

© Родинський О. Г., Ткаченко С. С., Мозгунов О. В., Гузь Л. В., Родинська Г. О.

УДК 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

**Родинський О. Г., Ткаченко С. С., Мозгунов О. В., Гузь Л. В.,  
Родинська Г. О.**

## **ДІЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ ЦИТОФЛАВІН НА БІОЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНІСТЬ ЕФЕРЕНТНИХ ВОЛОКОН СІДНИЧНОГО НЕРВУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕНОПАУЗИ**

**Державний заклад**

**«Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)**

**tkachenkoss@i.ua**

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри фізіології ДЗ «ДМА МОЗ України» «Механізми адаптивних реакцій центральних та периферичних відділів нервової системи за нормальних та патологічних умов» (державна реєстрація УкрІНТЕІ № 0111U002789).

**Вступ.** У віддалені строки менопаузи, особливо ранньої, у жінок часто виникають скарги на м'язову напругу, судоми, слабкість, парестезії, зміну больової чутливості тощо [4,16]. Модуючий вплив жіночих статевих гормонів на центральну та периферичну нервову систему може внести значний вклад у виникнення вище перелічених симптомів [12,14].

У наших попередніх дослідженнях було встановлено, що за умов раннього виникнення та тривалого існування дефіциту естрогенів відбувається підвищення збудливості еферентних волокон сідничного нерву на фоні зростання хронаксії, латентного періоду та зниження лабільності [9]. Ці зміни частково можна пояснити виникненням іонного дисбалансу, зокрема, гіпокальціємією [7,13], розвитком гіпоксії нервових структур на фоні їх підвищеної чутливості до нестачі кисню обумовленою дефіцитом естрогенів з їх нейропротекторними властивостями [17], порушенням процесів мієлінізації [18], посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів, зниженням активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази [15] та спотворенням мікроструктури аксону [19].

Беручи до уваги, що оваріоектомія у репродуктивному віці найчастіше виконується з приводу онкологічних захворювань, коли використання гормональної замісної терапії небажане, була поставлена задача пошуку альтернативних напрямків корекції вище перелічених відхилень.

**Метою даного дослідження** було експериментальне вивчення впливу комплексного препарату «Цитофлавін», що має антиоксидантні та метаболотропні властивості в умовах експериментальної хірургічної менопаузи як одного з засобів терапії пізніх ускладнень.

Цитофлавін, стерильний розчин для внутрішньовенних ін'єкцій, в ампулах по 10 мл, є збалансованим комплексом з двох метаболітів: бурштинова кислота 1 г, рибоксин 200 мг і двох коферментів вітамінів: рибофлавіна мононуклеотид 20 мг (вітамін В2) та нікотинамід 100 мг (вітамін РР) [2]. Всі компоненти

препарату є природними метаболітами організму, які утилізуються клітинними структурами, беруть участь в окисно-відновних реакціях, сприяють зниженню інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, активації системи антиоксидантного захисту, що призводить до нормалізації обмінних процесів в організмі [2].

Патогенетичним обґрунтуванням використання препарату цитофлавін є те, що його компоненти стимулюють дихання і енергоутворення в клітинах, покращують процеси утилізації кисню і глюкози в тканинах, відновлюють активність ферментів антиоксидантного захисту, активують внутрішньоклітинний синтез білка, сприяють ресинтезу  $\gamma$ -аміномасляної кислоти в нейронах [5].

**Об'єкт і методи дослідження.** Експерименти були проведені на 26 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 200-250 г, через 120 днів після тотальної оваріогістероектомії [10] з метою створення експериментальної менопаузи. Тварин було розділено на 2 групи: контрольну (14 тварин) та піддослідну (12 тварин). Щури піддослідної групи отримували інтраперитонеально розчин препарату Цитофлавін, розведений у 10 разів фізіологічним розчином хлориду натрію 0,9%, у дозуванні 0,13 мл / 100 г ваги 1 раз на добу протягом 10 днів, згідно з фармакокінетикою препарату [6]. Тваринам контрольної групи виконували інтраперитонеальне введення фізіологічного розчину хлориду натрію 0,9% – 0,26 мл. Обидві групи тварин утримувалися у стандартних умовах віварію ( $t^{\circ} 22 \pm 2$  °С, світлий/темний цикл – 12/12 год.). Під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) проводили розтин м'яких тканин та ламінектомію, скляним гачком розтинали тверду мозкову оболонку, виділяли вентральний корінець сегменту  $L_5$  спинного мозку (СМ) та перетинали його біля місця входу у СМ. Сідничний нерв виділяли на стегні та перев'язували біля входу в м'яз. Відведення викликаної активності проводили від проксимальної ділянки вентрального корінця при стимуляції іпсилатерального сідничного нерва імпульсами тривалістю 0,3 мс та силою від 1 до 5 порогів (П). Подальше збільшення інтенсивності подразнення не викликало підвищення амплітуди відповіді. Аналізували такі параметри: поріг, хронаксія, латентний період (ЛП), амплітуда та тривалість потенціалу дії (ПД). Також досліджували явище рефрактерності за до-

помогою нанесення парних стимулів з інтервалом від 2 до 20 мс [9]. Дослідження проводили за допомогою стандартної електрофізіологічної апаратури (електростимулятор ЕСУ-2, підсилювач УБП 2-03, аналого-цифровий перетворювач з реєстрацією на комп'ютер). Обробку отриманих даних проводили за допомогою стандартних методів варіаційної статистики. Достовірність даних оцінювали за допомогою методів параметричної (критерій Стьюдента) та непараметричної статистики (критерій Манна-Уїтні). Зміни визнавали статистично достовірними при  $p < 0,05$ . Всі експериментальні процедури були виконані відповідно до Європейської директиви Ради співтовариств від 24 листопада 1986 р. (86/609/ЕЕС), евтаназію здійснювали за допомогою введення летальної дози тіопенталу натрію.

### Результати дослідження та їх обговорення.

Величина порогу виникнення ПД ВК суттєвих змін не зазнала. Хронаксія зменшилася на  $8,85 \pm 1,46\%$  ( $p < 0,01$ ) по відношенню до контрольної групи, параметри якої в цьому та подальших дослідах прийняті за 100%. Латентний період та загальна тривалість ПД ВК, викликаних супрамаксимальною стимуляцією волокон сідничного нерву (5 П), зменшились на  $23,19 \pm 2,64\%$  ( $p < 0,01$ ) та  $29,48 \pm 3,39\%$  ( $p < 0,01$ ) відповідно. Амплітуда ПД ВК не відрізнялась від значення цього показника для контрольної групи щурів.

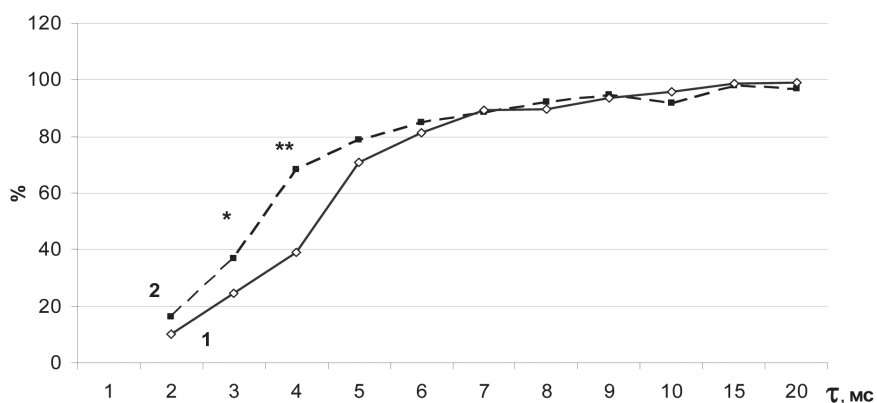
При нанесенні парних подразнень спостерігалося більш раннє відновлення амплітуди відповіді на другий стимул у тварин, що отримували фармакологічну корекцію, на інтервалах від 3 до 5 мс (рис.) та складало відповідно  $149,31 \pm 6,29\%$ ,  $174,50 \pm 2,35\%$  ( $p < 0,05$ ) та  $111,24 \pm 1,79\%$  ( $p > 0,05$ ).

Головною мішенню при гіпоксичному пошкодженні клітин є мітохондрії [3]. Нестача кисню, блокада дихального ланцюга і роз'єднання окисного фосфорилування призводять до формування дефіциту АТФ. Активация гліколізу, в даних умовах в якості компенсаторного механізму, нетривала внаслідок зниження рН внутрішньоклітинного середовища у зв'язку з накопиченням лактату. Оскільки центральний фермент гліколізу, фосфофруктокіназа, має високу чутливість до ацидозу, зниження рН пригнічує її

активність, що призводить до гальмування та зупинки гліколізу. Зниження кількості АТФ в цьому випадку набуває більш виражений і прогресуючий характер. Також відбувається інгібування і інших метаболічних шляхів. Основу таких порушень, крім дефіциту макроергів, становить накопичення в мітохондріях відновлених кофакторів (НАДН і ФАДН), оскільки їх перехід в окислену форму (НАД і ФАД) в умовах блокади транспорту електронів у дихальному ланцюзі виявляється неможливим. Це визначає пригнічення активності мітохондріальних дегідрогеназ, включаючи дегідрогенази циклу трикарбонних кислот (ізоцитратдегідрогеназа,  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназа, малатдегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа) і  $\beta$ -окислення жирних кислот (ацил-КоА-дегідрогеназа і  $\beta$ -гідроксацил-КоА-дегідрогеназа). Наслідком пригнічення ЦТК стає деяке підвищення внутрішньоклітинного пулу ацетил-КоА, а гальмування  $\beta$ -окислення жирних кислот обумовлює приріст їх вмісту в цитоплазмі клітини [3].

Очевидне поліпшення з боку часових характеристик викликаних ПД ВК можна пояснити наступною дією компонентів тестуемого препарату. Так, рибофлавін забезпечує збереження і підтримання окислювально-відновних реакцій, регульованих флавіновими коферментами. Він є коферментом глутатіонредуктази, що відновлює пул глутатіона – найважливішого компоненту антиоксидантної системи клітини [8]. Рибофлавін також входить до складу дихальних ферментів мітохондрій (глутарил-КоА-дегідрогенази, саркозіндегідрогенази, флавопротеїнів що переносять електрон, НАДН-дегідрогенази та інших), які здатні забезпечувати регенерацію НАД<sup>+</sup>. Ця властивість має відношення до ЦТК, так як зсув відносини НАДН/НАД<sup>+</sup> в ліву сторону є одним з важливих чинників в інгібуванні деяких з його реакцій. Нарешті, флавінові коферменти виявлені також в оксидазах, монооксигеназах та інших групах ферментів. Рибофлавін входить до складу Цитофлавіну в дозі ЕД50, тому здатний надавати як антиоксидантну дію (за рахунок підтримки системи глутатіону), так і протигіпоксичну (за рахунок флавінових ферментів). Нікотинамід є прекурсором коферментів дегідрогеназ (НАД<sup>+</sup> і НАДФ<sup>+</sup>).

Співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup> є головним регуляторним механізмом ЦТК і частково – окисного фосфорилування [6]. Дія бурштинової кислоти в умовах гіпоксії реалізується в ЦТК і окисному фосфорилуванні. Вона прискорює оборот дикарбонної частини ЦТК (сукцинат – фумарат – малат) і знижує концентрацію лактату, що дуже важливо при її поєднанні з рибоксином. Наслідком підвищення кругообігу ЦТК є збільшення обсягу енергії, необхідної для синтезу АТФ і ГАМК. Бурштинова кислота збільшує споживання кисню тканинами і покращує



**Рис.** Відновлення амплітуди другої відповіді вентрального корінця спинного мозку при нанесенні парних подразнень.

1 – контроль, 2 – піддослідна група тварин.

Примітка: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  за відношенням до контролю.

тканинне дихання за рахунок посилення транспорту електронів в мітохондріях, відтворення протонного градієнта на їх мембранах і зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо [11], а отже, підсилить віддачу кисню тканинам [1].

Очевидно, що пригнічення біоенергетичної функції клітини позначається на роботі її енергозалежних систем, зокрема,  $3\text{NA}^+ / 2\text{K}^+$  АТФ-ази зовнішньої клітинної мембрани. В результаті зниження активності  $3\text{NA}^+ / 2\text{K}^+$  АТФ-ази спостерігається більш повільне відновлення градієнта концентрації іонів по обидві сторони мембрани після формування потенціалу дії. Наслідком цього може бути подовження періоду рефрактерності, що спостерігалось у тварин з експериментальною менопаузою. Позитивні зрушення у енергопостачанні субклітинних структур під впливом антиоксидантних та антигіпоксантних компонентів препарату Цитофлавін може призводити до збільшення лабільності нервових волокон через покращення роботи  $3\text{NA}^+ / 2\text{K}^+$  АТФ-ази, що й спостерігалось у тварин піддослідної групи даного дослідження (рис.).

**Висновок.** Таким чином, під впливом компонентів препарату Цитофлавін, завдяки поліпшенню тканинного дихання, віддачі кисню гемоглобіном, звільнення цитоплазми від надлишкової концентрації недоокиснених метаболітів, покращенню синтезу макроергічних сполук (АТФ) на фоні зменшення кількості вільних радикалів створюються більш сприятливі умови для роботи іонних каналів, мембранних насосів та клітинних сигнальних систем нейронів, що у свою чергу відображається на зменшенні хронаксії, вкорочення латентного періоду та тривалості ПД ВК, і як наслідок – підвищення лабільності еферентних нервових волокон. Отже, тестуєми препарат може бути використаний як один з компонентів комплексного лікування та профілактики віддалених нейропатичних ускладнень ранньої менопаузи.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення впливу Цитофлавіну на біоелектричну активність мотонейронного пулу у віддалених термінах експериментальної менопаузи.

### Література

1. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей / В.В. Афанасьев. – Санкт-Петербург, 2005. – 36 с.
2. Биличенко С.В. Антиоксидантная терапия сахарного диабета и его осложнений (экспериментальное исследование): автореф. дисс. на получение научн. степени канд. мед. наук: спец. 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» / С.В. Биличенко. – Санкт-Петербург, 2010. – 113 с.
3. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная гибель клетки / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 9. – С. 2-9.
4. Доброхотова Ю.Е. Менопаузальный синдром / Ю.Е. Доброхотова // Лечебное дело. – 2004. – № 1. – С. 3-8.
5. Ключева Е.Г. Применение препарата Цитофлавин в неврологии: [пособие для врачей] / Е.Г. Ключева. – Санкт-Петербург, 2008. – 6 с.
6. Коваленко А.Л. Механизм действия и фармакокинетика метаболической композиции цитофлавин / А.Л. Коваленко, А.Ю. Петров, М.Г. Романцов // Успехи современного естествознания. – 2002. – № 4. – С. 47-48.
7. Маличенко С.Б. Системные изменения в климактерии. Роль дефицита кальция и витамина D в формировании постменопаузального симптомокомплекса / С.Б. Маличенко, В.А. Волкова, К.К. Халидова // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 20-31.
8. Меньшикова Е.Б. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов / Е.Б. Меньшикова, И.К. Зенков // Успехи современной биологии. – 1993. – Т. 113, № 4. – С. 442-455.
9. Родинський О.Г. Викликана біоелектрична активність еферентних волокон сидничного нерва білих щурів за умов експериментальної менопаузи / О.Г. Родинський, С.С. Ткаченко, Л.В. Гузь // Медичні перспективи. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 4-9.
10. Родинський О.Г. Електрофізіологічний аналіз збудливості нервово-м'язового комплексу за умов експериментальної менопаузи / О.Г. Родинський, С.С. Ткаченко, О.В. Мозгунов // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – № 3. – С. 7-13.
11. Розенфельд А.Д. Регуляция сукцинатом вклада митохондрий в поддержание рН при АТФ-азных нагрузках: дисс. ...канд. биол. наук / А.С. Розенфельд. – Пушина, 1983. – 145 с.
12. Федотова Ю.О. Эффекты эстрогенов в центральной нервной системе / Ю.О. Федотова, Н.С. Сапронов // Успехи физиологических наук. – 2007. – Т. 38, № 2. – С. 46-52.
13. Frankenhaeuser B. The action of calcium on the electrical properties of squid axons / B. Frankenhaeuser, A.L. Hodgkin // Journal of Physiology. – 1957. – Vol. 137, № 2. – P. 218-244.
14. Koszykowska M. Effect of steroid hormones on the peripheral nervous system / M. Koszykowska, J. Wojtkiewicz, M. Majewski [et al.] // Journal of Animal and Feed Sciences. – 2008. – № 17. – P. 3-18.
15. Li Y. N-myc downstream-regulated gene 2, a novel estrogen-targeted gene, is involved in the regulation of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase / Y. Li, J. Yang, S. Li [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2011. – Vol. 286. – P. 32289-32299.
16. Mburu D. Menopause muscle pain and muscle tension: symptoms, causes, treatments / D. Mburu. – 2014 May 3. [Online] Last Modified: October 21, 2014. – <https://www.consumerhealthdigest.com/menopause-center/menopause-muscle-pain-and-tension.html>.
17. Ogunshola O.O. Paracrine and autocrine functions of neuronal vascular endothelial growth factor (VEGF) in the central nervous system / O.O. Ogunshola, A. Antic, M.J. Donoghue [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2002. – Vol. 277, № 13. – P. 11410-11415.
18. Paul M.R. Steroid hormone signaling between schwann cells and neurons regulates the rate of myelin synthesis / M.R. Paul, J.L. Andrew, K.N. Benjamin [et al.] // Annal of the New York Academy Sciences. – 2003. – Vol. 1007. – P. 340-348.
19. Unal D. A new hypothesis about neuronal degeneration appeared after a rat model of menopause / D. Unal, Z. Halici, Z. Altunkaynak [et al.] // Neurodegener Diseases. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 25-30.

УДК: 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

**ДІЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ ЦИТОФЛАВІН НА БІОЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНІСТЬ ЕФЕРЕНТНИХ ВОЛОКОН СІДНИЧНОГО НЕРВУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕНОПАУЗИ**

**Родинський О. Г., Ткаченко С. С., Мозгунов О. В., Гузь Л. В., Родинська Г. О.**

**Резюме.** Мета – вивчення змін активності еферентних нервових волокон під впливом препарату Цитофлавін в умовах менопаузи. Препарат вводився інтраперитонеально самицям білого щура через 120 днів після овариогістероектомії протягом 10 днів. Аналізували збудливість та амплітудно-часові параметри викликаних відповідей нервових волокон. Зафіксовано зменшення хронаксії на  $8,85 \pm 1,46\%$  ( $p < 0,01$ ), латентного періоду та загальної тривалості відповіді на  $23,19 \pm 2,64\%$  ( $p < 0,01$ ) та  $29,48 \pm 3,39\%$  ( $p < 0,01$ ) відповідно. При нанесенні парних подразнень спостерігалось більш раннє відновлення амплітуди відповіді на другий стимул на інтервалах 3-5 мс.

**Ключові слова:** менопауза, еферентні волокна, Цитофлавін.

УДК: 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

**ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ЦИТОФЛАВИН НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЭФФЕРЕНТНЫХ ВОЛОКОН СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕНОПАУЗЫ**

**Родинский А. Г., Ткаченко С. С., Мозгунов А. В., Гузь Л. В., Родинская Г. О.**

**Резюме.** Цель – изучение изменения активности эфферентных нервных волокон под влиянием препарата Цитофлавин в условиях менопаузы. Препарат вводился интраперитонеально самкам белой крысы через 120 дней после овариогистероектомии в течение 10 дней. Анализировали возбудимость и амплитудно-временные параметры вызванных ответов. Зафиксировано уменьшение хронаксии на  $8,85 \pm 1,46\%$ , латентного периода на  $23,19 \pm 2,64\%$  и общей продолжительности ответа на  $29,48 \pm 3,39\%$  ( $p < 0,01$ ). При нанесении парных раздражений наблюдалось более раннее восстановление амплитуды второго ответа на интервалах 3-5 мс.

**Ключевые слова:** менопауза, эфферентные волокна, Цитофлавин.

UDC: 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

**ACTION CITOFILAVIN ON THE BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE EFFERENT FIBERS OF THE SCIATIC NERVE IN EXPERIMENTAL MENOPAUSE**

**Rodinsky A. G., Tkachenko S. S., Mozgunov A. V., Guz L. V., Rodinska G. O.**

**Abstract.** In our previous studies, it was found that the conditions of the early emergence and continued existence of estrogen deficiency is an increase in the excitability of efferent fibers of the sciatic nerve against the background of increasing chronaxie, latency and reduced lability. These changes can be explained by hypoxia neural structures against the background of increased sensitivity to lack of oxygen caused by estrogen deficiency to their neuroprotective properties, violation of myelination processes, decreased activity of  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase}$ .

*The aim of this study* was to investigate the influence of a combination of succinic acid riboksin, riboflavin and nicotinamide, in the preparation Cytoflavin that has antioxidant and metabolic properties on bioelectrical activity of efferent nerve fibers under experimental menopause. The rationale for the use of the drug Cytoflavin is that its components incentives respiration and energy production in cells, improves utilization of oxygen and glucose in the tissues, reducing the activity of antioxidant enzymes, activating intracellular protein synthesis, help resynthesis  $\gamma$ -aminobutyric acid neurons. Experiments were conducted on 26 white mature female rats Wistar weighing 200-250 g, 120 days after total ovariohisteroektomia to create experimental menopause. Rats of experimental group received intraperitoneally Cytoflavin drug solution diluted 10 times physiological sodium chloride 0.9% 0.13 ml / 100 g weight 1 per day for 10 days. The animals in the control group performed intraperitoneally injected with sodium chloride 0.9%. The diversion caused by the activity carried on proximal ventral root with stimulation of the sciatic nerve pulse duration of 0.3 ms and strength from 1 to 5 rapids (P). Analyzed the following parameters: threshold, chronaxie, latent period, amplitude and duration of the action potential. Also investigated the phenomenon refractory by applying paired stimuli with intervals of 2 to 20 ms. Processing of the data was performed using standard methods of variation statistics. The reliability of the data was assessed using parametric methods (Student test) and nonparametric statistics (Mann-Whitney criterion). There was a decrease in chronaxie  $8,85 \pm 1,46\%$  ( $p < 0,01$ ) latency to  $23,19 \pm 2,64\%$  ( $p < 0,01$ ) and the total duration answers to  $29,48 \pm 3,39\%$  ( $p < 0,01$ ). When applied to paired stimuli observed earlier recovery of the amplitude of second response for interstimulus intervals from 3 to 5 ms.

Improved time characteristics induced responses may explain the subsequent action of the drug components. Riboflavin provides maintenance and redox reactions controlled flavin coenzyme. It is a coenzyme glutathione reductase restoring pool of glutathione – a main component of antioxidant system cells. Riboflavin is also part of the mitochondrial respiratory enzymes that are able to ensure the regeneration of  $\text{NAD}^+$ . Nicotinamide is a precursor nucleotides dehydrogenase ( $\text{NAD}^+$  and  $\text{NADP}^+$ ). Value  $\text{NADH} / \text{NAD}^+$  is a major regulatory mechanism for tricarboxylic acid cycle and partially – oxidative phosphorylation. Action succinic acid under hypoxic conditions implemented in tricarboxylic acid cycle and oxidative phosphorylation. It accelerates the turnover succinate – fumarate – malate and reduces the concentration of lactate. The consequence of increasing the circulation of tricarboxylic acid cycle is to increase the amount of energy required for the synthesis of ATP and GABA. Succinic acid increases the oxygen consumption of tissues and improves tissue respiration by increasing electron transport in the mitochondria, play proton gradient in their membranes and the shift of oxyhemoglobin dissociation curve to the right, and thus increases the returns oxygen to the tissues. Positive changes in energy supply subcellular structures under the influence of antioxidant and antihypoxic effect of Cytoflavin can lead to increased lability of nerve fibers through the improvement of  $3\text{Na}^+ / 2\text{K}^+ \text{ATPase}$ , as observed in experimental animals of this study.

**Keywords:** menopause, efferent fibers, Citoflavin.

Рецензент – проф. Костенко В. О.  
Стаття надійшла 24.01.2017 року