

СОСТАВЛЕНИЕ ОБЗОРОВ ПО ДОКЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ ВИСМУТА СУБСАЛИЦИЛАТА

БУДРИЦКИЙ А.М.¹, ИВКИН Д.Ю.², ОКОВИТЫЙ С.В.², ИВКИНА А.С.², СУХАНОВ Д.С.²,
ДЗЮБА А.С.³

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³АО «Фармпроект», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 16-31.

DRAWING UP REVIEWS ON PRECLINICAL TRIALS OF MEDICINES ON THE EXAMPLE OF BISMUTH SUBSALICYLATE

BUDRITSKY A.M.¹, IVKIN D.Y.², OKOVITIY S.V.², IVKINA A.S.², SUKHANOV D.S.², DZIUBA A.S.³

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

³JSC «PharmProject», Saint-Petersburg, Russian Federation

Vestnik VGMU. 2019;18(3):16-31.

Резюме.

В обзоре проведен анализ физико-химических свойств, токсикологического профиля и доклинической эффективности субстанции висмута субсалицилата (по данным базы PubMed) на различных видах животных в условиях патологии желудочно-кишечного тракта. Установлена антидиарейная активность данного соединения, а также его противоотечные и противорвотные свойства. Дополнительно рассмотрены адсорбирующие свойства субстанции при введении эндотоксинов возбудителей бактериальных кишечных инфекций и экзотоксина холерного вибриона, а также ее влияние на репродукцию ротавирусов и течение неинфекционных диарей. Кроме того, показана гастропротекторная активность субсалицилата висмута при воздействии желудочных факторов агрессии, что дополнялось его выраженной антисекреторной и противовоспалительной активностью на фоне воспалительных заболеваний кишечника. При рассмотрении фармакокинетики установлена низкая абсорбция активного соединения в желудочно-кишечном тракте, аналогичная таковой при введении висмута трикалия дицитрата, что может препятствовать развитию висмут-индуцированной нейротоксичности. Установлена доклиническая эффективность субстанции в комплексных схемах эрадикации *H. pylori*, а также при неинфекционном оксидативном воздействии на слизистую желудка. Учёт полученных результатов полезен исследователям для планирования дальнейших доклинических исследований препаратов висмута в части, касающейся тест-систем, моделей, продолжительности эксперимента и выбора доз, а также возможности планирования клинических испытаний.

Ключевые слова: обзор, доклинические исследования, лекарственное средство, висмута субсалицилат.

Abstract.

The analysis of physical and chemical properties, toxicological profile and preclinical efficiency of bismuth subsalicylate substance (according to PubMed base) on different types of animals in the conditions of the digestive tract pathology has been made in the review. The antidiarrheal activity of this combination as well as its antiedematous and antiemetic properties have been determined. The adsorbing properties of the substance on administration of endotoxins of causative agents of bacterial intestinal infections and exotoxin of cholera vibriion have been considered and also its influence on the reproduction of rotaviruses and the course of noninfectious diarrheas. Besides, the gastroprotective activity of

bismuth subsalicylate on the influence of gastric factors of aggression has been shown which was complemented by its expressed antisecretory and anti-inflammatory activity against the background of inflammatory diseases of the intestines. On consideration of pharmacokinetics we have determined low absorption of active combination in the digestive tract, similar to that while administering bismuth dicitrate tripotassium which may prevent bismuth-induced neurotoxicity development. The preclinical efficiency of the substance in complex schemes of *H. pylori* eradication and also on noninfectious oxidative influence on the gastric mucosa has been established. The consideration of the received results is useful to researchers for planning further preclinical trials of bismuth preparations with regard to test systems, models, duration of an experiment and the choice of doses as well as the possibility of planning clinical tests.

Key words: review, preclinical trials, medicinal agent, bismuth subsalicylate.

Соединения висмута используются в медицине со времен средневековья [1]. Первый научный доклад о содержащем висмут лекарстве для лечения диспепсии был сделан в 1786 году. В прошлом веке соединения висмута широко использовались в лечении различных желудочно-кишечных расстройств и микробных инфекций, включая сифилис, диарею, гастриты и колиты. Лекарственное применение, а также биокоординационная химия висмута и его соединений стали предметом отличных и всеобъемлющих обзорных статей [2-6]. Висмут взаимодействует с нуклеотидами, аминокислотами, пептидами, белками и ферментами, тесно связан с их поступлением, накоплением, транспортом и выведением из организма человека, антимикробной и противоопухолевой эффективностью [7].

Помимо широкого использования висмута в синтезе активных фармацевтических ингредиентов, его органические соединения часто используются в качестве противоязвенных, противомикробных и противоопухолевых агентов. Важной является возможность использования радионуклидов висмута (например ^{213}Bi) в лечении различных опухолей: лимфом, лейкемии, микрометастаз; данные методы проходят клинические испытания и становятся составляющими терапевтических стратегий.

Клинические аспекты применения препаратов висмута были подробно изложены нами в обзорной статье [8], поэтому целью данной публикации стал анализ доклинических исследований эффективности и безопасности препаратов висмута, в т.ч. висмута субсалицилата, проведённый в хронологическом порядке по базе Пабмед.

Физико-химические свойства висмута

Название «висмут» берёт начало от немецкого слова «weissmuth», или «wismut», обознача-

ющего белое вещество. Наименее распространённый элемент семейства азота с порядковым номером 83 и атомным весом 208,980; самый тяжёлый стабильный элемент [9]. Висмут обладает не только металлическими свойствами, но и характеристиками, близкими к полупроводникам и изоляторам, поэтому часто классифицируется как полуметалл или металлоид. Висмут – относительно редкий элемент, его распространённость сравнима с серебром и ртутью, однако он не так дорог, потому что большие его количества получают в качестве побочного продукта в процессе очищения меди и олова [10]. Висмут имеет в основном состоянии электронную конфигурацию $[\text{Xe}]4f145d106s26p3$ и зачастую все три $6p$ -электрона участвуют в образовании связи, в то время как два $6s$ -электрона являются инертной парой, поэтому в большинстве соединений проявляется степень окисления +3. Реже два $6s$ -электрона могут также быть вовлечены в образование связей, и висмут демонстрирует высшую степень окисления +5, которая может быть обнаружена в некоторых органических соединениях, применяемых в реакциях окисления и для получения арил-производных [11, 12]. Координационная химия соединений висмута(III) регулируется в основном двумя факторами: стабилизацией $6s$ орбиты релятивистскими эффектами, что сильно ослабляет ее характер слабого основания (эффектом инертной пары), и тенденцией расширения координации вокруг ядра висмута, возникающей из-за наличия вакантных орбиталей (d и/или $\text{Bi-X } s^*$) [13]. Эта последняя особенность объясняет поведение солей висмута(III) кислоты Льюиса, которое потенцируется сильным смещением электронных групп, например, у галогенидов или трифлата ($\text{X}=\text{Cl}$, Br или OTf) [14, 15]. Несмотря на статус тяжелого металла, висмут и его соединения считаются безопасными и нетоксичными. Это контрастирует с тем, что близкорасположен-

ные в периодической таблице мышьяк, сурьма, свинец и олово высокотоксичны и их использование создает ряд экологических опасностей. Нетоксичность соединений висмута объясняется преимущественно за счет их нерастворимости в нейтральных водных растворах, таких как биологические жидкости. Кроме того, было отмечено, что большинство соединений висмута являются даже менее токсичными, чем хлорид натрия [16]. Bi(III) легко гидролизует в водных растворах и имеет высокое сродство к кислороду, азоту и серосодержащими лигандам, Bi(V) является мощным окислителем в водном растворе, неустойчив в биологических системах [17].

Полученные в настоящее время факты показывают, что биологическая активность комплексных соединений висмута зависит от обоих лигандов и координационной геометрии соединений [18]. Соединения висмута нашли свое основное лекарственное применение в терапии желудочно-кишечных расстройств и язвы, которое объясняется их ингибированием активности бактерии *Helicobacter pylori*, препятствующей заживлению язвы [19].

В клинической практике применяются такие препараты висмута с гастропротекторным действием, как висмута субнитрат, субкарбонат, субгалат, тартрат и субсалицилат, комбинация с ранитидином. Однако некоторые из них, в т.ч. висмута субсалицилат (ВСС), не зарегистрированы в России, что требует детального обзора зарубежных исследований данных препаратов.

Доклинические исследования токсикологического профиля, фармакокинетики и фармакодинамики висмута субсалицилата

Первая статья на ПабМед о ВСС датирована 1950 годом и посвящена синергизму и аддитивности трипаразида и субсалицилата висмута при лечении экспериментального сифилиса кроликов [20]. Год спустя Колмер изучил также аддитивность эффектов пенициллина «S-R» и прокаин-пенициллина G в арахисовом масле с моностеаратом алюминия, отдельно и в сочетании с оксофенарсингидрохлоридом (каргарсен) или субсалицилатом висмута [21].

В статье Голденберга и соавт., опубликованной в 1975 году, описано противодиарейное действие субсалицилата висмута у мышей и крыс. Двум видам лабораторных животных вводили различные дозы касторового масла, которые, по-

началу, значительно ускоряли перемещение древесного угля вдоль тонкого кишечника мыши и крысы, а также увеличивали как выход фекалий (сухой или влажный вес), так и частоту диареи у мышей. Субсалицилат висмута в значительной степени предотвращал усиление транспорта древесного угля, вызванного касторовым маслом у мышей и крыс. Повышенный фекальный выброс (сухой или влажный вес) и повышенная частота диареи у мышей также значительно снижались субсалицилатом висмута дозозависимым образом. Результаты этих экспериментов приводят авторов к окончательному выводу о том, что субсалицилат висмута проявляет антидиарейную активность у мышей и крыс, и поддерживают его применение в общей терапии клинических состояний, проявляющихся диареей [22].

В 1976 году Голденберг и соавт. выявили противоотечные и противорвотные свойства субсалицилата висмута у собак и подтвердили их у людей. Доклинические и клинические исследования проводились для определения эффективности субсалицилата висмута для смягчения тошноты и предотвращения рвоты. У здоровых собак, находившихся в сознании, введение субсалицилата висмута вызывало снижение числа позывов при введении рвотной дозы сиропа ипекакуаны (рвотного корня). У здоровых людей введение суспензии субсалицилата висмута, в отличие от композиции плацебо, успешно подавляло тошноту и рвоту у 66,7 и 80% субъектов соответственно в ответ на сироп ипекакуаны. Оба эксперимента показывают, что субсалицилат висмута может обеспечить противорвотное действие и что уменьшение количества рвоты у людей и собак сопровождается уменьшением тошноты, обнаруженной у людей, и тошноты, которая предположительно возникает до рвоты у собак [23].

В 1977 году Эриксон и соавт. описали ингибирование активности нативных токсинов *Escherichia coli* и *Vibrio cholerae* субсалицилатом висмута. Ингибирование активности энтеротоксинов солями висмута оценивали в лабораторных моделях. В системе культивируемых клеток надпочечников Y-1 коммерческое лекарственное средство, содержащее субсалицилат висмута, снижало активность нативного токсина *Vibrio cholerae* в 4-10 раз по сравнению с контролями. Аналогичные результаты были получены с использованием модели лигированной кишечной петли взрослых кроликов. Лекарственное средство не влияло на нативную активность токсина

Escherichia coli или холерного токсина, когда эти токсины были связанными со слизистой оболочкой кишечника. Предварительная обработка лигированных петель препаратом уменьшала накопление жидкости, опосредованную и токсинами кишечной палочки и холерного вибриона на 78 и 91% соответственно. Субсалицилат висмута и ВСС на сложном носителе препарата инактивировали токсин; однако субсалицилат висмута был более эффективным в сочетании с носителем. Карбонатом висмута не удалось ингибировать накопление жидкости в лигированных петлях. Был сделан вывод, что, препараты, содержащие субсалицилат висмута, могут быть эффективными в предотвращении диареи, опосредованной токсинами *E.coli* [24].

В 1978 году Голденберг с соавт. опубликовали результаты исследования, свидетельствующие об эффективности ВСС в качестве профилактического средства при поражениях слизистой оболочки желудка, вызванных различными повреждающими воздействиями [25].

В исследованиях Гилс и Зиглера (1978) было изучено влияние на накопление жидкости в лигированных сегментах кишечника свиней, инокулированных энтеропатогенной *Escherichia coli*, четырех препаратов адсорбирующего действия: каопектата, коллоидного и неколлоидного аттапульгитов и пепто-бисбола (ВСС). Также использовали два противовоспалительных препарата, аспирин и метилпреднизолон, и два антибиотика, линкомицин и полимиксин В. Все препараты, за исключением двух противовоспалительных, вводили путем инъекции в просвет кишечника. Аспирин вводили перорально, а метилпреднизолон – внутримышечно. Антибиотики тестировали на уровнях доз, при которых у них не было значительного антибактериального эффекта при испытаниях *in vitro*. Было показано, что адсорбирующие препараты коллоидного аттапульгита и ВСС эффективны для уменьшения скопления жидкости в лигированных сегментах кишечника свиней, инфицированных энтеропатогенной *E. coli*. В случае ВСС этот эффект был связан с антибактериальным эффектом, а также с антитоксическим эффектом, вероятно, из-за его свойств адсорбента. Возможно, что аспириноподобный эффект в кишечнике из-за активного вещества субсалицилата висмута может способствовать эффективности пепто-бисмола. Было показано, что коллоидный аттапульгит обладает антитоксическим эффектом, но не обладает

антибактериальным эффектом. В высоких дозах противовоспалительные препараты ацетилсалициловая кислота и метилпреднизолон были незначительно эффективны в снижении накопления жидкости в той же самой тестовой системе. Показано, что линкомицин снижает секрецию кишечной жидкости, тогда как полимиксин В не оказывает никакого эффекта [26].

В 1979 году итальянские учёные Сцевола и соавт. продемонстрировали возможность использования ВСС в рамках антиэндотоксиновой терапии при заболеваниях печени [27].

В 1980 году Голденберг и соавторы, продолжая исследования фармакологических и токсикологических характеристик ВСС, провели сравнительную оценку желудочно-кишечной кровопотери после введения препарата «Пепто-Бисмол®» и аспирина, оценив количество крови в фекалиях крыс [28].

Вард и соавт в 1985 году проанализировали *in vitro* активность солей висмута, в т.ч. ВСС, против ротавирусов и других кишечных вирусов. Соли висмута подавляли размножение всех тестируемых кишечных вирусов, которые включали четыре штамма ротавируса и один штамм каждого из эховирусов, реовирусов и полиовирусов. Соединения не имели прямого вируцидного эффекта при концентрациях от 0,025 до 2,5 мг/мл, а ингибирующие эффекты наблюдались только при концентрациях, немного ниже тех, которые вызывали обширную цитотоксичность. Таким образом, по-видимому, противовирусная активность была результатом вмешательства в функции клеток-хозяев со вторичным ингибированием продуцирования вируса [29].

По исследованиям Слокомба и соавторов, проведённым в 1989 году, можно анализировать токсикологические проявления ВСС при попадании в лёгкие (например, при пероральном введении). Для документирования диагностических особенностей пневмонии, вызванной попаданием инородных тел, в легкие крыс Sprague-Dawley вводили четыре широко применяемые перорально вводимые лекарственные средства. Крысы в каждой группе получали одну дозу (0,4 мл) суспензии сульфата бария, минерального масла, пепто-бисмола или каопектата, инокулированных в легкие через главный бронх. Другое легкое служило непересекающимся контролем. Крыс эвтанатизировали на второй или седьмой день после введения, чтобы документировать полностью развившиеся острые легочные поражения и раз-

витие хронических легочных поражений, соответственно. Световые микроскопические особенности инокулированных бария сульфатом легких были отличны от изменений в инокулированных минеральным маслом легких в оба периода после инокуляции. На второй день после введения бария сульфата крысам, регистрировалась пневмония, характеризующаяся большим количеством альвеолярных макрофагов, содержащих зелено-коричневый гранулированный материал. На второй день после введения минерального масла наблюдали пневмонию, характеризующуюся гигантскими клетками и альвеолярными макрофагами, которые имели цитоплазму с растянутыми прозрачными вакуолями разного размера. Легкие с бария сульфатом или минеральным маслом мало изменились на 7-й день после инокуляции по сравнению с микроскопическими признаками, наблюдавшимися на 2-й день. На второй день после инокуляции крысам пепто-бисмола либо каопектата зафиксирована бронхо-интерстициальная пневмония с областями некроза и кровоизлияния. В день 7 после инокуляции легкие, инокулированные пепто-бисмолем или каопектатом, имели обширный фиброз в альвеолярных просветах. Энергодисперсионная спектроскопия, проведенная на участках легкого у крыс с использованием бария сульфата, пепто-бисмола и каопектата, дала уникальный элементный спектр для каждого соединения *in situ* в дни после инокуляции 2-й и 7-й [30].

Тай и соавторы в 1990 году оттестировали субсалицилат висмута на перфузированной модели *in vivo* эзофагита на кроликах на его способность предотвращать повреждение слизистой оболочки, вызванное пепсином. Эффективность лечения оценивали как по протоколу профилактического введения, так и по протоколу лечения после травмы. Функцию снабжения слизистой оболочки пищевода оценивали путем измерения скорости потока H^+ , K^+ и глюкозы. Степень эзофагита определялась визуально и микроскопическим исследованием слизистой оболочки несколькими независимыми наблюдателями. Результаты показали, что в обоих протоколах лечения субсалицилат висмута значительно снижает индуцированное пепсином нарушение слизистой оболочки, а также морфологические изменения. Было также обнаружено, что субсалицилат висмута при введении после воздействия пепсина дозозависимо защищает от морфологического повреждения. Эксперименты *in vitro* показали,

что субсалицилат висмута ингибирует протеолитическое действие пепсина, взаимодействуя с пепсином, а не с субстратом пепсина. Исследователи пришли к выводу, что субсалицилат висмута может защитить слизистую оболочку пищевода от пептического повреждения, возможно, путем инактивации пепсина [31].

В 1990 году также были опубликованы результаты продолженного Эриксоном и соавторами исследования свойств ВСС, касающиеся его антисекреторной и противовоспалительной активности. Антисекреторные свойства пепто-бисмола и его активного ингредиента, субсалицилата висмута, изучались на моделях лигированных сегментов кишечника (кролики и свиньи) и нелигированных (крысы). Когда пепто-бисмол вводили в сегменты перед инокуляцией кишечника термически лабильными энтеротоксинами *Escherichia coli* или *Vibrio cholerae*, ингибирование накопления жидкости составляло 74-94% и 60-91% соответственно. У свиней процент ингибирования пепто-бисмолем аккумуляции жидкости, продуцируемой организмами или токсинами, составлял 69% для *E. coli* P57, продуцирующей термостабильный энтеротоксин, 89-95% для *E. coli* P155, продуцирующей термостабильный и термолабильный токсины, 52% для только стабильного, 95 % для только лабильного и 73% для суммы. Когда пепто-бисмол вводили свиньям сразу после инокуляции *E. coli* P57, *E. coli* P155, только термостабильного, только термолабильного токсинов или их суммы, процент ингибирования накопления жидкости составлял 76%, 80%, 56%, 97% и 69% соответственно. Однако у кролика и крысы пепто-бисмолу не удалось ингибировать накопление жидкости, когда его вводили через 5-60 минут после инокуляции или энтеротоксинов *E. coli* или холеры. У кролика комбинация ВСС и носителя пепто-бисмола была синергетической в предотвращении накопления жидкости, обычно продуцируемой токсином холеры. Наконец, когда пепто-бисмол или ВСС вводили за 30 минут до инокуляции кишечника арахидоновой кислотой в модели воспалительной диареи крысы, процент ингибирования накопления жидкости варьировал в зависимости от дозы с 16 до 113% для пепто-бисмола и от 25% до 111% для ВСС [32].

Терапевтический эффект субсалицилата висмута (пепто-бисмол) изучался при колите, вызванном *Clostridium difficile* у золотых сирийских хомяков. *C. difficile* вводили хомячкам через

орогастральную интубацию через 2-3 дня после их прибытия. Клиндамицин (1,5 мг на животное) вводили внутривентрально через 4 дня. Через 24 часа после заражения клиндамицином животные получали ВСС в дозах 5, 10 и 15 мг два раза в день в течение 5 дней через орогастральную интубацию. Контрольная группа включала необработанных животных и животных, получавших 5 мг ванкомицина один раз в день путем интубации. Задержка во время смерти наблюдалась у всех животных, получавших ВСС, и была статистически значимой на 4-6 днях у хомячков, получавших 15 мг два раза в день. Ванкомицин вызывал большую задержку в смерти, чем ВСС. Данное исследование показывает, что ВСС в дозе 15 мг два раза в день оказывает некоторое терапевтическое воздействие на колит, вызванный *C. difficile* у хомячков [33].

В 1990 году Бирер обобщил данные доклинических и клинических исследований ВСС, имеющихся на то время в обзоре [34]. Резюмируя его обзор, можно сделать выводы о том, что пепто-бисмол, содержащий субсалицилат висмута в качестве активного ингредиента, был продаваем на тот момент в Соединенных Штатах более 80 лет. В желудочно-кишечном тракте ВСС превращается в салициловую кислоту и нерастворимые соли висмута. Салицилатная часть ВСС интенсивно поглощается (более 90%) и выводится с мочой. Максимальная суточная доза пепто-бисмола (4,2 г ВСС) приводит к пиковым концентрациям салицилата в плазме значительно ниже уровня токсичности салицилата. Напротив, висмут из ВСС абсорбируется из желудочно-кишечного тракта незначительно (менее 0,005%). Расширенное дозирование пепто-бисмола (3,14 г ВСС/день) до 6 недель вызывало среднюю концентрацию висмута в крови $16,1 \pm 7,9$ нг/г, значительно ниже концентрации в крови, которая, по литературным данным, вызывала нейротоксичность. Исследования нейротоксичности у животных и безопасности человека показывают, что пепто-бисмол можно безопасно использовать по острым показаниям и до 3-4 недель расширенного дозирования.

Ханинен в исследовании, проведенном в 1990 году, оценивал эффективность ВСС у мышат по предотвращению роста *Campylobacter jejuni* в кишечнике. MIC₉₀ по десяти штаммам *C. jejuni* составлял 900 мкг/мл. По трем испытанным схемам дозирования было проведено непрерывное лечение до и после бактериального зара-

жения, имитированный способ терапевтического использования ВСС для профилактики диареи путешественника был наиболее эффективным. Ингибирование роста зависит от дозы: высокая доза (2000 мкг в день) была более эффективной, чем 300 мкг в день. После прекращения лечения количество кампилобактеров увеличивалось до уровня, указанного у контрольных животных [35].

В работе Отто и соавторов, проведенной также в 1990 году, колонизация желудка хорька *Helicobacter mustelae* была предложена в качестве возможной животной модели *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки человека. Исследование было смоделировано таким образом, чтобы определить, может ли противомикробная химиотерапия уничтожить *H. mustelae* у хорьков. Тройная антимикробная терапия, сочетающая амоксициллин, метронидазол и субсалицилат висмута, успешно удаляла микроорганизмы у 5 из 7 (71%) взрослых хорьков. Несмотря на кажущуюся восприимчивость *in vitro*, ни монотерапия хлорамфениколом, ни политерапевтический режим, сочетающий тетрациклин, метронидазол и субсалицилат висмута, не оказались эффективными при эрадикации *H. mustelae*. Несколько штаммов, выделенных после неудачной политерапии, показали заметно повышенную устойчивость к метронидазолу. Эти предварительные результаты аналогичны результатам исследований лечения *H. pylori* у людей и предполагают, что хорек может быть полезной моделью для оценки и сравнения возможных антимикробных условий для искоренения *H. pylori*. В то же время, полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности ВСС в составе тройной эрадикационной терапии [36].

Роусел и соавт. в 1991 году описали терапевтические стратегии лечения диареи у новорожденных телят, направленные на коррекцию физиологической дисфункции. Соответствующую специфическую антимикробную или антипротозойную терапию следует вводить, когда подтверждается или подозревается колибактериоз, сальмонеллез или лямблиоз. В случае необходимости все телята с диареей должны быть регидратированы, и должна быть обеспечена надлежащая поддержка питания. Антисекреторные агенты, такие как флуниксин меглумин и субсалицилат висмута, могут быть полезны для лечения телят с колибактериозом и сальмонеллезом. Адсорбенты, такие как аттапульгит и

субсалицилат висмута, также могут уменьшить потерю жидкостей. Применение ВСС позволяло восстановить и поддерживать здоровье телят, а не просто изменять объем кала и количество дефекаций [37].

Исследования Коупмана и соавторов, проведенные в 1994 году, дают возможность более осознанно экстраполировать данные об эффективности ВСС, полученные в ДКИ на клинические ситуации. Слизистые и бикарбонатные выделения широко известны в качестве важного презептимального защитного барьера против аутопереваривания слизистой оболочки желудка кислотой и пепсином. Доказательства из нескольких независимых исследований показывают, что существует сплошной слой упругого вязкоупругого слизистого геля, прилипающего к поверхности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Средняя толщина слоя слизистой оболочки желудка у человека составляет 180 мкм, в пределах 50-450 микрон. Эпителиальная бикарбонатная секреция пропитывает нерастянутую матрицу нейтрализующего люминозную кислоту слизистого геля, устанавливая градиент pH в геле. В двенадцатиперстной кишке доказательства подтверждают барьер бикарбоната слизи в качестве основного защитного механизма против кислотной агрессии. Гель адгезивной слизи, действуя как эффективный барьер «проницаемости» для пепсина, защищает лежащую в основе чувствительную слизистую оболочку от переваривания. Однако пепсин медленно переваривает гель слизи на его просветной поверхности для получения растворимого деградированного муцина. В модели повреждения желудка у животного *in vivo* избыточное количество пепсина переваривает барьер слизи желудка достаточно быстро, чтобы преодолеть новую секрецию слизи и привести к нарушению слизистой оболочки с образованием мелких точечных язв в эпителии, сопровождающихся кровоизлиянием в слизистую оболочку. Секреторный препарат слизи 16,16-диметил простагландин E2 и слизисто-адгезивный карбопол - полиакрилат оба полностью защищают слизистую оболочку от повреждения пепсином за счет усиления защитных свойств слизистого барьера. Сукральфат и субсалицилат висмута были частично эффективны в защите от повреждения пепсином, но эта защита была в основном опосредована на уровне слизистой оболочки. При язвенной болезни наблюдается повышенная муколитическая (разрушающая слизь) активность

в желудочном соке, и это связано с нарушенной полимерной структурой муцина и более слабым слизистым барьером [38].

Хотя антимикробные и антисекреторные эффекты висмутовых солей были хорошо изучены, на 1995 г. было мало известно об их влиянии на иммунные реакции на энтеротоксины, такие как *V. cholerae* или перорально вводимые вакцинные антигены. Хоровиц и соавт. для оценки влияния пепто-бисмола на индукцию системных и слизистых иммунных реакций на холерный токсин (ХТ) вводили перорально 10 мкг ХТ и пепто-бисмола мышам C57BL/6 или мышам предварительно вводили пепто-бисмол за 30 мин до введения ХТ. При совместном введении ХТ и пепто-бисмола, они ослабляли IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG2b, IgG2, IgG2, IgG2 и IgG3 в зависимости от дозы, а также уменьшали уровни циркулирующего анти-ХТ IgA и общего IgE сыворотки. Аналогичным образом также уменьшались ответы IgA против ХТ. Однако введение за 30 мин до ХТ пепто-бисмола практически не влияло на сывороточные или кишечные анти-ХТ иммуноглобулиновые ответы. Введение субсалицилата висмута, активного компонента пепто-бисмола, или салицилата натрия не уменьшало иммунных реакций на ХТ; было выдвинуто предположение, что комбинация ВСС с другими компонентами пепто-бисмола способствовала снижению иммунного ответа на ХТ. Более того, только субстрат висмута ингибировал реакции антител к ХТ. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что при пероральном введении ХТ, пепто-бисмола и носителя висмута создается физический барьер для поглощения антигена, что свидетельствует о гастропротекторном эффекте ВСС [39].

В 1996 году были продолжены исследования применения ВСС у хорьков. Так, Бачелдер и соавт. использовали модель заражения хорьков *Helicobacter mustelae* для исследования влияния предшествующей инфекции и эрадикации патогена при повторной инфекции на экспериментальных протоколах и естественным путем. Две группы хорьков с естественной инфекцией *H. mustelae* обрабатывали по протоколу эрадикации с использованием амоксициллина, метронидазола и субсалицилата висмута. Хорьков наблюдали на рецидив эндоскопической биопсией слизистой оболочки желудка. Протокол эрадикации был повторен для устранения инфекции, вызванной экспериментально. Первоначальная инфекция *H. mustelae* была успешно устранена протоколом

эрадикации. Рецидив не наблюдался в группе I в течение 12 месяцев или в течение 3 месяцев в группе II после эрадикации. Все хорьки реинфицировались. Инфекция была успешно устранена. Эти результаты свидетельствуют о том, что, хотя раннее заражение *H. mustelae* может придать некоторую защиту от реинфекции, такая защита не является универсальной при любых обстоятельствах; что восприимчивость к реинфекции при контакте с инфицированными животными колеблется между людьми; возраст может быть фактором этой индивидуальной изменчивости. Эти результаты применимы к исследованиям реинфекции после уничтожения *H. pylori* у людей [40]. Результаты исследования Цинн и соавт. свидетельствуют об эффективности терапии БСС при эрадикации *H. pylori* с применением хорьков в качестве тест-системы [41].

Кларк и соавт. оценили влияние антацидов гидроксида алюминия и гидроксида магния и БСС на pH желудка у 5 клинически здоровых лошадей с хронически имплантированными желудочными канюлями. В отличие от антацидов, БСС не изменял кислотность желудка [42].

В этом же году (1996) Гринфилд и соавт. опубликовали данные об эффективности БСС в качестве средства профилактики инфекции, опосредованной *Cryptosporidium parvum* у иммунодефицитных мышей [43].

В 1997 году Рао и соавт. было проведено редкое и ценное в своём роде сравнительное исследование поглощения висмута из препаратов субцитрата висмута (Де-нол), БСС (пепто-бисмол) и оксасульфата сахарозы висмута (BISOS) у самцов крыс Sprague-Dawley после введения одной пероральной дозы каждого соединения (пересчёт на 60 мг висмута). Анализировали содержание висмута в крови, моче, почках, головном мозге, печени и легких с использованием графитовой атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Стах висмута составляла в среднем $18,4 \pm 11,6$ нг/мл для BISOS, 292 ± 130 нг/мл для Де-Нола и $21,5 \pm 9,63$ нг/мл для БСС. Стах была значительно ниже для BISOS по сравнению с Де-Нолом ($p < 0,05$), но для BISOS не было существенных различий по сравнению с БСС ($p > 0,05$). AUC висмута составляла 1356 ± 474 нг/чхмл для BISOS, 2129 ± 452 нг/чхмл для Де-Нола и 1824 ± 919 нг/чхмл для БСС, что указывает на меньшую степень поглощения BISOS по сравнению с Де-Нолом. Уровни висмута в почках, печени и легких были также значительно ниже для BISOS по сравнению

с Де-Нолом ($p < 0,05$). Висмутовая экскреция была значительно ниже для BISOS ($0,04 \pm 0,02\%$) по сравнению с Де-Нолом ($0,27 \pm 0,15\%$), но не значительно отличается по сравнению с БСС ($0,07 \pm 0,03\%$). Эти данные свидетельствуют о том, что поглощение висмута после перорального приема оксасульфата сахарозы висмута значительно ниже, чем абсорбция из Де-Нола, и аналогична абсорбции из пепто-бисмола [44].

Соединения висмута предотвращают повреждение желудка (ульцерогенное действие) при кратковременном введении нестероидных противовоспалительных препаратов. В статье Танака и соавт. (1997) описаны механизмы, лежащие в основе гастропротекторных действий БСС, против индуцированного индометацином повреждения слизистой желудка у крыс. Использовали микроскопию *in vivo*, измеряли одновременно выход кислоты, внутриклеточный pH поверхности (pHi), толщину слизистой оболочки желудка и слизистый кровоток. Концентрации висмута в слизи были измерены путем атомного поглощения. Индометацин (60 мг/кг) значительно уменьшал слой слизистого геля и увеличивал снижение pHi во время суперфузии люминальной кислоты, что соответствовало ослаблению барьера слизистой оболочки желудка к кислоте. БСС частично изменял это действие индометацина на pH, что объясняется гастрозащитой. Простагландин-ингибирующая, но не повреждающая доза индометацина (5 мг/кг), субсалицилат висмута или их комбинация не влияли на толщину слизистого геля или pH-гомеостаз. В отдельных экспериментах индометацин (60 мг/кг) значительно увеличивал концентрацию висмута в слизистой желудка у крыс, получавших БСС. Накопление висмута в слизистой оболочке желудка в процессе её повреждения может играть важную роль в гастропротекторном действии субсалицилата висмута против ульцерогенного эффекта НПВС [45].

В статье Багчи и соавт. (1997) продемонстрирована сравнительная защитная активность солей висмута при химически индуцированном оксидативном повреждении тканей ЖКТ. Кислородные свободные радикалы (КСР) участвуют в патогенезе стресса, химически индуцированных поражениях желудка и повреждении желудочно-кишечного тракта. Концентрационно-зависимые способности поглощения БСС, коллоидного висмута субцитрата (КВС) и выбранных поглотителей КСР, включая супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, маннит и аллопуринол, исследовали

против биохимического или химически генерируемого супероксидного аниона, гидроксильного радикала, и гипохлоритного радикала с хлорноватистой кислотой на основе анализа хемилюминесценции. Кроме того, слизистые оболочки, как желудочная, так и кишечника, были индивидуально подвергнуты *in vitro* воздействию этих свободно-радикальных систем генерации, а зависящие от концентрации защитные способности ВСС и КВС против перекисного окисления липидов (ПОЛ) сравнивались с выбранными плотителями КСР. Кроме того, крыс, получавших препараты 24 часа, перорально обрабатывали некротизирующими агентами 0,6 М HCl, 0,2 М NaOH, 80% этанолом и аспирином (200 мг/кг). Степень повреждения ткани в слизистых определялась путем оценки ПОЛ, фрагментации ДНК и микровязкости мембран. Также оценивали дозозависимые защитные способности *in vivo* КВС (100 мг/кг) и ВСС (15 мг/кг). После инкубаций с системами образования супероксидных анионов и гидроксильных радикалов в присутствии ВСС 125 мг/литр в реакции хемилюминесценции наблюдалось приблизительно 47% и 61% ингибирования, тогда как 48% и 46% ингибирования наблюдались при концентрации КВС 125 мг/литр. ВСС и КВС проявляли сходные активности к гипохлоритом и гипохлоридной кислоте. Приблизительное увеличение ПОЛ в слизистой желудка и кишечника в 3,1 и 3,7 раза наблюдалось у крыс после перорального введения 0,6 М HCl. Предварительное введение крысам ВСС и КВС уменьшало 0,6 М HCl-индуцированное ПОЛ в слизистой желудка приблизительно на 39% и 27%, соответственно, с аналогичным уменьшением ПОЛ в слизистой кишечника. ВСС проявлял лучшие защитные способности к 0,6 М HCl и 0,2 м NaOH-индуцированным повреждениям слизистых по сравнению с КВС. ВСС и КВС обеспечивали аналогичную защиту при повреждении желудка, вызванном 80% этанолом, тогда как КВС проявлял превосходную защитную способность к травме желудка, вызванной аспирином. Результаты показывают, что как ВСС, так и КВС могут убирать реактивные виды кислорода и предотвращать повреждение тканей, вызванное КСР [46].

Вакк и соавт. (1997) провели исследование эффективности антихеликобактерной активности ВСС на гепардах. Три гепарда (*Acinonyx jubatus*) имели клиническую историю хронического бактериального гастрита, а три не имели. Биопсии

ЖКТ были получены от всех шести гепардов до лечения гастрита и через 3 недели и 1 год после лечения. Гепарды получали тетрациклин гидрохлорид 500 мг, метронидазол 250 мг и ВСС 300 мг перорально четыре раза в день. Каждое лекарственное средство вводили одновременно в течение 7 дней. После этой терапии каждый гепард получал 300 мг ВСС в день в течение 1 года. Три гепарда с гастритом были положительны по *Helicobacter acinonyx* и оставались положительными во время всего исследования. Три гепарда, не имеющие клинической истории гастрита, были отрицательными по *H. acinonyx*, но желудочные биопсии выявили *Helicobacter heilmannii*. Биопсии желудка были отрицательными для *H. heilmannii* на последующих исследованиях. Хотя лечение не устраняло *H. acinonyx*, оно действительно оказывало симптоматическое облегчение от рвоты, анорексии и потери веса, связанных с клиническим гастритом [47].

В 1998 году Дубоис и соавт. опубликовали результаты испытания эрадикационной антихеликобактерной схемы, включающей ВСС, на нечеловекообразных приматах. Обезьяны-резусы, выращенные в колониях, как правило, заражаются *Helicobacter pylori* в раннем возрасте. Ранние попытки вылечить инфекцию *H. pylori* с помощью 10-дневной тройной терапии (метронидазол, амоксициллин и пепто-бисмол) были лишь частично (60%) успешными, вероятно, из-за существующей устойчивости к метронидазолу. Это исследование проводилось для определения эффективности альтернативной терапии кларитромицином и омепразолом для лечения инфекции *H. pylori* у обезьян-резусов (*Macaca mulatta*) и для изучения гистологических и серологических коррелятов лечения. Пять обезьян были эндоскопированы под анестезией кетамин. Гистология и культура биопсий желудка и серологические тесты показали, что они были *H. pylori*-позитивными. Два животных не получали ранее анти-*H. pylori* терапию, в то время как три других животных потерпели неудачу при тройной терапии и имели устойчивые к метронидазолу штаммы *H. pylori*. Четырехкратную терапию омепразолом, кларитромицином, амоксициллином и ВСС давали этим пяти животным в течение 10 дней. Все пять животных были излечены от инфекции и оставались свободными от *H. pylori* на основании данных гистологии и высевной культуры, проводимых через регулярные промежутки времени в течение 5 месяцев после те-

рапии. Оценки гастрита и антихеликобактерных уровней IgG уменьшались у каждого животного в течение этого периода до уровней, характерных для неинфицированных животных. Эти результаты показывают, что режим, основанный на терапии с омепразолом, кларитромицином и ВСС, может вылечить инфекцию *H. pylori* у обезьян-резусов [48].

В 1998 году Багчи и соавт. опубликовали продолжение результатов исследования эффективности ВСС при оксидативном повреждении слизистой ЖКТ под воздействием стресса, диеты и алкоголя у крыс [49].

Краковка и соавт. показали 100% эффективность тройной антихеликобактерной терапии амоксициллином, метронидазолом и ВСС у гнотобионтных поросят. Монотерапия как противомикробными средствами, так и ВСС являлась менее эффективной и не давала 100% эрадикации. Данное исследование является показательным в силу достоверной экстраполяции данных с гнотобионтных поросят на человека [50].

В исследованиях Лихтенберга и соавт. (1998) было показано уменьшение эпигастральной боли, вызванной применением чёрного и красного перца, при использовании ВСС у крыс [51].

Багчи и соавт. в 1999 году, продолжая свои исследования, показали эффективность ВСС в условиях как острого, так и хронического стресс-индуцированного повреждения слизистой ЖКТ [52].

Виллард и Боули в 1999 году описали отрицательный опыт применения ВСС, обусловленный состоянием животного. У восьминедельного щенка с хронической диареей были одновременно идентифицированы оппортунистические возбудители (криптоспориديоз, кокцидиоз) и общий коллапс слизистой толстой кишки. Отсутствие лимфоидных фолликулов в селезенке и лимфатических узлах предполагало первичную иммуносупрессию, которая допускала заражение этими патогенами. Интенсивная антибиотикотерапия была причиной тяжелого поражения толстой кишки, а введение ВСС у этого сильно обезвоженного щенка, возможно, способствовало развитию почечной недостаточности как конечной причины смерти [53].

Петерсон и соавт. в 2000 году показали терапевтическую эффективность ВСС, КВС и 5-аминосалициловой кислоты на модели хронического воспаления толстой кишки (колит) у самцов крыс Sprague-Dawley, вызванного введе-

нием 5-6,6-тринитробензолсульфоновой кислоты в виде клизмы [54].

Фурне и соавторы (2000) провели интересную экспериментальную работу на модели колита у грызунов, которая включала в себя подачу неабсорбируемого, углеводного сульфата в форме декстрансульфата или каррагинана. Несколько доказательств указывали на то, что язвенный колит может быть вызван чрезмерным бактериальным продуцированием H_2S в толстой кишке. Наблюдение, что метронидазол блокирует развитие этого колита, предполагает, что вредный агент может быть серосодержащим соединением (таким как H_2S), которое высвобождается во время бактериального метаболизма неабсорбированного сульфата. Авторы проверили эту гипотезу, кормя крыс декстрансульфатом с или без ВСС, который хорошо связывает H_2S . ВСС уменьшал фекальное высвобождение H_2S у крыс, обработанных декстрансульфатом, до значений, значительно превышающих уровень контроля. Тем не менее, у всех животных развился колит. Авторы пришли к выводу, что избыточное производство H_2S не играет роли в декстрансульфатной модели колита [55].

Слабо всасываемые препараты висмута могут принести пользу при различных хронических заболеваниях толстой кишки, включая язвенный колит. Висмут-индуцированная нейротоксичность является потенциальным осложнением длительного использования этих препаратов, и требуется минимально абсорбируемая форма висмута. Если абсорбция висмута происходит преимущественно в верхней кишке, то лекарственное средство висмута с замедленным высвобождением может уменьшить поглощение. Суарез и соавт. в 2000 году исследовали сайт абсорбции висмута ВСС у крыс. В течение 15 дней ВСС (50 мг/день) вводили внутрь или непосредственно в слепую кишку через хронически имплантированную канюлю. Пероральное введение ВСС приводило к увеличению уровня висмута в сыворотке и моче в разы выше ($3,5 \pm 0,3$ мкг/л и $1,570 \pm 286$ мкг/г креатинина соответственно), чем при введении в слепую кишку (необнаруживаемый ($<1,5$ мкг/л) и 75 ± 25 мкг/г креатинина). Таким образом, поглощение висмута ВСС произошло почти полностью в верхней кишке. Эти результаты дают основание для аналогичного исследования препаратов висмута с замедленным высвобождением у людей [56].

В статье Памфлета и соавт. описано нако-

пление тяжёлого металла висмута в нейронах, опосредующее нейротоксичность, при применении различных препаратов. Мышам вводили внутривентрикулярно 40-1200 мг/кг субнитрата висмута, субсалицилата висмута, коллоидного субцитрата висмута или ранитидина висмута цитрата. Мышам на диетах с низким или высоким содержанием селена давали от 4 до 32 мг/кг висмута в виде ранитидина висмута цитрата. Через неделю срезы нервной ткани были окрашены авторентгенограммией для обнаружения зерен висмута (Bi(AMG)). Висмут был обнаружен в нейронах с аксонами вне нервной системы, в частности двигательных нейронов, а также в клетках вне гематоэнцефалического барьера. Самая низкая доза висмута в моторных нейронах составляла 696 мг/кг от субнитрата висмута, 57 мг/кг от ВСС, 29 мг/кг от субцитрата висмута и 26 мг/кг от ранитидина висмута цитрата. Никакого висмута не наблюдалось в моторных нейронах мышей на диете с низким содержанием селена. Таким образом, накопление висмута в двигательных нейронах мышц при применении ВСС ниже, чем при введении субнитрата висмута, его количество зависит от содержания селена в потребляемой пище [57].

Лейб и соавторы описали эффективность ВСС в составе тройной антихеликобактерной терапии у собак с хронической рвотой и присутствием *Helicobacter* spp в желудке [58].

В 2008 году вышла статья Аткинса и соавт. об эффективности ВСС при диарее у гепардов. Мамастровирус был идентифицирован в начале диареи у гепардов (*Asinonux jubatus*). Пять молодых взрослых и два взрослых гепарда в течение 11-дневного периода демонстрировали сонливость, анорексию, водянистую диарею и срыгивание. Образцы фекалий были представлены для электронной микроскопии и посева. Результаты электронной микроскопии выявили частицы, морфологически совместимые с астровирусом, и никаких других вирусных патогенов или значительных бактериальных патогенов не обнаружено. Астровирус был подтвержден и секвенирован с использованием консенсусной астровирусной ПЦР, в результате чего получали частичную РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) на 367 пар оснований и частичный капсидный продукт на основе 628 пар оснований. Все животные получали таблетки ВСС (524 мг перорально дважды в день в течение 5 дней) и восстанавливались без дополнительного вмешательства [59].

В 2013 году Монган и соавт. предложили использовать ВСС внутривентрикулярно в качестве компонента двойного контраста наряду с внутривенным введением йодированного соединения и в качестве подтверждения данной возможности опубликовали результаты исследования, проведённого на кроликах с проникающей кишечной травмой [60].

В 2014 году Джонсоном и соавт. была описана пигментация почек из-за хронического ведения висмута макакам-резусам (*Macaca mulatta*) [61].

В 2015 году в статье Питца и соавт. описана как противомикробная, так и противовирусная активность ВСС по отношению к возбудителям, вызывающим диарею [62].

Последняя статья по исследованиям ВСС в базе ПаБМед датирована 2015 годом и посвящена возможности применения ВСС в составе кормов для крупного рогатого скота с целью уменьшения концентрации сероводорода [63].

Заключение

Проведённый анализ доклинических исследований висмута субсалицилата позволяет дать экспериментальную оценку его сравнительной эффективности при гастроинтестинальной патологии, а также высокой степени безопасности. Учёт полученных результатов необходим исследователям для планирования дальнейших доклинических исследований препаратов висмута в части, касающейся тест-систем, моделей, продолжительности эксперимента и выбора доз.

Литература

1. Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth / red. H. Sun. – Singapore : John Wiley & Sons Ltd, 2011. – 400 p.
2. Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents / S. Ahmad [et al.] // Polyhedron. – 2006. – Vol. 25, N 7. – P. 1633–1645.
3. Briand, G. G. Bismuth compounds and preparations with biological or medicinal relevance / G. G. Briand, N. Burford // Chem. Rev. – 1999 Sep. – Vol. 99, N 9. – P. 2601–2658.
4. Sun, H. Z. The biological and medicinal chemistry of bismuth / H. Z. Sun, H. Y. Li, P. J. Sadler // Chem. Ber. Rec. – 1997 Jun. – Vol. 130, N 6. – P. 669–681.
5. Sun, H. Bismuth in medicine / H. Sun, L. Zhang, K.-Y. Szeto // Metal Ions in Biological Systems. Vol. 41 : Metal Ions and Their Complexes in Medication / ed.: A. Sigel, H. Sigel. – New York : Marcel Dekker, 2004. – Chapt. 11. – P. 333–378.
6. Li, H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth / H. Li, H. Sun // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2012 Apr. – Vol. 16, N 1/2. – P. 74–83.
7. Ge, R. G. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony:

- target sites of metalldrugs / R. G. Ge, H. Z. Sun // *Acc. Chem. Res.* – 2007 Apr. – Vol. 40, N 4. – P. 267–274.
8. Оковитый, С. В. Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта / С. В. Оковитый, Д. Ю. Ивкин // *Лечащий врач.* – 2015. – № 10. – С. 67–73.
9. Mohan, R. Green bismuth / R. Mohan // *Nat. Chem.* – 2010 Apr. – Vol. 2, N 4. – P. 336.
10. Suzuki, H. Introduction / H. Suzuki // *Organobismuth Chemistry* / ed.: H. Suzuki, Y. Matano. – Amsterdam : Elsevier, 2001. – P. 1–20.
11. Suzuki, H. Bismuth in organic transformations / H. Suzuki, T. Ikegami, Y. Matano // *Synthesis.* – 1997. – N 3. – P. 249–267.
12. Barton, D. H. R. Bismuth(V) reagents in organic synthesis / D. H. R. Barton, J. P. Finet // *Pure Appl. Chem.* – 1987. – Vol. 59, N 8. – P. 937–946.
13. Le Roux, C. Bismuth(III) chloride and triflate: novel catalysts for acylation and sulfonylation reactions. Survey and mechanistic aspects / C. Le Roux, J. Dubac // *Synlett.* – 2002. – Vol. 2. – P. 181–200.
14. Gaspard-Illoughmane, H. Bismuth(III) triflate in organic synthesis / H. Gaspard-Illoughmane, C. Le Roux // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – P. 2517–2532.
15. Leonard, N. M. Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis / N. M. Leonard, L. C. Wieland, R. S. Mohan // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, N 42. – P. 8373–839.
16. Bismuth compounds in medicinal chemistry / J. A. Salvador [et al.] // *Future Med. Chem.* – 2012 Jul. – Vol. 4, N 11. – P. 1495–1523.
17. Yang, N. Biological chemistry of antimony and bismuth / N. Yang, H. Sun // *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth* / ed. H. Sun. – Singapore : John Wiley & Sons Ltd, 2011.
18. Silvestru, C. Structural chemistry of bismuth compounds. I. Organobismuth derivatives / C. Silvestru, H. J. Breunig, H. Althaus // *Chem. Rev.* – 1999 Nov. – Vol. 99, N 11. – P. 3277–3328.
19. Mendis, A. H. W. *Helicobacter pylori* and bismuth / A. H. W. Mendis, B. J. Marshall // *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth* / ed. H. Sun. – Singapore : John Wiley & Sons Ltd, 2011.
20. Kolmer, J. A. Tryparsamide and bismuth subsalicylate in the treatment of experimental syphilis of rabbits; synergistic or additive activity / J. A. Kolmer // *Arch. Derm. Syphilol.* – 1950 Feb. – Vol. 61, N 2. – P. 271–275.
21. Kolmer, J. A. Penicillin in the treatment of experimental syphilis of rabbits. VII. Penicillin «S-R» and procaine penicillin G in peanut oil with aluminum monostearate, alone and in combination with oxophenarsine hydrochloride (mapharsen) or bismuth subsalicylate / J. A. Kolmer // *AMA Arch. Derm. Syphilol.* – 1951 Aug. – Vol. 64, N 2. – P. 169–176.
22. Goldenberg, M. M. The antidiarrheal action of bismuth subsalicylate in the mouse and the rat / M. M. Goldenberg, L. J. Honkomp, A. W. Castellion // *Am. J. Dig. Dis.* – 1975 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 955–960.
23. Goldenberg, M. M. Antinauseant and antiemetic properties of bismuth subsalicylate in dogs and humans / M. M. Goldenberg, L. J. Honkomp, C. S. Davis // *J. Pharm. Sci.* – 1976 Sep. – Vol. 65, N 9. – P. 1398–1400.
24. Bismuth subsalicylate inhibits activity of crude toxins of *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae* / C. D. Ericsson [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1977 Nov. – Vol. 136, N 5. – P. 693–696.
25. Goldenberg, M. M. Prevention by bismuth subsalicylate of gastric mucosal lesions in response to noxious stimuli in rats / M. M. Goldenberg, L. J. Honkomp, A. W. Castellion // *Pharmacol. Res. Commun.* – 1978 Jan. – Vol. 10, N 1. – P. 13–20.
26. Gyles, C. L. The effect of adsorbant and anti-inflammatory drugs on secretion in ligated segments of pig intestine infected with *Escherichia coli* / C. L. Gyles, M. Zigler // *Can. J. Comp. Med.* – 1978 Jul. – Vol. 42, N 3. – P. 260–268.
27. Anti-endotoxin therapy in liver diseases / D. Scevola [et al.] // *G. Ital. Chemioter.* – 1979 Jan-Dec. – Vol. 26, N 1/2. – P. 241–56.
28. Goldenberg, M. M. Comparative evaluation of gastrointestinal blood loss in the feces of rats following Pepto-Bismol liquid and aspirin administration / M. M. Goldenberg, R. R. Brooks, K. L. Boise // *Life Sci.* – 1980 Apr. – Vol. 26, N 16. – P. 1335–1542.
29. Ward, R. L. In vitro activities of bismuth salts against rotaviruses and other enteric viruses / R. L. Ward, D. S. Sander, D. R. Knowlton // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1985 Mar. – Vol. 27, N 3. – P. 306–308.
30. Slocombe, R. F. Histopathologic findings and energy dispersive X-ray spectroscopic analysis of experimentally induced foreign-body pneumonias in rats / R. F. Slocombe, M. G. Evans, F. J. Derksen // *Vet. Pathol.* – 1989 Nov. – Vol. 26, N 6. – P. 479–487.
31. Bismuth subsalicylate reduces peptic injury of the oesophagus in rabbits / H. P. Tay [et al.] // *Gut.* – 1990 Jan. – Vol. 31, N 1. – P. 11–16.
32. Ericsson, C. D. Antisecretory and antiinflammatory properties of bismuth subsalicylate / C. D. Ericsson, C. Tannenbaum, T. T. Charles // *Rev. Infect. Dis.* – 1990 Jan-Feb. – Vol. 12, suppl. 1. – P. S16–S20.
33. Chang, T. W. Effect of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile* colitis in hamsters / T. W. Chang, M. Y. Dong, S. L. Gorbach // *Rev. Infect. Dis.* – 1990 Jan-Feb. – Vol. 12, suppl. 1. – P. S57–S58.
34. Bierer, D. W. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety / D. W. Bierer // *Rev. Infect. Dis.* – 1990 Jan-Feb. – Vol. 12, suppl. 1. – P. S3–S8.
35. Hänninen, M. L. Bismuth subsalicylate in the prevention of colonization of infant mice with *Campylobacter jejuni* / M. L. Hänninen // *Epidemiol. Infect.* – 1990 Jun. – Vol. 104, N 3. – P. 397–404.
36. Eradication of *Helicobacter mustelae* from the ferret stomach: an animal model of *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* chemotherapy / G. Otto [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1990 Jun. – Vol. 34, N 6. – P. 1232–1236.
37. Roussel, A. J. Jr. Treatment of diarrhea of neonatal calves / A. J. Jr. Roussel, G. W. Brumbaugh // *Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract.* – 1991 Nov. – Vol. 7, N 3. – P. 713–728.
38. The gastroduodenal mucus barrier and its role in protection against luminal pepsins: the effect of 16,16 dimethyl prostaglandin E2, carbopol-polyacrylate, sucralfate and bismuth subsalicylate / M. Copeman [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1994. – Vol. 9, suppl. 1. – P. S55–S59.
39. Horowitz, N. S. Effect of bismuth salts on systemic and mucosal immune responses to orally administered cholera toxin / N. S. Horowitz, H. F. Staats, T. J. Palker // *Immunopharmacology.* – 1995 Nov. – Vol. 31, N 1. – P. 31–41.
40. Natural and experimental *Helicobacter mustelae* reinfection following successful antimicrobial eradication in ferrets / M. Batchelder [et al.] // *Helicobacter.* – 1996 Mar. – Vol. 1, N 1.

- P. 34–42.
41. Characterization and therapy for experimental infection by *Helicobacter mustelae* in ferrets / S. J. Czinn [et al.] // *Helicobacter*. – 1996 Mar. – Vol. 1, N 1. – P. 43–51.
 42. Effect of aluminum hydroxide/magnesium hydroxide antacid and bismuth subsalicylate on gastric pH in horses / C. K. Clark [et al.] // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1996 May. – Vol. 208, N 10. – P. 1687–1691.
 43. Bismuth subsalicylate prophylaxis of *Cryptosporidium parvum* infection in immunodeficient mice / R. A. Greenfield [et al.] // *J. Eukaryot. Microbiol.* – 1996 Sep-Oct. – Vol. 43, N 5. – P. 69S.
 44. Comparative absorption of bismuth in Sprague-Dawley rats following oral administration of preparations containing bismuth sucrose octasulfate, bismuth subsalicylate, and bismuth subcitrate / N. Rao [et al.] // *Biopharm. Drug. Dispos.* – 1997 Jan. – Vol. 18, N 1. – P. 1–8.
 45. Cytoprotective effect of bismuth subsalicylate in indomethacin-treated rats is associated with enhanced mucus bismuth concentration / S. Tanaka [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997 Jun. – Vol. 11, N 3. – P. 605–612.
 46. Protection against chemically-induced oxidative gastrointestinal tissue injury in rats by bismuth salts / D. Bagchi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1997 Sep. – Vol. 42, N 9. – P. 1890–1900.
 47. Wack, R. F. Treatment of gastritis in cheetahs (*Acinonyx jubatus*) / R. F. Wack, K. A. Eaton, L. W. Kramer // *J. Zoo. Wildl. Med.* – 1997 Sep. – Vol. 28, N 3. – P. 260–266.
 48. Cure of *Helicobacter pylori* infection by omeprazole-clarithromycin-based therapy in non-human primates / A. Dubois [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 1998 Feb. – Vol. 33, N 1. – P. 18–22.
 49. Stress, diet and alcohol-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate / D. Bagchi [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* – 1998 Jan-Feb. – Vol. 18, N 1. – P. 3–13.
 50. Krakowka, S. Antimicrobial therapies for *Helicobacter pylori* infection in gnotobiotic piglets / S. Krakowka, K. A. Eaton, R. D. Leunk // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1998 Jul. – Vol. 42, N 7. – P. 1549–1554.
 51. Effect of pepper and bismuth subsalicylate on gastric pain and surface hydrophobicity in the rat / L. M. Lichtenberger [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998 May. – Vol. 12, N 5. – P. 483–490.
 52. Acute and chronic stress-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate / D. Bagchi [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 1999 Jun. – N 196, N 1/2. – P. 109–116.
 53. Willard, M. D. Cryptosporidiosis, coccidiosis, and total colonic mucosal collapse in an immunosuppressed puppy / M. D. Willard, D. Bouley // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* – 1999 Sep-Oct. – Vol. 35, N 5. – P. 405–409.
 54. Therapeutic role for bismuth compounds in TNBS-induced colitis in the rat / T. C. Peterson [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2000 Mar. – Vol. 45, N 3. – P. 466–473.
 55. Binding of hydrogen sulfide by bismuth does not prevent dextran sulfate-induced colitis in rats / J. K. Furne [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2000 Jul. – Vol. 45, N 7. – P. 1439–1443.
 56. Site of bismuth absorption from bismuth subsalicylate: implications for treatment of colonic conditions / F. L. Suarez [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2000 Jul. – Vol. 45, N 7. – P. 1444–1446.
 57. Uptake of bismuth in motor neurons of mice after single oral doses of bismuth compounds / R. Pamphlett [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2000 Jul-Aug. – Vol. 22, N 4. – P. 559–563.
 58. Leib, M. S. Triple antimicrobial therapy and acid suppression in dogs with chronic vomiting and gastric *Helicobacter* spp / M. S. Leib, R. B. Duncan, D. L. Ward // *J. Vet. Intern. Med.* – 2007 Nov-Dec. – Vol. 21, N 6. – P. 1185–1192.
 59. Characterization of an outbreak of astroviral diarrhea in a group of cheetahs (*Acinonyx jubatus*) / A. Atkins [et al.] // *Vet. Microbiol.* – 2009 Apr. – Vol. 136, 1/2. – P. 160–165.
 60. Extravasated contrast material in penetrating abdominopelvic trauma: dual-contrast dual-energy CT for improved diagnosis-preliminary results in an animal model / J. Mongan [et al.] // *Radiology.* – 2013 Sep. – Vol. 268, N 3. – P. 738–742.
 61. Johnson, A. L. Renal pigmentation due to chronic bismuth administration in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) / A. L. Johnson, E. T. Blaine, A. D. Lewis // *Vet. Pathol.* – 2015 May. – Vol. 52, N 3. – P. 576–579.
 62. Antimicrobial activity of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, norovirus, and other common enteric pathogens / A. M. Pitz [et al.] // *Gut. Microbes.* – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. 93–100.
 63. Mitigation of in vitro hydrogen sulfide production using bismuth subsalicylate with and without monensin in beef feedlot diets / M. Ruiz-Moreno [et al.] // *J. Anim. Sci.* 2015 Nov. – Vol. 93, N 11. – P. 5346–5354.

Поступила 05.03.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Sun H, red. *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. Singapore: John Wiley & Sons Ltd; 2011. 400 p.
2. Ahmad S, Isab AA, Ali S, Al-Arfaj AR. Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents. *Polyhedron*. 2006;25(7):1633–45.
3. Briand GG, Burford N. Bismuth compounds and preparations with biological or medicinal relevance. *Chem Rev*. 1999 Sep;99(9):2601–58.
4. Sun HZ, Li HY, Sadler PJ. The biological and medicinal chemistry of bismuth. *Chem Ber Rec*. 1997 Jun;130(6):669–81.
5. Sun H, Zhang L, Szeto K-Y. Bismuth in medicine. In: Sigel A, Sigel H, ed. *Metal Ions in Biological Systems*. Vol 41: *Metal Ions and Their Complexes in Medication*. New York: Marcel Dekker; 2004. Chapt 11. P. 333–78.
6. Li H, Sun H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth. *Curr Opin Chem Biol*. 2012 Apr;16(1-2):74–83. doi: 10.1016/j.cbpa.2012.01.006
7. Ge RG, Sun HZ. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs. *Acc Chem Res*. 2007 Apr;40(4):267–74. doi: 10.1021/ar600001b
8. Okovityy SV, Ivkin DYU. Bismuth preparations – pharmacological foundations of clinical effect. *Lechashchii Vrach*. 2015;(10):67–73. (In Russ.)
9. Mohan R. Green bismuth. *Nat Chem*. 2010 Apr;2(4):336. doi: 10.1038/nchem.609

10. Suzuki H. Introduction. In: Suzuki H, Matano Y. ed. *Organobismuth Chemistry*. Amsterdam: Elsevier; 2001. P. 1-20.
11. Suzuki H, Ikegami T, Matano Y. Bismuth in organic transformations. *Synthesis*. 1997;(3):249-67. doi: 0.1055/s-1997-1194
12. Barton DHR, Finet JP. Bismuth(V) reagents in organic synthesis. *Pure Appl Chem*. 1987;59(8):937-46. doi: 10.1351/pac198759080937
13. Le Roux C, Dubac J. Bismuth(III) chloride and triflate: novel catalysts for acylation and sulfonylation reactions. Survey and mechanistic aspects. *Synlett*. 2002;2:181-200. doi: 10.1055/s-2002-19743
14. Gaspard-Illoughmane H, Le Roux C. Bismuth(III) triflate in organic synthesis. *Eur J Org Chem*. 2004;12:2517-32. doi: 10.1002/ejoc.200300754
15. Leonard NM, Wieland LC, Mohan RS. Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis. *Chem Soc Rev*. 2011 Sep;40(9):4649-707. doi: 10.1039/c0cs00206b
16. Salvador JA, Figueiredo SA, Pinto RM, Silvestre SM. Bismuth compounds in medicinal chemistry. *Future Med Chem*. 2012 Jul;4(11):1495-523. doi: 10.4155/fmc.12.95
17. Yang N, Sun H. Biological chemistry of antimony and bismuth. In: Sun H, ed. *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. Singapore: John Wiley & Sons Ltd; 2011.
18. Silvestru C, Breunig HJ, Althaus H. Structural chemistry of bismuth compounds. I. Organobismuth derivatives. *Chem Rev*. 1999 Nov;99(11):3277-328.
19. Mendis AHW, Marshall BJ. *Helicobacter pylori* and bismuth. In: Sun H, ed. *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. Singapore: John Wiley & Sons Ltd; 2011.
20. Kolmer JA. Tryparsamide and bismuth subsalicylate in the treatment of experimental syphilis of rabbits; synergistic or additive activity. *Arch Derm Syphilol*. 1950 Feb;61(2):271-5.
21. Kolmer JA. Penicillin in the treatment of experimental syphilis of rabbits. VII. Penicillin «S-R» and procaine penicillin G in peanut oil with aluminum monostearate, alone and in combination with oxophenarsine hydrochloride (mapharsen) or bismuth subsalicylate. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1951 Aug;64(2):169-76.
22. Goldenberg MM, Honkomp LJ, Castellion AW. The antidiarrheal action of bismuth subsalicylate in the mouse and the rat. *Am J Dig Dis*. 1975 Oct;20(10):955-60.
23. Goldenberg MM, Honkomp LJ, Davis CS. Antinauseant and antiemetic properties of bismuth subsalicylate in dogs and humans. *J Pharm Sci*. 1976 Sep;65(9):1398-400.
24. Ericsson CD, Evans DG, DuPont HL, Evans DJ Jr, Pickering LK. Bismuth subsalicylate inhibits activity of crude toxins of *Escherichia coli* and *Vibrio cholera*. *J Infect Dis*. 1977 Nov;136(5):693-6. doi: 10.1093/infdis/136.5.693
25. Goldenberg MM, Honkomp LJ, Castellion AW. Prevention by bismuth subsalicylate of gastric mucosal lesions in response to noxious stimuli in rats. *Pharmacol Res Commun*. 1978 Jan;10(1):13-20.
26. Gyles CL, Zigler M. The effect of adsorbant and anti-inflammatory drugs on secretion in ligated segments of pig intestine infected with *Escherichia coli*. *Can J Comp Med*. 1978 Jul;42(3):260-8.
27. Scevola D, Barbarini G, Marone P, Azzini M, Filice C, Bernardi R. Anti-endotoxin therapy in liver diseases. *G Ital Chemioter*. 1979 Jan-Dec;26(1-2):241-56.
28. Goldenberg MM, Brooks RR, Boise KL. Comparative evaluation of gastrointestinal blood loss in the feces of rats following Pepto-Bismol liquid and aspirin administration. *Life Sci*. 1980 Apr;26(16):1335-42.
29. Ward RL, Sander DS, Knowlton DR. In vitro activities of bismuth salts against rotaviruses and other enteric viruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985 Mar;27(3):306-8.
30. Slocombe RF, Evans MG, Derksen FJ. Histopathologic findings and energy dispersive X-ray spectroscopic analysis of experimentally induced foreign-body pneumonias in rats. *Vet Pathol*. 1989 Nov;26(6):479-87. doi: 10.1177/030098588902600604
31. Tay HP, Chaparala RC, Harmon JW, Huesken J, Saini N, Hakki FZ, et al. Bismuth subsalicylate reduces peptic injury of the oesophagus in rabbits. *Gut*. 1990 Jan;31(1):11-6. doi: 10.1136/gut.31.1.11
32. Ericsson CD, Tannenbaum C, Charles TT. Antisecretory and antiinflammatory properties of bismuth subsalicylate. *Rev Infect Dis*. 1990 Jan-Feb;12 Suppl 1:S16-20.
33. Chang TW, Dong MY, Gorbach SL. Effect of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile* colitis in hamsters. *Rev Infect Dis*. 1990 Jan-Feb;12 Suppl 1:S57-8.
34. Bierer DW. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety. *Rev Infect Dis*. 1990 Jan-Feb;12 Suppl 1:S3-8.
35. Hänninen ML. Bismuth subsalicylate in the prevention of colonization of infant mice with *Campylobacter jejuni*. *Epidemiol Infect*. 1990 Jun;104(3):397-404. doi: 10.1017/s0950268800047415
36. Otto G, Fox JG, Wu PY, Taylor NS. Eradication of *Helicobacter mustelae* from the ferret stomach: an animal model of *Helicobacter (Campylobacter) pylori* chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 Jun;34(6):1232-6. doi: 10.1128/aac.34.6.1232
37. Roussel AJ Jr, Brumbaugh GW. Treatment of diarrhea of neonatal calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 1991 Nov;7(3):713-28.
38. Copeman M, Matuz J, Leonard AJ, Pearson JP, Dettmar PW, Allen A. The gastroduodenal mucus barrier and its role in protection against luminal pepsins: the effect of 16,16 dimethyl prostaglandin E2, carbopol-polyacrylate, sucralfate and bismuth subsalicylate. *J Gastroenterol Hepatol*. 1994;9 Suppl 1:S55-9.
39. Horowitz NS, Staats HF, Palker TJ. Effect of bismuth salts on systemic and mucosal immune responses to orally administered cholera toxin. *Immunopharmacology*. 1995 Nov;31(1):31-41.
40. Batchelder M, Fox JG, Hayward A, Yan L, Shames B, Murphy JC, et al. Natural and experimental *Helicobacter mustelae* reinfection following successful antimicrobial eradication in ferrets. *Helicobacter*. 1996 Mar;1(1):34-42.
41. Czinn SJ, Bierman JC, Deters RW, Blanchard TG, Leunk RD. Characterization and therapy for experimental infection by *Helicobacter mustelae* in ferrets. *Helicobacter*. 1996 Mar;1(1):43-51.
42. Clark CK, Merritt AM, Burrow JA, Steible CK. Effect of aluminum hydroxide/magnesium hydroxide antacid and bismuth subsalicylate on gastric pH in horses. *J Am Vet Med Assoc*. 1996 May 15;208(10):1687-91.
43. Greenfield RA, Mosier DA, Crawford DL, Abrams VL, Kuhls TL. Bismuth subsalicylate prophylaxis of *Cryptosporidium parvum* infection in immunodeficient mice. *J Eukaryot Microbiol*. 1996 Sep-Oct;43(5):69S.
44. Rao N, Brown PW, Yerino P, Chang J, Hwang KK. Comparative absorption of bismuth in Sprague-Dawley rats following oral

- administration of preparations containing bismuth sucrose octasulfate, bismuth subsalicylate, and bismuth subcitrate. *Biopharm Drug Dispos.* 1997 Jan;18(1):1-8.
45. Tanaka S, Guth PH, Carryl OR, Kaunitz JD. Cytoprotective effect of bismuth subsalicylate in indomethacin-treated rats is associated with enhanced mucus bismuth concentration. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Jun;11(3):605-12.
 46. Bagchi D, Carryl OR, Tran MX, Bagchi M, Vuchetich PJ, Krohn RL, et al. Protection against chemically-induced oxidative gastrointestinal tissue injury in rats by bismuth salts. *Dig Dis Sci.* 1997 Sep;42(9):1890-900.
 47. Wack RF, Eaton KA, Kramer LW. Treatment of gastritis in cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *J Zoo Wildl Med.* 1997 Sep;28(3):260-6.
 48. Dubois A, Berg DE, Fiala N, Heman-Ackah LM, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Cure of *Helicobacter pylori* infection by omeprazole-clarithromycin-based therapy in non-human primates. *J Gastroenterol.* 1998 Feb;33(1):18-22.
 49. Bagchi D, Carryl OR, Tran MX, Krohn RL, Bagchi DJ, Garg A, et al. Stress, diet and alcohol-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. *J Appl Toxicol.* 1998 Jan-Feb;18(1):3-13.
 50. Krakowka S, Eaton KA, Leunk RD. Antimicrobial therapies for *Helicobacter pylori* infection in gnotobiotic piglets. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Jul;42(7):1549-54.
 51. Lichtenberger LM, Romero JJ, Carryl OR, Illich PA, Walters ET. Effect of pepper and bismuth subsalicylate on gastric pain and surface hydrophobicity in the rat. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 May;12(5):483-90.
 52. Bagchi D, Carryl OR, Tran MX, Bagchi M, Garg A, Milnes MM, et al. Acute and chronic stress-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. *Mol Cell Biochem.* 1999 Jun;196(1-2):109-16.
 53. Willard MD, Bouley D. Cryptosporidiosis, coccidiosis, and total colonic mucosal collapse in an immunosuppressed puppy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1999 Sep-Oct;35(5):405-9. doi: 10.5326/15473317-35-5-405
 54. Peterson TC, Cleary CE, Shaw AM, Malatjalian DA, Veldhuyzen van Zanten SJ. Therapeutic role for bismuth compounds in TNBS-induced colitis in the rat. *Dig Dis Sci.* 2000 Mar;45(3):466-73.
 55. Furne JK, Suarez FL, Ewing SL, Springfield J, Levitt MD. Binding of hydrogen sulfide by bismuth does not prevent dextran sulfate-induced colitis in rats. *Dig Dis Sci.* 2000 Jul;45(7):1439-43.
 56. Suarez FL, Furne J, Stiehm J, Garten C, Levitt MD. Site of bismuth absorption from bismuth subsalicylate: implications for treatment of colonic conditions. *Dig Dis Sci.* 2000 Jul;45(7):1444-6.
 57. Pamphlett R, Stoltenberg M, Rungby J, Danscher G. Uptake of bismuth in motor neurons of mice after single oral doses of bismuth compounds. *Neurotoxicol Teratol.* 2000 Jul-Aug;22(4):559-63.
 58. Leib MS, Duncan RB, Ward DL. Triple antimicrobial therapy and acid suppression in dogs with chronic vomiting and gastric *Helicobacter* spp. *J Vet Intern Med.* 2007 Nov-Dec;21(6):1185-92. doi: 10.1892/06-135.1
 59. Atkins A, Wellehan JF Jr, Childress AL, Archer LL, Fraser WA, Citino SB. Characterization of an outbreak of astroviral diarrhea in a group of cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Vet Microbiol.* 2009 Apr 14;136(1-2):160-5. doi: 10.1016/j.vetmic.2008.10.035
 60. Mongan J, Rathnayake S, Fu Y, Gao DW, Yeh BM. Extravasated contrast material in penetrating abdominopelvic trauma: dual-contrast dual-energy CT for improved diagnosis-preliminary results in an animal model. *Radiology.* 2013 Sep;268(3):738-42. doi: 10.1148/radiol.13121267
 61. Johnson AL, Blaine ET, Lewis AD. Renal pigmentation due to chronic bismuth administration in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Vet Pathol.* 2015 May;52(3):576-9. doi: 10.1177/0300985814541707
 62. Pitz AM, Park GW, Lee D, Boissy YL, Vinjé J. Antimicrobial activity of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, norovirus, and other common enteric pathogens. *Gut Microbes.* 2015;6(2):93-100. doi: 10.1080/19490976.2015.1008336
 63. Ruiz-Moreno M, Binversie E, Fessenden SW, Stern MD. Mitigation of in vitro hydrogen sulfide production using bismuth subsalicylate with and without monensin in beef feedlot diets. *J Anim Sci.* 2015 Nov;93(11):5346-54. doi: 10.2527/jas.2015-9392

Submitted 05.03.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Будрицкий А.М. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Ивкин Д.Ю. – к.б.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, начальник центра экспериментальной фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

Оковитый С.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

Ивкина А.С. – научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

Суханов Д.С. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

Дзюба А.С. – к.ф.н., руководитель отдела R&D АО «Фармпроект».

Information about authors:

Budritsky A.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Phthisiopulmonology, Vitebsk

State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ivkin D.Y. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Pharmacology & Clinical Pharmacology, head of the Center of Experimental Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

Okovitiy S.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pharmacology & Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

Ivkina A.S. – research officer of the Center of Experimental Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

Sukhanov D.S. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pharmacology & Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

Dziuba A.S. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, head of R & D Department of JSC «PharmProject».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии. E-mail: phtisio@mail.ru – Будрицкий Александр Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Phthisiopulmonology E-mail: phtisio@mail.ru – Alexander M. Budritsky.