

SUMMARY

D. Porkhalo. “Hypoxia-dependent changes in the expression of hypoxia-inducible factor isoforms in the hippocampus and medial prefrontal cortex in a model of post-traumatic stress disorder”. - Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 09 - Biology in speciality 091 Biology. Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine, Kyiv, 2026.

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is one of the most prevalent psychiatric conditions, with a particularly high burden in populations affected by armed conflict, violence and large-scale disasters. Although the psychological and neuroendocrine mechanisms of PTSD have been studied extensively, its molecular nature remains insufficiently characterised. This dissertation tests the hypothesis that hypoxia-inducible factors (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α) and the associated molecules PACAP and PAI-1 are involved in the molecular pathogenesis of PTSD, and explores whether the corresponding alterations can be corrected by different modalities of hypoxic exposure.

The work was performed in two consecutive stages on a single cohort of male rats using the single prolonged stress (SPS) model. In the first stage, SPS reproduced an anxiety-like phenotype in the elevated plus maze (EPM) and dark-light box (DLB) and was accompanied by region-specific up-regulation of hippocampal HIF-1 α and HIF-2 α (~2.1- and 2.2-fold; $p < 0.05$), with no significant changes in the medial prefrontal cortex (mPFC). In the second stage, three hypoxic modalities - Intermittent Hypoxic Training (IHT), hypobaric hypoxia (Bar) and cobalt-chloride chemical hypoxia (CoCl₂) - were compared for the first time within one experiment. Only mild IHT produced robust PTSD-specific anxiolysis and the deepest normalisation of HIF-1 α , HIF-3 α and PAI-1 expression, demonstrating that the modality of hypoxia, rather than hypoxia per se, determines the behavioural and molecular outcome.

Keywords: *Hypoxia, hypoxia-induced factors, intermittent hypoxic training, fear-induced behaviour, oxidative stress, adaptation, oxygen, PTSD, hippocampus, stress, animals, anxiety, behaviour, stress regulation mechanisms.*

АНОТАЦІЯ

Порхало Д.Ф. «Залежні від гіпоксії зміни експресії ізоформ фактору, що індукується гіпоксією, у гіпокампі та медіальній префронтальній корі при моделюванні посттравматичного стресового розладу». - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 09 - Біологія за спеціальністю 091 - Біологія. Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ, 2026.

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є одним із найпоширеніших психічних розладів, тягар якого особливо зростає у популяціях, що переживають збройні конфлікти, насильство та масштабні катастрофи. Попри значний прогрес у вивченні психологічних і нейроендокринних механізмів ПТСР, його молекулярна природа залишається недостатньо охарактеризованою, що ускладнює розробку патогенетично обґрунтованих терапевтичних стратегій. У дисертації перевірено гіпотезу про участь факторів, що індукуються гіпоксією (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α) та асоційованих із ними молекул - поліпептиду, що активує аденілатциклазу гіпофіза (PACAP) та інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1) - у молекулярному патогенезі ПТСР, а також досліджено можливість корекції відповідних порушень за допомогою різних видів гіпоксичних впливів.

Роботу виконано у два послідовні етапи на єдиній когорті щурів-самців з використанням моделі single prolonged stress (SPS). На першому етапі встановлено базовий молекулярно-поведінковий фенотип ПТСР шляхом порівняння інтактних тварин і тварин із SPS-індукованим розладом. Показано, що SPS відтворює характерний тривожно-подібний фенотип у тестах «піднесений хрестоподібний лабіринт» (EPM) та «темно-світла камера» (DLB), а на молекулярному рівні супроводжується вибіркоvim підвищенням експресії HIF-1 α та HIF-2 α у гіпокампі (приблизно у 2,1 та 2,2 раза відповідно; $p < 0,05$) за відсутності значущих змін у

медіальній префронтальній корі (мПФК). Це вказує на регіон-специфічну активацію гіпоксія-залежних сигнальних шляхів як ранній молекулярний компонент посттравматичної адаптації.

На другому етапі вперше на одній моделі порівняно три моделі гіпоксії - інтервальне гіпоксичне тренування (ІНТ), гіпобаричну гіпоксію (Bar) та хімічну гіпоксію, спричинену хлоридом кобальту (CoCl_2), - за їхнім впливом на поведінку та експресію досліджуваних генів у гіпокампі та мПФК. Встановлено, що саме вид гіпоксії, а не наявність гіпоксичного стимулу як такого, визначає характер поведінкових і молекулярних наслідків. Лише м'яка ІНТ забезпечувало виражений PTSD-специфічний анксиолітичний ефект (зокрема, зменшення часу замирання в 4,0 рази в EPM та в 4,0 рази в OFT) і одночасно найглибше нормалізувала експресію HIF-1 α , HIF-3 α та PAI-1 у травмованих тварин, тоді як інтенсивніші впливи Bar і CoCl_2 давали обмежений або несприятливий поведінковий результат. Виявлено унікальну регіон-специфічну дисоціацію відповіді PACAP і HIF-2 α за умов гіпобаричної гіпоксії, а також низку молекулярно-поведінкових кореляцій, що пов'язують супресію HIF-1 α і PACAP зі зниженням тривожно-подібної поведінки.

Уперше показано регіон-специфічне підвищення експресії HIF-1 α та HIF-2 α у гіпокампі (але не в мПФК) на SPS-моделі ПТСР; уперше в межах єдиного експерименту порівняно поведінкові та молекулярні ефекти трьох моделей гіпоксії та обґрунтовано принцип вплив-залежності їхньої дії; уперше встановлено PTSD-селективний характер дії ІНТ та виявлено дисоціацію нейропептидної (PACAP) і HIF-2 α -відповіді за гіпобаричних умов.

Одержані дані обґрунтовують доцільність подальшої розробки інтервального гіпоксичного тренування (інтервального гіпоксичного тренування, ІНТ) як кандидатного нефармакологічного методу модуляції травма-асоційованих станів, а також пропонують гіпокампальні HIF-1 α /HIF-2 α як потенційні молекулярні маркери посттравматичної адаптації.

Ключові слова: *Гіпоксія, фактори що індукуються гіпоксією, інтервальне гіпоксичне тренування, страх-зумовлена поведінка, оксидативний стрес, адаптація, кисень, ПТСР, гіпокамп, стрес, тварини, тривожність, поведінка, механізми регуляції стресу*