примечание: * — результаты статистически достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Note: * — results are statistically significant compared to the control ($p < 0.05$).

Таблица 3. Сравнение поведенческих показателей крыс Wistar и DAT-HET в тесте «Экстраполяционное избегание» ($M \pm m$)

Table 3. Comparison of the behavioural indicators of Wistar and DAT-HET rats in the “Extrapolation deliverance” test ($M \pm m$)

Группа	Латентный период двигательной активности, с	Число безуспешных попыток избегания	Латентный период подныривания, с
Wistar	$4,67 \pm 1,37$	$3,67 \pm 2,16$	$5,83 \pm 1,47$
DAT-HET	$0,50 \pm 0,84^*$	$11,50 \pm 2,17^*$	$17,67 \pm 6,98^*$

Примечание: * — результаты статистически достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Note: * — the results are statistically significant compared with the control ($p < 0.05$).

Выводы

Таким образом, установленные в ходе исследования различия в двигательной, исследовательской активности и когнитивной деятельности, а также уровня тревожности между моделью крыс с измененной нейротрансмиссией дофамина (DAT-NET) и аутбредной линией крыс с нормальной нейротрансмиссией дофамина (Wistar) позволяют утверждать, что повышение концентрации дофамина в синапсе и нейроне головного мозга крыс DAT-NET приводит к изменениям в поведенческих реакциях животных. Крысы DAT-NET были более подвижны, у них наблюдалось большее количество пересеченных квадратов в тесте «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». В тесте «Экстраполяционное избегание» крысы DAT-NET показали снижение когнитивных функций, проявившееся в увеличении латентного пе-

риода подныривания и увеличении числа безуспешных попыток избегания. Повышенная двигательная активность животных и нарушение когнитивных функций, проявившиеся в вышеуказанных тестах, может доказывать, что генетически обусловленная гипофункция транспортера дофамина у этих животных изменяет траекторию функционирования нервной системы, приводя к поведенческому фенотипу сходному с симптомами таких нейродегенеративных заболеваний, как синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения и биполярное расстройство.

На основании полученных результатов можно утверждать, что крысы DAT-NET — модель умеренного повышения активности дофаминовой системы — представляют не меньший интерес для исследований механизмов патогенеза различных психоневрологических расстройств, чем крысы трансгенной модели DAT-KO.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Якимова Н.Л., Соседова Л.М. Дофамин-зависимое нарушение поведения белых крыс с интоксикацией сулемой в тесте экстраполяционного избегания. *ВСНЦ СО РАМН*. 2013;(1):130–133. [Yakimova N.L., Sosedova L.M. Dofamin-zavisimoe narushenie povedeniya belyh krysov s intoksikaciej sulemoj v teste ekstrapoljacionnogo izbavleniya [Dopamine-dependent behavioral disorder of white rats with intoxication of the sublimate in the extrapolation disposal test]. *VSNTs SO RAMN [East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the RAMS]*. 2013;1:130–133. (In Russian)].
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения* / Пер. с англ. Е.Н. Живописцевой. М.: Высшая школа, 1991. 399 с. [Buresh Ya., Bureshova O., H'yuston D.P. *Metodiki i osnovnye eksperymenty po izucheniyu mozga i povedeniya* [Methods and main experiments on the study of the brain and behavior]. Transl. from English by E.N. Zhivopistseva. Moscow: Vysshaya shkola Publ., 1991. 399 p. (In Russian)].
3. Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Тест открытого поля как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу. *Журнал высшей нервной деятельности*. 1995;45(4):775–781. [Koplik E.V., Salieva R.M., Gorbunova A.V. Test otkrytogo polya kak prognosticheskij kryterij ustojchivosti krysov linii Vistar k emocional'nomu stressu [Open field test as a prognostic criterion for the stability of Wistar rats to emotional stress]. *Zhurnal vysshey nervnoj deyatel'nosti [J. of Higher Nervous Activity]*. 1995;45(4):775–781. (In Russian)].
4. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля. *Журнал высшей нервной деятельности*. 1981;31(2):301–307. [Markel' A.L. K ocenke osnovnykh karakteristik povedeniya krysov v teste otkrytogo polya [To the assessment of the main characteristics of the behavior of rats in the open field test]. *Zhurnal vysshey nervnoj deyatel'nosti [J. of Higher Nervous Activity]*. 1981;31(2):301–307. (In Russian)].
5. Семиохина А.Ф., Плескачева М.Г. Неспецифический груминг у крыс при решении экстраполяционной задачи. *Журнал высшей нервной деятельности*. 1989;39(2):284–291. [Semiohina A.F., Pleskacheva M.G. Nespecifichekij gruming u krysov pri reshenii ekstrapoljacionnoj zadachi [Nonspecific grooming rats in solving the extrapolation problem]. *Zhurnal vysshey nervnoj deyatel'nosti [J. of Higher Nervous Activity]*. 1989;39(2):284–291. (In Russian)].

6. Amara S., Sonders M. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug and alcohol dependence*. 1998;51:87–96.
7. Cinque S., Zoratto F., Poleggi A., et al. Behavioral Phenotyping of Dopamine Transporter Knockout Rats: Compulsive Traits, Motor Stereotypies, and Anhedonia. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9:43.
8. Efimova E., Gainetdinov R., Budygin E., et al. Dopamine transporter knockout rats: new experimental model in behavioral psychopharmacology research. *Neurogenetics*. 2016;30:5–15.
9. Gainetdinov R., Caron M. Monoamine transporters: From genes to Behavior. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2003;43:261–284.
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;379:606–612.
11. Gould T. *Mood and anxiety related phenotypes in mice*. New York: Humana Press Publ., 2009. 373 p.
12. Hall C. Emotional behavior in the rat. *Comparative Psychology*. 1934;22:345–352.
13. Handley S., Mithani S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behavior. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1984;327:1–5.
14. Jones S., Gainetdinov R., Jaber M., et al. Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter. *J. Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95:4029–4034.
15. Gainetdinov R., Leo D., Sukhanov I., Zoratto F., et al. Cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats. *Neuroscience*. 2018;38:2081–2093.
16. Missale C., Nash S.R., Robinson S., Jaber M., Caron M. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiological Reviews*. 1998;78:189–225.
17. Molinoff P., Axelrod J. Biochemistry of catecholamines. *Annual Review of Biochemistry*. 1971;41:1–48.
18. Sora I., Wichems C., Takahashi N., Li X., Zeng Z., Revay R., et al. Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95:7699–7704.
19. 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;8:3.
20. Truett G., Heeger P., et al. Preparation of PCR-quality mouse genomic DNA with hot sodium hydroxide and tris (HotSHOT). *BioTechniques*. 2000;1:52–54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гайнетдинов Альберт Рамилевич*, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»;
e-mail: alfredd96@mail.ru

Фесенко Зоя Сергеевна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;
e-mail: zozoya07@mail.ru

Хисматуллина Зухра Рашидовна, д.б.н., проф., ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»;
e-mail: hismatullinazr@mail.ru

Albert R. Gainetdinov*, Bashkir State University;
e-mail: alfredd96@mail.ru

Zoya S. Fesenko, Saint Petersburg State University;
e-mail: zozoya07@mail.ru

Zuhra R. Khismatullina, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Bashkir State University;
e-mail: hismatullinazr@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author