

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2018

И. А. Волчегорский, А. И. Сеницкий, И. Ю. Мирошниченко,
Л. М. Рассохина

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНОКСИДАЗ *IN VITRO*

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64;
e-mail: volcheg@yandex.ru

Изучено влияние оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на активность моноаминоксидаз (МАО-А и МАО-Б) печени крыс *in vitro*. Установлено, что исследованные лекарственные средства (ЛС), применяемые *in vitro* в концентрациях фармакокинетического диапазона (10^{-9} – 10^{-6} М), оказывают МАО-модулирующее действие, направленность которого зависит от особенностей химической структуры этих лекарственных средств. Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) снижает активность МАО-А на 34 – 44 % и МАО-Б на 9 – 10 % ($p < 0,05$ в обоих случаях). Производное янтарной кислоты (реамберин) увеличивает активность МАО-А на 2 – 3 % и МАО-Б на 14 % ($p < 0,05$ в обоих случаях). Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, уменьшает активность МАО-А на 13 % и МАО-Б на 4 % ($p < 0,05$ в обоих случаях). Показано, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридиновый катион и сукцинат-анион являются антагонистами по характеру своего МАО-модулирующего действия. Объединение этих ионов-антагонистов в структуре мексидола приводит к полной утрате МАО-стимулирующего эффекта его сукцинатной части и существенному уменьшению МАО-ингибирующей активности 3-оксипиридинового компонента этого препарата.

Ключевые слова: производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты; моноаминоксидаз А и Б.

Моноаминоксидаза (МАО) [амин: кислород оксидоредуктаза (дезаминирующая), (содержащая флаavin); КФ 1.4.3.4] играет ключевую роль в катаболизме катехол- и индолалкиламинов [1, 2]. Известные формы этого фермента (МАО-А и МАО-Б) различаются по субстратной специфичности и чувствительности к ингибиторам. Высокочувствительная к хлоргиллину МАО-А дезаминирует преимущественно моноамины-нейротрансмиттеры (серотонин и норадреналин). МАО-Б характеризуется преимущественной чувствительностью к депренилу (селегилину) и метаболизирует, главным образом, «пищевые» и синтетические моноамины (фенилэтиламин, бензиламин). Обе формы фермента дезаминируют тирамин и дофамин. Одним из субстрат-независимых продуктов МАО-реакции является H_2O_2 , избыточная продукция которой вызывает развитие окислительного стресса (ОС) с сопутствующим свободно-радикальным повреждением липидов, белков и нуклеиновых кислот [2, 3]. МАО-зависимый механизм развития ОС приобретает особое значение при экстремальных состояниях, сопровождающихся активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналокортикальной оси. Это связано с тем, что глюкокортикоидные гормоны существенно увеличивают МАО-активность различных органов за счет усиления

экспрессии генов как МАО-А, так и МАО-Б [4, 5]. Важно добавить, что ингибиторы МАО обладают ОС-ограничивающим, антиапоптотическим и органопротекторным действием при разнородных стрессовых воздействиях [6, 7].

Оригинальные отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) эффективно применяются в комплексном лечении широкого круга заболеваний, связанных с развитием ОС [8, 9]. Антиоксидантная активность этих лекарственных средств (ЛС) рассматривается в качестве универсальной основы их терапевтического действия [10]. До настоящего времени остается неизученной связь ОС-модулирующего действия производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты с их влиянием на активность МАО. Представленная статья посвящена изучению влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на активность МАО *in vitro*. Дополнительно было исследовано МАО-модулирующее действие α -липоевой кислоты (α -ЛК), которая ранее использовалась как препарат сравнения при изучении антиоксидантного действия производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты *in vitro* [11].

Экспериментальная часть

Методология определения MAO-активности базировалась на технике пробоподготовки и постановки ферментной реакции, детально изложенных в [12 – 14]. В качестве источника MAO выбрана печень крыс, характеризующаяся высокой активностью обеих форм фермента [15]. В эксперименте использовано 10 лабораторных крыс. Животных забивали декапитацией в условиях общей анестезии диэтиловым эфиром. Быстро извлекали печень и отмывали её в охлажденной среде выделения, содержащей 0,25 М сахарозу и 0,005 М ЭДТА в 0,02 М натрий-фосфатном буфере (pH = 7,4). Среда того же состава использовалась для приготовления 6 % (вес:объем) гомогенатов печени с помощью гомогенизатора Поттера — Эвельгейма. Полученные гомогенаты центрифугировали при 1000 g с целью удаления ядер и крупных клеточных фрагментов. Супернатанты, полученные от разных животных, объединяли, замораживали и хранили при – 20 °С вплоть до использования в эксперименте. Перед определением MAO-активности супернатанты размораживали при комнатной температуре и с помощью микробуриетового метода [12] регистрировали концентрацию белка. Для изучения ферментной активности использовали супернатанты с концентрацией белка не менее 1,5 мг/мл. 0,2 мл супернатанта суспендировали в 1,8 мл 0,02 М натрий-фосфатного буфера (pH = 7,4), содержащего исследуемые ЛС в концентрациях от 10⁻³ до 10⁻⁹ М и преинкубировали в течение 20 мин при температуре 37 °С. Для приготовления исходных рабочих растворов ЛС соответствующие препараты

разводили в буфере указанного состава. 1 % раствор эмоксипина (57,8 мМ; ФГУП “Московский эндокринный завод”) разводили в 8,3 раза; 1,5 % раствор реамберина (44,6 мМ; ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”) — в 5 раз; 5 % раствор мексидола (196 мМ; ООО “НПК “Фармасофт”) — в 25 раз и 2,5 % раствор α-ЛК (121,18 мМ; берлитион, Berlin-Chemi AG/Menarini Group, Германия) — в 12,5 раза. Полученные рабочие растворы подвергали последовательным 10-кратным разведениям до формирования полного ряда необходимых концентраций. В результате добавления 0,2 мл MAO-содержащего супернатанта к 1,8 мл разведенных рабочих растворов концентрации ЛС в пробах дополнительно снижались в 1,1 раза и достигали своих конечных значений. Контрольные пробы не содержали изучаемые ЛС.

Ферментативную реакцию инициировали внесением в пробу 0,5 мл субстрата. Пробы тщательно перемешивали и инкубировали при 37 °С в течение 45 мин. В экспериментах с определением активности MAO-A в качестве субстрата использовали 5 мМ серотонин креатининсульфат моногидрат (Sigma-Aldrich, США). При изучении активности MAO-B субстратом служил 30,2 мМ солянокислый бензиламин (Sigma-Aldrich, США). В обоих случаях растворы субстратов готовили на 0,02 М натрий-фосфатном буфере (pH = 7,4), содержащем исследуемые ЛС в концентрациях, равных содержанию препаратов в преинкубируемых пробах. Это позволило обеспечить постоянство концентрации изучаемых ЛС в пробах на этапе перехода от преинкубации к запуску ферментной

Влияние эмоксипина, реамберина, мексидола и α-липовой кислоты на активность MAO печени крыс [Me (LQ-UQ)]

Активность фермента, нмоль/мг белка · мин	Диапазон молярных концентраций лекарственного средства в инкубационной смеси							
	0 (контроль)	10 ⁻³ М	10 ⁻⁴ М	10 ⁻⁵ М	10 ⁻⁶ М	10 ⁻⁷ М	10 ⁻⁸ М	10 ⁻⁹ М
Эмоксипин (в концентрациях, кратных 6,3 М)								
MAO-A	34,91 (34,15 – 37,79)	19,25* (18,72 – 19,87)	24,13* (23,15 – 25,75)	21,79* (20,39 – 24,56)	34,13 (29,31 – 37,35)	34,68 (30,25 – 36,95)	19,46* (19,21 – 21,43)	23,21* (21,13 – 24,27)
MAO-B	8,63 (8,54 – 8,92)	8,79 (8,19 – 8,97)	8,06* (7,99 – 8,12)	8,24 (8,10 – 8,64)	7,83* (7,74 – 8,20)	8,71 (8,27 – 9,01)	7,85* (7,52 – 8,08)	7,79* (7,42 – 8,03)
Реамберин (в концентрациях, кратных 8,1 М)								
MAO-A	32,52 (31,47 – 33,01)	33,75 (32,42 – 33,85)	32,94 (32,72 – 33,62)	33,24 (33,04 – 34,10)	33,02* (32,87 – 34,05)	33,50* (32,95 – 34,15)	33,07 (32,47 – 34,29)	33,66 (32,58 – 33,99)
MAO-B	7,00 (6,91 – 7,15)	6,01* (5,93 – 6,31)	6,73 (6,50 – 7,03)	6,78* (6,57 – 6,90)	6,58 (5,80 – 7,43)	7,15 (6,52 – 8,59)	7,86 (6,69 – 8,61)	7,95* (7,56 – 9,07)
Мексидол (в концентрациях, кратных 7,1 М)								
MAO-A	33,42 (31,34 – 34,34)	30,51 (24,84 – 33,65)	29,73 (26,88 – 31,31)	27,96* (27,21 – 31,84)	29,87 (23,92 – 50,04)	30,30 (27,32 – 53,38)	30,44 (27,73 – 43,92)	29,01* (27,65 – 29,78)
MAO-B	7,84 (7,60 – 7,95)	6,64 (5,92 – 7,78)	7,58 (6,88 – 7,96)	7,47* (7,20 – 7,69)	7,50 (7,17 – 7,70)	7,53* (7,30 – 7,61)	7,63 (7,52 – 7,95)	8,28 (7,87 – 8,74)
α-Липовая кислота (в концентрациях, кратных 8,8 М)								
MAO-A	34,25 (33,08 – 35,46)	32,04* (28,16 – 33,13)	29,29* (28,11 – 30,89)	28,76* (25,59 – 31,65)	29,34* (28,30 – 29,82)	28,65* (27,83 – 29,74)	29,46* (28,07 – 29,78)	28,09* (24,38 – 30,60)
MAO-B	7,62 (7,49 – 7,81)	7,50 (7,39 – 8,42)	7,58 (7,20 – 7,85)	7,14 (6,94 – 7,50)	7,42 (6,60 – 7,90)	7,51 (6,44 – 8,13)	7,61 (7,21 – 8,05)	8,00* (7,82 – 8,50)

Эксперименты проведены в 5 повторных сериях. Коэффициент “кратности концентраций” отражает точное значение концентрации препарата в каждом разведении изученного диапазона. * Различия значимы по отношению к контролю ($p < 0,05$ по парному критерию Вилкоксона). Полу жирным шрифтом выделены показатели, статистически значимо отличающиеся от контрольных значений.

реакции. Растворы субстратов для контрольных проб не содержали изучаемые ЛС. Остановку реакции осуществляли добавлением 0,5 мл 30 % трихлоруксусной кислоты. Не менее чем через 30 мин после этого пробы освобождали от белкового преципитата центрифугированием при 1000 g. “Слепые” пробы инкубировали без добавления субстрата, который вносили после остановки ферментной реакции. MAO-активность оценивали по разности содержания аммиака в депротенированных опытных и “слепых” проб [16]. Отгонку аммиака проводили с помощью двухкамерных чашек Конвея в течение 20 ч при комнатной температуре [16]. Количество отогнанного аммиака определяли модифицированным фенол-гипохлоритным методом [16].

Эксперименты проводили в 5 повторных сериях. Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-17.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между “нижним” (LQ, 25 перцентиль) и “верхним” (UQ, 75 перцентиль) квартилями. Достоверность отличий от контроля оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона. Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты оказывали существенное влияние на активность MAO *in vitro*. Направленность и выраженность MAO-модулирующего действия препаратов зависела от их химической природы и концентрации, а также от формы изучаемого фермента. Наиболее выраженные изменения активности фермента отмечены в пробах, содержащих эмоксипин (таблица). Данное ЛС, являющееся изолированным производным 3-оксипиридина, ингибировало обе формы фермента в широком диапазоне концентраций.

Прежде всего это касается активности MAO-A, которая снижалась на 34–44 % при использовании эмоксипина в концентрациях 10^{-8} – 10^{-9} М и на 31–45 % при его применении в концентрациях 10^{-3} – 10^{-5} М. В отношении MAO-B эмоксипин оказал менее выраженный эффект аналогичной направленности. Активность этой формы фермента снижалась лишь на 7–10 % под действием эмоксипина в концентрациях 10^{-8} – 10^{-9} М, а также 10^{-6} и 10^{-4} М (таблица).

Препарат производного янтарной кислоты (реамберин) в низких концентрациях ($\leq 10^{-6}$ М) качественно отличался от производного 3-оксипиридина (эмоксипина) по направленности MAO-модулирующего действия (таблица). В концентрациях 10^{-6} – 10^{-7} М реамберин увеличивал активность MAO-A на 2–3 %. При использовании в наномолярной концентрации ре-

амберин увеличивал активность MAO-B на 14 %. В более высоких концентрациях (10^{-5} и 10^{-3} М) реамберин снижал активность MAO-B (на 3 и 14 % соответственно).

Разнонаправленность MAO-модулирующих эффектов эмоксипина и реамберина, применяемых в концентрациях $\leq 10^{-6}$ М (таблица), соответствует ранее установленным особенностям влияния этих ЛС на липидную пероксидацию *in vitro* [11]. Это касается сочетания MAO-ингибирующего действия с антиоксидантной активностью для эмоксипина и MAO-стимулирующего эффекта с прооксидантным действием для реамберина. По-видимому, характер влияния обсуждаемых препаратов на MAO в значительной степени определяет направленность их действия на ОС. Данное положение вполне укладывается в рамки современных представлений об ОС-индуцирующей роли MAO [3, 5].

Полученные данные (таблица) позволяют рассматривать 2-этил-6-метил-3-оксипиридиновый катион (в составе эмоксипина) и сукцинат-анион (в составе реамберина) в качестве вероятных антагонистов, способных взаимно ослаблять свои разнонаправленные влияния на MAO при одновременном применении. Подобная ситуация складывается при использовании мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината), одновременно являющегося производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Объединение ионов-антагонистов в структуре мексидола приводит к полной утрате MAO-стимулирующего эффекта его сукцинатной части и существенному уменьшению MAO-ингибирующей активности 3-оксипиридинового компонента этого ЛС. Как видно (таблица), в концентрациях изученного диапазона мексидол не вызывал увеличения активности MAO-A и MAO-B, а также более чем в 2 раза уступал эмоксипину по способности ингибировать обе формы фермента. Мексидол уменьшал активность MAO-A лишь на 13 % при использовании в концентрации 10^{-9} М и на 16 % — в концентрации 10^{-5} М. Активность MAO-B под действием мексидола снижалась только на 5 % при использовании этого ЛС в концентрации 10^{-5} М и на 4 % — в концентрации 10^{-7} М. Необходимо заметить, что обсуждаемый антагонизм между 3-оксипиридиновым катионом и сукцинат-анионом мексидола вполне соответствует ранее полученным данным о разнонаправленном действии компонентов этого ЛС на поведение мышей в “открытом поле” [17] и перекисное окисление липидов *in vitro* [11].

Препарат сравнения (α -ЛК) снижал активность MAO-A на 6–18 % во всех концентрациях изученного диапазона и на 5 % увеличивал активность MAO-B в наномолярной концентрации. Вполне возможно, что противоположные изменения активности 2 форм MAO под действием α -ЛК могут быть связаны с её неоднозначным влиянием на различные проявления ОС [18]. Не исключено также, что разнонаправленное влияние α -ЛК на MAO-A и MAO-B имеет отношение к ноо-

тропной активности этого ЛС [19], т.к. аналогичный характер MAO-модулирующего действия продемонстрирован для эталонного ноотропа пирацетама [20].

Отдельного обсуждения заслуживает возможная связь MAO-модулирующей активности эмоксипина, реамберина и мексидола с их антидепрессивным действием, продемонстрированным в эксперименте и клинике [21, 22]. Общеизвестное антидепрессивное и активирующее действие ингибиторов MAO, связанное в первую очередь с угнетением MAO-A [1, 2], позволяет предположить причастность данного механизма к тимоаналептической активности изученных ЛС с аналогичным профилем MAO-модулирующего эффекта. Прежде всего, это касается изолированного производного 3-оксипиридина (эмоксипина), который оказывал преимущественное угнетающее действие на MAO-A и превосходил остальные изученные препараты по способности угнетать данную форму фермента (таблица). MAO-активирующий эффект производного янтарной кислоты (реамберина) (таблица) свидетельствует об ином механизме его антидепрессивного действия. По-видимому, тимоаналептический эффект реамберина обусловлен его инсулинпотенцирующим действием [23], позитивная роль которого в лечении депрессии была выявлена относительно недавно [24, 25]. Важно подчеркнуть, что MAO-активирующее действие реамберина может рассматриваться как один из механизмов инсулинпотенцирующего эффекта данного ЛС. Справедливость этого предположения иллюстрируется данными об инсулиномиметическом действии субстратов MAO, которое блокируется ингибиторами MAO [26].

Не исключено, что антидепрессивное действие мексидола [17] одновременно связано с ингибированием MAO-A (за счет 3-оксипиридинового катиона) и с инсулинпотенцирующей активностью (за счет сукцинат-аниона). Стоит добавить, что препарат сравнения (α -ЛК), сопоставимый с мексидолом по спектру психотропных эффектов, наряду с выраженным MAO-A-ингибирующим действием (таблица) обладает высокой инсулинпотенцирующей активностью [17, 23].

Завершая обсуждение полученных результатов, необходимо подчеркнуть, что эмоксипин, реамберин и мексидол оказывали MAO-модулирующее действие даже при использовании концентраций 10^{-9} – 10^{-6} М. Такие концентрации не превышают уровень эндогенного сукцината в крови человека [27] и вполне соотносимы с содержанием 2-этил-6-метил-3-оксипиридина во внутренних органах и крови крыс на протяжении 1 сут после парентерального введения [28]. Выраженные MAO-модулирующие эффекты эмоксипина, реамберина и мексидола при их применении в фармакокинетическом диапазоне концентраций ($\leq 10^{-6}$ М) позволяют рассматривать MAO-A и MAO-B в качестве ранее не известных мишеней этих ЛС. Данное обстоятельство, наряду с установленными фактами (табли-

ца), позволяет предположить наличие связи между характером влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность MAO и особенностями их ОС-модулирующего и органопротекторного действия при экстремальных состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. З. Горкин, *Аминоксидазы и их значение в медицине*, Медицина, Москва (1981), сс. 24 – 28.
2. В. З. Горкин, Л. Н. Овчинникова, *Биомед. химия*, **39**(4), 2 – 10 (1993).
3. D. E. Edmondson, *Cur. Pharm. Design*, **20**(2), 155 – 160 (2014).
4. J. C. Shih, J. B. Wu, K. Chen, *J. Neural. Transm.*, **118**(7), 979 – 986 (2011).
5. C. C. Wang, E. Billett, A. Borchert, H. Kuhn, et al., *Cel. Mol. Life Sci.*, **70**(4), 599 – 630 (2013).
6. M. S. Song, D. Matveychuk, E. M. MacKenzie, et al., *Progress in Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiatry*, **44**, 118 – 124 (2013).
7. S. K. Al-Nuaimi, E. M. MacKenzie, *Am. J. Ther.*, **19**(6), 436 – 448 (2012).
8. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чащина, *Тер. архив*, **77**(10), 10 – 15 (2005).
9. И. А. Волчегорский, К. М. Местер, *Ж. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова*, **3**, 19 – 24 (2010).
10. В. П. Галенко-Ярошеский, О. Н. Гулевская, А. В. Зеленская и др., *Новые технол.*, **2**, 166 – 171 (2011).
11. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **150**(9), 295 – 301 (2010).
12. И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. Л. Колесников, В. Э. Цейликман, *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма*, Издательство ЧГПУ, Челябинск (2000), сс. 52 – 59.
13. И. А. Волчегорский, Н. А. Скобелева, Р. И. Лифшиц, *Вопросы мед. химии*, **37**(1), 86 – 89 (1991).
14. K. F. Tipton, G. Davey, M. Motherway, *Cur. Protocols in Toxicol.*, Suppl. 30, UNIT 4.21, 4.21.1-4.21.42 (2006).
15. E. Siewens, A. D'lorio, *Canadian J. Biochem.*, **48**(6), 659 – 663 (1970).
16. В. Н. Орехович, *Современные методы в биохимии*, Медицина, Москва (1977), сс. 19 – 21.
17. И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **76**(7), 6 – 10 (2013).
18. Л. М. Рассохина, *Дис. докт. мед. наук*, Москва (2015).
19. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(12), 27 – 32 (2011).
20. N. Singh, J. Hroudová, Z. Fišar, *Mol. Neurobiol.*, September, 1 – 11 (2016).
21. И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(5), 6 – 9 (2014).
22. И. А. Волчегорский, Е. В. Правдин, Т. В. Узлова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(11), 22 – 27 (2012).
23. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Пробл. эндокринолог.*, **2**, 27 – 35 (2010).
24. D. E. Kemp, F. Ismail-Beigi, S. J. Ganocy, et al., *J. Affect. Disord.*, **136**(3), 1164 – 1173 (2012).
25. A. L. Markowska, M. Mooney, W. E. Sonntag, *Neuroscience*, **87**(3), 559 – 569 (1998).
26. N. Morin, V. Visentin, D. Calise, et al., *J. Pharmacol. Experim. Ther.*, **303**(3), 1238 – 1247 (2002).
27. С. В. Оковитый, С. В. Радько, Е. Б. Шустов, *Хим.-фарм. журн.*, **49**(9), 3 – 7 (2015); *Pharm. Chem. J.*, **49**(9), 573 – 577 (2015).
28. В. П. Жердев, А. К. Сариев, А. А. Дворянинов и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **3**, 325 – 327 (1986).

Поступила 01.12.16

THE EFFECT OF 3-OXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES ON *IN VITRO* ACTIVITY OF MONOAMINE OXIDASE

I. A. Volchegorskii^{1*}, A. I. Sinitiskii², I. Yu. Miroshnichenko¹, and L. M. Rassokhina¹

¹ Pharmacology Department, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, 454092 Russia

² Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry Department, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, 454092 Russia;

* e-mail: volcheg@yandex.ru

We have studied the effects of three original domestic derivatives of 3-oxypyridine and succinic acid (emoxipine, reamberin, and mexidol) on *in vitro* activity of monoamine oxidases (MAO-A and MAO-B) in the rat liver. The drugs used *in vitro* at concentrations within pharmacokinetic range (10^{-9} – 10^{-6} M) produced MAO-modulatory effects, the direction of which depended on the chemical structure. An isolated derivative of 3-hydroxypyridine (emoxipine) reduces the activity of MAO-A by 34 – 44% and that of MAO-B by 9 – 10% ($p < 0.05$ in both cases). Succinic acid derivative (reamberin) increases the activity of MAO-A by 2 – 3% and that of MAO-B by 14% ($p < 0.05$ in both cases). Mexidol, a derivative of 3-hydroxypyridine and succinic acid, reduces the activity of MAO-A by 13% and that of MAO-B by 4% ($p < 0,05$ in both cases). It is shown that 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine cation and succinate anion are antagonists in the character of their MAO-modulating action. Combining these antagonists in the drug structure (mexidol) results in the complete loss of MAO-stimulating effect of its succinate component and significant reduction of the MAO-inhibitory activity of 3-oxypyridine component.

Keywords: derivatives of 3-oxypyridine and succinic acid; monoamine oxidases A and B.