

Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

Харківський національний
медичний університет

МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ВІСМУТУ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: НОВІ ПОГЛЯДИ НА АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ

Резюме

В оглядовій статті наведено результати аналізу ефективності вісмутвмісної субстанції в умовах патології шлунково-кишкового тракту. Встановлено антидіарейну активність даної сполуки, а також її протинабрякові й протинудотні властивості. Додатково розглянуто адсорбуючі властивості субстанції вісмуту при введенні ендотоксинів збудників бактеріальних кишкових інфекцій і екзотоксину холерного вібріона, а також її вплив на репродукцію ротавірусів і перебіг неінфекційних діарей. Окрім того, показана гастропротекторна активність субсаліцилату вісмуту при впливі шлункових чинників агресії, що доповнюється його вираженою антисекреторною і протизапальною активністю на тлі запальних захворювань кишечника.

Ключові слова

Препарати вісмуту, шлунково-кишковий тракт, запальні захворювання кишечника.

Вісмут (Bi) — відносно рідкісний елемент, що має не тільки металеві властивості, але й характеристики, близькі до напівпровідників та ізоляторів, тому іноді класифікується як напівметал або металоїд. Bi (III) легко гідролізується у водних розчинах і має високу спорідненість до кисню, азоту та сірковмісних ліганд. Bi (V) є потужним окислювачем у водному розчині і нестійкий у біологічних системах [1].

Сполуки вісмуту увійшли в медичну практику з часів середньовіччя, а перша наукова доповідь про використання препаратів вісмуту для лікування диспепсії була зроблена ще в 1786 році [1]. На сьогодні найбільш широке застосування сполуки вісмуту знайшли в гастроентерології, а саме вісмуту субсаліцилат і колоїдний вісмуту субцитрат (вісмуту трикалій дицитрат, ВТД) [2, 3].

У минулому столітті сполуки вісмуту широко використовувалися в лікуванні різних шлунково-кишкових розладів і мікробних інфекцій, включаючи сифіліс, діарею, гастрити і коліти. Лікарське застосування, а також біокоординаційна хімія вісмуту і його сполук стали предметом багатьох оглядових статей [2-6]. Вісмут взаємодіє з нуклеотидами, амінокислотами, пептидами,

© Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

білками і ферментами, тісно пов'язаний із їх надходженням, накопиченням, транспортом і виведенням з організму людини, антимікробною і протипухлинною ефективністю [7].

Колоїдний вісмуту субцитрат знайшов застосування насамперед для лікування захворювань, асоційованих із хелікобактерною інфекцією, а також як плівкоутворюючий гастропротектор. Саме цей препарат становить найбільший інтерес із точки зору фармакологічних властивостей і клінічного застосування в гастроентерології.

Перспективним є застосування радіонуклідів вісмуту (наприклад, ^{213}Bi) для діагностики та лікування різних пухлин — лімфом, лейкемії [4, 5]. Ці методи проходять клінічні випробування і стають складовими майбутніх терапевтичних стратегій.

На поверхні слизової ВТД утворює глікопротеїн-вісмутові комплекси, які, по суті, є дифузійним бар'єром для HCl, що посилюється за рахунок додаткового підвищення в'язкості пристінкового слизу [6, 7]. Цей процес є рН-залежним і слабшає з підвищенням рН [8]. Якщо при нейтральному рН ВТД переважно перебуває в колоїдному стані, формуючи структури $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{cit})_4]^{6-}$ і $[\text{Bi}_{12}\text{O}_8(\text{cit})_8]^{12-}$, то при рН<5 він швидко утворює тривимірні по-

лімерні преципітати оксихлориду і цитрату вісму, оптимум утворення яких спостерігається при $pH \approx 3,5$ [6, 9].

Розподіл ВТД по слизовій шлунка є нерівномірним — значна частина його виявляється в ділянці дна виразки, а решта розподіляється по неушкодженій слизовій [10]. У ділянці пошкодженої слизової преципітати мають значно більші розміри і формують своєрідну «полімерну плівку», що, як передбачається, забезпечує більш виражений захисний ефект [4]. Вважається, що завдяки негативному заряду мікропреципітати вісму особливо активно осідають на уражених ділянках слизової, що мають через велику кількість білків позитивний заряд. Утворені мікропреципітати можуть проникати в мікроросинки і шляхом ендцитозу потрапляти в клітини епітелію [11].

Одночасно під впливом ВТД відбувається перерозподіл продукції муцинів — рівень кислих муцинів, підвищений в ураженому епітелії, знижується при одночасному зростанні кількості нейтральних муцинів [12].

Дослідження *in vitro* показали, що ВТД виступає й антипепсинова активність. У концентрації 25 і 50 г/л препарат (після преінкубації із шлунковим соком при $pH=4$) інгібував протеолітичну активність пепсину (при $pH=2$) відповідно на 29 і 39% [13]. У пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки ВТД (120 мг 4 рази/добу) зменшував як базальну, так і стимульовану продукцію пепсину більше ніж на 30% [14].

Передбачається, що ці ефекти опосередковані як безпосередньою інактивацією пепсину внаслідок утворення комплексів із вісмутом, так і зниженням активності головних клітин [15].

Феномен зв'язування жовчних кислот ВТД був описаний після досліджень *in vitro*, і дотепер його клінічна значущість до кінця не визначена. Проте при $pH=2$ ВТД пов'язує різні жовчні кислоти, особливо глікохенодеоксихолеву (до 50%), різко втрачаючи цю активність при $pH=4$ [16].

Препарати вісму мають вплив на продукцію простагландинів і бікарбонату. Цей компонент механізму дії розглядається як важливий у реалізації гастропротекторної дії ВТД і прискоренні загоєння виразкового дефекту. Дозозалежне збільшення продукції простагландину E_2 було показано в експериментальних і клінічних дослідженнях [17, 18]. Так, у хворих із виразковим ураженням слизової шлунка після трьох тижнів терапії ВТД концентрація простагландину E_2 в слизовій антрального відділу шлунка збільшувалася на 54%, а в слизовій дванадцятипалої кишки — на 47% [18].

Одночасно із секрецією простагландинів зростає і простагландинзалежна продукція бі-

карбонату, що збільшує буферну ємність слизу [19, 20]. Цей ефект значно знижується під впливом нестероїдних протизапальних засобів.

У дослідженні М.Г. Moshal і співавт. (1979) у хворих із виразкою дванадцятипалої кишки застосування ВТД протягом шести тижнів приводило до епітелізації дефекту з формуванням нормального епітелію без зміни структури мікроросинок (на відміну від циметидину) [21]. Передбачається, що поряд із дією класично описуваних фармакологічних ефектів вісму, що забезпечують захист і відновлення слизової, позитивний вплив має прискорення репарації епітелію в зоні виразкового дефекту за рахунок зниження епідермального фактора росту від гідролітичного руйнування [17].

Поряд із цим обговорюється здатність ВТД стимулювати мембранний Ca^{2+} -чутливий рецептор (CaSR), що активується в нормі позаклітинним Ca^{2+} і забезпечує підвищення внутрішньоклітинного Ca^{2+} , MAP-кіназної активності і, нарешті, проліферацію епітеліальних клітин слизової шлунка [22].

В експериментальних дослідженнях на слизовій товстої кишки мишей показана здатність іонів Bi (III) за рахунок антагонізму з іонами Fe (III) пригнічувати активність неамідованого гастрину і, таким чином, можливість зниження надлишкової гастрин-зумовленої проліферації клітин [23].

Бактерицидна дія ВТД має дуже важливе значення. Під дією іонів вісму *H. pylori* втрачає здатність до адгезії, знижується рухливість мікроорганізму, відбувається вакуолізація і фрагментація клітинної стінки, придушення ферментних систем бактерій тощо. Досягається бактерицидний ефект (відносно як вегетативних, так і кокових форм *H. pylori*) [24-26]. Цей ефект при монотерапії ВТД хоча і незначний (перебуває в межах 14-40%), але не схильний до розвитку резистентності і різко потенціюється при одночасному призначенні з антибіотиками.

Вісмут проникає в *H. pylori*, переважно локалізуючись у ділянці клітинної стінки мікроорганізму. Він активно взаємодіє з нуклеотидами та амінокислотами, пептидами і білками *H. pylori*. Хоча молекулярні механізми антихелікобактерної дії сполук вісму вивчені в повному обсязі, зрозуміло, що основними мішенями в мікроорганізмі все ж є білкові молекули (у тому числі ферменти). Експресія приблизно восьми білків піддається up- або down-регуляції при дії іонів вісму [27, 28].

J.R. Lambert і P. Midolo сформулювали основні молекулярні механізми антихелікобактерної дії препаратів вісму [29], згодом доповнені іншими дослідниками [27]: 1) блокада адгезії *H. pylori* до поверхні епітеліальних клітин;

2) пригнічення різних ферментів, які продукуються *H. pylori* (уреаза, каталаза, ліпаза/фосфоліпаза, алкілгідропероксидредуктаза тощо), і трансляційного фактора (Ef-Tu); 3) пряма взаємодія з білками теплового шоку (HspA, HspB), нейтрофіл-активуючим білком (NapA), порушення структури і функції інших білків; 4) порушення синтезу АТФ та інших макроергів; 5) порушення синтезу, структури та функції клітинної стінки і функції мембрани; 6) індукція вільнорадикальних процесів.

Одним із механізмів антибактеріальної дії іонів вісмуту є їх взаємодія з комплексом клітинної стінки/глікокаліксу, наявним у деяких мікроорганізмів (у тому числі в *H. pylori*), із витісненням двовалентних катіонів Mg^{2+} і Ca^{2+} , необхідних для побудови полісахаридних ланцюжків. При цьому відбувається локальне ослаблення ділянок глікокаліксу і випинання клітинної стінки/мембрани, через що утворюються «вікна», що призводить до порушення функціонування мікроорганізму і може активувати автолітичні процеси, які призводять до його загибелі [30].

Передбачається, що потрапляння вісмуту в *H. pylori* опосередковується через Fe-транспортний шлях, а проникнувши, він взаємодіє з ділянками зв'язування Zn (II), Ni (II) і Fe (III) білків і ферментів, порушуючи їх функцію [31, 32].

H. pylori характеризується незвичайною версією шапероніну GroES (тобто HpGroES), який має унікальний C-кінець, багатий гістидином, цистеїном, і три метал-зв'язуючих залишки (із Zn (II)), що забезпечує згортання поліпептидних ланцюгів із формуванням четвертичної структури білка. Препарати, які містять вісмут, міцно прикріплюються на цьому сайті, витісняючи пов'язаний цинк і, отже, викликаючи різке порушення функції шапероніну HpGroES [34].

Препарати вісмуту, проникаючи в *H. pylori*, здатні індукувати потужний окислювальний стрес у мікроорганізмі, що призводить до гальмування діяльності багатьох ферментів у цілому. Потенціюється прооксидантна дія пригніченням активності тіоредоксину та алкілгідропероксидредуктази (TsaA) мікроорганізму [27, 28].

Інгібування таких важливих для мікроорганізму ферментів, як протеаза та уреаза, є доведеним фактом у розвитку антихелікобактерного ефекту ВТД [4]. У мінімальній інгібуючій концентрації ВТД пригнічує загальну протеазну активність мікроорганізму приблизно на 87% [28].

Великого значення надається взаємодії вісмуту з ферментами циклу трикарбонових кислот *H. pylori* (фумаратредуктази, фумарази), що забезпечує утворення низки біохімічних прекурсорів (α -кетоглутарат, сукциніл-КоА, оксалоацетат) і працює як джерело постачання АТФ. У результаті зменшується продукція макроергів

і пригнічуються енергозалежні процеси (у тому числі репаративні, рухові), що відбивається, наприклад, на швидкості колонізації мікроорганізмів різних відділів шлунка [34-36]. Підсилюється цей ефект за рахунок блокади локалізованого в мікробній стінці/мембрані дитіольного ферменту Na^+/K^+ -АТФази, з яким іони Ві утворюють стабільний комплекс [24].

Як ферментна мішень препаратів вісмуту розглядається алкогольдегідрогеназа, що бере участь у продукції ацетальдегіду, який секретується мікроорганізмом, чинить переважно дію на локальні захисні фактори слизової, пригнічуючи секрецію білка і порушуючи зв'язування піридоксальфосфату із залежними ферментами [37].

Важливе значення має також пригнічення вісмуту активності фосфоліпаз С і A_2 *H. pylori* [38, 39]. Серед нових мішеней для антихелікобактерного впливу ВТД називають S-аденозилметіонінсинтазу, альдолазу, фруктозобісфосфат і протеїн S6 30S-субодиниці рибосоми [39].

Після перорального приймання ВТД концентрація вісмуту в слизу шлунка і слизової зберігається в межах трьох годин, після чого різко падає внаслідок нормального поновлення слизу [40]. Незважаючи на те, що невелика частина мікропреципітатів ВТД може проникати в мікрворсинки і шляхом ендцитозу потрапляти в клітини епітелію, точні механізми транспорту вісмуту в системний кровотік дотепер невідомі. Однак очевидно, що цей процес відбувається переважно у верхньому відділі тонкої кишки [41].

Біодоступність препаратів вісмуту низька і у ВТД становить 0,2-0,5% від введеної дози [42, 43]. H_2 -гістаміноблокатори та інгібітори протонної помпи можуть збільшувати цей показник [44]. Після потрапляння в кров препарат більше ніж на 90% зв'язується з білками плазми.

Вимірювання концентрації вісмуту в крові і сечі після курсового застосування ВТД у дозі 360 мг/добу протягом 4-6 тижнів показало велику варіабельність цього показника. Так, концентрація вісмуту в крові варіювала від 9,3 до 17,7 мкг/л і виходила на плато приблизно на 4-му тижні застосування препарату [45]. В окремих дослідженнях були зафіксовані більш високі рівні препарату в крові (33-51 мкг/л), проте це не супроводжувалося розвитком побічних ефектів [46, 47]. Концентрація вісмуту в крові, як і площа під фармакокінетичною кривою, вища в тому випадку, якщо препарат приймається вранці, порівняно з раннім вечірнім прийманням [48].

У дослідженнях на тваринах було виявлено, що переважне накопичення препарату відбувається в нирках, і в значно меншій концентрації він виявляється в легенях, печінці, мозку, серці і скелетних м'язах [49].

Особливості метаболізму та елімінації вісмуту вивчені недостатньо. Період напіввиведення вісмуту з крові і сечі в пацієнтів з інтоксикацією становить відповідно 5,2 і 4,5 дня [50]. У здорових добровольців і пацієнтів із гастритом кліренс становить приблизно 22-102 мл/хв (медіана 55 мл/хв), що свідчить про тканинне депонування препарату і його повільної мобілізації звідти [51]. На виведення препарату впливає функція нирок, і при її погіршенні нирковий кліренс препарату може знижуватися.

ВТД є важливим компонентом клінічних схем антихелікобактерної терапії або в складі традиційної квадротерапії, або як додатковий компонент потрійної терапії першої лінії, що дає приріст ефективності ерадикації на 15-20% [52-54]. Насамперед це зумовлено здатністю ВТД долати резистентність *H. pylori* до антибіотиків (особливо до кларитроміцину), а не власною бактерицидною активністю препарату вісмуту [55-57]. Інтерес становить також включення ВТД у схеми послідовної антихелікобактерної терапії [58].

Незважаючи на статус важкого металу, вісмут та його сполуки вважаються нетоксичними. Нетоксичність сполук вісмуту пояснюється переважно за рахунок їх нерозчинності в нейтральних водних розчинах і біологічних рідинах і вкрай низькою біодоступністю. Більшість сполук вісмуту є навіть менш токсичними, ніж хлорид натрію [59].

А.С. Ford і співавт. у рамках метааналізу, проведеного за публікаціями баз MEDLINE і EMBASE, що включає 35 рандомізованих контрольованих досліджень і 4763 пацієнтів, дійшли висновку, що терапія виразкової хвороби шлунка з використанням препаратів вісмуту безпечна і добре переноситься. Найбільш частим побічним ефектом є потемніння стільця за рахунок утворення сульфідів вісмуту [60].

У дуже невеликої частини хворих може спостерігатися легке короткочасне підвищення рівня трансаміназ, однак воно зникає після закінчення курсу терапії. Унікальність ВТД полягає в тому, що він поєднує в собі властивості гастропротекторного й антибактеріального препарату. Його багатокомпонентний механізм дії забезпечує захист слизової від впливу різних факторів, а антихелікобактерна активність дозволяє долати стійкість *H. pylori* до антибіотиків, підвищуючи ефективність фармакотерапії.

Цікаві дані були отримані при проведенні плацебо-контрольованого клінічного дослідження, у якому оцінювався терапевтичний вплив субцитрату вісмуту на симптоми та якість життя дорослих пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СРК), яке було проведено протягом липня 2015 року по січень 2016 року в Ірані. У кожний із трьох підтипів (СРК-закреп,

СРК-діарея та СРК-змішаного типу) включались пацієнти із СРК у віці 18-70 років. До цього дослідження було зараховано 129 пацієнтів, які мали право на участь, із них 119 продовжили участь у протоколі до кінця дослідження. Їх розподіляли в групу плацебо (група А) або групу втручання (група В). Пацієнтів групи В лікували мебеверином та вісмутом субцитратом, а пацієнтів групи А — мебеверином та плацебо. Спочатку пацієнти обох груп заповнювали опитувальники, пов'язані із СРК (якість життя при СРК, система оцінювання тяжкості СРК), після чого вони отримували ліки протягом 4 тижнів (перший період індукції). Надалі обидві групи отримували лише мебеверин гідрохлорид у капсулі 200 мг протягом ще 4 тижнів. Нарешті група А та група В отримували ліки (2-й період індукції) такі самі, як у 1-й період індукції. Що стосується якості життя, то тенденція оцінки значно змінилася протягом періоду дослідження як у групі втручання, так і в групі плацебо; однак суттєвих відмінностей між двома групами не спостерігалось ($p < 0,005$). Тенденції зміни вираженості болю під час дослідження між групою втручання та плацебо суттєво відрізнялися ($p = 0,018$). Згідно з отриманим результатом дослідження, симптоми хворих на СРК-діарею значно покращилися в результаті терапії з включенням вісмуту субцитрату. Було встановлено, що додавання вісмуту субцитрату в низькій дозі до мебеверину в пацієнтів із СРК на тлі стандартного лікування є доцільним [61].

У статті Голденберг і співавт. описана протидіарейна дія субсаліцилату вісмуту в мишей і щурів. Двом видам лабораторних тварин вводили різні дози касторової олії, які спочатку значно прискорювали переміщення деревесного вугілля вздовж тонкого кишечника мишей і щурів, а також збільшували як кількість фекалій, так і частоту діареї в мишей. Субсаліцилат вісмуту значно запобігав посиленню транспорту деревесного вугілля, викликаного касторовою олією, у мишей і щурів. Підвищений фекальний викид і підвищена частота діареї в мишей також значно знижувались субсаліцилатом вісмуту дозозалежним чином. Результати цих експериментів приводять авторів до остаточного висновку про те, що субсаліцилат вісмуту проявляє антидіарейну активність у мишей і щурів, і підтримують його застосування в загальній терапії клінічних станів, що проявляються діареєю [62].

Була проведена ретроспективна оцінка лікування хронічної діареї з використанням пероральної форми вісмуту субцитрату. Завдяки загальновідомим антидіарейним властивостям вісмутові сполуки протягом століття використовуються для лікування епізодичної діареї в дітей і дорослих. Два дослідження повідомили

про ефективність лікування вісмутною клізмою при дистальному виразковому коліті. Відкрите дослідження з пацієнтами, резистентними до звичайного лікування, показало 60% частоту клінічної відповіді та 40% повну швидкість ремісії після 8 тижнів терапії. Друге багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване контрольне дослідження, яке порівнювало вісмуту клізму з клізмами 5-аміносаліцилової кислоти, показало еквівалентну терапевтичну користь із вісмутними клізмами для лікування лівобічного виразкового коліту [63].

У 1976 році Голденберг і співавт. виявили протинабрякові і протинудотні властивості субсаліцилату вісмуту в собак і підтвердили їх у людей. Доклінічні та клінічні дослідження проводилися для визначення ефективності субсаліцилату вісмуту для пом'якшення нудоти і запобігання блювоті. У здорових собак, які перебували у свідомості, введення субсаліцилату вісмуту викликало зниження числа позивів при введенні блювотної дози сиропу іпекакуани (блювотного кореня). У здорових людей введення суспензії субсаліцилату вісмуту, на відміну від композиції плацебо, успішно пригнічувало нудоту і блювоту в 66,7 і 80% суб'єктів відповідно у відповідь на сироп іпекакуани. Обидва експерименти показують, що субсаліцилат вісмуту може забезпечити протиблювотну дію і що зменшення кількості блювоти в людей і собак супроводжується зменшенням нудоти [64].

У 1979 році італійські вчені Сцевола і співавт. продемонстрували можливість використання ВСС у рамках антиендотоксичної терапії при захворюваннях печінки [65].

Вард та співавт. у 1985 році проаналізували *in vitro* активність солей вісмуту, у т.ч. ВСС, проти ротавірусів та інших кишкових вірусів. Солі вісмуту пригнічували розмноження всіх тестованих кишкових вірусів, які включали чотири штами ротавірусу та один штам кожного з еховірусу, реовірусу і поліовірусу. Сполуки не мали прямого віруцидного ефекту при концентраціях від 0,025 до 2,5 мг/мл, а інгібуючі ефекти спостерігалися тільки при концентраціях трохи нижче від тих, які викликали велику цитотоксичність. Таким чином, зрозуміло, що противірусна активність була результатом втручання вісмуту у функції клітин-господарів із вторинним інгібуванням продукції вірусів [66].

У 1990 році були опубліковані результати продовженого Еріксоном і співавт. дослідження властивостей ВСС, що стосуються його антисекреторної і протизапальної активності. Антисекреторні властивості пепто-бісмолу і його активного інгредієнта, субсаліцилату вісмуту, вивчалися на моделях лігованих сегментів кишечника (кролики і свині) і нелігованих

(щури). Коли пепто-бісмол вводили в сегменти перед інокуляцією кишечника термічно лабільними ентеротоксинами *Escherichia coli* або *Vibrio cholerae*, інгібування накопичення рідини становило 74-94% і 60-91% відповідно. У свиней відсоток інгібування пепто-бісмолу акумуляції рідини, що продукується організмами або токсинами, становив 69% для *E. coli P57*, що продукує термостабільний ентеротоксин, 89-95% — для *E. coli P155*, яка продукує термостабільний і термолабільний токсини, 52% — тільки для стабільного, 95% — тільки для лабільного. Коли пепто-бісмол вводили свиням відразу після інокуляції *E. coli P57*, *E. coli P155*, тільки термостабільного токсину, тільки термолабільного токсину або їх суми, відсоток інгібування накопичення рідини становив 76, 80, 56, 97 і 69% відповідно.

Терапевтичний ефект субсаліцилату вісмуту (пепто-бісмол) вивчався при коліті, викликаному *Clostridium difficile*, у золотих сірійських хом'яків. *C. difficile* вводили хом'якам через орогастральну інтубацію через 2-3 дні після їх прибуття. Кліндаміцин (1,5 мг на тварину) вводили внутрішньочеревно через 4 дні. Через 24 години після зараження кліндаміцином тварини отримували ВСС у дозах 5, 10 і 15 мг два рази на день протягом 5 днів через орогастральну інтубацію. Затримка під час смерті спостерігалася у всіх тварин, які отримували ВСС, і була статистично значущою на 4-6 днів у хом'яків, які отримували 15 мг два рази на день. Ванкоміцин викликав більшу затримку смерті, ніж ВСС. Дане дослідження показує, що ВСС у дозі 15 мг два рази на день справляє терапевтичний вплив на коліт, викликаний *C. difficile*, у хом'яків [67].

Ханін у дослідженні, проведеному в 1990 році, оцінював ефективність ВСС на мишах щодо запобігання росту *Campylobacter jejuni* в кишечнику. За трьома схемами дозування було проведено безперервне лікування до і після бактеріального зараження, імітований спосіб терапевтичного використання ВСС для профілактики діареї мандрівників був найбільш ефективним. Інгібування росту залежить від дози: висока доза (2000 мкг/добу) була більш ефективною, ніж 300 мкг/добу. Після припинення лікування кількість кампілобактерів збільшувалася до рівня, зазначеного в контрольних тварин [68].

Грінфілд і співавт. опублікували дані про ефективність ВСС як засобу профілактики інфекції, опосередкованої *Cryptosporidium parvum*, у імунодефіцитних мишей [69].

У статті Багчі і співавт. продемонстровано порівняння захисної активності солей вісмуту при хімічно індукованому оксидативному пошкодженні тканин шлунково-кишкового тракту. Кисневі вільні радикали беруть участь у патогенезі стресу, хімічно індукованих ураженнях

шлунково-кишкового тракту. Слизові оболонки як шлунка, так і кишечника були індивідуально піддані *in vitro* впливу цих вільнорадикальних систем та залежать від концентрації захисних властивостей вісмутовмісних сполук проти перекисного окислення ліпідів. Ступінь пошкодження тканини в слизових визначався шляхом оцінки ПОЛ, фрагментації ДНК і мікрор'язкості мембран. Також оцінювали дозозалежні захисні властивості *in vivo* КВС (100 мг/кг). Результати показують, що ВСС можуть прибирати реактивні види кисню і запобігати пошкодженню тканини [70].

Петерсон і співавтори показали терапевтичну ефективність ВСС, КВС і 5-аміносалицилової кислоти на моделі хронічного запалення товстої кишки в самців щурів, викликаного введенням 5-6,6-тринітробензолсульфонової кислоти у вигляді клізми [71].

Препарати вісмуту, що слабо всмоктуються, можуть принести користь при різних хронічних захворюваннях товстої кишки, включаючи виразковий коліт. Вісмут-індукована нейротоксичність є потенційним ускладненням тривалого використання цих препаратів, тож потрібна мінімально абсорбована форма вісмуту. Якщо абсорбція вісмуту проходить переважно у верхній кишці, то лікарський засіб вісмуту з уповільненим вивільненням може зменшити поглинання. Суарез і співавтори досліджували сайт абсорбції вісмуту ВСС у щурів. Протягом 15 днів ВСС (50 мг/добу) вводили всередину або безпосередньо в сліпу кишку через хронічно імплантовану канюлю. Пероральне введення ВСС призводило до збільшення рівня вісмуту в сироватці і сечі в рази вище ($3,5 \pm 0,3$ мкг/л і $1,570 \pm 286$ мкг/г креатиніну відповідно), ніж при введенні в сліпу кишку (невизначений (<1,5 мкг/л) і 75 ± 25 мкг/г креатиніну). Таким чином, поглинання вісмуту ВСС відбувається майже повністю у верхній частині кишечника. Ці результати дають

підставу для аналогічного дослідження препаратів вісмуту з уповільненим вивільненням у людей [72].

У 2008 році вийшла стаття Аткинса і співавторів про ефективність ВСС при діарейі в гепардів. Мамастровірус був ідентифікований на початку діарейі в гепардів (*Acinonyx jubatus*). П'ять молодих дорослих і два дорослих гепарди протягом 11-денного періоду демонстрували сонливість, анорексію, водянисту діарею і зригування. Зразки фекалій були представлені для електронної мікроскопії та посіву. Результати електронної мікроскопії виявили частинки, морфологічно сумісні з астровірусами, і ніяких інших вірусних патогенів або значущих бактеріальних патогенів не виявлено. Астровірус був підтверджений і секвестрований із використанням консенсусної астровірусної ПЛР. Усі тварини отримували таблетки ВСС (524 мг перорально двічі на день протягом 5 днів) і відновилися без додаткового втручання [73].

У 2015 році в статті Пітц і співавторів описали як протимікробну, так і протівірусну активність ВСС щодо збудників, які викликають діарею [74].

Нові напрямки створення препаратів вісмуту для лікування гастроентерологічних захворювань включають розробку вісмутовмісних наноструктур (bismuth-containing nanoparticles, Bi NPs).

Висновки

Використання препаратів вісмуту в гастроентерологічній практиці є патогенетично обґрунтованим, ефективним і перспективним напрямком терапії гастроентерологічної патології, яка носить високий профіль безпеки та ефективності.

В Україні препарати ВСС представлені декількома виробниками, але особливу увагу слід звернути на Вис-Нола (АТ «Фармак», Україна), форма випуску якого (капсули по 120 мг Bi_2O_3) є зручною та забезпечує швидку дію.

Список використаної літератури

1. Yang N., Sun H. *Biological chemistry of antimony and bismuth / Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth / H. Sun (Ed.). — Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. — 400 p.*
2. Li W., Jin L., Zhu N. et al. *Structure of colloidal bismuth subcitrate (CBS) in dilute HCl: unique assembly of bismuth citrate dinuclear units ([Bi(cit)2Bi]2-)* // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 125, № 4. — P. 2408-12409.
3. Andrews P.C., Deacon G.B., Forsyth C.M. et al. *Towards a structural understanding of the anti-ulcer and anti-gastritis drug bismuth subsalicylate* // *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* — 2006. — Vol. 45, № 34. — P. 5638-5642.
4. Mendis A.H.W., Marshall B.J. *Helicobacter pylori and bismuth / Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth / H. Sun (Ed.). — Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. — 400 p.*
5. Morgenstern A., Bruchertseifer F., Apostolidis C. *Bismuth-213 and Actinium-225 — generator performance and evolving therapeutic applications of two generator-derived alpha-emitting radioisotopes* // *Current Radiopharmaceuticals.* — 2012. — Vol. 5, № 3. — P. 221-227.
6. Lee S.P. *A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate; diffusion barrier to hydrochloric acid* // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — Vol. 17, suppl. 80. — P. 17-21.
7. Turner N.C., Martin G.P., Marriott C. *The influence of native porcine gastric mucus gel on hydrogen ion diffusion: the effect of potentially ulcerogenic agents* // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 37, № 11. — P. 776-780.

8. Tasman-Jones C., Maher C., Thomsen L. et al. Mucosal defences and gastroduodenal disease // *Digestion*. — 1987. — Vol. 37, suppl. 2. — P. 1-7.
9. Williams D.R. Analytical and computer simulation studies of a colloidal bismuth citrate system used as an ulcer treatment // *J. Inorg. Nucl. Chem.* — 1977. — Vol. 39, № 4. — P. 711-714.
10. Soutar R.L., Coghill S.B. Interaction of tripotassium dicitrato bismuthate with macrophages in the rat and in vitro // *Gastroenterology*. — 1986. — Vol. 91, № 1. — P. 84-93.
11. Coghill S.B., Hopwood D., McPherson S., Hislop S. The ultrastructural localisation of De-Nol (colloidal tripotassium dicitrato-bismuthate — TDB) in the upper gastrointestinal tract of man and rodents following oral and instrumental administration // *J. Pathol.* — 1983. — Vol. 139, № 2. — P. 105-114.
12. Hollanders D., Morrissey S.M., Mehta J. Mucus secretion in gastric ulcer patients treated with tripotassium dicitrato bismuthate (De-Nol) // *Br. J. Clin. Pract.* — 1983. — Vol. 37, № 3. — P. 112-114.
13. Roberts N.B., Taylor W.H., Westcott C. Effect of cyclo-alkyl lactamimides upon amylase, lipase, trypsin and chymotrypsin // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 34, № 6. — P. 397-400.
14. Baron J.H., Barr J., Batten J. et al. Acid, pepsin, and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) // *Gut*. — 1986. — Vol. 27, № 5. — P. 486-490.
15. Wieriks J., Hespe W., Jaitly K.D. et al. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol) // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — Vol. 17, suppl. 80. — P. 11-16.
16. Stiel D., Murray D.J., Peters T.J. Uptake and subcellular localisation of bismuth in the gastrointestinal mucosa of rats after short term administration of colloidal bismuth subcitrate // *Gut*. — 1985. — Vol. 26, № 4. — P. 364-368.
17. Hall D.W.R., van de Hoven W.E. Protective properties of colloidal bismuth subcitrate on the gastric mucosa // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 21, suppl. 122. — P. 11-13.
18. Estela R., Feller A., Backhouse C. et al. Effects of colloidal bismuth subcitrate and aluminum hydroxide on gastric and duodenal levels of prostaglandin E2 // *Rev. Med. Chil.* — 1984. — Vol. 112, № 10. — P. 975-981.
19. Konturek S.J., Bilski J., Kwieciën N. et al. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism // *Gut*. — 1987. — Vol. 28, № 12. — P. 1557-1563.
20. Crampton J.R., Gibbons L.C., Rees W.D. Effect of certain ulcer-healing agents on amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 21, suppl. 125. — P. 113-118.
21. Moshal M.G., Gregory M.A., Pillay C., Spitaels J.M. Does the duodenal cell ever return to normal? A comparison between treatment with cimetidine and denol // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1979. — Vol. 14, suppl. 54 — P. 48-51.
22. Gilster J., Bacon K., Marlink K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca²⁺, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // *Dig. Dis. Sci.* — 2004. — Vol. 49, № 3. — P. 370-378.
23. Kovac S., Loh S.W., Lachal S. et al. Bismuth ions inhibit the biological activity of non-amidated gastrins in vivo // *Biochem. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 83, № 4. — P. 524-530.
24. Beil W., Bierbaum S., Sewing K.F. Studies on the mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. I. Interaction with sulfhydryls // *Pharmacology*. — 1993. — Vol. 47, № 2. — P. 135-140.
25. Wagner S., Beil W., Mai U.E. et al. Interaction between *Helicobacter pylori* and human gastric epithelial cells in culture: effect of antiulcer drugs // *Pharmacology*. — 1994. — Vol. 49, № 4. — P. 226-237.
26. Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E., Lilly N.A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43, № 5. — P. 659-666.
27. Ge R.G., Sun H.Z. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallo drugs // *Acc. Chem. Res.* — 2007. — Vol. 40, № 4. — P. 267-274.
28. Ge R.G., Sun X., Gu Q. et al. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in *Helicobacter pylori* // *J. Biol. Inorg. Chem.* — 2007. — Vol. 12, № 6. — P. 831-842.
29. Lambert J.R., Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11, suppl. 1. — P. 27-33.
30. Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E., Lilly N.A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43, № 5. — P. 659-666.
31. Tsang C.N., Ho K.S., Sun H., Chan W.T. Tracking Bismuth anti-ulcer drug uptake in single *Helicobacter pylori* cells // *J. Am. Chem. Soc.* — 2011. — Vol. 133, № 19. — P. 7355-7357.
32. Xia W., Li H., Sun H. Functional disruption of HypB, a GTPase of *Helicobacter pylori*, by bismuth // *Chem. Commun. (Camb)*. — 2014. — Vol. 50, № 13. — P. 1611-1614.
33. Li H., Sun H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth // *Cur. Opin. Chem. Biol.* — 2012. — Vol. 16, № 1-2. — P. 74-83.
34. Cun S., Sun H. A zinc-binding site by negative selection induces metallo drug susceptibility in an essential chaperonin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2010. — Vol. 107, № 11. — P. 4943-4948.
35. Baer W., Koopmann H., Wagner S. Effects of substances inhibiting or uncoupling respiratory-chain phosphorylation of *Helicobacter pylori* // *Zentralbl. Bakteriol.* — 1993. — Vol. 280, № 1. — P. 253-258.
36. Pitson S.M., Mendz G.L., Srinivasan S., Hazell S.L. The tricarboxylic acid cycle of *Helicobacter pylori* // *Eur. J. Biochem.* — 1999. — Vol. 260, № 1. — P. 258-267.
37. Jin L., Szeto K.Y., Zhang L. et al. Inhibition of alcohol dehydrogenase by bismuth // *J. Inorg. Biochem.* — 2004. — Vol. 98, № 8. — P. 1331-1337.
38. Ottlecz A., Romero J.J., Lichtenberger L.M. Effect of ranitidine bismuth citrate on the phospholipase A2 activity of *Naja naja* venom and *Helicobacter pylori*: a biochemical analysis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13, № 7. — P. 875-881.
39. Tsang C.N., Bianga J., Sun H. et al. Probing of bismuth antiulcer drug targets in *H. pylori* by laser ablation-inductively coupled plasma mass spectrometry // *Metallomics*. — 2012. — Vol. 4, № 3. — P. 277-283.
40. Lambert J.R., Yeomans N.D. *Campylobacter pylori* — gastroduodenal pathogen or opportunistic bystander? // *Aust. N Z J Med.* — 1988. — Vol. 18, № 4. — P. 555-556.
41. Coghill S.B., Hopwood D., McPherson S., Hislop S. The ultrastructural localisation of De-Nol (colloidal tripotassium dicitrato-bismuthate-TDB) in the upper gastrointestinal tract of man and rodents following oral and instrumental administration // *J. Pathol.* — 1983. — Vol. 139, № 2. — P. 105-114.
42. Treiber G., Gladziwa U., Ittel T.H. et al. Tripotassium dicitrato bismuthate: absorption and urinary excretion of bismuth in patients with normal and impaired renal function // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1991. — Vol. 5, № 5. — P. 491-502.
43. Phillips R.H., Whitehead M.W., Lacey S. et al. Solubility, absorption, and anti-*Helicobacter pylori* activity of bismuth subnitrate and colloidal bismuth subcitrate: In vitro data do not predict in vivo efficacy // *Helicobacter*. — 2000. — Vol. 5, № 3. — P. 176-182.
44. Nwokolo C.U., Prewett E.J., Sawyerr A.M. et al. The effect of histamine H2-receptor blockade on bismuth absorption from three ulcer-healing compounds // *Gastroenterology*. — 1991. — Vol. 101, № 4. — P. 889-894.
45. Lee S.P. Studies on the absorption and excretion of tripotassium dicitrato-bismuthate in man // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 34, № 2. — P. 359-364.
46. Hamilton I., Worsley B.W., O'Connor H.J., Axon A.T.R. Effects of tripotassium dicitrato bismuthate (TDB) tablets or cimetidine in the treatment of duodenal ulcer // *Gut*. — 1983. — Vol. 24, № 12. — P. 1148-1151.
47. Dekker W., Dal Monte P.R., Bianchi Porro G. et al. An international multi-clinic study comparing the therapeutic efficacy of colloidal bismuth subcitrate coated tablets with chewing tablets in the treatment of duodenal ulceration // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 21, suppl. 122. — P. 46-50.
48. Nwokolo C.U., Gavey C.J., Smith J.T. et al. The absorption of bismuth from oral doses of tripotassium dicitrato bismuthate // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1989. — Vol. 3, № 1. — P. 29-39.
49. Wieriks J., Hespe W., Jaitly K. et al. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, DE-NOL) // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — Vol. 17, suppl. 80. — P. 11-16.

50. Allain P., Chaleil D., Emile J. L'elevation des concentrations de bismuth dans les tissus des malades intoxiques // *Therapie*. — 1980. — Vol. 35, № 3. — P. 303-304.
51. Froomes P.R., Wan A.T., Keech A.C. et al. Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassium dicitratobismuthate // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 37, № 5. — P. 533-536.
52. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2012. — № 1. — С. 87-89.
53. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое московское соглашение) // *Эксперимент. клин. гастроэнтерол.* — 2013. — № 5. — С. 3-11.
54. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // *Эксперимент. клин. гастроэнтерол.* — 2012. — № 8. — С. 92-97.
55. Williamson R., Pipkin G.A. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*? // *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998*. Ed. by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Dordrecht; Boston; London: Kluwer Acad. Publ., 1998. — P. 416-425.
56. Yoon J.H., Baik G.H., Kim Y.S. et al. Comparison of the eradication rate between 1-nd 2-week bismuth-containing quadruple rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication // *Gut. Liver*. — 2012. — Vol. 6, № 4. — P. 434-439.
57. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. — 2010. — Vol. 15, № 3. — P. 233-238.
58. Uygun A., Ozel A.M., Sivri B. et al. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population // *Helicobacter*. — 2012. — Vol. 17, № 6. — P. 486-490.
59. Salvador J.A., Figueiredo S.A., Pinto R.M., Silvestre S.M. Bismuth compounds in medicinal chemistry // *Future Med. Chem.* — 2012. — Vol. 4, № 11. — P. 1495-1523.
60. Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M. et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, № 48. — P. 7361-7370.
61. Therapeutic Effects of Low-dose Bismuth Subcitrate on Symptoms and Health-related Quality of Life in Adult Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Trial / H.L. Daghighzadeh [et al.] // *J. Res. Pharm. Pract.* — 2018. — Vol. 7 (1). — P. 13-21. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_17_56.
62. Goldenberg M.M., Honkomp L.J., Castellion A.W. The antidiarrheal action of bismuth subsalicylate in the mouse and the rat // *Am. J. Dig. Dis.* — 1975 Oct. — 20 (10). — P. 955-60.
63. Oral bismuth for chronic intractable diarrheal conditions? / Sony S. Thazhath, Mazhar Haque, and Timothy H. Florin // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 6. — P. 19-25. doi: 10.2147/CEG.S41743. Epub. 2013 Mar. 13.
64. 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, № 9. — P. 1398-1400.
65. Anti-endotoxin therapy in liver diseases / D. Scevola [et al.] // *G. Ital. Chemioter.* — 1979 Jan-Dec. — Vol. 26, N1/2. — P. 241-56.
66. 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, № 3. — P. 306-308.
67. 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.
68. Hanninen, M.L. Bismuth subsalicylate in the prevention of colonization of infant mice with *Campylobacter jejuni* / M.L. Hanninen // *Epidemiol. Infect.* — 1990 Jun. — Vol. 104, № 3. — P. 397-404.
69. Bismuth subsalicylate prophylaxis of *Cryptosporidium parvum* infection in immunodeficient mice / R.A. Greenfield [et al.] // *J. Eukaryot. Microbiol.* — 1996 Sep. — Oct. — Vol. 43, № 5. — P. 69S.
70. Protection against chemically-induced oxidative gastrointestinal tissue injury in rats by bismuth salts / D. Bagchi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1997 Sep. — Vol. 42, № 9. — P. 1890-1900.
71. Therapeutic role for bismuth compounds in TNBS-induced colitis in the rat / T.C. Peterson [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2000 Mar. — Vol. 45, № 3. — P. 466-473.
72. 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, № 7. — P. 1444-1446.
73. 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.
74. 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, № 2. — P. 93-100.
75. Chen R., So M.H., Yang J. et al. Fabrication of bismuth subcarbonate nanotube arrays from bismuth citrate // *Chem. Commun.* — 2006. — Vol. 21. — P. 2265-2267.
76. Pelgrift R.Y., Friedman A.J. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2013. — Vol. 65, № 13-14. — P. 1803-1815.

Надійшла до редакції 14.11.2019 р.

THE POSSIBILITIES OF BISMUTH PREPARATIONS USAGE IN GASTROENTEROLOGY PRACTICE: NEW VIEWS ON APPLICATION ASPECTS

L.V. Zhuravlyova, Yu.O. Shekhovtsova

Abstract

The analysis of efficiency of bismuth substance 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.

Keywords: bismuth, digestive tract, inflammatory diseases of the intestines.