

УДК 57.024:591.1

Влияние тревожности, вызванной дигидропиримидиназа-подобным белком 2, на принятие решения у крыс

Мехтиев А.А.¹, Гулиева Ш.М.², Гумбатов С.И.¹

¹ Институт физиологии имени академика Абдуллы Караева Министерства науки и образования Азербайджана
Азербайджан, AZ1100, Баку, ул. Шарифзаде, д. 78

² Нахичеванский государственный университет
Азербайджан, AZ7012, Нахчыван, Университетский городок

Цель исследования. Изучение влияния внутримозгового введения дигидропиримидиназа-подобного белка 2 (ДПБ2) крысам на уровень тревожности и принятие решения.

Методы исследования. ДПБ2 получали путем фракционирования из головного мозга крупного рогатого скота. Объект: самцы крыс линии Вистар. Путём тестирования аудиогенным стрессом для последующих экспериментов были отобраны устойчивые к стрессу крысы, которые в первой серии опытов были поделены на 2 группы: 1) контроль – введение инактивированного ДПБ2; 2) опытная группа – введение ДПБ2. Препараты (1 мг/мл, 10 мкл) вводили в левый боковой желудочек головного мозга наркотизированных крыс за 24 ч до поведенческих опытов. В первой серии опытов, уровень тревожности крыс оценивали в приподнятом крестообразном лабиринте. Во второй серии опытов, животных обучали получать пищу в левом (большее подкрепление) и правом (меньшее подкрепление) рукавах Т-образного лабиринта. Затем в левый рукав помещали препятствие на пути к подкреплению, вновь оценивали предпочтение рукавов. Обученным животным вводили препараты по предыдущей схеме и снова тестировали.

Результаты исследований. Под влиянием ДПБ2 в приподнятом крестообразном лабиринте выявлено существенное снижение количества вертикальных стоек ($p < 0,001$), общей продолжительности груминга ($p < 0,001$), числа пересечённых квадратов ($p < 0,001$), трёхкратное увеличение общей продолжительности замирания ($p < 0,001$) в закрытых рукавах и более чем четырёхкратное снижение количества свешиваний ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными животными. В Т-образном лабиринте с препятствием, затрудняющим доступ животных к большему по величине подкреплению в левом рукаве, внутримозговое введение ДПБ2 приводило к изменению выбора у опытных животных от изначально большего к меньшему по величине подкреплению (90% победок, $p < 0,01$), тогда как введение инактивированного ДПБ2 контрольным животным не изменяло изначально предпочтения большего по величине подкрепления.

Заключение. Сделано заключение об анксиогенном влиянии внутримозгового введения ДПБ2 на поведение животных, приводящего к переключению поведенческой тактики «затраты/выгода» в сторону выбора подкрепления меньшей величины.

Ключевые слова: крысы-самцы линии Вистар; дигидропиримидиназа-подобный белок 2; приподнятый крестообразный лабиринт; Т-образный лабиринт с препятствием; тревожность; предпочтение подкрепления меньшей величины.

Для цитирования: Мехтиев А.А., Гулиева Ш.М., Гумбатов С.И. Влияние тревожности, вызванной дигидропиримидиназа-подобным белком 2, на принятие решения у крыс. Патогенез. 2024; 22(3): 46-50.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.46-50

Для корреспонденции: Мехтиев Ариф Аловсад оглы, e-mail: arifmekht@yahoo.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Поступила: 05.07.2024.

Effects of dihydropyrimidinase-related protein 2-induced anxiety on decision making in rats

Mekhtiev A.A.¹, Guliyeva Sh.M.², Humbatov S.I.¹

¹ Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology
Sharifzadeh Str. 78, AZ1100 Baku, Azerbaijan

² Nakhchivan State University
University campus, AZ7012 Nakhchivan city, Azerbaijan

Goal of the Study. The effect of intracerebral administration of dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP2) to the rats on anxiety and decision-making.

Methods. DRP2 was obtained by fractionation from bovine brain. Object of study: Wistar male rats. Via the audiogenic stress model stress-resistant rats were chosen for the following studies. The animals were divided into 2 groups: 1) control group – inactive, and 2) experimental group – DRP2. Preparations (1 mg/mL, 10 µL) were administered into the brain lateral ventricle of the etherized rats 24 h prior to behavioral studies. In the first experimental series, the level of rat anxiety was defined in the plus-maze. In the second experimental series, the animals were trained of getting food in the left (bigger reinforcement) and in the right (smaller reinforcement) arms of the plus-maze. The barrier was placed into the left arm on the way to the reinforcement. Then the arms preferences were evaluated again and the preparations were administered.

Results. The results of the studies carried out on the elevated plus-maze under the effect of DPB2 showed a sharp decline in the number of rearing ($p < 0,001$), of total duration of grooming acts ($p < 0,001$), of a number of crossed squares ($p < 0,001$), a three-fold increase of total duration of freezing time ($p < 0,001$) in the closed arm and prominent, more than four-time decrease of a number of hanging in the experimental animals ($p < 0,001$) relative to the control ones. In the T-shaped maze with a barrier impeding the animal's access to a big-sized food reinforcement in the left arm, intra-cerebral administration of DRP2 brought to switching experimental animals' choice towards low-sized food reinforcement in the right arm (90% of trials, $p < 0,01$), while administration of inactive DRP2 did not change preference of control animals towards big-sized food reinforcement.

Conclusion. A conclusion concerning the anxiogenic effects of intra-cerebral administration of DRP2 on animal behavior, bringing to switching the behavioral "cost/profit" tactics towards lower reinforcement choice, is made.

Key words: male Wistar rats; dihydropyrimidinase-related protein 2; elevated plus-maze; T-shaped maze with a barrier; anxiety; preference of lower food reinforcement.

For citation: Mekhtiev A.A., Guliyeva Sh.M., Humbatov S.I. [Effects of dihydropyrimidinase-related protein 2-induced anxiety on decision making in rats]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(3): 46-50. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.46-50

For correspondence: Mekhtiev Arif Alovzat oglu, e-mail: arifmekht@yahoo.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 05.07.2024.

Введение

Вопрос о характере влияния тревожности на принятие решения имеет как теоретическую, так и практическую значимость, в частности, с целью оценки эмоционального состояния диспетчеров аэропортов и степени утомления рабочих на конвейерных линиях.

Ранее результаты проведенных нами исследований выявили изменения уровня дигидропиримидиназа-подобного белка 2 (ДПБ2) (иное название в литературе — опосредующий реакцию коллапсина белок 2) в тромбоцитах и в слюне [1, 2], а также изменение уровня естественных аутоантител к ДПБ2 [3, 4] в сыворотке крови, взятых у пациентов, находившихся в состоянии тревожности в день назначенного оперативного вмешательства [5]. Повышенный уровень ДПБ2 в тромбоцитах и слюне свидетельствует об аналогичном сдвиге в коре головного мозга. Повышение уровня естественных аутоантител к ДПБ2 в сыворотке крови у людей с повышенной тревожностью вызывает особый интерес, поскольку они участвуют в гомеостазе белков всего организма, и их уровень в крови отражает таковой в различных тканях. Кроме того, в ранее проведенных нами исследований на крысах в модели депрессии было выявлено, что уровень естественных аутоантител к ДПБ2 в сыворотке крови отражает его уровень в подкорковых структурах головного мозга [6]. Сходные результаты были получены нами недавно при использовании доминантной модели, на субмиссивных самках крыс линии Вистар. У этих животных, находившихся, судя по резкому увеличению продолжительности пассивного плавания, в состоянии тревожности, наблюдалось выраженное повышение уровня ДПБ2 в миндалине, а также повышение уровня естественных аутоантител к ДПБ2 в сыворотке крови.

Известно, что ДПБ2 стимулирует рост аксонов нейронов головного мозга [7, 8], что предполагает его участие в адаптивных процессах. Несмотря на то, что на людях и самках крыс, находившихся в состоянии тревожности, были получены убедительные результаты относительно изменения уровней ДПБ2 и естественных аутоантител к нему, а также обнаружено повышения уровня стрессового гормона кортизола, необходимо было проведение дополнительных исследований с целью выяснения механизмов этих изменений — отражают ли они адаптацию организма к стрессовым условиям или,

напротив, указывают на отсутствие адаптивности и уязвимость организма при воздействии стрессоров. Кроме того, остаётся недостаточно ясным, может ли тревожность оказывать негативное влияние на правильность принятия решения.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния внутримозгового введения ДПБ2 на уровень тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), и оценка влияния тревожности, вызванной внутримозговым введением животным ДПБ2, на правильность и целесообразность принятия решения в Т-образном лабиринте с препятствием.

Материалы и методы исследования

С целью получения очищенного ДПБ2, его выделяли из ткани головного мозга крупного рогатого скота. Основными этапами фракционирования белкового экстракта были [9]: 1) осаждение белков из экстракта головного мозга сульфатом аммония в конечной концентрации 40%; 2) гель-хроматография на колонке с сефадексом G-150 (3 × 60 см; пр-во ЛКВ, Швеция); 3) экспозиция иммунопозитивной фракции в 40 мМ растворе ЭДТА в течение ночи на встряхивателе; 4) препаративное изоэлектрическое фокусирование в геле Ultrogel (пр-во ЛКВ, Швеция) с использованием амфолинов узкого диапазона pH 4–6. По завершении фокусирования собирали полосы геля шириной 1 см, измеряли в них pH и элюировали белок из гелевой полосы, соответствующей изоэлектрической точке ДПБ2, равной 5.95. Фракционирование осуществляли под контролем непрямого иммуноферментного анализа [9] с использованием поликлональных иммуноглобулинов к ДПБ2, полученных ранее в результате 3-месячной иммунизации кроликов очищенным белком в смеси с равным объёмом полного адьюванта Фрейнда, в качестве первичных антител. Гомогенность выделенного белка определяли методом электрофореза с додецилсульфатом натрия в присутствии белков-стандартов с известными значениями молекулярных масс. Молекулярная масса выделенного белка соответствовала 62 кДа.

Поведенческие опыты выполняли на крысах-самках 5–6-месячного возраста, с массой тела 180–230 г, со-

державшихся в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и пище. Эксперименты были выполнены в соответствии с директивой Совета Европейских Сообществ от 24 ноября 1986 г. (86/609/ЕЕС) и под наблюдением представителей Национального Комитета по Этике.

Для участия в исследовании были отобраны крысы, устойчивые к аудиогенному стрессу (120 дБ, 2 мин) – не впадавшие в клонические судороги. В первой серии опытов (с ПКЛ) животных поделили на 2 группы: 1) контроль – введение инактивированного ДПБ2 (35 мин на водяной бане 60°C, $n = 8$); 2) опытная группа – введение ДПБ2 ($n = 9$).

Наркотизированным животным (4 мг этаминала натрия на 100 г массы тела) в боковые желудочки головного мозга вводили препараты в концентрации 1 мг/мл и количестве 10 мкл в забуференном физиологическом растворе (рН 7.3). Через 24 часа после введения препаратов ДПБ2 животных на 5 мин помещали в ПКЛ, широко используемый для исследования уровня тревожности у крыс [10], и регистрировали количество и продолжительность различных поведенческих актов: число вертикальных стоек, общую продолжительность груминга, число пересечённых квадратов и свешиваний.

Во второй серии исследований животных, отобранных по устойчивости к аудиогенному стрессу, подвергали пищевой депривации в течение 48 часов, и затем обучали получать пищу в рукавах Т-образного лабиринта. Побежки животных в Т-образном лабиринте в левый и правый рукава подкрепляли по-разному: в левом рукаве животные получали подкрепление в виде 5 зёрен ячменя, тогда как побежки в правый рукав подкреплялись 2 зёрнами. После формирования навыка побежки в рукава лабиринта в течение 5 суток, на входе в левый рукав был помещён барьер из органического стекла высотой 12 см, полностью преграждающего доступ животным к пищевому подкреплению. При этом животным приходилось преодолевать барьер, чтобы добраться до подкрепления [11]. После этого животных разделили на 2 группы: 1) контрольная – введение инактивированного ДПБ2 ($n = 8$), и 2) опытная группа – введение ДПБ2 ($n = 9$). Препараты вводили как описано выше, и через 24 часа после введения животных тестировали

в Т-образном лабиринте, регистрировали их побежки в левый (с барьером) и правый рукав камеры.

Показатели поведения в ПКЛ были усреднены по группам и проанализированы статистически по t-критерию Стьюдента. Правомочность применения данного критерия оценивали путём анализа всех выборок на нормальность распределения. Различия в частотных показателях поведения крыс двух групп в Т-образном лабиринте оценивали с использованием критерия χ^2 Фридмана.

Результаты исследования и обсуждение

В первой серии опытов, выполненных на ПКЛ, были зафиксированы значительные изменения в поведении животных под влиянием внутримозгового введения ДПБ2. В частности, у животных опытной группы относительно значений контрольной группы в закрытом рукаве ПКЛ наблюдалось снижение количества вертикальных стоек, общей продолжительности актов груминга, числа пересечённых квадратов, количества свешиваний (табл. 1). Вместе с тем, в закрытом рукаве ПКЛ было отмечено трёхкратное повышение общей продолжительности замираний по сравнению с контролем.

С другой стороны, не обнаружено различий между крысами опытной и контрольной групп в открытом рукаве ПКЛ – по числу пересечённых квадратов (рис. 1), а также по другим исследованным поведенческим показателям.

Во второй серии опытов, выполненных в Т-образном лабиринте, на 5-й день обучения животные демонстрировали большее предпочтение левого рукава, в котором они получали подкрепление большей величины. После размещения барьера на пути животных к подкреплению в левом рукаве лабиринта предпочтение этого рукава практически не изменилось (рис. 2).

Однако после внутримозгового введения ДПБ2 в поведенческой тактике животных опытной группы в отношении выбора рукавов лабиринта произошли изменения. В частности, если животные контрольной группы, которым в боковой желудочек головного мозга вводили инактивированный ДПБ2, по-прежнему выбирали левый рукав Т-образного лабиринта, животные опытной группы, до введения ДПБ2 также отдававшие предпочтение выбору левого рукава, после введения начали

Таблица 1.

Влияние внутрижелудочкового введения ДПБ2 крысам на показатели поведения в закрытом рукаве ПКЛ

Показатели	Контроль $n = 8$	Опытная группа $n = 9$	p (по критерию Стьюдента)
Количество вертикальных стоек	13,7 ± 0,6	1,3 ± 0,5	< 0,001
Общая продолжительность груминга, с	37,3 ± 3,5	2,5 ± 1,7	< 0,001
Число пересечённых квадратов	27,7 ± 1,0	6,2 ± 1,5	< 0,001
Общая продолжительность замираний, с	66,3 ± 2,8	226,7 ± 14,0	< 0,001
Количество свешиваний	15,4 ± 1,1	3,6 ± 1,2	< 0,001

выбирать правый рукав, в котором они получали подкрепление меньшей величины (рис. 2).

Следовательно, вызванная внутримозговым введением ДПБ2 повышенная тревожность у крыс приводит к переключению поведенческой тактики «затраты/выгода» в сторону выбора меньшего подкрепления, не требующего дополнительного эмоционального напряжения для его достижения, и который в смысле эмоциональных затрат, вероятно, является наиболее выгодным способом удовлетворения доминирующей пищевой мотивации.

Полученные результаты по влиянию тревожности животных на выбор поведенческой тактики «затраты/выгода», связанной с подкреплением, согласуются с результатами других исследователей, работающих в этой области. К примеру, одночасовая острая вынужденная гиподинамия у крыс снижает предпочтение подкрепления большей величины, связанного с затратами больших усилий [12, 13]. Интересно, что указанное воздействие стресса было воспроизведено посредством внутрижелудочкового введения кортикотропин-рилизинг фактора [12]. Вместе с тем нет оснований для исключения возможности непосредственного влияния введённого ДПБ2 на избегание выбора большей величины подкрепления в левом рукаве, требующего дополнительных усилий, и предпочтение легко достижимого подкрепления в правом рукаве. Вероятно, ДПБ2 участвует в механизме оценивания эмоциональных затрат с целью уменьшения эмоциональной стоимости достижения требуемой цели.

В целом, результаты, полученные в исследовании на крысах в ПКЛ, предназначенном для анализа уровня тревожности, позволили выявить значительные изменения в поведении животных под влиянием внутримозгового введения ДПБ2. В частности, результаты поведения животных в ПКЛ – резкое снижение количества вертикальных стоек, общей продолжительности груминга, количества пересечённых квадратов, трёхкратное повышение общей продолжительности замираний в закрытом

рукаве и заметное, более, чем четырёхкратное снижение свешиваний у животных опытной группы относительно значений контрольных животных – дают основание для заключения об анксиогенном влиянии внутримозгового введения ДПБ2 на поведение животных.

Результаты вызванного ДПБ2 влияния тревожности у животных на выбор в Т-образном лабиринте с барьером, препятствующим их доступу к подкреплению большей величины, продемонстрировали, что вызванная ДПБ2 тревожность оказывает выраженное негативное влияние на правильность и эффективность целесообразного и более значительного выбора у животных опытной группы, несмотря на то, что до введения ДПБ2 эти животные, находясь в спокойном состоянии, осуществляли правильный и целесообразный выбор левого рукава, преодолевая возведённый барьер.

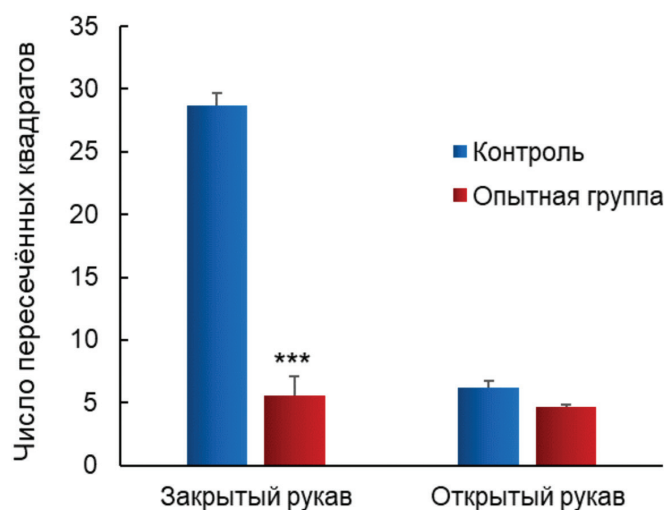


Рис. 1. Влияние внутрижелудочкового введения ДПБ2 крысам на число пересечённых квадратов в закрытом и открытом рукавах ПКЛ. Обозначение статистической значимости межгрупповых различий: *** – $p < 0,001$ по критерию Стьюдента.

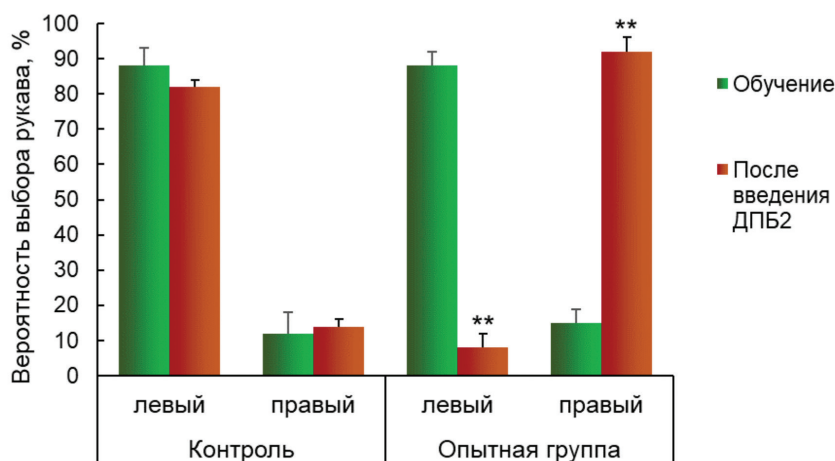


Рис. 2. Влияние внутрижелудочкового введения ДПБ2 крысам на вероятность выбора рукава в Т-образном лабиринте. Обозначение статистической значимости: ** – $p < 0,01$ по критерию χ^2 Фридмана.

Заключение

Результаты, полученные в экспериментах на ПКЛ, указывают на анксиогенное влияние ДПБ2 на поведение крыс. Эти результаты хорошо согласуются с полученными ранее данными на пациентах, испытывавших тревожность в день назначенных хирургических операций, и на самках крыс в модели доминантного поведения и указывают на непосредственное проактивное участие ДПБ2 в регуляции тревожности. Кроме того, вызванная внутримозговым введением ДПБ2 повышенная тревожность у крыс приводила к неправильному, иррациональному выбору в лабиринте для изучения правильности принятия решения.

Полученные результаты могут быть использованы в дальнейшем для быстрого оценивания уровня тревожности у лиц, связанных с выполнением ответственных заданий, требующих быстрого и правильного реагирования в сложных и неожиданных ситуациях на рабочем месте, с применением быстрых и надёжных иммунохимических методов (биосенсоры) с целью временного освобождения лиц с повышенным уровнем тревожности от выполнения их служебных обязанностей.

Список литературы

- Collins C.M., Kloek J., Elliott J.M. Parallel changes in serotonin levels in brain and blood following acute administration of MDMA. *J. Psychopharmacol.* 2013; 27(1): 109–112. DOI: 10.1177/0269881112463123
- Elliott J.M., Kent A. Comparison of [125I]iodolysergic acid diethylamide binding in human frontal cortex and platelet tissue. *J. Neurochem.* 1989; 53(1): 191–196. DOI: 10.1111/j.1471-4159
- Avrameas S., Selmi C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *J. Autoimmun.* 2013; 41: 46–49. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.01.006
- Полетаев А.Б. *Регуляторные ауто-АТ*. В кн.: Моноклональные антитела в нейробиологии. под ред. М.Б. Штарка, М.В. Старостиной. Новосибирск, 1995, 37–47 с.
- Гулиева Ш.М., Мехтиев А.А. Участие дигидропиримидиназа-подобного белка 2 в регуляции тревожности у человека. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2023; 109(1): 34–45. DOI: 10.31857/S0869813923010077
- Hasanova L.F. The changes of serotonin-modulating anticonsolidation protein and dihydropyrimidinase-related protein 2 in the amygdala and blood of depressive rats. *Azerbaijan Journal of Physiology*. 2022; 37(2): 7–12. DOI: 10.59883/ajp.37
- Goshima Y., Nakamura F., Strittmatter P., Strittmatter S.M. Collapsin-induced growth cone collapse mediated by an intracellular protein related to UNC-33. *Nature*. 1995; 376(6540): 509–514. DOI: 10.1038/376509a0
- Inagaki N., Chihara K., Arimura N., Ménager C., Kawano Y., Matsuo N., Nishimura T., Amano M., Kaibuchi K. CRMP-2 induces axons in cultured hippocampal neurons. *Nat. Neurosci.* 2001; 4(8): 781–782. DOI: 10.1038/90476
- Mekhtiev A.A., Asadova S.M. Impact of dihydropyrimidinase-related protein 2 in memory formation on rats and its possible role in neuronal back remodeling. *IBRO Neurosci. Rep.* 2024; 16: 155–161. DOI: 10.1016/j.ibneur.2024.01.001

Сведения об авторах:

Мехтиев Ариф Аловсад оглы — доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией молекулярных основ интегративной деятельности Института физиологии имени академика Абдуллы Караева Министерства науки и образования Азербайджана; <https://orcid.org/0000-0002-8531-0627>

Гулиева Шахла Марджан гызы — заведующая лабораторией физиологии медицинского факультета Нахичеванского государственного университета; <https://orcid.org/0009-0007-0848-4360>

Гумбатов Совет Иззят оглы — старший лаборант лаборатории экотоксикологии Института физиологии имени академика Абдуллы Караева Министерства науки и образования Азербайджана

- Walf A.A., Frye C.A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat. Protoc.* 2007; 2(2): 322–328. DOI: 10.1038/nprot.2007.44
- Izquierdo A., Belcher A.M. *Rodent Models of Adaptive Decision Making*. In: Firas H. Kobeissy. *Psychiatric Disorders: Methods and Protocols*. Methods in Molecular Biology. 2012; 829 (Chapter 5): 85–101. DOI: 10.1007/978-1-61779-458-2_5
- Bryce C.A., Floresco S.B. Perturbations in Effort-Related Decision-Making Driven by Acute Stress and Corticotropin-Releasing Factor. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(8): 2147–2159. DOI: 10.1038/npp.2016.15
- Shafiei N., Gray M., Viau V., Floresco S.B. Acute stress induces selective alterations in cost/benefit decision-making. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(10): 2194–2209. DOI: 10.1038/npp.2012.69

References

- Collins C.M., Kloek J., Elliott J.M. Parallel changes in serotonin levels in brain and blood following acute administration of MDMA. *J. Psychopharmacol.* 2013; 27(1): 109–112. DOI: 10.1177/0269881112463123
- Elliott J.M., Kent A. Comparison of [125I]iodolysergic acid diethylamide binding in human frontal cortex and platelet tissue. *J. Neurochem.* 1989; 53(1): 191–196. DOI: 10.1111/j.1471-4159
- Avrameas S., Selmi C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *J. Autoimmun.* 2013; 41: 46–49. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.01.006
- Poletaev A.B. *Regulatory auto-AT*. In: Monoclonal antibodies in neurobiology. Ed M.B. Stark, M.V. Starostina. Novosibirsk, 1995: 37–47 p. (in Russian)
- Guliyeva Sh.M., Mekhtiev A.A. [The engagement of dihydropyrimidinase-related protein 2 in regulation of anxiety in humans]. *Rossiyskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova [I.M. Sechenov Russian Physiological Journal]*. 2023; 109(1): 34–45. DOI: 10.31857/S0869813923010077 (in Russian).
- Hasanova L.F. The changes of serotonin-modulating anticonsolidation protein and dihydropyrimidinase-related protein 2 in the amygdala and blood of depressive rats. *Azerbaijan Journal of Physiology*. 2022; 37(2): 7–12. DOI: 10.59883/ajp.37
- Goshima Y., Nakamura F., Strittmatter P., Strittmatter S.M. Collapsin-induced growth cone collapse mediated by an intracellular protein related to UNC-33. *Nature*. 1995; 376(6540): 509–514. DOI: 10.1038/376509a0
- Inagaki N., Chihara K., Arimura N., Ménager C., Kawano Y., Matsuo N., Nishimura T., Amano M., Kaibuchi K. CRMP-2 induces axons in cultured hippocampal neurons. *Nat. Neurosci.* 2001; 4(8): 781–782. DOI: 10.1038/90476
- Mekhtiev A.A., Asadova S.M. Impact of dihydropyrimidinase-related protein 2 in memory formation on rats and its possible role in neuronal back remodeling. *IBRO Neurosci. Rep.* 2024; 16: 155–161. DOI: 10.1016/j.ibneur.2024.01.001
- Walf A.A., Frye C.A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat. Protoc.* 2007; 2(2): 322–328. DOI: 10.1038/nprot.2007.44
- Izquierdo A., Belcher A.M. *Rodent Models of Adaptive Decision Making*. In: Firas H. Kobeissy. *Psychiatric Disorders: Methods and Protocols*. Methods in Molecular Biology. 2012; 829 (Chapter 5): 85–101. DOI: 10.1007/978-1-61779-458-2_5
- Bryce C.A., Floresco S.B. Perturbations in Effort-Related Decision-Making Driven by Acute Stress and Corticotropin-Releasing Factor. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(8): 2147–2159. DOI: 10.1038/npp.2016.15
- Shafiei N., Gray M., Viau V., Floresco S.B. Acute stress induces selective alterations in cost/benefit decision-making. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(10): 2194–2209. DOI: 10.1038/npp.2012.69