

АНОТАЦІЯ

Семеніхіна М.О. Роль протеазаактивованих рецепторів першого типу у патогенезі поведінкових розладів, спричинених епілептичним статусом – Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 091 – біологія. – Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ, 2020.

Дисертація присвячена визначенню ролі протеазаактивованих рецепторів першого типу (ПАР1) у патогенезі поведінкових розладів, розвиток яких спричинений епілептичним статусом (ЕС). З використанням методів дослідження поведінкових реакцій та електрофізіологічних методів було досліджено вплив фармакологічної блокади ПАР1 під час латентної стадії формування скроневої епілепсії у молодих тварин.

В роботі було досліджено ефект епілептичного статусу та фармакологічної блокади ПАР1 такі поведінкові реакції як соціальна поведінка (досліджували такі параметри, як соціальність загалом та реакція на соціальну новизну безпосередньо), формування просторової пам'яті (з використанням водного лабіринту Морріса з використанням чотири-денного протоколу) та умовної реакції страху (використовували триденний протокол тестування), рівень тривожності та емоційної збудливості (у тестах «відкрите поле», «припіднятий хрестоподібний лабіринт» та серії тестів поведінкової збудливості), та такі електрофізіологічні показники як синаптична ефективність, довготривала та короткотривала пластичність синаптичних мереж радіального шару зони СА1 гіпокампа.

В роботі вперше було показано, що фармакологічне блокування ПАР1 в період епілептогенезу нормалізує рівень тривожності та загальної емоційної збудливості молодих щурів, порушений як наслідок епілептичного статусу. Було продемонстровано, що пригнічення функції ПАР1 не впливає на порушення соціальної поведінки та здатності до

формування орієнтувальної навички, які є типовими супутніми розладами при епілепсії. Таким чином, було зроблено висновок щодо можливого вкладу PAR1 у механізми роботи вентральної та центральної частин гіпокампа, та подальша робота була зосереджена на електрофізіологічних дослідженнях синаптичної пластичності даної структури. Вперше було продемонстровано, що фармакологічна блокада PAR1 в період епілептогенезу у молодих тварин значно підвищує ймовірність виникнення потенціації у зоні CA1 гіпокампа, зниженої унаслідок розвитку епілепсії, та відновлює рівень короткотривалої синаптичної потенціації в умовах парної стимуляції та довготривалої синаптичної потенціації до контрольного рівня.

Ключові слова: епілептичний статус; літій-пілокарпінова модель; гіпокамп; зрізи гіпокампа, протеазаактивованій рецептор 1; синаптична передача, синаптична пластичність; тривожність; соціальні реакції; просторова пам'ять.

ABSTRACT

Semenikhina M.O. The role of protease-activated receptor 1 in behavioral impairments following status epilepticus. – Manuscript. A dissertation submitted to acquire the degree of Candidate of Science in Biology (PhD), specialty – 091– Biology – Bogomoletz Institute of Physiology NASU, Kyiv, 2020.

The aim of the present work was to determine the role of protease-activated receptor 1 (PAR1) in status epilepticus (SE)-induced behavioral comorbidities. Using different approaches to study animal behavior and electrophysiological techniques we studied the effect of PAR1 inhibition on different behavioral measures such as the level of anxiety and emotion excitability (open field, elevated plus maze and behavioral excitability tests), contextual and cued fear learning (with 3-days testing protocol), spatial learning and sociability (Morris water maze test); and electrophysiological

parameters: synaptic efficacy, short- and long-term plasticity of hippocampal CA3-CA1 synapses.

Here we showed that inhibition of PAR1 during epileptogenesis abolished the alteration of the anxiety level and behavioral excitability in rats experiencing SE. We also demonstrated that PAR1 inhibition does not affect social behavior impairment and spatial learning deficits in rat model of SE. Using electrophysiological approaches, we showed that the downregulation PAR1-dependent signaling prevents the alteration of plasticity of hippocampal CA3-CA1 synapses in rats with SE which might represent the cellular correlate of epilepsy-related behavioral deficits.

Keywords: status epilepticus; lithium-pilocarpine model; hippocampus; hippocampal slices; protease-activated receptor 1; synaptic plasticity; synaptic transmission; anxiety; social reactions; spatial memory.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

В яких опубліковані основні результати роботи:

1. Semenikhina M., Bogovyk R., Fedoriuk M., Nikolaienko O., AlKury L.T., Savotchenko A., Krishtal O., Isaeva E. (2018) Inhibition of protease-activated receptor 1 ameliorates behavioral deficits and restores hippocampal synaptic plasticity in a rat model of status epilepticus. *Neurosci. Lett.* DOI: 10.1016/j.neulet.2018.10.058

Автором виконано моделювання епілептичного статусу, проведення поведінкових тестів та електрофізіологічних досліджень, обробка відеоматеріалів поведінкових тестів та обробка електрофізіологічних записів, статистичне опрацювання отриманих результатів та підготовка матеріалів дослідження до друку.

2. M.O. Semenikhina, R.I. Bogovyk, M.P. Fedoriuk, O.V. Stasyshyn, A.V. Savotchenko, E.V. Isaeva Protease-activated receptor 1 inhibition does not affect the social behavior after status epilepticus in rat, *Fiziol. Zh.* 2018; 64(6): 17-22. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz64.06.017>

Автором виконано моделювання епілептичного статусу, проведення поведінкових тестів, підготовка матеріалів до друку та написання тексту статті.

3. M. Semenikhina, R. Bogovik, M. Fedoryuk, O. Lunko, A. Savotchenko, E. Isaeva. Pharmacological blockade of protease-activated receptors 1 normalizes behavioral hyperexcitability of rats in the latent stage of the experimental model of temporal lobe epilepsy, *Fiziol. Zh.* 2019; 65(3): 7-11. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz65.03.007>

Автором виконано моделювання епілептичного статусу, проведення поведінкових тестів, аналіз та статистична обробка матеріалів, отриманих в процесі експерименту, підготовка матеріалів до друку та написання тексту статті.

Які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційного дослідження:

1. E. Isaeva, M. Semenikhina, R. Bogovyk, M. Fedoriuk, O. Nikolaienko, Lina T. AIKury, A. Savotchenko, O. Krishtal. Protease-activated receptor 1 inhibition rescues impaired synaptic plasticity and anxiety-related behavior but does not affect spatial learning deficit in juvenile rat after status epilepticus. SfN meeting, Chicago, USA, 2019.

2. M. Semenikhina, R. Bogovyk, M. Fedoriuk, O. Nikolaienko, A. Savotchenko, E. Isaeva Inhibition of protease-activated receptor 1 restores hippocampal synaptic plasticity and converts behaviour deficits in a model of temporal lobe epilepsy, 35th Ernst Klenk Symposium in Molecular Medicine Rare diseases: From mechanisms to therapy and beyond, Cologne, Germany, 2019.

3. M. Semenikhina, R. Bogovyk, M. Fedoriuk, O. Nikolaienko, A. Savotchenko, E. Isaeva Inhibition of PAR1 restores hippocampal synaptic plasticity and affects emotionally-modulated behavior in rat at lithium-pilocarpine model of status epilepticus, 20-й з'їзд Українського фізіологічного товариства, Київ, Україна, 2019.

4. Semenikhina M., Bogovyk R., Fedoriuk M., Nikolaienko O., Savotchenko A., Isaeva E. Inhibition of par1 affects on emotionally-modulated behaviour and synaptic plasticity in rat at lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy, VII з'їзд Українського біофізичного товариства, Київ, Україна, 2018.

5. Semenikhina M., Bogovyk R., Fedoriuk M., Nikolaienko O., Savotchenko A., Krishtal O., Isaeva E. Inhibition of protease-activated receptor 1 ameliorates behavioral deficits and restores hippocampal synaptic plasticity in a rat model of status epilepticus, Oxford autumn school in neuroscience, Oxford, UK, 2018.

6. M.O. Semenikhina, R.I. Bogovyk, M.P. Fedoriuk, A.V. Savotchenko, E.V. Isaeva Protease-activated receptor 1 inhibition does not affect the social behavior after status epilepticus in rat, International scientific and practical forum "Ukraine of the future", Berdyans'k, Ukraine, 2018.

7. Semenikhina M., Bogovyk R., Lunko O., Fedoriuk M., Isaev D., Krishtal O., Isaeva E. Inhibition of protease-activated receptor 1 affect on the long-term synaptic plasticity following status epilepticus, Smooth Muscle Physiology, Biophysics and Pharmacology, Kyiv, Ukraine, 2018.

8. Marharyta Semenikhina, Alina Savotchenko, Ruslan Bogovyk, Mykhailo Fedoriuk, Elena Isaeva Inhibition of protease-activated receptor 1 affects on the long-term synaptic plasticity following status epilepticus Scientific activity for forming Professional competence of future profession, Sumy – 2017, Sumy, Ukraine, 2017.

9. Marharyta Semenikhina, Alina Savotchenko, Ruslan Bogovyk, Mykhailo Fedoriuk and Elena Isaeva Effects of protease-activated receptor 1 inhibition on the synaptic plasticity following status epilepticus in young adult rat, VII International Congress of Ukrainian Society for Neuroscience, Kyiv, Ukraine, 2017.