

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ УНІТІОЛУ ЗА УМОВ РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В. В. Гордієнко¹, Р. Б. Косу́ба¹, О. О., Перепелиця¹, І. К. Гордієнко²

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Чернівецький медичний фаховий коледж, м. Чернівці, Україна

Мета роботи – проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо результатів експериментальних досліджень та клінічного застосування унітіолу в Україні.

Висновок. Аналіз результатів експериментальних досліджень та клінічних спостережень обґрунтовує доцільність подальшого поглибленого вивчення фармакодинаміки унітіолу з метою ефективнішого його використання не лише як антидоту, а й лікарського засобу з метаболіотропною дією для фармакотерапії інших патологічних станів.

Ключові слова:
унітіол, антидот,
властивості,
застосування.

Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №3 (81). С. 61-68.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXI.3.81.2022.09

E-mail:
gordienko.viktor@bsmu.
edu.ua

EFFICACY OF UNITHIOL THERAPY IN VARIOUS PATHOLOGICAL STATES (LITERATURE REVIEW)

V. V. Gordienko¹, R. B. Kosuba¹, O. O. Perepelytsya¹, I. K. Gordienko²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Chernivtsi Professional College of Medicine, Chernivtsi, Ukraine

Aim – to analyze and summarize the published information related to experimental and therapeutic results of Unithiol application in Ukraine.

Conclusion. As seen from the analysis of experimental and therapeutic results, further extended investigation of the pharmacodynamics of Unithiol seems reasonable in the light of its effective administration as an antidote, and as a metabolitotropic drug in the therapy of other pathological conditions.

Key words:
unithiol, antidote,
properties, application.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 3 (81). P. 61-68.

Вступ

Біологічна активність хімічних сполук залежить від їхньої структури, фізико-хімічних властивостей та особливостей механізму дії. А тому певна речовина для організму може бути індиферентною, лікарським засобом або ж отрутою, викликаючи різного ступеня тяжкості патологічні стани аж до смерті постраждалого [1]. За умов прогресуючого забруднення довкілля особливої актуальності набувають медико-біологічні дослідження, спрямовані на вивчення несприятливого впливу хімічних і фізичних факторів навколишнього середовища. До найнебезпечніших глобальних забруднювачів довкілля, що негативно впливають на здоров'я людини і тварин належать важкі метали (ВМ) [2, 3]. У разі екзогенних отруєнь важливе значення надається етіотропній (антидотній) терапії, спрямованій на знешкодження отрути, або запобігання та усунення токсичного ефекту. На жаль, станом натеper лише для обмеженої кількості токсикантів розроблені антидоти (від «anti» «dotum» – «що дається проти»). Разом із тим, існуючі антидоти при раціональному їх використанні здатні врятувати життя багатьом потерпілим. До таких лікарських

засобів слід віднести вітчизняний препарат унітіол, який окрім антидотної дії має низку й інших важливих фармакологічних властивостей, що не тільки посилює його ефективність при лікуванні інтоксикацій, спричинених отрутами [4, 5], а розширює спектр застосування й при інших патологічних станах.

Мета роботи

Проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо результатів експериментальних досліджень та клінічного застосування унітіолу в Україні.

Основна частина

Пошук засобів і методів лікування отруєнь ВМ ведеться давно. Загальновизнаною є думка про те, що найефективнішими засобами лікування при цій патології є сполуки, що містять у своїй структурі сульфгідрильні (SH-) групи, здатні вступати в різні хімічні реакції: алкілювання, ацетилювання, окиснення, утворення меркаптидів тощо. Вивчення антидотних властивостей тіолових сполук інтенсивно почало проводитися в 40-60-х роках минулого століття. Ефективними виявилися так звані

хелатуючі агенти – хімічні антагоністи (неорганічні або органічні сполуки), здатні взаємодіяти з отрутою, нейтралізуючи її з утворенням комплексних нетоксичних (малотоксичних) кільцеподібних структур (хелатів), що виводяться з організму. Одним із перших хелатоутворювальних агентів почали використовувати димеркапрол (2,3-біс(сульфаніл)пропан-1-ол). Ця сполука таємно розроблена британськими біохіміками в Оксфордському університеті під час Другої світової війни як протиотрута для люїзиту (сильна хімічна бойова отруйна речовина, виготовлена на основі мишаку), відома у світі як «Британський антилюїзит» (БАЛ) [9]. Препарат включено до переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я для застосування у дорослих і дітей при лікуванні гострих отруєнь ВМ. Однак висока токсичність, невелика широта терапевтичної дії, низька розчинність у воді, нестійкість при зберіганні знизили цінність цього препарату як лікарського засобу. На початку 50-х років київськими токсикологами та хіміками під керівництвом акад. О.І.Черкеса і проф. В.І.Петрунькіна було синтезовано, з успіхом випробувано і запропоновано для практичного застосування Українським санітарно-хімічним інститутом (тепер Інститут фармакології і токсикології НАМН України) вітчизняний лікарський засіб унітіол (2,3-димеркаптопропансульфонат натрію), який за антидною активністю перевершує препарат БАЛ [7]. Унітіол (CH₂SH-CHSH-CH₂SO₃Na·H₂O), меркаптопохідний аліфатичного ряду, належить до групи дітіолів, тобто сполук, до структури яких входять дві активні тіолові групи. Невелика зміна в структурі димеркапролу (один гідроксил заміщений на радикал -SO₃Na) зробила унітіол добре розчинним у воді і значно посилила його антидотну активність [8]. Препарат можна застосовувати перорально і парентерально, що особливо важливо при гострих отруєннях. У 90-х роках в Інституті фармакології і токсикології АМН України ресинтезована субстанція унітіолу, а випуск лікарської форми налагоджено АТ «Біолек» (м. Харків). Експериментальними дослідженнями, проведеними в Інституті фармакології і токсикології

встановлено, що сполука малотоксична, DL50 для білих мишей при внутрішньом'язевому введенні складає 1200 мг/кг, для щурів при підшкірному введенні – 1780 мг/кг. Лікувальна доза унітіолу становить 1 мл 5% розчину на 10 кг маси тіла хворого. Препарат не кумулюється в організмі, метаболітами його є продукти окиснення – циклічні та нециклічні дисульфіди. Специфічна активність унітіолу вивчена на моделях отруєння тварин кадмію хлоридом та ртуті дихлоридом [4]. Клінічні дослідження проведені в клініці Інституту медицини праці АМН України. Результати експериментального вивчення ресинтезованого унітіолу засвідчили його антидотну ефективність при отруєннях хлоридами кадмію та ртуті. А дані клінічних досліджень препарату при хронічній інтоксикації парами металічної ртуті підтвердили ці результати, що й дозволило рекомендувати медичне застосування ресинтезованого унітіолу в Україні.

У Німеччині унітіол зареєстрований як лікарський засіб під назвою «Dimaval» у вигляді капсул по 100 мг для перорального застосування, показаний для лікування інтоксикації ртуттю [9]. Клінічні дослідження, проведені на працівниках, які мали контакт з хлоридом ртуті та підвищений рівень ртуті в організмі, показали високу ефективність застосування унітіолу, оскільки знижувалось навантаження ртуті на організм та зменшувалась концентрація ртуті в сечі до вихідного рівня [10].

Завдяки своїй хімічній будові унітіол став загально визнаним антидотом при отруєннях ВМ як тіоловими отрутами, які, блокуючи SH-групи білків, проявляють токсичний вплив на організм. У результаті багаточисельних досліджень учених сформувалася наукова думка, що в основі механізму антидотної дії унітіолу є властивість його SH-груп швидко вступати в реакцію з отрутою, запобігаючи її зв'язуванню з тіоловими групами ферментних білків [11]. Препарат утворює з отрутою водорозчинні комплексні сполуки, які швидко виводяться з організму. За міцністю ці сполуки перевершують ті, що утворюються при взаємодії отрут з SH-групами біосубстратів. Загальна схема детоксикації унітіолом солей ВМ та інших тіолових отрут має такий вигляд:

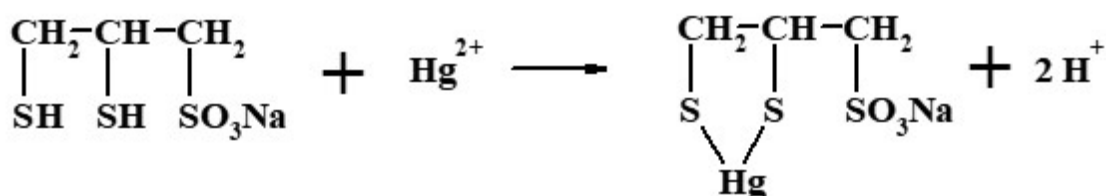


Рис. 1. Взаємодія унітіолу з дихлоридом ртуті (сулемою).

Унікальність унітіолу як антидоту полягає в тому, що препарат не тільки зв'яже токсичну речовину, яка циркулює у крові, з утворенням стабільних малотоксичних водорозчинних комплексів, а й витісняє отруту з тіолових ферментів, реактивує їх і повертає до життєво важливої

ролі в метаболічних процесах організму. Унітіол як лікарський засіб включено до навчальних програм, підручників, посібників, довідників для підготовки фахівців зі спеціальностей «Медицина», «Фармація», «Токсикологія», а також для практикуючих лікарів [12, 13, 14]. Рекомендовано застосовувати унітіол для

лікування гострих і хронічних отруєнь сполуками мишаку, ртуті, нікелю, кобальту, золота, хрому, міді, цинку. Менш активним унітіол є при отруєнні сполуками свинцю. Випускається препарат у формі розчину для внутрішньом'язевих та підшкірних ін'єкцій (ампули по 5 мл, 50 мг/мл). В Україні станом на тепер лікарські засоби, що містять унітіол не зареєстровані.

Результати експериментальних досліджень засвідчили, що унітіол позитивно впливає на антиоксидантну систему захисту організму, захищає тіолові групи білків, посилює ефект глутатіону, проте пришвидшує реакції перекисного окиснення [15-22]. За умов кадмієвої інтоксикації встановлено позитивну дію унітіолу на стан вільнорадикальних та енергозабезпечувальних процесів за комбінованого застосування кадмію хлориду та солянокислого гідрозину [15]. Уведення унітіолу нормалізує вміст олеїнової та арахідонової жирних кислот у субклітинних фракціях печінки [16]. Відновлення жирно-кислотного складу ліпідів еритроцитів та плазми крові сприяє стабілізації структури фосфоліпідів, збереженню їхньої функціональної здатності та підвищенню стійкості мембран еритроцитів [17]. За умов корекції кадміозу унітіолом гальмуються процеси окиснення білків та ліпідів [18] і відновлюється морфологічна структура нирок [19] та печінки [20]. Експериментальні дослідження свідчать про покращання процесів оксигенації тканин при використанні унітіолу в процесі кадмієвої інтоксикації, що, в свою чергу, попереджує розвиток тканинної гіпоксії [21]. Це можна пояснити захисною дією не тільки на мембрани еритроцитів, а й на глобіновий компонент гемоглобіну. Введення унітіолу щурам, отруєних хлоридом кадмію протягом 14 днів, сприяє нормалізації активованих ксенобіотиком реакцій вільнорадикального окиснення в мітохондріях та мікосомальній фракції клітин печінки, а також корегує окиснювальну модифікацію білків плазми крові [22]. Отже, унітіол як антидот, зв'язуючи кадмій, зменшує його токсичну дію, а оскільки є донатором SH-груп, проявляє також властивості й антиоксиданта, що посилює його антидотну ефективність.

Виявлено здатність унітіолу впливати на стан енергетичного метаболізму на тлі застосування хлориду кобальту [23]. Попереднє введення унітіолу тваринам запобігало ліполізу, але не гальмувало процес глікогенолізу, а в короткі терміни (4 год) навіть посилювало його. У цей же період було встановлено значне зниження вмісту глюкози в сироватці крові, що може свідчити про участь унітіолу в активації процесів мобілізації та транспорту глюкози в клітини за умов оксидативного стресу, спричиненого хлоридом кобальту.

Аналізуючи результати багаточисельних клінічних спостережень встановили, що у хворих на цукровий діабет унітіол підвищує секрецію інсуліну, позитивно впливає на оксигенацію тканин, покращує мікроциркуляцію, транскapілярний, тіоловий і нуклеїновий обміни, нормалізує

ліпідний обмін, процеси перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантну систему, а тому може бути рекомендованим для профілактики і комплексного лікування діабетичних ангіопатій [24]. Встановлено позитивний вплив унітіолу на поліоловий шлях обміну глюкози, що запобігає надмірному накопиченню сорбітолу в щурів із цукровим діабетом [25]. Коригуюча дія унітіолу на поліоловий шлях пов'язана з активацією сорбітолдегідрогенази. Отримані дані додатково підтверджують, що унітіол є ефективним патогенетичним засобом лікування діабетичної нейропатії. Курсове застосування унітіолу у хворих на цукровий діабет I типу позитивно впливає на клінічну симптоматику діабетичного холецистопарезу та супутніх йому шлунково-кишкових порушень [26].

Встановлено, що при субхронічному, хронічному отруєннях хлоридом ртуті (меркуріалізм) застосування унітіолу для прискореного виведення металу з організму значно зменшило кількість пошкоджених кардіоміоцитів і прискорило відновні процеси в структурі міокарда [27]. Кардіопротекторні ефекти спостерігались і при мікросатурнізмі (отруєння свинцем) за умов застосування унітіолу в комплексі з препаратами метаболіотропної дії [28].

Результати експериментальних досліджень та клінічних спостережень засвідчили доцільність застосування унітіолу в кардіологічній практиці, оскільки препарат як антиоксидант чинить позитивний вплив на метаболічні процеси в міокарді, а також оптимізує кардіотонічну дію серцевих глікозидів, запобігаючи їх кардіотоксичному впливу [8, 29].

Чисельними клінічними та експериментальними спостереженнями переконливо доведено високу ефективність унітіолу і при інших патологічних станах. Це нашоє хує на думку, що в основі ефективності цього антидоту можуть бути й інші механізми фармакологічної дії, зокрема й антигіпоксична. В умовах гострої прогресуючої гіперкапнії-гіпоксії застосування унітіолу на 37% збільшило тривалість часу до появи судом і на 33% зменшило загибель тварин порівняно з контролем, що свідчить про його антигіпоксичну активність [30]. Опосередкованим підтвердженням цього є зниження температури тіла тварин та антигіпоксичні ефекти. При цьому дослідники не виключають здатність SH-груп моделювати метаболізм та процеси терморегуляції.

Вивчено вплив унітіолу на перебіг алкогольної інтоксикації. Експериментально доведено, що унітіол зменшує утворення ацетальдегіду завдяки зменшенню активності алкогольдегідрогенази, пришвидшує перетворення (окиснення) ацетальдегіду на малотоксичну оцтову кислоту. Введення унітіолу щурам, отруєним смертельними дозами алкоголю, запобігає їх загибелі [30]. Розроблено методи лікування хворих на хронічний алкоголізм. Сумісне використання ін'єкцій унітіолу (5 мл 5% розчину внутрішньом'язево щоденно 20 діб) поряд із традиційними засобами лікування (дієтотерапія, психотерапія, метронідазол, вітамінотерапія) поліпшує стан хворих уже на 5-8 день лікування

(зменшення печінки до нормальних розмірів, зниження диспепсичних явищ, болювого синдрому, нормалізація біохімічних показників), у той час, коли у контрольній групі покращання відбувається лише на 10-13 день.

Унітіол проявляє дезінтоксикаційну дію не лише при лікуванні інтоксикацій, спричинених отрутами, а й лікарськими препаратами, зменшує побічні ефекти фармакотерапії. Так, запобіжне введення крилям унітіолу за 20 хв до отруєння інсектицидами (SCD, картап) значно зменшує явище інтоксикації [31].

Вивчався вплив унітіолу на токсичну дію протипухлинних препаратів [32]. При дії ембіхіну унітіол нормалізує рівень нуклеїнових кислот та підвищує вміст відновленого глутатіону в печінці тварин. У поєднанні з тимідином при лікуванні гемобластозу значно знижується токсичність адреаміцину, зменшується кількість загиблих тварин і подовжується тривалість їх життя. Унітіол також зменшує гостру токсичну дію дактиноміцину (зменшує втрату маси тіла тварин і лейкопенію). Автори рекомендують застосовувати унітіол в онкохворих.

Експериментально доведена доцільність вживання унітіолу для зменшення побічної дії парацетамолу, оскільки препарат здатний вступати у взаємини з високотоксичними метаболітами парацетамолу і цим попереджувати зв'язування їх SH-групами білків, ферментів і глутатіону. В унітіолу виявлено також радіопротекторну дію, яку дослідники пояснюють відновленням балансу SH-груп дегідрогенази та інших ферментів, порушених під впливом іонізуючої радіації. Антидотні властивості унітіолу проявляються щодо радіоактивних металів – Полонію-210, Плюмбуму-212, Бісмуту-212, що стало підставою для застосування його в радіоімунотерапії [33].

Вивчено й інші аспекти впливу унітіолу на організм. Так, у роботах [34, 35] виявлено наявність в унітіолу противірусної активності. Порушуючи дисульфідні зв'язки між субодиницями гемаглютиніну вірусу грипу, унітіол гальмує найбільш ранні стадії репродукції за рахунок втручання в процеси взаємодії вірусу з мембраною клітини-хазяїна. Встановлена чутливість вірусів грипу птахів з гемаглютинінами H5 і H7 до унітіолу, що обґрунтовує доцільність його застосування у боротьбі з пташиним грипом [35]. Встановлено в унітіолу також протигерпетичну активність щодо вірусів простого герпесу першого та другого типів.

Місцеве застосування 5% розчину унітіолу та 1% розчину метиленового синього для біофорезу поліпшує функціональний стан суглобів і підвищує ефективність протизапальної та базисної терапії у хворих на ревматоїдний артрит із синовітом колінного суглоба [36]. 5% розчин унітіолу може бути ефективним засобом надання медичної допомоги для промивання кон'юнктивальної порожнини при ураженні очей лакріматорами (сльозогінними газами). Рекомендовано застосування унітіолу і при ураженнях бойовими отруйними речовинами

шкірно-наривної дії [14]. Як засіб дезінтоксикаційної терапії рекомендовано застосовувати унітіол разом із гепатопротекторами при розробці плану терапії телогенового облісіння після відміни ліків, які могли бути причиною випадіння волосся [37].

Безсумнівно, в антидотній ефективності унітіолу для прискореного виведення отрути та продуктів метаболізму з організму суттєве значення має функціональний стан нирок. На жаль, у науковій літературі недостатньо висвітлено питання впливу унітіолу на функцію нирок як екскреторного органу. Лише останнім часом у роботах, виконаних на тваринах різного віку та за різних режимів застосування, встановлено, що нефротропна дія унітіолу як лікарського засобу залежить від тривалості його введення і має вікові особливості [38-40]. Дослідження впливу унітіолу на йонорегульовальну, екскреторну, кислотнорегульовальну функції нирок у щурів проведено на тлі водного навантаження, що зазвичай використовують і в клініці в комплексі заходів, спрямованих на прискорене виведення отрути з організму. Встановлено, що після одноразового введення унітіолу статевозрілим щурам значно зменшується екскреція йонів натрію і білка, що засвідчує про посилення процесів їх реабсорбції в ниркових каналцях на тлі незначного збільшення діурезу, залуження сечі, відсутності впливу на калійурез [38]. Порівняно з показником у контрольних тварин Na^+/K^+ коефіцієнт в сечі зменшувався в 1,6 раза і втричі зменшувалася концентрація білка в сечі. За тривалого щоденного режиму введення унітіолу (10, 20 діб) натрійзатримувальна та білокзберігальна дія зростала, помітніше збільшувався діурез при стабільному зсуві рН сечі в лужний бік. В інших дослідженнях [39, 40], виконаних на молодих статевонезрілих тваринах ювенільного віку, доведено, що за одноразового режиму введення унітіолу зростає натрійуретична і, відповідно, зменшується калійуретична дія, Na^+/K^+ -коефіцієнт у сечі зростає у 2,5 раза порівняно з контролем, що різниться від реакції нирок у дорослих щурів за аналогічних умов експерименту. Однак, за тривалого (10, 20, 30 діб) введення унітіолу статевонезрілим тваринам, спостерігається, навпаки, зростання, як і в зрілих тварин, натрійзатримувальної дії і зменшення натрійурезу. При цьому гіпопротеїнурична дія унітіолу у молодих тварин менш виражена, ніж у дорослих на тлі вищої, ніж у молодих інтактних тварин, концентрації білка в сечі, що обумовлено анатомо-фізіологічними особливостями тварин різного віку [41]. Вікові особливості натрійзатримувального впливу унітіолу на нирки можуть бути враховані при його застосуванні як хімічного антидоту під час отруєнь тіоловими металами, нефротоксичність яких супроводжується втратами організмом йонів натрію і білку [42, 43].

На завершення слід зазначити, що, незважаючи на «поважний вік» унітіолу, який з'явився у медичній практиці як антидотний препарат при отруєннях ВМ, не втратив своєї актуальності й тепер. Однак, проаналізувавши в історичному аспекті чисельні результати експериментальних

та клінічних досліджень, науковці виявили ще низку нових важливих фармакологічних властивостей препарату, що не тільки розширило поняття про його антидотну ефективність, а й знайшло впровадження в клінічну практику для застосування при інших клінічних станах. Водночас частина важливих результатів експериментальних досліджень, які б мали успіх при клінічному застосуванні, ще й дотепер не апробовані у клініці. Безумовно, це дало б можливість розширити спектр застосування вітчизняного препарату унітіолу в медичній практиці. А для цього слід, на наш погляд, дати препарату, створеному в Україні, «нове дихання» і відновити його випуск, створити нові фармацевтичні форми не лише для ін'єкційного, а й для ентерального застосування.

Висновок

Аналіз результатів експериментальних досліджень та клінічних спостережень обґрунтовує доцільність подальшого поглибленого вивчення фармакодинаміки унітіолу з метою ефективнішого його використання не лише як антидоту, а й лікарського засобу з метаболітотропною дією для фармакотерапії інших патологічних станів.

Список літератури

- Трахтенберг ІМ, редактор. Лікарська токсикологія. Доклінічні дослідження. Київ: Авіцена; 2019. 544 с.
- Трахтенберг ІМ, Левицький ЄЛ. Українська профілактична токсикологія сьогодні: зв'язок часів у вирішенні актуальних проблем. Довкілля та здоров'я. 2006;4:3-8.
- Повякель ЛІ, Сноз СВ, Смердова ЛМ, Кривянчук ВС, Бобильова ОО. Важкі метали як фактор ризику для здоров'я людини та довкілля при поводженні з відходами електричного та електронного обладнання (огляд літератури). Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015;1-2:41-9.
- Карп ВК, Данова ІВ. Унітіол – антидот токсичних металів. Ліки. 1997;6:60-4.
- Коновчук ВМ, Власик ЛІ, Акентьев СО, Акентьева МС. Гострі отруєння важкими металами: антидоти та інтенсивна терапія. Медицина невідкладних станів. 2014;2:79-82. doi: 10.22141/2224-0586.2.57.2014.83135
- Vilensky JA, Redman K. British anti-Lewisite (dimercaprol): an amazing history. *Ann Emerg Med.* 2003;41(3):378-83. doi: 10.1067/mem.2003.72
- Чекман ІС. Учитель – академік Олександр Ілліч Черкес. В: Вчителі. Учні. Одномудці. Київ: Задруга; 2016, с. 50-93.
- Апихтіна ОЛ. Отруєння та особливості застосування антидотів. В: Трахтенберг ІМ, редактор. Лікарська токсикологія. Доклінічні дослідження. Київ: Авіцена; 2019, с. 411-77.
- HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG. Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln. Summary of Product Characteristics [Internet]. 2016[cited 2022 Sep 03]. Available from: https://www.hey1-berlin.de/img_upload/pdf/SPC_Dimaval-Kps-EN_2016-12.pdf
- Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Narro-Juarez A, Molina-Recio Y, Hurlbut KM, Dart RC, et al. DMPS (2,3-Dimercaptopropane-1-sulfonate, Dimaval) Decreases the Body Burden of Mercury in Humans Exposed to Mercurous Chloride. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287(1):8-12.
- Лук'янчук ВД. Основні принципи терапії гострих отруєнь. В: Чекман ІС, редактор. Фармакологія. 4-е вид. Вінниця: Нова книга; 2017, с. 677-90.
- Чекман ІС, редактор. Фармакологія. 4-е вид. Вінниця: Нова книга; 2017. 784 с.
- Дроговоз СМ, редактор. Фармакологія-Сіто. Харків; 2018. 236 с.
- Скалецький ЮМ, Мисула ІР, редактори. Військова токсикологія, радіологія та медичний захист. Тернопіль: Укрмедкнига; 2003, с. 50-64.
- Гонський ЯІ, Кубант РМ, Корда ММ. Корекція унітіолом порушень вільнорадикальних та енергозабезпечувальних процесів у щурів з токсичним ураженням печінки. *Медична хімія.* 2002;4(1):46-9.
- Губський ЮІ, Задоріна ОВ, Брюзгіна ТС, Ерстенюк ГМ. Жирнокислотний спектр ліпідів мембран гепатоцитів щурів за умов отруєння хлоридом кадмію та корекції унітіолом. *Медична хімія.* 2007;9(3):18-21.
- Ерстенюк ГМ, Губський ЮІ. Стан еритроцитарних мембран при корекції кадмієвої інтоксикації унітіолом. *Досягнення біології та медицини.* 2004;1:64-7.
- Ерстенюк ГМ. Окислювальні модифікації білків і ліпідів за умов кадміозу та корекція унітіолом. *Сучасні проблеми токсикології.* 2003;4:70-2.
- Ерстенюк ГМ, Дельцова ОІ. Морфологічна перебудова нирки за умов корекції кадмієвої інтоксикації унітіолом. *Галицький лікарський вісник.* 2002;9(2):31-3.
- Ерстенюк ГМ, Дельцова ОІ. Морфологія печінки при кадмієвій інтоксикації та корекція унітіолом. *Вісник морфології.* 2004;1:74-6.
- Ерстенюк ГМ, Губський ЮІ. Унітіол: вплив на червону кров і рівень оксигемоглобіну за умов кадмієвої інтоксикації. *Сучасні проблеми токсикології.* 2004;2:30-2.
- Губський ЮІ, Задоріна ОВ, Ерстенюк ГМ, Осинська ЛФ. Вплив унітіолу на окиснювальну модифікацію білків плазми крові та процеси пероксидації ліпідів мембран гепатоцитів щурів за умов інтоксикації хлоридом кадмію. *Сучасні проблеми токсикології.* 2008;2:70-3.
- Охріменко СМ, Каліман ПА. Вплив унітіолу на стан енергетичного метаболізму у щурів при введенні хлориду кобальту. *Український біофармацевтичний журнал.* 2009;1(3):24-8.
- Паламарчук АВ, Власенко МВ. Унітіол як антиоксидантний препарат та його застосування у лікуванні хворих на цукровий діабет (огляд літератури та власних досліджень). *Ліки.* 2003;1-2:18-21.
- Ткач СМ, Кучмеровська ТМ, Єфімов АС. Вплив унітіолу на поліоловий шлях обміну глюкози при експериментальному діабеті. *Ендокринологія.* 2001;6(1):55-9.
- Ткач СМ, Найда ЮМ. Лікування унітіолом хворих з діабетичним холецистопарезом. *Ендокринологія.* 2002;7(1):27-34.
- Камінський РФ, Стеченко ЛО, Сокурченко ЛМ, Чайковський ЮБ, Кривошеєва ОІ. Ультрамикроскопічні зміни міокарда щурів за умови субхронічної ртутної експозиції та її корекції. *Галицький лікарський вісник.* 2015;22(3 Ч 1):97-9.
- Камінський РФ, Колесова НА, Чайковський ЮБ. Кардіопротекторні ефекти комплексної дії препарату метаболічного типу і унітіолу за хронічного мікросатурнізму. *Український морфологічний альманах.* 2011;9(3):124-6.
- Стефанов ОВ, Аркадьєв ВГ, Максимов ЮМ. Застосування унітіолу в кардіології. *Ліки.* 2002;12:47-50.
- Карп ВК, Храпак ВВ. Антигіпоксичні властивості унітіолу. *Сучасні проблеми токсикології.* 2002;2:32-7.

31. Cao BJ, Chen ZK, Chi ZQ. Antidotal effects of sulfhydryl compounds on acute poisoning by sodium ammonium dimethyl 2-(propano-1,3-dithiosulfato) monohydrate, nereistoxin and cartap. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1990;11(2):180-4.
32. Бойцова ЛВ. Вплив ембіхіну та тіолових препаратів на вміст нуклеїнових кислот в органах з різною мітотичною активністю. *Ліки*. 1997;4:97-100.
33. Jones SB, Tiffany LI, Garmastani K, Gansow OA, Kozak RW. Evaluation of dithion chelation agents as potential adjuvants for anti-IL-2-receptor lead or bismuth alpha immunotherapy. *Nucl Med Biol*. 1996;23(2):105-13. doi: 10.1016/0969-8051(95)02006-3
34. Гридiна ТЛ, Лозицький ВП, Федчук АС, Бощенко ЮА. Протигрипозні властивості унітіолу. *Одеський медичний журнал*. 2005;1:4-7.
35. Лозицький ВП, Гридiна ТЛ, Федчук АС, Бощенко ЮА, Григорашева ІМ. Противірусна дія офіціанальних препаратів Е-амінокапронової кислоти та унітіолу у відношенні вірусу грипу птахів. *Одеський медичний журнал*. 2006;3:4-8.
36. Шевчук СВ. Ефективність місцевого застосування метиленового синього та унітіолу в лікуванні хворих на ревматоїдний артрит із синовітом колінного суглоба. *Український ревматологічний журнал*. 2002;3:41-4.
37. Калюжна ЛД. Варіанти дифузних алопецій. *Естетична медицина*. 2009;5:66-8.
38. Косуба РБ, Гордієнко ВВ, Перепелиця ОО. Вплив унітіолу на функцію нирок. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019;18(4):43-8. doi: 10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.7
39. Гордієнко ВВ, Косуба РБ, Перепелиця ОО. Особливості впливу унітіолу на функцію нирок у щурів ювенільного віку. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020;19(1):51-7. doi: 10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.8
40. Гордієнко ВВ, Косуба РБ, Гордієнко ІК. Вплив унітіолу на функцію нирок у молодих статевозрілих тварин. In: *Proceedings of the International scientific and practical conference Scientific progress of medicine and pharmacy of the eu*. Czestochowa: Baltija Publishing; 2021, p. 138-9. doi: 10.30525/978-9934-26-075-9-35
41. Пішак ВП, Висоцька ВГ, Магальяс ВМ, Булик РС, Дікал МВ. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах. Чернівці: Медуніверситет; 2006. 350 с.
42. Бойчук ТМ, Гордієнко ВВ, Роговий ЮС. Хроноритми нирок: віковий аспект за умов металотоксикозу. Чернівці: БДМУ; 2016. 177 с.
43. Гордієнко ВВ, Перепелиця ОО. Концепція вікових особливостей хроноритмологічних перебудов функції нирок за умов кадмієвої та свинцевої інтоксикації. In: Babkina TM, Storozhchuk YuO, Bilous ZO, Bulavenko OV, Ostapiuk LR, Rud VO, et al. *Conceptual options for the development of medical science and education: collective monograph*. Riga: Baltija Publishing; 2020, p. 144-65. doi: 10.30525/978-9934-588-44-0/08
4. Karp VK, Danova IV. Unithiol – antydot toksychnykh metaliv [Unithiol – antidote of toxic metals]. *Liky*. 1997;6:60-4. (in Ukrainian).
5. Konovchuk VM, Vlasik LI, Akentyev SO, Akentyeva MS. Hostri otruiennia vazhkymy metalamy: antydoty ta intensyvnna terapiia [Acute Heavy Metal Poisoning: Antidotes and Intensive Care]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2014;2:79-82. doi: 10.22141/224-0586.2.57.2014.83135 (in Ukrainian).
6. Vilensky JA, Redman K. British anti-Lewisite (dimercaprol): an amazing history. *Ann Emerg Med*. 2003;41(3):378-83. doi: 10.1067/mem.2003.72
7. Chekman IS. Uchytel' – akademik Oleksandr Illich Cherkes [The teacher is academician Oleksandr Ilyich Cherkes]. V: *Vchyteli. Uchni. Odnodumtsi*. Kyiv: Zadruga; 2016, p. 50-93. (in Ukrainian).
8. Apykhtina OL. Otruiennia ta osoblyvosti zastosuvannia antydotiv [Poisoning and features of the use of antidotes]. V: *Trakhtenberh IM, redaktor. Likars'ka toksykologhiia. Doklinichni doslidzhennia*. Kyiv: Avitsena; 2019, p. 411-77. (in Ukrainian).
9. HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG. Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln. Summary of Product Characteristics [Internet]. 2016[cited 2022 Sep 03]. Available from: https://www.heyhl-berlin.de/img_upload/pdf/SPC_Dimaval-Kps-EN_2016-12.pdf
10. Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Narro-Juarez A, Molina-Recio Y, Hurlbut KM, Dart RC, et al. DMPS (2,3-Dimercaptopropane-1-sulfonate, Dimaval) Decreases the Body Burden of Mercury in Humans Exposed to Mercurous Chloride. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;287(1):8-12.
11. Luk'ianchuk VD. Osnovni pryntsyipy terapii hostrykh otruien' [Basic principles of acute poisoning therapy]. V: *Chekman IS, redaktor. Farmakologhiia*. 4-e vyd. Vinnytsia: Nova knyha; 2017, p. 677-90. (in Ukrainian).
12. Chekman IS, redaktor. *Farmakologhiia [Pharmacology]*. -e vyd. Vinnytsia: Nova knyha; 2017. 784 p. (in Ukrainian).
13. Drohovor SM, redaktor. *Farmakologhiia-Cito [Pharmacology-Cito]*. Kharkiv; 2018. 236 p. (in Ukrainian).
14. Skalets'kyi YuM, Mysula IR, redaktory. *Viis'kova toksykologhiia, radiologhiia ta medychnyi zakhyst [Military toxicology, radiology and medical protection]*. Ternopil': Ukrmedknyha; 2003, p. 50-64. (in Ukrainian).
15. Hons'kyi YaI, Kubant RM, Korda MM. Korektsiia unitiolom porushen' vil'noradykal'nykh ta enerhozabezpechuvai'nykh protsesiv u schuriv z toksychnym urazhenniam pechinky [Correction of disorders of free radical and energy-providing processes in rats with toxic liver damage by unithiol]. *Medychna khimiia*. 2002;4(1):46-9. (in Ukrainian).
16. Hubs'kyi YuI, Zadorina OV, Briuzghina TS, Ersteniuk HM. Zhymokyslotnyi spektr lipidiv membran hepatotsytiv schuriv za umov otruiennia khlorydom kadmiu ta korektsii unitiolom [Zhyrnokyslotnyi spektr lipidiv membran hepatotsytiv schuriv za umov otruiennia khlorydom kadmiu ta korektsii unitiolom]. *Medychna khimiia*. 2007;9(3):18-21. (in Ukrainian).
17. Ersteniuk HM, Hubs'kyi YuI. Stan erytrotsytarnykh membran pry korektsii kadmiievoi intoksykatsii unitiolom [The state of erythrocyte membranes during correction of cadmium intoxication with unithiol]. *Dosiakhennia biolohii ta medytsyny*. 2004;1:64-7. (in Ukrainian).
18. Ersteniuk HM. Okysliuvai'ni modyfikatsii bilkiv i lipidiv za umov kadmiozu ta korektsiia unitiolom [Oxidative modifications of proteins and lipids under cadmium conditions and correction with unithiol]. *Suchasni problemy toksykologhiia*. 2003;4:70-2. (in Ukrainian).

References

1. Trakhtenberh IM, redaktor. *Likars'ka toksykologhiia. Doklinichni doslidzhennia [Medicinal toxicology. Preclinical studies]*. Kyiv: Avitsena; 2019. 544 p. (in Ukrainian).
2. Trakhtenberh IM, Levyts'kyi YeL. *Ukrains'ka profilaktychna toksykologhiia s'ohodni: zv'iazok chasiv u vyrishenni aktual'nykh problem [Ukrainian preventive toxicology today: connection of times in solving current problems]*. *Dovkillia ta zdorov'ia*. 2006;4:3-8. (in Ukrainian).
3. Poviakel' LI, Snoz SV, Smerdova LM, Kryvianchuk VІe, Bobyl'ova OO. *Vazhki metaly yak faktor ryzyku dlia zdorov'ia liudyny ta dovkillia pry povodzhenni z vidkhodamy elektrychnoho ta elektronnoho obladnannia (ohliad literatury) [Heavy metals as a risk factor for human health and the environment in the*

19. Ersteniuk HM, Diel'tsova OI. Morfolohichna perebudova nyrky za umov korektsii kadmiievoi intoksykatsii unitiolom [Morphological reconstruction of the kidney under conditions of correction of cadmium intoxication with unitiol]. Halyts'kyi likars'kyi visnyk. 2002;9(2):31-3. (in Ukrainian).
20. Ersteniuk HM, Diel'tsova OI. Morfolohiia pechinky pry kadmiievii intoksykatsii ta korektsiia unitiolom [Liver morphology in cadmium intoxication and correction with unitiol]. Visnyk morfolohii. 2004;1:74-6. (in Ukrainian).
21. Ersteniuk HM, Hubs'kyi Yu I. Unitiol: vplyv na chervonu krov i riven' okcyhemoglobinu za umov kadmiievoi intoksykatsii [Unitiol: effect on red blood and oxyhemoglobin levels under conditions of cadmium intoxication]. Suchasni problemy toksykolohii. 2004;2:30-2. (in Ukrainian).
22. Hubs'kyi Yu I, Zadorina OV, Ersteniuk HM, Osyns'ka LF. Vplyv unitiolu na oksyniuval'nu modyfikatsiiu bilkiv plazmy krovi ta protsesy peroksydatsii lipidiv membran hepatotsytiv schuriv za umov intoksykatsii khloridom kadmiu [The influence of unitiol on the oxidative modification of blood plasma proteins and the processes of lipid peroxidation of hepatocyte membranes of rats under conditions of intoxication with cadmium chloride]. Suchasni problemy toksykolohii. 2008;2:70-3. (in Ukrainian).
23. Okhrimenko SM, Kaliman PA. Vplyv unitiolu na stan enerhetychnoho metabolizmu u schuriv pry vvedenni khloridu kobal'tu [The effect of unitiol on the state of energy metabolism in rats after the introduction of cobalt chloride]. Ukrain's'kyi biofarmatsevtichnyi zhurnal. 2009;1(3):24-8. (in Ukrainian).
24. Palamarchuk AV, Vlasenko MV. Unitiol yak antyoksydantnyi preparat ta yoho zastosuvannia u likuvanni khvorykh na tsukrovyy diabet (ohliad literatury ta vlastnykh doslidzhen') [Unitiol as an antioxidant drug and its use in the treatment of patients with diabetes (literature review and own research)]. Liky. 2003;1-2:18-21. (in Ukrainian).
25. Tkach SM, Kuchmerovs'ka TM, Yefimov AS. Vplyv unitiolu na polioliuvy shliakh obminu hliukozy pry eksperymental'nomu diabete [Effect of unitiol on the polyol pathway of glucose metabolism in experimental diabetes]. Endokrynolohiia. 2001;6(1):55-9. (in Ukrainian).
26. Tkach SM, Naida Yu M. Likuvannia unitiolom khvorykh z diabetychnym kholestsytoparezom [Unitiol treatment of patients with diabetic cholecystoparesis]. Endokrynolohiia. 2002;7(1):27-34. (in Ukrainian).
27. Kamins'kyi RF, Stechenko LO, Sokurenko LM, Chaikovs'kyi Yu B, Kryvosheieva OI. Ul'tramikroskopichni zminy miokarda schuriv za umovy subkhronichnoi rtutnoi ekspozytsii ta yii korektsii [Ultramicroscopic changes of the rat myocardium under conditions of subchronic mercury exposure and its correction]. Halyts'kyi likars'kyi visnyk. 2015;22(3 Ch 1):97-9. (in Ukrainian).
28. Kamins'kyi RF, Kolesova NA, Chaikovs'kyi Yu B. Kardioprotekorni efekty kompleksnoi dii preparata metabolichnoho typu i unitiolu za khronichnoho mikrosaturizmu [Cardioprotective effects of the complex action of the drug of the metabolic type and unitiol in chronic microsaturnism]. Ukrain's'kyi morfolohichnyi al'manakh. 2011;9(3):124-6. (in Ukrainian).
29. Stefanov OV, Arkad'iev VH, Maksymov Yu M. Zastosuvannia unitiolu v kardiologii [Use of unitiol in cardiology]. Liky. 2002;12:47-50. (in Ukrainian).
30. Karp VK, Khrapak VV. Antyhipoksychni vlastyvoli unitiolu [Antihypoxic properties of unitiol]. Suchasni problemy toksykolohii. 2002;2:32-7. (in Ukrainian).
31. Cao BJ, Chen ZK, Chi ZQ. Antidotat tfects of sulfhydryl compounds on acute poisoning by sodium ammonium dimethyl 2-(propano-1,3-dithiosulfato) monohydrate, nereistoxin and cartap. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1990;11(2):180-4.
32. Boitsova LV. Vplyv embikhinu ta tiolovykh preparativ na vmist nukleinovykh kyslot v orhanakh z riznoiu mitotychnoiu aktyvnistiu [The effect of embichin and thiol preparations on the content of nucleic acids in organs with different mitotic activity]. Liky. 1997;4:97-100. (in Ukrainian).
33. Jones SB, Tiffany LI, Garmastani K, Gansow OA, Kozak RW. Evalution of dithion chelation agents as potential adjuvants for anti-IL-2-receptor lead or bismuth alpha immunotherapy. Nucl Med Biol. 1996;23(2):105-13. doi: 10.1016/0969-8051(95)02006-3
34. Hrydina TL, Lozyts'kyi VP, Fedchuk AS, Boschenko Yu A. Protihrypozni vlastyvoli unitiolu [Anti-influenza properties of unitiol]. Odes'kyi medychnyi zhurnal. 2005;1:4-7. (in Ukrainian).
35. Lozyts'kyi VP, Hrydina TL, Fedchuk AS, Boschenko Yu A, Hryhorasheva IM. Protivirusna diia ofitsinal'nykh preparativ E-aminokapronovoi kysloty ta unitiolu u vidnoshenni virusu hrypu ptakhiv [Antiviral effect of official preparations of E-aminocaproic acid and unitiol against the bird flu virus]. Odes'kyi medychnyi zhurnal. 2006;3:4-8. (in Ukrainian).
36. Shevchuk SV. Efektyvnist' mistsevoho zastosuvannia metylenovoho syn'oho ta unitiolu v likuvanni khvorykh na revmatoidnyi artryt iz synoviiom kolinnoho suhloba [Effectiveness of local application of methylene blue and unitiol in the treatment of rheumatoid arthritis patients with synovitis of the knee joint]. Ukrain's'kyi revmatolohichnyi zhurnal. 2002;3:41-4. (in Ukrainian).
37. Kaliuzhna LD. Varianty dyfuznykh alopetsii [Variants of diffuse alopecia]. Aesthetic medicine. 2009;5:66-8. (in Ukrainian).
38. Kosuba RB, Gordienko VV, Perepelytsia OO. Vplyv unitiolu na funktsiiu nyrok [An influence of unitiol on the functioning of kidney]. Clinical and experimental pathology. 2019;18(4):43-8. doi: 10.24061/1727-4338. XVIII.4.70.2019.7 (in Ukrainian).
39. Gordienko VV, Kosuba RB, Perepelytsia OO. Osoblyvosti vplyvu unitiolu na funktsiiu nyrok u shuriv yuvenil'nogo viku [Peculiarities of unitiol influence on the kidney functioning in rats of the juvenile age]. Clinical and experimental pathology. 2020;19(1):51-7. doi: 10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.8 (in Ukrainian).
40. Hordienko VV, Kosuba RB, Hordienko IK. Vplyv unitiolu na funktsiiu nyrok u molodykh statevonezrylykh tvaryn [Effect of unitiol on kidney function in young immature animals]. In: Proceedings of the International scientific and practical conference Scientific progress of medicine and pharmacy of the eu. Czestochowa: Baltija Publishing; 2021, p. 138-9. doi: 10.30525/978-9934-26-075-9-35 (in Ukrainian).
41. Pishak VP, Vysots'ka VH, Mahalias VM, Bulyk R Ie, Dikal MV. Laboratorni tvaryny v medyko-biologichnykh eksperymentakh [Laboratory animals in medical and biological experiments]. Chernivtsi: Meduniversytet; 2006. 350 p. (in Ukrainian).
42. Boichuk TM, Hordienko VV, Rohovy Yule. Khronorytmy nyrok: vikovy aspekt za umov metalotoksykozu [Renal chronorhythms: age-related aspect under conditions of metallotoxicosis]. Chernivtsi: BDMU; 2016. 177 p. (in Ukrainian).
43. Hordienko VV, Perepelytsia OO. Kontseptsii vikovykh osoblyvosti khronorytmolohichnykh perebudov funktsii nyrok za umov kadmiievoi ta svyntsevoi intoksykatsii [The concept of age-related features of chronorhythmological changes in kidney function under conditions of cadmium and lead intoxication]. In: Babkina TM, Storzchuk Yu O, Bilous ZO, Bulavenko OV, Ostapiuk LR, Rud VO, et al. Conceptual options for the development of medical science and education: collective monograph. Riga: Baltija Publishing; 2020, p. 144-65. doi: 10.30525/978-9934-588-44-0/08 (in Ukrainian).

Відомості про авторів:

Гордієнко В. В. – к.мед.н., доцент кафедри фізіології ім.Я.Д.Кіршенבלата, Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна.

E-mail: gordienko.viktor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1671-8653>

Косуба Р. Б. – д.мед.н., професор кафедри фармакології, Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна.

E-mail: Kosuba.raisa@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9264-2622>

Перепелиця О. О. – к.біол. н., доцент кафедри медичної і фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна.

E-mail: perepelytsia.olesia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4912-3696>

Гордієнко І. К. – викладач фармакології та медичної рецептури, Чернівецький медичний фаховий коледж, м.Чернівці, Україна.

E-mail: Pharmcmk@gmail.com

Information about authors:

Gordienko. V.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Ya. D. Kirshenblat physiology department, Bucovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: gordienko.viktor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1671-8653>

Kosuba R. B. – Doctor of Medicine, Professor of pharmacy department, Bucovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: Kosuba.raisa@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9264-2622>

Perepelytsa O. O. – Candidate of Biology Science, Associate Professor of the department of medical and pharmaceutical chemistry, Bucovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: perepelytsia.olesia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4912-3696>

Gordienko. I.K. – A teacher of pharmacology and medical prescriptions, Chernivtsi Professional College of Medicine, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: Pharmcmk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 06.07. 2022 р.

© В. В. Гордієнко, Р. Б. Косуба, О. О., Перепелиця, І. К. Гордієнко

