

Значение препаратов висмута для повышения эффективности терапии инфекции *Helicobacter pylori*

В.Н. Дроздов¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdov@yandex.ru

К.Н. Халаиджева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>, Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

С.Ю. Сереброва^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetaserebrova@mail.ru

Н.Б. Лазарева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Е.Ю. Есакова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>, demchenkova@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме

Висмут относится к группе тяжелых металлов, но обладает самой низкой среди них токсичностью, в том числе из-за слабой растворимости в водных и биологических средах. При этом соединения висмута являются перспективными для использования в медицине благодаря своей высокой биологической активности. Эти вещества находят применение в терапии различных заболеваний, включая онкологические, поскольку обладают антипролиферативной активностью (индуцируют апоптоз, ингибируют протеасомы, модулируют сигнальные пути). Для лечения инфекции *Helicobacter pylori* применяются лекарственные препараты в основном на основе висмута трикалия дицитрата, демонстрирующего высокую эффективность и низкую частоту резистентности к нему возбудителя. Проблемными аспектами применяемых при эрадикации *H. pylori* схем являются их эмпирический выбор при отсутствии рутинного персонализированного подхода к нему, низкий уровень контроля эрадикации рекомендованными для этой цели методами, чувствительность фармакодинамических эффектов компонентов схем к фармацевтическим свойствам друг друга и упомянутая резистентность возбудителя к антибактериальным препаратам. Препараты на основе висмута трикалия дицитрата, обладающие собственной бактерицидной активностью, не зависящей от условий среды, несколькими механизмами действия, не индуцирующие известные пути развития резистентности, при применении в составе различных эрадикационных схем увеличивают их эффективность, не снижая переносимости. Основные результаты многочисленных клинических исследований подтверждают приведенные положения. Дополнительным преимуществом включаемых в лекарственные препараты соединений висмута является их гастропротективное действие, позволяющее расширить спектр показаний за счет патологии желудка, сопровождающейся образованием эрозивных и язвенных дефектов его слизистой оболочки (эрозивный гастрит, язвенная болезнь и др.), а также противодиарейный эффект, имеющий клиническое значение при синдроме раздраженного кишечника и функциональной диарее. Безопасность применения висмута трикалия дицитрата в низких дозах и при проведении коротких курсов подтверждена крупными метаанализами; серьезные побочные эффекты встречаются крайне редко и не связаны с нейротоксичностью. Представленный комплекс данных свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения и клинического применения висмута в противоопухолевой, антибактериальной и гастроэнтерологической практике.

Ключевые слова: висмута трикалия дицитрат, эрадикация *Helicobacter pylori*, антибиотикорезистентность, гастропротекция, эффективность, безопасность, Маастрихт VI

Для цитирования: Дроздов ВН, Халаиджева КН, Сереброва СЮ, Лазарева НБ, Есакова ЕЮ. Значение препаратов висмута для повышения эффективности терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2025;19(15):8–15. <https://doi.org/10.21518/ms2025-390>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The importance of bismuth preparations for increasing the effectiveness of therapy for *Helicobacter pylori* infection

Vladimir N. Drozdov¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdov@yandex.ru

Kseniya N. Khalaidzheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>, Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetaserebrova@mail.ru

Natalia B. Lazareva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Elena Yu. Esakova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>, demchenkova@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

Abstract

Bismuth belongs to the group of heavy metals, but it has the lowest toxicity among them, including due to its weak solubility in aqueous and biological media. At the same time, bismuth compounds are promising for use in medicine due to their high biological activity. These substances are used in the treatment of various diseases, including cancer, because they have anti-proliferative activity (induce apoptosis, inhibit proteasomes, modulate signaling pathways). For the treatment of *Helicobacter pylori* infection, drugs are used, mainly based on bismuth tricalcium dicitrate, which demonstrates high efficacy and a low incidence of resistance to the pathogen. Problematic aspects used in *H. eradication pylori* schemes are their empirical choice in the absence of a routine personalized approach to it, a low level of eradication control by the methods recommended for this purpose, the sensitivity of the pharmacodynamic effects of the scheme components to the pharmaceutical properties of each other, and the mentioned resistance of the pathogen to antibacterial drugs. Preparations based on bismuth tricalcium dicitrate, which have their own bactericidal activity independent of environmental conditions, several mechanisms of action that do not induce known pathways of resistance development, when used as part of various eradication regimens, increase their effectiveness without reducing tolerability. The main results of numerous clinical studies confirm these statements. An additional advantage of bismuth compounds included in medicinal preparations is their gastroprotective effect, which makes it possible to expand the range of indications due to gastric pathology, accompanied by the formation of erosive and ulcerative defects of its mucous membrane (erosive gastritis, peptic ulcer, etc.), as well as an antidiarrhoeal effect, which is of clinical importance in irritable bowel syndrome and functional diarrhea. The safety of using bismuth tricalcium dicitrate in low doses and during short courses has been confirmed by large meta-analyses; serious side effects are extremely rare and are not associated with neurotoxicity. The presented set of data indicates the prospects for further study and clinical use of bismuth in antitumor, antibacterial and gastroenterological practice.

Keywords: bismuth tricalcium dicitrate, eradication of *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, gastroprotection, efficacy, safety, Maastricht VI

For citation: Drozdov VN, Khalaidzheva KN, Serebrova SYu, Lazareva NB, Esakova EYu. The importance of bismuth preparations for increasing the effectiveness of therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-390>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Висмут (нем. *Wismut*; лат. *Bismuthum*), Bi, в обычных условиях представляет собой блестящий серебристый с розоватым оттенком металл, имеющий атомную массу 208,980 и располагающийся в периодической системе химических элементов Менделеева под номером 83. Висмут и его соединения считаются относительно безопасными для человека, что делает их особенно привлекательными для медицинского применения. Низкая токсичность объясняется, в частности, их нерастворимостью в водных растворах и биологических жидкостях [1].

Соединения висмута используются в различных медицинских технологических процессах, например, в качестве катализаторов при синтезе противоопухолевых молекул [2], кортикостероидов [3, 4], противосудорожных препаратов [5].

Важная область использования соединений висмута – противоопухолевая терапия. Описано, что комплексы дитиокарбамата висмута (III) обладают антипролиферативной активностью и ингибируют протеасомы при эстроген-положительном раке молочной железы [6]. Наночастицы висмута (Bi NP) оказывают цитотоксическое действие на клеточную линию аденокарциномы толстой кишки человека HT-29 [7]. Также в качестве агента для лечения колоректального рака изучалось соединение органовисмута (III), которое показало свое активирующее воздействие на сигнальный путь NRF2 с гибелью клеток опухоли [8]. Опубликованы данные об избирательной цитотоксичности трис[2-(N,N)-диметиламинометил]фенил]-бисму-

тана (TDPBi) в отношении сосудистых эндотелиальных клеток, что может быть применимо в противосудистой терапии рака [9]. Активно исследуется противоопухолевая активность Bi NP в отношении клеток рака поджелудочной железы [10], рака легких [11], рака молочной железы [12]. Кроме того, молекулы висмута используют в качестве альфа-излучателей в таргетной терапии злокачественных новообразований [13].

Помимо упомянутых собственных противоопухолевых свойств соединений висмута, имеются сведения об их способности снижать побочные эффекты других применяемых в онкологии препаратов. Н. Jiang et al. сообщают о снижении нефротоксичности цисплатина после предварительной обработки цитратом висмута-цинка (BiZn). Добавление перорального BiZn у мышей, получавших цисплатин, значительно снизило уровни азота мочевины и креатинина в крови по сравнению с группой, получавшей цисплатин, а лечение высокой дозой цисплатина с BiZn при сравнении с высокой дозой только цисплатина, значительно увеличило выживаемость мышей [14]. Вероятно, это происходит за счет индукции синтеза глутатиона и усиления висмутом секвестрации цисплатина в везикулы и включения в наночастицы висмута и серы [15].

Описано влияние селенида висмута (Bi₂Se₃) на течение болезни Альцгеймера (БА). Использование малых молекул Bi₂Se₃ приводило к ингибированию образования фибрилл амилоида-β, что является основной терапевтической стратегией при этой патологии [16].

Проводились исследования антибактериальных эффектов соединений данного металла. Были синтезированы

и охарактеризованы гомо- и гетеролептические висмут(III)-флавонолятные комплексы с различными замещенными флавонолами. Гетеролептические комплексы показали высокую активность против грамположительных бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы, такие как метициллинрезистентный золотистый стафилококк и ванкомицин-резистентные энтерококки. В отношении грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli*, активность была ниже [17]. Также описана антибактериальная активность и других производных: салицилатных и пиразолиновых комплексов висмута(III) [18], висмута и норфлоксацина [19], трипиразолилаты висмута(III) [20] и многие другие.

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Важную роль соединения висмута играют в лечении пациентов гастроэнтерологического профиля. Прежде всего это касается инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Согласно данным исследований, распространенность *H. pylori* среди населения Земли составляет около 50% [21]. В 2023 г. Y. Li et al. опубликовали метаанализ, по данным которого на 2011–2022 гг. в мире было инфицировано 43,1% людей. Отмечается тенденция к снижению численности носителей *H. pylori* по сравнению с 1980–1990 гг., когда она составляла 58,2% [22]. Было проведено исследование распространенности инфекции *H. pylori* среди людей, обратившихся в амбулаторные учреждения России и выполнивших ¹³C-уреазный дыхательный тест (УДТ) в 2017 и 2019 гг. Наиболее высокая инфицированность отмечалась в Южном (54,9%) и Северо-Кавказском (45,1%) федеральных округах. Менее всего инфекция была распространена в возрастной группе до 18 лет (20,2%), а более всего – в группе от 41 до 50 лет (43,9%); общее количество обследованных лиц составило 19 875 человек [23].

H. pylori является наиболее частой причиной развития хронического атрофического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка [24, 25]. Так, согласно данным исследований, возможен регресс MALT-лимфомы низкой степени злокачественности в 60–80% случаев на фоне эрадикации *H. pylori* [26–28]. В 2000 г. опубликованы данные одноцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором проводилось наблюдение за 3100 ближайшими родственниками пациентов с раком желудка. Показано, что проведение эрадикации *H. Pylori* снижало риск развития рака желудка в данной группе [29]. В 2024 г. Kai-Feng Pan et al. провели кластерное рандомизированное контролируемое исследование, которое показывает, что массовый скрининг *H. pylori* и ее эрадикация могут снизить заболеваемость раком желудка, что в свою очередь еще раз подтверждает роль этой бактерии в патогенезе хронического атрофического гастрита и аденокарциномы желудка [30]. Сейчас отмечается постепенное снижение распространенности язвенной болезни желудка и ДПК вместе со снижением инфицированности *H. pylori* во многих странах мира [31–33].

С момента публикации консенсусного документа Маастрихт IV диагностика и последующая антихеликобактерная терапия признаются необходимыми при достаточно большом количестве патологических состояний: у пациентов с типичными симптомами диспепсии, с отягощенной наследственностью или установленным диагнозом онкологических заболеваний желудка, с установленным диагнозом язвенной болезни желудка, атрофического гастрита, с необъяснимой железодефицитной анемией, с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), с дефицитом витамина B12, с планирующимся длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или ингибиторов протонной помпы (ИПП) [21].

Эксперты Маастрихт VI сообщают о снижении эффективности стандартной тройной терапии, включающей ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол, до 70% и не рекомендуют ее применение без тестирования на чувствительность в таких регионах. Квадротерапия с препаратами висмута демонстрирует эффективность >85%, особенно при резистентности к кларитромицину и метронидазолу и является предпочтительной в этом случае [21].

Согласно данным клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации, в качестве терапии первой линии с высоким процентом успешной эрадикации рекомендовано применение ИПП, 2 антибиотиков (кларитромицин и амоксициллин или тетрациклин и метронидазол) и висмута трикалия дицитрата в течение 14 дней [34]. Согласно данным европейского регистра по лечению *H. pylori*, добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата способно увеличить эффективность эрадикации более 90% [35]. Эффективность терапии возрастает в том числе за счет снижения устойчивости к кларитромицину [36].

Проблемными аспектами применяемых при эрадикации *H. pylori* схем являются их эмпирический выбор при отсутствии рутинного персонализированного подхода к нему, низкий уровень контроля эрадикации рекомендованными для этой цели методами в реальной клинической практике. Кроме того, известна чувствительность фармакодинамических эффектов компонентов схем к фармацевтическим свойствам друг друга. Так, известно, что кларитромицин является кислотонеустойчивым лекарственным препаратом, разрушающимся в кислой среде желудка до неактивных дериватов декладинозила кларитромицина и кларитромицина 9,12-гемикетала [37]. Во избежание этого эффекта применяются ИПП, которые в реальной практике могут не снижать должным образом интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции, в частности, вследствие применения при их изготовлении кишечнорастворимых оболочек с некачественными pH-чувствительными полимерами (в основном, это сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата или гипромеллозы фталат) [38].

Проблему также составляет упомянутая резистентность возбудителя к антибактериальным средствам. Препараты на основе висмута трикалия дицитрата,

обладающие собственной бактерицидной активностью, не зависящей от условий среды, несколькими механизмами действия, не индуцирующие известные пути развития резистентности, при применении в составе различных эрадикационных схем увеличивают их эффективность, не снижая переносимости.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТА И ПРЕИМУЩЕСТВА ВЫБОРА

Согласно имеющимся данным, коллоидный субцитрат висмута, который также принято называть висмута трикалия дицитрат (ВТД), образует на поверхности гликопротеин-висмутовые комплексы, благодаря которым происходит стабилизация слизистого слоя и увеличение сопротивления к обратной диффузии ионов водорода. Данная реакция является зависимой от pH и происходит при его значении менее 4 [39, 40]. Было установлено, что при нейтральных показателях pH соединение находится в коллоидном состоянии, а при снижении pH образуется висмута хлорокись и цитрат висмута; они могут оседать и на поверхности дефекта слизистой оболочки желудка, формируя защитное покрытие, которое препятствует агрессивному воздействию соляной кислоты, тем самым способствуя более быстрому заживлению дефектов слизистой оболочки. Наиболее оптимальными значениями для образования висмута хлорокиси и цитрата висмута является pH 2,5–3,5, что приближено к характеристикам желудочного содержимого [40].

ВТД обратимо ингибирует активность пепсина при низких значениях pH и теряет свое ингибирующее действие при pH 4,0 и более. Предполагается, что отрицательно заряженные соли висмута связываются с положительно заряженными участками пепсина, инактивируя его. Также ВТД стимулирует выработку простагландина E2 и секрецию бикарбонатов, что способствует защите слизистой оболочки желудка [41–43].

В условиях кислой среды цитрат висмута связывает и концентрирует эндогенный эпидермальный фактор роста (EGF) в области язвенного дефекта. Это способствует ускорению процессов заживления и регенерации тканей путем стимуляции эпителизации и репаративного роста клеток [44].

Еще одним известным свойством препаратов висмута, в том числе ВТД, является их бактерицидное действие в отношении множества микроорганизмов при отсутствии у них природной и приобретенной резистентности [45].

ВТД при монотерапии инфекции *H. pylori* неэффективен, но при его включении в схемы лечения, содержащие антибиотики, он способен повысить уровень эрадикации на 20–30% и более даже при наличии резистентности к какому-либо антибиотику. Механизм противомикробного действия препаратов висмута окончательно не определен и, по-видимому, является многофакторным. Одним из таких факторов считают вызываемый данным представителем группы тяжелых металлов дефицит железа (за счет угнетения активности транспортных энзимов и способности микробного ферритина связывать железо),

являющегося кофактором множества энзимов, ответственных за метаболические и синтетические процессы в клетке *H. pylori* [46, 47].

Соединения висмута влияют на адгезию *H. pylori* к клеткам эпителия, ингибируют F1-АТФазу, – фермента, участвующего в энергетическом метаболизме бактерий, а также разрушают стенку бактерий с образованием комплексов-депозитов на их стенке и в периплазматическом пространстве [48–50]. Токсичность соединений висмута обусловлена, кроме того, способностями ингибировать уреазу (в том числе за счет связывания висмутом апо-уреазы и блокирования ее связывания с никелем), каталазу и липазу, подавлять метаболизм глюкозы, жирных кислот, синтез АТФ, предотвращать пенетрацию протонов внутрь *H. pylori*, необходимую для стимуляции активности уреазы [47, 51, 52].

Таким образом, препараты висмута при патологии, связанной с образованием язв и эрозий в желудке, могут применяться как эффективное гастропротективное средство, а преимуществами включения их в состав эрадикационных схем является самостоятельное бактерицидное действие в отношении *H. pylori* с низким риском развития резистентности и способность повышать эффективность других антибактериальных препаратов.

Еще одной проблемой успешности эрадикации является резистентность к кларитромицину. В 2024 г. опубликован систематический обзор, где A. Reum Choe et al. проанализировали 15 исследований, включавших в себя 2506 человек, и пришли к выводу, что схемы эрадикации, содержащие препараты висмута, были более успешными в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину [53]. Более ранние систематические обзоры также акцентируют внимание на превосходстве терапии с добавлением висмута [36, 54, 55].

В успешности эрадикации важную роль играет комплаентность пациента. Необходимость приема большого количества таблеток в течение 14 дней, а также присутствие побочных эффектов нередко приводят к прерыванию схемы лечения и формированию резистентности к антибиотикам. Схемы эрадикационной терапии, содержащие препараты висмута, показали схожую эффективность при приеме в течение 10 дней в сравнении с 14 днями приема, а также меньшее количество побочных эффектов, что может значительно повысить комплаентность пациентов в лечении [55, 56].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Низкая растворимость соединений висмута в нейтральных средах растворения, в том числе в биологических жидкостях, играет ключевую роль в их низкой токсичности, несмотря на его соседство в группе тяжелых металлов с мышьяком, сурьмой, свинцом и оловом [57]. Тот факт, что соединения висмута практически нетоксичны даже в больших дозах в отношении клеток макроорганизма, но высокотоксичны в отношении клеток *H. pylori* и ряда других возбудителей, по-видимому, является следствием низкой абсорбции в желудочно-кишечном тракте,

а также способностью ионов данного металла стимулировать образование глутатиона, образовывать связь с тиоловыми группами этого трипептида и вместе с ним с помощью белка множественной лекарственной устойчивости выводиться из клеток / организма или секвестрироваться в перинуклеарные вакуоли. *H. pylori* глутатион не образует, таким образом, у микроорганизма отсутствуют механизмы детоксикации соединений висмута [58].

Систематический обзор и метаанализ 35 рандомизированных контролируемых исследований с участием 4 763 пациентов показал, что применение препаратов висмута с целью эрадикации *H. pylori* безопасно и хорошо переносится. Серьезные побочные эффекты, такие как смерть или нейротоксичность, не были зафиксированы в исследованиях. Единственный побочный эффект, который наблюдался часто, – это темный цвет стула. Тошнота, диарея, головокружение встречались с одинаковой частотой у пациентов, получавших содержащую и не содержащую висмут терапию. Современные схемы применения ВТД (1–2 нед., низкие дозы) считаются безопасными и эффективными для эрадикации инфекции *H. pylori* [59].

Одним из представителей ВТД является производимый в Российской Федерации препарат Витридинол® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие в своем составе 120 мг оксида висмута и выпускаемые в пачках по 56 и 112 штук. ВТД входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), и производственные мощности отечественных производителей позволяют полностью обеспечить качественными препаратами на основе этого соединения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями пищеварительного тракта. Витридинол®, в отличие от множества других ЛП, выпускаемых в Российской Федерации, производится с применением отечественной фармацевтической субстанции.


Современные методы производства соединений висмута, описанные в исследовании Ю.М. Юхина и др. в 2025 г., включают синтез из высокочистого цитрата висмута или технического металлического висмута с последующей очисткой и кристаллизацией. Эти методы обеспечивают высокую чистоту субстанции, соответствие фармакопейным стандартам и снижение себестоимости. Витридинол® демонстрирует эффективность, сравнимую с зарубежными аналогами, что способствует импортозамещению [60].

Кроме того, Л.Г. Бузова и др. в 2015 г. определили более высокую антибактериальную активность Витридинола® при сравнении с зарубежным висмутосодержащим препаратом в отношении условно-патогенных бактерий *in vitro*, что связано с иной технологией производства активного вещества с синтезом наночастиц сверхмалых

размеров, что придает им особые физико-химические свойства [61].

Развитие отечественного производства лекарственных препаратов – это не просто вопрос экономической выгоды, но и важнейший элемент обеспечения национального суверенитета и безопасности страны. В условиях современных вызовов, глобальной нестабильности, санкционного давления и угрозы разрыва международных цепочек поставок зависимость от импортных медикаментов становится уязвимостью, которая может поставить под угрозу здоровье и жизнь миллионов граждан. Согласно Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 г., утвержденной Распоряжением Правительства РФ от 07.06.2023 №1495-р (ред. от 21.10.2024), ее целью является «обеспечение на территории Российской Федерации производства качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств, обладающих конкурентоспособностью на внутреннем и внешнем рынках, для удовлетворения потребности системы здравоохранения Российской Федерации и реализации экспортного потенциала фармацевтической промышленности». Соответствие препарата Витридинол® основным положениям данной стратегии поддерживается компетенциями и авторитетом разработчиков и производителей субстанции и готовой лекарственной формы (ФГБУ науки «Институт химии твердого тела и механохимии» Сибирского отделения РАН (ИХТТМ СО РАН), Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)), а с точки зрения потребителя, немаловажным свойством препарата является его сравнительно невысокая розничная цена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ современных данных убедительно свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале препаратов висмута. Многофакторный механизм действия ВТД, включающий прямое бактерицидное воздействие на *H. pylori*, ингибирование ключевых бактериальных ферментов, гастропротективный и противовоспалительный эффекты, делает его незаменимым компонентом современных эрадикационных схем. Развитие отечественного производства высококачественных препаратов ВТД, таких как Витридинол®, соответствующего международным стандартам, является важным шагом в обеспечении национальной лекарственной безопасности и импортозамещения в рамках стратегических задач здравоохранения Российской Федерации. 

Поступила / Received 19.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2025

Принята в печать / Accepted 15.08.2025

Список литературы / References

1. Федоров ПИ. Висмут. В: Кнунянц ИЛ (ред.). *Химическая энциклопедия: в 5 т.* М.: Советская энциклопедия; 1988. Т. 1, с. 379–380.
2. Matias M, Campos G, Santos AO, Falcão A, Silvestre S, Alves G. Potential antitumoral 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones: synthesis, *in vitro* biological evaluation and QSAR studies. *RSC Adv.* 2016;6:84943–84958. <https://doi.org/10.1039/C6RA14596E>.
3. Pinto RM, Salvador JA, Le Roux C, Paixão JA. Bismuth(III) triflate-catalyzed direct conversion of corticosteroids into highly functionalized 17-ketosteroids by cleavage of the C17-dihydroxyacetone side chain. *J Org Chem.* 2009;74(21):8488–8491. <https://doi.org/10.1021/jo9018478>.
4. Pinto RMA, Salvador JAR, Le Roux C, Carvalho RA, Beja AM, Paixão JA. Bismuth(III) triflate-catalyzed rearrangement of 16 α ,17 α -epoxy-20-

- oxosteroids. Synthesis and structural elucidation of new 16 α -substituted 17 α -alkyl-17 β -methyl- Δ 13-18-norsteroids. *Tetrahedron*. 2009;65(31):6169–6178. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.05.043>.
5. Matias M, Campos G, Silvestre S, Falcão A, Alves G. Early preclinical evaluation of dihydropyrimidin(thi)ones as potential anticonvulsant drug candidates. *Eur J Pharm Sci*. 2017;102:264–274. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.03.014>.
 6. Chan PF, Ang KP, Hamid RA. A bismuth diethyldithiocarbamate compound induced apoptosis via mitochondria-dependent pathway and suppressed invasion in MCF-7 breast cancer cells. *Biomaterials*. 2021;34(2):365–391. <https://doi.org/10.1007/s100534-021-00286-0>.
 7. Shakibaie M, Forootanfar H, Ameri A, Adeli-Sardou M, Jafari M, Rahimi HR. Cytotoxicity of biologically synthesised bismuth nanoparticles against HT-29 cell line. *IET Nanobiotechnol*. 2018;12(5):653–657. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2017.0295>.
 8. Iuchi K, Tasaki Y, Shirai S, Hisatomi H. Upregulation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 protein level in the human colorectal adenocarcinoma cell line DLD-1 by a heterocyclic organobismuth(III) compound: Effect of organobismuth(III) compound on NRF2 signaling. *Biomed Pharmacother*. 2020;125:109928. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109928>.
 9. Fujiwara Y, Mitani M, Yasuie S, Kurita J, Kaji T. An Organobismuth Compound that Exhibits Selective Cytotoxicity to Vascular Endothelial Cells in Vitro. *J Health Sci*. 2005;51(3):333–340. <http://doi.org/10.1248/jhs.51.333>.
 10. Cabral-Romero C, Hernández-Delgadillo R, Nakagoshi-Cepeda SE, Sánchez-Najera RI, Escamilla-García E, Solís-Soto JM et al. Antimicrobial and antitumor activities of an alginate-based membrane loaded with bismuth nanoparticles and cetylpyridinium chloride. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2024;22:22808000241236590. <https://doi.org/10.1177/22808000241236590>.
 11. García-Cuellar CM, Hernández-Delgadillo R, Torres-Betancourt JA, Solís-Soto JM, Meester I, Sánchez-Pérez Y et al. Cumulative antitumor effect of bismuth lipophilic nanoparticles and cetylpyridinium chloride in inhibiting the growth of lung cancer. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2023;21:22808000231161177. <https://doi.org/10.1177/22808000231161177>.
 12. Hernández-Delgadillo R, García-Cuellar CM, Sánchez-Pérez Y, Pineda-Aguilar N, Martínez-Martínez MA, Rangel-Padilla EE et al. In vitro evaluation of the antitumor effect of bismuth lipophilic nanoparticles (BisBAL NPs) on breast cancer cells. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6089–6097. <https://doi.org/10.2147/IJN.S179095>.
 13. Kim YS, Brechbiel MW. An overview of targeted alpha therapy. *Tumour Biol*. 2012;33(3):573–590. <https://doi.org/10.1007/s13277-011-0286-y>.
 14. Chan S, Wang R, Man K, Nicholls J, Li H, Sun H, Chan GC. A Novel Synthetic Compound, Bismuth Zinc Citrate, Could Potentially Reduce Cisplatin-Induced Toxicity Without Compromising the Anticancer Effect Through Enhanced Expression of Antioxidant Protein. *Transl Oncol*. 2019;12(5):788–799. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.02.003>.
 15. Jiang H, Hong Y, Fan G. Bismuth Reduces Cisplatin-Induced Nephrotoxicity Via Enhancing Glutathione Conjugation and Vesicular Transport. *Front Pharmacol*. 2022;13:887876. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.887876>.
 16. Peng J, Xiong Y, Lin Z, Sun L, Weng J. Few-layer bismuth selenides exfoliated by hemin inhibit amyloid- β 1-42 fibril formation. *Sci Rep*. 2015;5:10171. <https://doi.org/10.1038/srep10171>.
 17. Burke KJ, Stephens LJ, Werrett MV, Andrews PC. Bismuth(III) Flavonolates: The Impact of Structural Diversity on Antibacterial Activity, Mammalian Cell Viability and Cellular Uptake. *Chemistry*. 2020;26(34):7657–7671. <https://doi.org/10.1002/chem.202000562>.
 18. Solanki JS, Thapak TR, Bhardwaj A, Tripathi UN. Synthesis, structural characterization, and *in vitro* antimicrobial properties of salicylate and pyrazoline complexes of bismuth(III). *J Coord Chem*. 2011;64(2):369–376. <https://doi.org/10.1080/00958972.2010.543458>.
 19. Shaikh AR, Giridhar R, Yadav MR. Bismuth-norfloxacin complex: synthesis, physicochemical and antimicrobial evaluation. *Int J Pharm*. 2007;332(1-2):24–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.11.037>.
 20. Ripathi UN, Siddiqui A, Solanki JS, Ahmad MS, Bhardwaj A, Thapak TR. Synthesis, Spectral Characterization, and Antimicrobial Activity of Arsenic(III) and Bismuth(III) tri[3(2'-hydroxyphenyl)-5-(4-substituted phenyl)pyrazolines]. *Turk J Chem*. 2009;33(2):257–266. <https://doi.org/10.3906/kim-0806-3>.
 21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
 22. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553–564. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5).
 23. Bordin D, Morozov S, Plavnik R, Bakulina N, Voynovan I, Skibo I et al. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. <https://doi.org/10.1111/hel.12924>.
 24. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1175–1186. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020542>.
 25. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
 26. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet*. 1993;342(8871):575–577. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91409-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91409-f).
 27. Chen LT, Lin JT, Tai JJ, Chen GH, Yeh HZ, Yang SS et al. Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(18):1345–1353. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji277>.
 28. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L et al. Long-term outcome following Helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol*. 2009;20(6):1086–1093. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn760>.
 29. Choi JJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, Joo J. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med*. 2020;382(5):427–436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909666>.
 30. Pan KF, Li WQ, Zhang L, Liu WD, Ma JL, Zhang Y et al. Gastric cancer prevention by community eradication of Helicobacter pylori: a cluster-randomized controlled trial. *Nat Med*. 2024;30(11):3250–3260. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03153-w>.
 31. Yamamichi N, Yamaji Y, Shimamoto T, Takahashi Y, Majima K, Wada R et al. Inverse time trends of peptic ulcer and reflux esophagitis show significant association with reduced prevalence of Helicobacter pylori infection. *Ann Med*. 2020;52(8):506–514. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1782461>.
 32. Azhari H, King JA, Coward S, Windsor JW, Ma C, Shah SC et al. The Global Incidence of Peptic Ulcer Disease Is Decreasing Since the Turn of the 21st Century: A Study of the Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD). *Am J Gastroenterol*. 2022;117(9):1419–1427. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001843>.
 33. Jiang JX, Liu Q, Mao XY, Zhang HH, Zhang GX, Xu SF. Downward trend in the prevalence of Helicobacter pylori infections and corresponding frequent upper gastrointestinal diseases profile changes in Southeastern China between 2003 and 2012. *Springerplus*. 2016;5(1):1601. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3185-2>.
 34. Ивашкин ВТ, Лапина ТЛ, Маев ИВ, Драпкина ОМ, Козлов РС, Шептулин АА и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>.
 35. Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, Drapkina OM, Kozlov RS, Sheptulin AA et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>.
 36. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40–54. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321372>.
 37. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for Helicobacter pylori eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12565. <https://doi.org/10.1111/hel.12565>.
 38. Manani RO, Abuga KO, Chepkwony HK. Pharmaceutical Equivalence of Clarithromycin Oral Dosage Forms Marketed in Nairobi County, Kenya. *Sci Pharm*. 2017;85(2):20. <https://doi.org/10.3390/scipharm85020020>.
 39. Сереброва СЮ, Кургузова ДО, Красных ЛМ, Василенко ГФ, Демченкова ЕЮ, Ленкова НИ и др. Кинетика высвобождения омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм разных производителей. *Химико-фармацевтический журнал*. 2023;57(10):37–45. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2023-57-10-37-45>.
 40. Serebrova SYu, Kurguzova DO, Krasnykh LM, Vasilenko GF, Demchenkova YeYu, Lenkova NI et al. Kinetics of the omeprazole release from enteric dosage forms of different manufacturers. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;57(10):37–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2023-57-10-37-45>.
 41. Tasman-Jones C, Maher C, Thomsen L, Lee SP, Vanderwee M. Mucosal defences and gastroduodenal disease. *Digestion*. 1987;37(Suppl 2):1–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3622945/>

40. Lee SP. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate: diffusion barrier to hydrochloric acid. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1982;80:17–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6962540>.
41. Beil W, Bierbaum S, Sewing KF. Studies on the mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. II. Interaction with pepsin. *Pharmacology.* 1993;47(2):141–144. <https://doi.org/10.1159/000139089>.
42. Hall DW. Review of the modes of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;157:3–22. <https://doi.org/10.3109/00365528909091043>.
43. Konturek SJ, Radecki T, Piastucki I, Drozdowicz D. Studies on the gastroprotective and ulcer-healing effects of colloidal bismuth subcitrate. *Digestion.* 1987;37(Suppl 2):8–15. <https://doi.org/10.1159/000199553>.
44. Konturek SJ, Dembinski A, Warzecha Z, Bielanski W, Brzozowski T, Drozdowicz D. Epidermal growth factor (EGF) in the gastroprotective and ulcer healing actions of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) in rats. *Gut.* 1988;29(7):894–902. <https://doi.org/10.1136/gut.29.7.894>.
45. Лазебник ЛБ, Васильев ЮВ (ред.). VIII съезд научного общества гастроэнтерологов России. Стандарты диагностики и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori* (третье московское соглашение, 04.02.05 С дополнениями, принятыми 06.03.08 на VIII съезде научного общества гастроэнтерологов России) Москва, 2008 г. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008;(3):130–134. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mvlyin>. Lazebnik LB, Vasiliev YuV (eds.). VIII Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Standards for the diagnosis and treatment of acid-related diseases, including those associated with *Helicobacter pylori* (Third Moscow Agreement, February 4, 2005, with amendments adopted on March 6, 2008, at the VIII Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia). Moscow, 2008. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2008;(3):130–134. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mvlyin>.
46. Bland MV, Ismail S, Heinemann JA, Keenan JJ. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):1983–1988. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.6.1983-1988.2004>.
47. Han B, Zhang Z, Xie Y, Hu X, Wang H, Xia W. Multi-omics and temporal dynamics profiling reveal disruption of central metabolism in *Helicobacter pylori* on bismuth treatment. *Chem Sci.* 2018;9(38):7488–7497. <https://doi.org/10.1039/c8sc01668b>.
48. Beil W, Birkholz C, Wagner S, Sewing KF. Bismuth subcitrate and omeprazole inhibit *Helicobacter pylori* F1-ATPase. *Pharmacology.* 1995;50(5):333–337. <https://doi.org/10.1159/000139299>.
49. Roghani HS, Massarrat S, Pahlwanzadeh MR, Dashti M. Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of *Helicobacter pylori* and its resistant strains. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(7):709–712. <https://doi.org/10.1097/00042737-199907000-00004>.
50. Ge ZZ, Zhang DZ, Xiao SD, Chen Y, Hu YB. Does eradication of *Helicobacter pylori* alone heal duodenal ulcers? *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(1):53–58. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00673.x>.
51. Li HM, Yang JC. Bismuth-Containing Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother.* 2016;1:113. <https://doi.org/10.15344/2456-3501/2016/113>.
52. Wang Y, Hu L, Xu F, Quan Q, Lai YT, Xia W et al. Integrative approach for the analysis of the proteome-wide response to bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. *Chem Sci.* 2017;8:4626. <https://doi.org/10.1039/C7SC00766C>.
53. Reum Choe A, Tae CH, Choi M, Shim KN, Jung HK. Systematic Review and Meta-Analysis: Bismuth Enhances the Efficacy for Eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2024;29(5):e13141. <https://doi.org/10.1111/hel.13141>.
54. Han Z, Li Y, Kong Q, Liu J, Wang J, Wan M et al. Efficacy of bismuth for antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains eradication: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2022;27(6):e12930. <https://doi.org/10.1111/hel.12930>.
55. Ding YM, Li YY, Liu J, Wang J, Wan M, Lin MJ et al. The cure rate of 10-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication is equivalent to 14-day: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2023;23(4):1033–1043. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00953-7>.
56. Duan M, Kong Q, Wang H, Li Y. Optimal Duration of Bismuth-Containing Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter.* 2024;29(5):e13144. <https://doi.org/10.1111/hel.13144>.
57. Salvador JA, Figueiredo SA, Pinto RM, Silvestre SM. Bismuth compounds in medicinal chemistry. *Future Med Chem.* 2012;4(11):1495–1523. <https://doi.org/10.4155/fmc.12.95>.
58. Hong Y, Lai YT, Chan GC, Sun H. Glutathione and multidrug resistance protein transporter mediate a self-propelled disposal of bismuth in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(11):3211–3216. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421002112>.
59. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, Santana J, Khan M, Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(48):7361–7370. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.7361>.
60. Юхин ЮМ, Щербakov ВП, Коледова ЕС, Трубин МЮ. Получение фармацевтической субстанции висмута трикалия дицитрата. *Химико-фармацевтический журнал.* 2025;59(4):37–44. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2025-59-4-37-44>. Yukhin YuM, Shcherbakov VP, Koledova ES, Trubin MYu. Obtaining the pharmaceutical substance bismuth tripotassium dicitrate. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2025;59(4):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2025-59-4-37-44>.
61. Бурова ЛГ, Юхин ЮМ, Герлинская ЛА, Евстропов АН. Исследование антибактериальных свойств висмутсодержащих субстанций на основе наночастиц. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2015;(3):85. Режим доступа: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/176>. Burova LG, Yukhin YM, Gerlinskaya LA, Evstropov AN. Research of bismuth substituted antibacterial properties of substances on the basis of nanoparticles. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;(3):85. (In Russ.) Available at: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/176>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Ю. Сереброва, В.Н. Дроздов
 Написание текста – К.Н. Халаиджева, С.Ю. Сереброва, В.Н. Дроздов
 Обзор литературы – К.Н. Халаиджева, Е.Ю. Есакова
 Анализ материала – С.Ю. Сереброва, В.Н. Дроздов, Н.Б. Лазарева
 Редактирование – С.Ю. Сереброва, Н.Б. Лазарева
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Ю. Сереброва, В.Н. Дроздов

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana Yu. Serebrova, Vladimir N. Drozdov
 Text development – Kseniya N. Khalaidzheva, Svetlana Yu. Serebrova, Vladimir N. Drozdov
 Literature review – Kseniya N. Khalaidzheva, Elena Yu. Esakova
 Material analysis – Svetlana Yu. Serebrova, Vladimir N. Drozdov, Natalia B. Lazareva
 Editing – Svetlana Yu. Serebrova, Natalia B. Lazareva
 Approval of the final version of the article – Svetlana Yu. Serebrova, Vladimir N. Drozdov

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vndrozdov@yandex.ru
Халаиджева Ксения Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; serebrova@expmed.ru

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Есакова Елена Юрьевна, к.фарм.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий аналитик, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; demchenkova@expmed.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vndrozdov@yandex.ru

Kseniya N. Khalaidzheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Chief Scientific Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; serebrova@expmed.ru

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Elena Yu. Esakova Cand. Sci. (Pharm.), Assistant Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; demchenkova@expmed.ru