

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616.03:577.23:615.2:539.1.047

**ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ УЧАСТИЯ АДАПТИВНОЙ РЕАКЦИИ
СО СТОРОНЫ КЛЕТОЧНОГО СЕНСОРА
БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
АМФ-АКТИВИРУЕМОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ
В РЕАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ РАДИОПРОТЕКТОРОВ
ИЗ РЯДА АЛЬФА1-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ АГОНИСТОВ**

© 2024 г. М. В. Васин^{1, 2, *}, И. Б. Ушаков³

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ,
Москва, Россия

²Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики)
Центрального научно-исследовательского института военно-воздушных сил Министерства Обороны РФ,
Москва, Россия

³Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна
Федерального медико-биологического агентства РФ, Москва, Россия

*e-mail: vv4sin80@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.03.2023 г.

После доработки 07.12.2023 г.

Принята к публикации 28.02.2024 г.

АМФ-активируемая протеинкиназа как универсальный метаболический сенсор регулирует процессы анаболизма и катаболизма в организме. Активация АМФ-активируемой протеинкиназы происходит при снижении содержания АТФ в клетке, что имеет место под воздействием стресса различной этиологии: при голодании, острой гипоксии, физической нагрузке, при радиационных поражениях и многих патофизиологических состояниях организма. Повышение ее активности может быть инициировано фармакологическим путем через G-протеин связанные рецепторы, в том числе альфа1-адреноагонистами, проявляющими на примере индрина уникальные противолучевые свойства. АМФ-активируемая протеинкиназа принимает участие через сукцинат дегидрогеназу (комплекс II дыхательной цепи) в усилении клеточного дыхания и синтеза АТФ. По существующей гипотезе при чрезмерной стимуляции АМФ-активируемой протеинкиназы под действием альфа1-адреноагонистов развивается острая клеточная гипоксемия, являющаяся одним из основных механизмов реализации их действия. В этих условиях снижение гибели клеток от острой гипоксии при стимуляции АМФ-активируемой протеинкиназы и участия монооксида азота осуществляется переход на аэробный гликолиз. Второй важный механизм защиты альфа1-агонистами при больших дозах радиации реализуется через ось PPAR-AMPK-PGC-1 α антиапоптотическое действие путем поддержки функционального состояния митохондрий. При стимуляции альфа1-адреноагонистами сиртуина 1 обеспечивается рост уровня НАД⁺ в клетке, а через PGC-1 α осуществляется митохондриальный биогенез, необходимый для поддержки метаболизма, клеточного дыхания и синтеза АТФ. Этим процессам может содействовать тесно связанная с АМФ-активируемой протеинкиназой блокада альфа1-адреноагонистами клеточного цикла, благоприятствующая пострadiационной репарации ДНК. Потенциальные антиапоптотические свойства альфа1-адреноагониста индрина могут содействовать проявлению высоких противолучевых свойств радиопротектора при сверхсмертельных дозах облучения.

Ключевые слова: АМФ-активируемая протеинкиназа, альфа1-адренергические агонисты, индрина, апоптоз, клеточная гипоксемия

DOI: 10.31857/S0869803124010022, **EDN:** NNTIUP

Противолучевое действие радиопротекторов связано с частичной нейтрализацией «кислородного эффекта» как радиобиологического феномена. Это достигается в большинстве случаев

через возникновение клеточной гипоксitemии (тканевой гипоксии), достигаемой по тем или иным механизмам реализации их действия, что снижает концентрацию формирования

под действием радиации активных форм кислорода (ROS) с последующей инициацией перекисных процессов и окислительного стресса в организме. По ранее предложенной гипотезе [1, 2] этот эффект в наиболее достигаемой степени имеет место при применении альфа1-адреноагонистов, среди которых радиопротектор препарат Б-190 (индралин) обладает исключительными противолучевыми свойствами на крупных животных, превосходящими действие многих известных противолучевых средств [3]. Возникает вопрос, какие метаболические пути на современном уровне знаний могут участвовать и возможно ответственны за наблюдаемый эффект. Помимо отмеченного выше механизма, вероятно, могут участвовать другие, еще недостаточно изученные факторы, влияющие на конечный результат действия препарата. Например, обнаружен существенный вклад в защитный эффект индралина антиапоптотических свойств альфа1-адреноагонистов [4]. В настоящем мини-обзоре обращено внимание на потенциальную роль АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) в этих процессах.

АМРК КАК ИНДУКТОР УСИЛЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ ОСНОВНОГО ПУТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СВОЙСТВ АЛЬФА1-АДРЕНОАГОНИСТОВ

В организме есть удивительный механизм в виде универсального метаболического сенсора АМРК, позволяющего переключать интенсивность процессов анаболизма и катаболизма в организме. АМРК участвует в адаптивных реакциях со стороны биоэнергетических процессов при стрессорных и повреждающих воздействиях, включая радиацию и воспаление. Все протекающие при этом патофизиологические ответы требуют повышенного расхода АТФ, что в экстремальной ситуации приводит к резкому снижению ее содержания в клетке и развитию клеточной гипоксии. На снижение в клетке АФ и, как следствие, повышение отношения АМФ/АТФ происходит активация АМРК. Функционально АМРК снижает потребление АТФ, блокируя биогенез, деление клеток, и в то же время усиливает процессы катаболизма и синтез АТФ [5].

АМРК — гетеротримерный протеин, состоящий из каталитических единиц α и β , а также γ -регуляторной единицы. Активация

АМФ-активируемой протеинкиназы происходит при снижении содержания АТФ и увеличении отношения АМФ/АТФ, что имеет место при различных стрессорных воздействиях: при голодании, острой гипоксии, физической нагрузке, при поражении радиацией и многих других патофизиологических состояниях организма [6–10]. Повышение активности АМРК может происходить при фармакологическом действии агонистов Gq/11-протеинсцепленных рецепторов и многих природных адаптогенов, в том числе из ряда флавоноидов [11, 12]. Среди них определенное место занимают альфа1-адреноагонисты, причем бета-адреноагонисты таким свойством не обладают [13–15]. Итог взаимодействия АМРК с его активаторами зависит от дифференциации фосфорилирования ее сайтов α и β субединиц. Например, альфа1-адреноагонист фенилэфрин фосфорилирует сайт Ser(485/491), а аденозин Thr(172), тем самым предопределяя противоположные эффекты на тонус сосудов [16].

Адаптивная суть ее активации состоит в ограничении потребления АТФ в клетках (подавление процессов анаболизма) и стимуляции синтеза АТФ при катаболизме в основном глюкозы и жирных кислот как субстратов окислительного фосфорилирования в условиях усиления тканевого дыхания. Существует по крайней мере три механизма ее активации: 1) классический путь при росте АМФ/АТФ через LKB1 (Liver kinase B1), представляющую собой серин/треонин киназу, которая непосредственно фосфорилирует остаток Thr172 молекулы АМРК и тем самым ее активирует; 2) при поступлении в клетку Ca^{2+} через Ca^{2+} /кальмодулин-зависимую протеинкиназу-киназу- β (CaMKK β); 3) посредством роста генерации реактивных форм кислорода (ROS) [17, 18].

Активация АМРК под действием альфа1-адреноагонистов обусловлена их конечным эффекторным звеном, связанным с высвобождением Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула через инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3)-рецепторы. Свободный Ca^{2+} при участии протеинкиназы Cd через PPAR-d (peroxisome proliferator-activated receptor-d)-АМРК-PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α) путь и экспрессию глюкозного транспортера типа 4 усиливают окислительное фосфорилирование и синтез АТФ, что сопровождается повышением потребления кислорода в клетке [13–16]. При чрезмерном потреблении кислорода развивается острая тканевая гипоксия, что составляет основу

для реализации противолучевого действия альфа1-агонистов [4]. Необходимо отметить, то альфа1- и бета-адреноагонисты аддитивны в стимуляции тканевого дыхания, но тем не менее противолучевой эффект катехоламинов в основном связан с альфа-адренорецепторами [19].

Активаторы АМРК усиливают скорость потребления кислорода при интенсификации тканевого дыхания через сукцинат дегидрогеназу (СДГ) (комплекс II дыхательной цепи). Известно, что активаторы АМРК усиливают стимуляцию АМРК под действием альфа1-адреноагонистов [20]. В этом процессе принимают участие регуляторная субъединица АМРК γ и фактор 1 ассамблеи СДГ (Sdhaf1). Реализация их действия осуществляется через сиртуин 3 (Sirt3) [21, 22]. Активация СДГ при гипоксии, например, в лимфоцитах крови может служить индикатором степени ее выраженности [3, 23], а также для оценки потенциальных противолучевых свойств гипоксии и радиопротекторов, вызывающих тканевую гипоксию [3, 24]. Сам отмеченный феномен адаптивной реакции СДГ на гипоксию был впервые описан и теоретически обоснован М.Н. Кондрашовой [25]. Основной механизм активации АМРК на гипоксию идет через LKB1, связан с первым признаком гипоксемии в клетке снижением содержания АТФ и соответствующим увеличением отношения АМФ/АТФ [9, 10].

Вазоконстрикция гладких мышц артериол и селезенки под действием альфа1-адреноагонистов обусловлена стимуляцией свободным кальцием фосфорилирования миозина через киназу легкой цепи миозина (myosin light chain-kinase) [26]. Вызванная ими циркуляторная гипоксия поддерживает отмеченную выше тканевую гипоксию, но самостоятельно малоэффективна в реализации противолучевого действия на крупных животных [1]. Мексамин, производное серотонина, вызывая равную с индразином, альфа1-агонистом циркуляторную гипоксию в кроветворной ткани в опытах на собаках, не проявлял защитной активности при 100%-ном эффекте в случае индразина [1].

Ограничение сокращения сосудов, например, нитратами (монизолом) не снижает противолучевые свойства индразина [27, 28]. Известно, что нитраты также повышают активность АМРК [29–31], но одновременно способны снижать скорость потребления кислорода тканями из-за конкуренции с кислородом за взаимодействие с цитохром-С-оксидазой [32, 33], что во многом предопределяет их небольшой

противолучевой эффект при достаточно выраженной гипоксии из-за вызванной ими вазодилатации [27, 28]. Остается неисследованным вопрос, по какому механизму сохраняется противолучевая активность индразина, связанная по нашей версии с тканевой гипоксией через интенсификацию потребления кислорода, при сочетанном применении с нитратами, при отрицательном влиянии последних на тканевое дыхание.

При физиологическом функционировании вазоконстрикция под действием эндогенных катехоламинов ограничивается индуцируемой ими секрецией NO. При экстремальных условиях, в том числе при воздействии на альфа1-адренорецепторы через активацию АМРК альфа1 субъединицы возможно подавление реализации противодействия NO эффектам альфа1-адреноагонистов путем фосфорилирования eNOS на Thr495 [34]. В этих условиях индуцируются процессы переключения дыхания на путь аэробного гликолиза [14, 35]. Поскольку воздействие радиации вызывает окислительный митохондриальный стресс со снижением продукции АТФ и уровня НАД⁺ на фоне вызванного ею расщепления окислительного фосфорилирования, сопровождаемого ростом продукции ROS [8, 36], то принципиально важным для выживаемости клеток является возможность поддержки их способности к экстренному синтезу АТФ через аэробный гликолиз при стимуляции АМРК альфа1-адреноагонистами с участием нитратов, что позволяет снизить образование ROS за счет сокращения окислительного фосфорилирования в этих условиях [37, 38].

Ранее было обнаружено, что применение нитратов после облучения повышает эффективность радиопротекторов [27, 39, 40]. Данный эффект был связан со способностью монооксида азота связывать ROS с образованием пероксинитрита, что позволяло снизить образование ROS в процессе реоксигенации после вазоконстрикции серотонином или индразином, т. е. имело место снижение побочных токсических эффектов радиопротекторов.

АМРК КАК РЕГУЛЯТОР АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ, ВАЖНОЙ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ДЕЙСТВИЯ АЛЬФА1-АДРЕНОАГОНИСТОВ

Для радиомодуляторов, согласно предложенной классификации [41], обусловленная ими активация АМРК является ключевым звеном

реализации достаточно обширного спектра их фармакологического, в том числе слабого противолучевого действия [11, 12, 42–46]. Они также могут снижать вазоконстрикторный эффект альфа1-адреноагонистов [20, 47, 48]. Однако это не мешает одному из них – кверцетину – повышать радиозащитное и терапевтическое действие альфа1-адреноагониста индралина на кроветворные ткани при отсутствии у самого флавонола подобной эффективности на тестируемой модели (таблица) [49]. По всей вероятности, активация АМРК флавоноидами происходит в пределах физиологических параметров, свойственных адаптогенам [43], и не сопоставима с фармакологическим действием альфа1-адреноагониста. Данный благоприятный потенцирующий эффект кверцетина, по всей вероятности, обусловлен его антиоксидантными свойствами, напрямую связанными с активностью АМРК, что позволяет снизить побочные эффекты индралина по индукции ROS в процессе реоксигенации.

АМРК является положительным регулятором ядерного фактора Nrf-2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), отвечающего за клеточный

редокс-баланс [49]. Nrf2 обеспечивает транскрипцию генов и синтез большой группы антиоксидантных ферментов через общую последовательность ДНК, определяемую как элементы антиоксидантного ответа ARE (antioxidant response element). Прямая связь между главным метаболическим регулятором и антиоксидантной системой повышает вероятность выживаемости клеток в условиях окислительного радиационного стресса [50]. Данное взаимодействие осуществляется АМРК через PGC-1 α -зависимый антиоксидантный ответ ARE, который ограничивает продукцию митохондриальных ROS [51].

АМРК КАК ОСНОВА РЕАЛИЗАЦИИ АНТИАПОПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АЛЬФА1-АДРЕНОАГОНИСТОВ

За счет активации АМРК имеет место временная блокада клеточного деления, которая отмечена при действии радиации, гипоксии и, в том числе, под влиянием альфа1-адреноагонистов, которая или является предшественником апоптоза (чаще для опухолевых клеток), или способствует репарации поврежденной ДНК [6, 52–54]. Данный процесс осуществляется при

Таблица. Противолучевые свойства индралина при сочетанном применении с кверцетином на мышцах-самках (CBA $\times$ C57/Bl/6) при облучении в дозе 7 Гр

Table. Radioprotective properties of indralin combined with quercetin in female mice (CBA $\times$ C57/Bl/6) at 7 Gy

Группы	Доза препарата, мг/кг	Применение препаратов до или после облучения (-/+), мин	Время после облучения, сут			
			12			16
			масса селезенки, мг	КОЕс	лейкоциты, 10 ⁶ /л	
Биологический контроль (17)	—	—	87–107	—	8.6–11.2	
Контроль облучения (24)	—	—	42	0	0.3	1.8
1%-ный спирт (28)	0.2 мл/мышь	–30	43	2	0.4	1.9
Кверцетин (29)	100	–30	47	2	0.5	1.7
Индралин (24)	150	–5	66*	4*	0.9*	2.2*
Кверцетин + Индралин (18)	100 + 150	–30/–5	67.5*	12.5 [#]	0.9	2.3*
Индралин (24)	150	+5	38	3	0.6	1.9
Кверцетин + Индралин (26)	100 + 150	–30/+5	52 [#]	5 [#]	1.0 [#]	2.7 [#]

Примечание: препараты вводили в/бр, кверцетин – в виде эмульсии в 1%-ном растворе этилового спирта, в скобках указано число животных в группе.

* $p < ,05$ по отношению к контрольной группе на облучение, [#] $p < 0,05$ по отношению к группе с одним индралином до или после облучения.

торможении CDK1 активности через p53/p21 путь с привлечением в случае альфа1-агонистов p27^{Kip1} [55–57]. По сути это адаптивная реакция, позволяющая сверить повреждения ДНК, подлежат ли они восстановлению, если нет, они подвергаются апоптозу. Именно блокада клеточного деления предопределяет падение числа мегакариоцитов на половину в течение первых суток после облучения у собак в абсолютно смертельной дозе 4 Гр. Максимальное проявление апоптоза имеет место через 3 ч и составляет при четверти снижения числа клеток костного мозга, к этому сроку 71% убыли приходится на апоптоз [58]. Важно отметить проявление раннего апоптоза имеет место в разгар первичной реакции на облучение, патогенетически обусловленной первичной пострадационной токсемией, во многом тканеспецифичной для тяжелых форм лучевого поражения [59]. Поздний апоптоз сопровождает период регенерации кроветворной ткани и клиническую стадию острой лучевой болезни, влияя на ее исход [58]. Помимо адаптивной роли, апоптоз может возникать как поздний бионекроз тканей в ответ на вторичную пострадационную токсемию. Активация AMPK через сиртуин 1 (Srt 1) может предотвратить развитие апоптоза.

Чем можно объяснить высокую радиозащитную активность альфа1-адреноагонистов от других активаторов AMPK? Известна трофическая функция симпатической нервной системы по феномену Орбели [60], при стимуляции которой в случае переутомления мышц происходило восстановление силы их сокращения, по всей вероятности, за счет усиления катаболизма и синтеза АТФ. Особое внимание заслуживают антиапоптотические свойства альфа1-адреноагонистов, проявляемые при радиационных поражениях слюнных желез [61–63] и ишемии в сердечной мышце [64–67]. Защитные свойства по данному механизму достигают у альфа1-адреноагониста радиопротектора индралина внушительных величин, снижая лучевое поражение слюнных желез с ФУД, равным 1,5 [68].

Противолучевые свойства альфа1-адреномиметиков тесно связаны с поддержанием при радиационных поражениях митохондриального гомеостаза. Один из них — фенилэфрин — через экспрессию транскрипционного ядерного фактора PPAR и индукцию фосфорилирования AMPK повышает выживаемость клеток, сохраняет мембранный потенциал митохондрий и путем активации PI3K/Akt- и ERK1/2-пути подавляет

проапоптотические белки Bad, благодаря стимуляции их фосфорилирования, тем самым усиливая антиапоптотическое действие семейства Bcl-2 [68]. Фенилэфрин также через активацию AMPK повышает подавленную радиацией функцию Srt 1 в 2 раза. Srt 1 через PI3K/Akt-сигнальный путь участвует в регуляции энергетического метаболизма, окислительного стресса и продукции индуцированных радиацией активных форм кислорода. При стимуляции Srt 1 обеспечивается рост уровня НАД⁺ в клетке, а через PGC-1 α осуществляется митохондриальный биогенез, необходимая интенсивность метаболизма и клеточного дыхания [69]. Важно отметить, что фенилэфрин подобными свойствами обладает и без воздействия радиации [70]. Все эти процессы осуществляются через активацию AMPK [71].

Существуют определенные разногласия в оценке эффективности противолучевых средств, обусловленные тем, по каким тестам проводится оценка. Например, мелатонин или просто комплекс витаминов на несмертельных дозах облучения по тесту хромосомных аберраций достигают внушительных величин защиты по ФУД, равной эффекту радиопротекторов, в то время как на целостном организме они полностью не активны. Данный факт предопределяется сложной картиной адаптивных и патофизиологических регуляторных механизмов, включая явления апоптоза и пострадационной интоксикации, которые нивелируют действие потенциально слабых средств при увеличении дозовых нагрузок до сверхсмертельных величин [72].

Необходимо отметить, что альфа1-адреноагонисты (норадреналин и индралин), благодаря антиапоптотическим свойствам, снижают гемотоксичность карбоплатины [73, 74]. Пусковым моментом развития апоптоза является выброс Ca²⁺ в цитозоль, митохондриальная деполяризация и развитие окислительного стресса [75].

Чрезмерная активация провоспалительных цитокинов на радиационное поражение вносит при больших дозах определенный компонент в танатогенез при острой лучевой болезни [76]. Альфа1-адреноагонисты (индралин) способны понизить интенсивность воспалительных, в том числе аутоиммунных реакций [77]. Данный эффект достигается через активацию AMPK путем подавления ядерного фактора NF- κ B и экспрессии IL-1 β [78]. Подобные антиапоптотические свойства, по всей вероятности, отсутствуют у радиопротектора мексамина, судя

по неблагоприятному действию серотонина при ишемии миокарда [79, 80], тем самым сужая спектр его противолучевой активности, выявленной на крупных животных [81]. Радиопротекторы из ряда аминотиолов (амифостин) обладают антиапоптотическим действием [82–84], но ограничение их защитных свойств на крупных животных связано со снижением их переносимости с расчетом на единицу поверхности тела по сравнению с мелкими животными, обладающими более высоким уровнем метаболизма [81]. Потенциальные антиапоптотические свойства альфа1-адреноагониста индралина могут содействовать проявлению высоким свойствам радиопротектора при сверхсмертельных дозах облучения, когда вклад бионекроза в танатогенез острой лучевой болезни возрастает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АМФ-активируемая протеинкиназа как универсальный метаболический сенсор регулирует процессы, влекущие снижение содержания АТФ в клетке, имеющие место при стрессе различной этиологии: при голодании, острой гипоксии, физической нагрузке, при радиационных поражениях и многих других патофизиологических состояниях организма. Повышение ее активности может быть инициировано фармакологическим путем через G-протеин связанные рецепторы, в том числе, альфа1-адреноагонистами. Один из них радиопротектор индралин проявляет уникальные противолучевые свойства, связанные с развитием острой тканевой гипоксии. АМФ-активируемая протеинкиназа принимает участие через сукцинат дегидрогеназу (комплекс II дыхательной цепи) в усилении клеточного дыхания и синтеза АТФ под действием альфа1-агонистов. АМФ-активируемая протеинкиназа и монооксид азота в этих условиях осуществляют переход на аэробный гликолиз. Второй важный механизм защиты связан через ось PPAR-AMPK-PGC-1 α с антиапоптотическим действием альфа1-агонистов путем поддержки функционального состояния митохондрий. При стимуляции альфа1-адреноагонистами сиртуина 1 обеспечивается рост уровня НАД⁺ в клетке, а через PGC-1 α осуществляется митохондриальный биогенез, необходимая интенсивность метаболизма, клеточного дыхания и синтеза АТФ. Потенциальные антиапоптотические свойства альфа1-адреноагониста индралина могут содействовать проявлению высоких противолучевых свойств радиопротектора при сверхсмертельных дозах облучения.

Вклад авторов: все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Васин Михаил Витальевич, Vasin Mikhail Vitalyevich, vv4sin80@yandex.ru

Ушаков Игорь Борисович, Ushakov Igor Borisovich, iushakov@fmbcfmba.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васин М.В., Антипов В.В., Чернов Г.А. и др. Роль вазоконстрикторного эффекта в реализации противолучевых свойств индралина в опытах на собаках. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 1997;37(1.):46–55 [Vasin M.V., Antipov V.V., Chernov G.A. et al. The role of the vasoconstrictor effect in the implementation of the radioprotective properties of indralin in experiments on dogs. *Radiats. biol. Radioecol.* 1997;37(1.):46–55 (In Russ.)]
2. Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В., Антипов В.В. Роль клеточной гипоксии в противолучевом эффекте радиопротекторов. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 1999;139(2–3):238–348. [Vasin M.V., Ushakov I.B., Koroleva L.V., Antipov V.V. The role of cellular hypoxia in the radiop effect of radioprotectants. *Radiats. biol. Radioecol.* 1999;139(2–3):238–348 (In Russ.)]
3. Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б. Феномен противолучевой защиты индралином крупных животных (собак) и его экстраполяция на человека. *Радиац. мед. радиац. безопасность*. 2022;67(3):5–12. [Vasin M.V., Ilyin L.A., Ushakov I.B. The phenomenon of radiation protection by indralin of large animals (dogs) and its extrapolation to humans. *Radiats. med. radiats. safety*. 2022;67(3):5–12. (in Russ.)]
4. Васин М.В., Ушаков И.Б. Анализ роли биоэнергетических процессов под действием альфа1-адренергических агонистов в реализации их противолучевых свойств. *Биофизика*. 2021;66(3):590–596. [Vasin M.V., Ushakov I.B. Analysis of the role of bioenergetic processes under the action of alpha1-adrenergic agonists in the implementation of their radioprotective properties. *Biophysics*. 2021;66(3):590–596. (in Russ.)]
5. Aslam M., Ladilov Yu. Emerging role of cAMP/AMPK signaling. *Cells*. 2022;11(2):308. <https://doi.org/10.3390/cells11020308>

6. Sanli T., Rashid A., Liu C. et al. Ionizing radiation activates AMP-activated kinase (AMPK): a target for radiosensitization of human cancer cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;78(1):221-229. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.005>
7. Sanli T., Storozhuk Y., Linher-Melville K. et al. Ionizing radiation regulates the expression of AMP-activated protein kinase (AMPK) in epithelial cancer cells: modulation of cellular signals regulating cell cycle and survival. *Radiother. Oncol.* 2012;102(3):459-465. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.11.014>.
8. Zannella V.E., Cojocari D., Hilgendorf S. et al. AMPK regulates metabolism and survival in response to ionizing radiation. *Radiother. Oncol.* 2011;99(3): 293-299.
9. Dengler F. Activation of AMPK under hypoxia: many roads leading to rome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(7): 2428. doi: 10.3390/ijms21072428.
10. Chun Y., Kim J. AMPK—mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(18): 9765. doi:10.3390/ijms22189765
11. Price N.L., Gomes A.P., Ling A.J. et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab.* 2012;15(5):675—690.
12. Rahnasto-Rilla M., Tyni J., Huovinen M. et al. Natural poly-phenols as sirtuin 6 modulators. *Sci. Rep.* 2018;8:4163.
13. Xu M., Zhao Y.-T., Song Y. et al. Alpha1-adrenergic receptors activate AMP-activated protein kinase in rat hearts. *Acta Physiologica Sinica.* 2007;59(2):175-182.
14. Lee Y.-J., Kim H.S., Seo H.S. et al. Stimulation of alpha₁-adrenergic receptor ameliorates cellular functions of multiorgans beyond vasomotion through PPAR δ . *PPAR Res.* 2020;020:3785137 <https://doi.org/10.1155/2020/3785137>
15. Hutchinson D.S., Bengtsson T. AMP-activated protein kinase activation by adrenoceptors in L6 skeletal muscle cells: mediation by α_1 -adrenoceptors causing glucose uptake. *Diabetes.* 2006;55(3):682—690. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.03.06.db05-0901>
16. Pang T., Rajapurohitam V., Cook M.A., Karmazyn M. Differential AMPK phosphorylation sites associated with phenylephrine vs. antihypertrophic effects of adenosine agonists in neonatal rat ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2010;298(5):H1382-H390. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00424.2009>.
17. Kröller-Schön S., Daiber A., Schulz E. Modulation of vascular function by AMPK: assessment of NO bioavailability and surrogates of oxidative stress. *Methods Mol. Biol.* 2018;732:495-506. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7598-3_31
18. Rodriguez C., Munoz M., Contreras C., Prieto D. AMPK, metabolism, and vascular function. *FEBS J.* 2021;288.(12):3746-3771. <https://doi.org/10.1111/febs.15863>
19. Кулинский В.И., Климова А.Д., Яшунский В.Г., Алпатова Т.В. Механизм радиозащитного действия агонистов катехоламиновых рецепторов. Включение в радиозащитный эффект обоих подтипов альфа-адренорецепторов. *Радиобиология.* 1986;26(1):11-16. [Kulinsky V.I., Klimova A.D., Yashunsky V.G., Alpatova T.V. Mechanism of radioprotective action of catecholamine receptor agonists. Inclusion of both subtypes of alpha-adrenergic receptors in the radioprotective effect. *Radiobiology.* 1986;26(1):11-16. (in Russ.)]
20. Pyla R., Osman I., Pichavaram P. et al. Metformin exaggerates phenylephrine-induced AMPK phosphorylation independent of CaMKK β and attenuates contractile response in endothelium-denuded rat aorta. *Biochem. Pharmacol.* 2014;92(2):266-279. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.08.024>.
21. Jeon Y.H., He M., Austin J. et al. Adiponectin enhances the bioenergetics of cardiac myocytes via an AMPK- and succinate dehydrogenase-dependent mechanism. *Cell Signal.* 2021;78:109866. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109866>.
22. Sadria M., Layton A.T. Interactions among mTORC, AMPK and SIRT: a computational model for cell energy balance and metabolism. *Cell Communication and Signaling (CCS).* 2021;19:57.
23. Васин М.В., Ушаков И.Б. Активация комплекса II дыхательной цепи во время острой гипоксии как индикатор ее переносимости. *Биофизика.* 2018;63(2):329-333. [Vasin M.V., Ushakov I.B. Activation of complex II of the respiratory chain during acute hypoxia as an indicator of its tolerance. *Biophysics.* 2018;63(2):329-333. (in Russ.)]
24. Антипов В.В., Васин М.В., Гайдамакин А.Н. Видовые особенности реагирования СДГ лимфоцитов у животных на острую гипоксическую гипоксию и ее связь с радиорезистентностью организма. *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1989;23(2):63-66. [Antipov V.V., Vasin M.V., Gaydamakin A.N. Species characteristics of the response of SDG lymphocytes in animals to acute hypoxic hypoxia and its relationship with body radioresistance. *Cosm. biol. aviakosm. med.* 1989;23(2):63-66. (in Russ.)]
25. Кондрашова М.Н., Маевский Е.Н., Бабаян Г.В. и др. Адаптация к гипоксии посредством переключения метаболизма на превращения янтарной кислоты. В сб.: Митохондрии. Биохимия и ультраструктура М.: Наука, 1973:112—129. [Kondrashova M.N., Mayevsky E.N., Babayan G.V. et al. Adaptation to hypoxia by switching metabolism to succinic acid transformations. In: *Mitochondria. Biochemistry and ultrastructure.* Moscow: Nauka, 1973: 112-129 pp. (in Russ.)]
26. Walsh M.P. Vascular smooth muscle myosin light chain diphosphorylation: mechanism, function, and pathological implications. *IUBMB Life.* 2011;63(11):987-1000. doi:10.1002/iub.527

27. Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu. et al. The targets for radioprotective and mitigatory action of radioprotector indralin. *JRR*. 2014; 2(2):3-9. <https://doi.org/10.12966/jrr.06.01.2014>
28. Васин М.В., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. и др. Митигирующий эффект нитратов (монизола) на фармакодинамические сдвиги в сердечно-сосудистой системе под действием радиопротектора индралина. *Бюлл. exper. биол. мед.* 2018;65(3):340-232. [Vasin M.V., Ganshina T.S., Mirzoyan R.S. et al. The mitigating effect of nitrates (monizole) on pharmacodynamic shifts in the cardiovascular system under the action of the indralin radioprotector. *Bull. exp. biol. med.* 2018;65(3):340-232. (in Russ.)]
29. Lira V.A., Brown D.L., Lira A.K. et al. Nitric oxide and AMPK cooperatively regulate PGC-1 in skeletal muscle cells. *J. Physiol.* 2010;588(18):3551-3566. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.194035>.
30. Deshmukh A.S., Long Y.C., de Castro Barbosa T. et al. Nitric oxide increases cyclic GMP levels, AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1-specific activity and glucose transport in human skeletal muscle. *Diabetologia*. 2010;53(6):1142-1150. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1716-x>
31. Dillard J., Meng X., Nelin L. et al. Nitric oxide activates AMPK by modulating PDE3A in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Physiol. Report*. 2020;18(17): e14559. <https://doi.org/10.14814/phy2.14559>.
32. Benamar A., Rolletschek H., Borisjuk L. Nitrite-nitric oxide control of mitochondrial respiration at the frontier of anoxia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. 2008;1777(10) 1268-1275.
33. Cooper C., Giulivi C. Nitric oxide regulation of mitochondrial oxygen consumption II: molecular mechanism and tissue physiology. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007;292(6):C1993-C2003. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00310.2006>
34. Zippel N., Loot A.E., Stingl H. et al. Endothelial AMP-activated kinase α 1 phosphorylates eNOS on Thr495 and decreases endothelial NO formation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(9): 2753. <https://doi.org/10.3390/ijms19092753>
35. Leung S.W.S., Shi Y. The glycolytic process in endothelial cells and its implications. *Acta Pharmacol. Sin.* 2022;43:251-259.
36. Kim E.J., Lee M., Kim D. Y. et al. Mechanisms of energy metabolism in skeletal muscle mitochondria following radiation exposure. *Cells*. 2019;8(9):950. <https://doi.org/10.3390/cells8090950>
37. Richardson R.B., Harper M.E. Mitochondrial stress controls the radiosensitivity of the oxygen effect: Implications for radiotherapy. *Oncotarget*. 2016;7(16): 21469-21483. [doi: 10.18632/oncotarget.7412](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7412)
38. Shimura T., Noma N., Sano Y. et al. AKT-mediated enhanced aerobic glycolysis causes acquired radioresistance by human tumor cells. *Radiother. Oncol.* 2014;112:2. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.07.015>
39. Коноплянников А.Г., Коноплянникова О.А., Проскуряков С.Я. Реакция “ишемия/реперфузия” для стволовых клеток двух “критических” систем клеточного обновления организма. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2005;45(5):605-609. [Konoplyannikov A.G., Konoplyannikova O.A., Proskuryakov S.Ya. Reaction “ischemia/reperfusion” for stem cells of two “critical” systems of cellular renewal of the body. *Radiats. Biology. Radioecology*. 2005;45(5):605-609. (In Russ.)]
40. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Противолучевые свойства индралина при сочетании применении с монизолом при местных острых и поздних лучевых поражениях в условиях локального гамма-облучения кожи. *Бюлл. exper. биол. мед.* 2015;159(6):720-722. [Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu. et al. Radioprotective properties of indralin when used in combination with monisol in local acute and late radiation lesions under conditions of local gamma radiation of the skin. *Bull. exp. biol. med.* 2015;159(6):720-722. (In Russ.)]
41. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2013;53(5):459-467. [Vasin M.V. Classification of radioprotective agents as a reflection of the current state and prospects for the development of radiation pharmacology. *Radiats. biol. Radioecol.* 2013;53(5):459-467. (In Russ.)]
42. Bonkowski M.S., Sinclair D.A. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016;17(11): 679-690.
43. Li J., Zhao Y., Cao L. et al. AMPK activation of flavonoids from Psidium guajava leaves in L6 rat myoblast cells and L02 human hepatic cells. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2019;2019:9209043. <https://doi.org/10.1155/2019/9209043>
44. Vasin M.V. Bioflavonoids as Important Component of Biological Protection from Ionizing Radiation. *Food Nutr. Sci.* 2014;5(5):72-479. <https://doi.org/10.4236/fns.2014.55056>
45. Васин М.В., Ушаков И.Б. Радиомодуляторы как средства биологической защиты от окислительного стресса при воздействии ионизирующей радиации. *Успехи совр. биол.* 2020;140(1):3-18. [Vasin M.V., Ushakov I.B. Radiomodulators as a means of biological protection against oxidative stress when exposed to ionizing radiation. *Uspekhi sovr. biol.* 2020;140(1):3-18. (In Russ.)]
46. Pyla R., Hartney T.J., Segar L. AICAR promotes endothelium-independent vasorelaxation by activating AMP-activated protein kinase via increased ZMP and decreased ATP/ADP ratio in aortic smooth muscle. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2022. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2021-0308>.

47. Kim S.G., Kim J.-R, Choi H.C. Quercetin-Induced AMP-activated protein kinase activation attenuates vasoconstriction through LKB1-AMPK signaling pathway. *Med. Food*. 2018;21(2):146-153. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4052>
48. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Влияние сочетанного применения кверцетина и индралина на процессы пострадиационного восстановления системы кроветворения при острой лучевой болезни. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2011;51(2):247-251. [Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu. et al. The effect of the combined use of quercetin and indralin on the processes of post-radiation restoration of the hematopoietic system in acute radiation sickness. *Radiat. biol. Radioecol.* 2011; 51(2):247-251. (In Russ.)]
49. Jansen T., Kvandova M., Daiber A. et al. The AMP-activated protein kinase plays a role in antioxidant defense and regulation of vascular inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(6):525. <https://doi.org/10.3390/antiox9060525>
50. Joo M.S., Kim W.D., Lee K.Y. et al. AMPK facilitates nuclear accumulation of Nrf2 by phosphorylating at Serine 550. *Mol. Cell. Biol.* 2016;36:1931–1942. <https://doi.org/10.1128/MCB.00118-16>
51. Marino A., Hausenloy D.J., Andreou I. et al. AMP-activated protein kinase: A remarkable contributor to preserve a healthy heart against ROS injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;166:238-254. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.047>
52. Pucci B., Kasten M., Giordano A. Cell cycle and apoptosis. *Neoplasia*. 2000;2(4):291–299.
53. Zinkel S., Gross A., Yang E. BCL2 family in DNA damage and cell cycle control. *Cell Death Diff.* 2006;13:1351–1359.
54. Rabinovitch R.C., Samborsla B., Faubert B. et al. AMPK maintains cellular metabolic homeostasis through regulation of mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Report*. 2016;21(1):1-9.
55. Shibata K., Katsuma S., Koshimizu T., et al. α_1 -Adrenergic receptor subtypes differentially control the cell cycle of transfected CHO cells through a cAMP-dependent mechanism involving p27^{Kip1}. *J. Med. Chem.* 2003;278(1):672-678. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201375200>
56. He P., Li Z., Xu F. et al. AMPK activity contributes to G2 arrest and DNA damage decrease via p53/p21 pathways in oxidatively damaged mouse zygotes. *Int. Cell Dev. Biol.* 2020;8:539485. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.539485>
57. Fogarty S., Ross F.A., Ciruelos D.A. AMPK causes cell cycle arrest in LKB1-deficient cells via activation of CAMKK2. *Mol. Cancer Res.* 2016;14(8):683-695. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0479
58. Квачева Ю.Е. Морфологические типы радиационно-индуцированной гибели клеток кроветворной ткани, ее биологическая суть и значимость на различных этапах развития острого радиационного поражения. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2002;42(3):287-292. [Kvacheva Yu.E. Morphological types of radiation-induced cell death of hematopoietic tissue, its biological essence and significance at various stages of the development of acute radiation damage. *Radiat. biol. Radioecol.* 2002;42(3):287-292. (In Russ.)]
59. Maliev V., Bizokas V., Popov D. et al. Specific substances for diagnosis and therapy of radiation injury. *Veterinarija ir Zootechnika (Vet. Med. Zoot.)*. 2013;64(86):45-54.
60. Орбели Л.А. Адаптационно-трофическая роль симпатической нервной системы и мозжечка и высшая нервная деятельность. *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова*. 1949;35(5):594–605. [Orbeli L.A. Adaptation-trophic role of sympathetic nervous system and cerebellum and higher nervous activity. *Sechenov Physiol. J. USSR*. 1949;35(5):594–605. (In Russ.)]
61. Xiang B., Zhang Y., Li Y.-M. et al. Phenylephrine protects autotransplanted rabbit submandibular gland from apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008;377(1):210-214. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.09.120>
62. Xiang B., Li Y.J., Zhang X.B. et al. Mechanism of the protective effect of phenylephrine pretreatment against irradiation-induced damage in the submandibular gland. *Exp. Ther. Med.* 2013;5(3):875-879. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.867>
63. Wang X.Y., Yu J., Zhang F.Y., Liu K.J., Xiang B. Phenylephrine alleviates ¹³¹I radiation damage in submandibular gland through maintaining mitochondrial homeostasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019;104(3):644-655. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.048>
64. Valks D.M., Cook S.A., Pham F.H. et al. Phenylephrine promotes phosphorylation of Bad in cardiac myocytes through the extracellular signal-regulated kinases 1/2 and protein kinase A. *Mol. Cell Cardiol.* 2002;34(7):749. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2002.2014>
65. Gao H., Chen L., Yang H.T. Activation of α_1 B-adrenoceptors alleviates ischemia/reperfusion injury by limitation of mitochondrial Ca²⁺ overload in cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.* 2007;75(3):584-595. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.008>
66. Naderi R., Imani A., Faghihi M., Moghimian M. Phenylephrine induces early and late cardioprotection through mitochondrial permeability transition pore in the isolated rRat heart. *J. Surg. Res.* 2010;164(1):e37. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.04.060>
67. Turrell H.E., Rodrigo G.C., Norman R.I. et al. Phenylephrine preconditioning involves modulation of cardiac sarcolemmal K(ATP) current by PKC delta, AMPK and p38 MAPK. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2011;51(3):370-380. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.06.015>

68. Васин М.В., Ушаков И.Б., Коровкина Э.П., Ковтун В.Ю. Противолучевые свойства индралина по снижению тяжести лучевого поражения слюнных желез. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2004;44(1):68-71. [Vasin M.V., Ushakov I.B., Korovkina E.P., Kovtun V.Yu. Anti-radiation properties of indralin to reduce the severity of radiation damage to the salivary glands//*Radiac. biol. Radioecol.* 2004;44(1):68-71. (In Russ.)]
69. Wu J.-S., Lin T.-N., Wu K.K.J. Rosiglitazone and PPAR-gamma overexpression protect mitochondrial membrane potential and prevent apoptosis by upregulating anti-apoptotic Bcl-2 family proteins. *Cell Physiol.* 2009;220(1):58. <https://doi.org/10.1002/jcp.21730>
70. Passariello C.L., Zini M., Nassi P.A. et al. Upregulation of SIRT1 deacetylase in phenylphrine-treated cardiomyoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011;407(3):512-516. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.03.049>
71. Dong H.-W., Zhang L.-F., Bao S.-L. AMPK regulates energy metabolism through the SIRT1 signaling pathway to improve myocardial hypertrophy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018;22(9):2757-2766. https://doi.org/10.26355/eurrev_201805_14973
72. Xiang B., Han L., Wang X. et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase upregulation by phenylephrine reduces radiation injury in submandibular gland. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;96(3):538-546. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.2442>
73. Maestroni G.J., Togni M., Covacci V. Norepinephrine protects mice from acute lethal doses of carboplatin. *Exp. Hematol.* 1997;25(6):491-494.
74. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Влияние радиопротектора индралина на гемотоксичность карбоплатины. *Бюлл. экпер. биол. мед.* 2006;141(4):422-424. [Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu. et al. Effect of indralin radioprotectant on carboplatin hemotoxicity. *Bull. exp. biol. med.* 2006;141(4):422-424. (In Russ.)]
75. Shen B., Mao W., Ahn J.-C. et al. Mechanism of HN-3 cell apoptosis induced by carboplatin: Combination of mitochondrial pathway associated with Ca^{2+} and the nucleus pathways. *Mol. Med. Rep.* 2018;18(6):4978-4986. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9507>
76. Yahyapour R., Amini P., Rezapour S. et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases. *Mil. Med. Res.* 2018;5(1):9. <https://doi.org/10.1186/s43133-018-0156-7>
77. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Влияние радиопротектора индралина на течение острой GVH-болезни. *Бюлл. экпер. биол. мед.* 2008;146(11):507-511. [Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu. et al. Effect of the indralin radioprotector on the course of acute GVH disease. *Bull. exp. biol. med.* 2008;146(11):507-511. (In Russ.)]
78. Xiang H.-C., Lin L.-X., Hu X.-F. et al. AMPK activation attenuates inflammatory pain through inhibiting NF- κ B activation and IL-1 β expression. *J. Neuroinflamm.* 2019;6:34.
79. Sonobe T., Akiyama T., Du C.-K., Pearson J.T. Serotonin uptake via plasma membrane monoamine transporter during myocardial ischemia-reperfusion in the rat heart in vivo. *Physiol. Rep.* 2019;7(22):e14297. <https://doi.org/10.14814/phy2.14297>
80. Rieder M., Laumann R., Witsch T. et al. Evaluation of serum serotonin as a biomarker for myocardial infarction and ischemia/reperfusion injury. *Appl. Sci.* 2020;10(18):6379. <https://doi.org/10.3390/app10186379>
81. Васин М.В., Чернов Г.А., Антипов В.В. Широта радиозащитного действия индралина в сравнительных исследованиях на различных видах животных. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 1997;37(6):896-904. [Vasin M.V., Chernov G.A., Antipov V.V. The window of the radioprotective effect of indralin in comparative studies on various animal species. *Radiats. biol. Radioecol.* 1997;37(6):896-904. (In Russ.)]
82. Romano M.F., Lamberti A., Bisogni R. et al. Amifostine inhibits hematopoietic progenitor cell apoptosis by activating NF- κ B/Rel transcription factors. *Blood.* 1999;94(2):4060-4066.
83. Acosta J.C., Richard C., Delgado M.D. et al. Amifostine impairs p53-mediated apoptosis of human myeloid leukemia cells. *Mol. Cancer Ther.* 2003;2(9):893-900.
84. Kurtulb N., Baha A.Y., Tolun F.I. Amifostine protects small bowel against radiation-induced apoptosis by reducing caspase-3. *Sakarya Med. J.* 2018;8(3):611-619.

Potential Role of Adaptive Response by Cellular Bioenergetic Sensor of AMP-Activated Protein Kinase in the Implementation of the Action of Radioprotectors from Alpha1-Adrenergic Agonists

© 2024 г. М. В. Vasin^{1, 2, *}, И. Б. Ushakov³

¹*Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

²*Research Test Center (Aerospace Medicine and Military Ergonomics) of the Central Research Institute of the Air Force of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia*

³*State Scientific Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russia*

*e-mail: vv4sin80@yandex.ru

AMP-activated protein kinase as a universal metabolic sensor regulates the processes of anabolism and catabolism in the body. Activation of AMP-activated protein kinase occurs with a decrease in ATP content in the cell, which occurs under the influence of stress of various etiologies: with fasting, acute hypoxia, physical exertion, with radiation lesions and many other pathophysiological conditions of the body. The increase in its activity can be initiated pharmacologically through G-protein-coupled receptors, including α_1 -adrenoagonists, exhibiting unique radioprotective properties on the example of indralin. AMP-activated protein kinase takes part through succinate dehydrogenase (respiratory chain complex II), in enhancing cellular respiration and ATP synthesis. According to the existing hypothesis, with excessive stimulation of AMP-activated protein kinase by α_1 -adrenoagonists, acute cellular hypoxemia develops, which is one of the main mechanisms for the implementation of their action. Under these conditions, the reduction of cell death from acute hypoxia with the stimulation of AMP-activated protein kinase and the participation of nitric monoxide is carried out by the transition to aerobic glycolysis. The second important mechanism of protection by α_1 -agonists at large doses of radiation implements an anti-apoptotic effect through the PPAR-AMPK-PGC-1 α axis, maintaining the functional state of mitochondria. When stimulated with α_1 -adrenoagonists, sirtuin 1 provides an increase NAD⁺ in the cell, and through PGC-1 α mitochondrial biogenesis is carried out, the required intensity of metabolism, cellular respiration and ATP synthesis. These processes may be facilitated by a closely related α_1 -adrenoagonist cell cycle arrest associated with AMP-protein kinase, which favors affected DNA repair. The potential anti-apoptotic properties of the α_1 -adrenoagonist igralin may contribute to the development of high radioprotective properties of the radioprotector at ultra-lethal doses of radiation.

Keywords: AMP-activated protein kinase, α_1 -adrenergic agonists, indralin, apoptosis, cellular hypoxemia