

Висмутсодержащие препараты в клинической практике в XXI веке — история или новый виток возможностей?

В. А. Ахмедов

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v_akhmedov@mail.ru

Резюме

Введение. Висмут является в некотором роде редким элементом, по содержанию аналогичен серебру и ртути, однако его производство обходится дешевле, поскольку большие объемы висмута извлекаются в качестве побочного продукта переработки меди и олова. Висмут и его соединения считаются умеренно безопасными и относительно нетоксичными. Относительно низкая токсичность соединений висмута объясняется главным образом их нерастворимостью в почти нейтральных водных растворах, например, биологических жидкостях. Кроме того, было продемонстрировано, что большинство соединений висмута обладают меньшей токсичностью, чем даже хлорид натрия.

Цель работы. Отразить целесообразность клинического использования препаратов висмута в XXI веке. Несмотря на долгие годы применения препаратов висмута в клинической практике их актуальность не ослабевает, а, наоборот, открываются новые ниши для их назначения. Помимо известного цитопротективного эффекта препарат висмута служит достойной альтернативой стандартной тройной терапии в виде квадротерапии с препаратами висмута, основным из которых в настоящее время является висмута трикалия дицитрат, что отражено в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО».

Результаты. Показана высокая эффективность возможности комбинации висмута трикалия дицитрата не только с тетрациклином, но и с другими антибиотиками. Добавление висмута трикалия дицитрата к тройным схемам, содержащим кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол, позволяет увеличить эффективность эрадикации на более чем 92% при 14-дневном курсе применения. Важными бонусами клинического применения висмута трикалия дицитрата служат отсутствие развития резистентности при его применении, сочетание бактерицидного и цитопротективного эффектов, а также хорошая переносимость. В настоящее время открываются новые антибактериальные свойства висмута трикалия дицитрата для лечения патологии, вызванной другими возбудителями помимо *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, висмута трикалия дицитрат

Для цитирования: Ахмедов В. А. Висмутсодержащие препараты в клинической практике в XXI веке — история или новый виток возможностей? Лечащий Врач. 2024; 9 (27): 59–63. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.9.009>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Bismuth-containing drugs in clinical practice in the XXI century — history or a new round of possibilities?

Vadim A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v_akhmedov@mail.ru

Abstract

Background. Bismuth is a somewhat rare element, similar in content to silver and mercury, but cheaper to produce because large amounts of bismuth are extracted as a by-product of copper and tin processing. Bismuth and its compounds are considered moderately safe and relatively non-toxic. The relatively low toxicity of bismuth compounds is mainly due to their insolubility in nearly neutral aqueous solutions, such as biological fluids. In addition, most bismuth compounds have been demonstrated to be less toxic than even sodium chloride.

Objective. The aim of the article — to outline the feasibility of clinical use of bismuth preparations in the XXI century. Despite many years of using bismuth preparations in clinical practice, the relevance of their use does not weaken, but on the contrary, new niches for its use in clinical practice are opening up. In addition to the well-known cytoprotective effect, the bismuth preparation serves as a worthy alternative to standard triple therapy in the form of quadruple therapy with bismuth preparations, the main one of which is currently bismuth tripotassium dicitrate, which is reflected in the recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Endoscopic Society RENDO. The high efficiency of the possibility of combining bismuth tripotassium dicitrate not only with tetracycline, but also with other antibiotics is shown. The addition of bismuth tripotassium dicitrate to triple regimens containing clarithromycin, levofloxacin, metronidazole allows to increase the effectiveness of eradication by more than 92% with a 14-day course of use. Important bonuses of clinical application of bismuth tripotassium dicitrate are absence of resistance development during its application, combination of bactericidal and cytoprotective effects, as well as good tolerability. Currently, new antibacterial properties of bismuth tripotassium dicitrate are being discovered for treatment of other pathogens, besides *Helicobacter pylori*. One of worthy representatives of bismuth tripotassium dicitrate is Russian medication based on bismuth tripotassium dicitrate, which has improved profile of antibacterial activity and safety.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, bismuth tripotassium dicitrate

For citation: Akhmedov V. A. Bismuth-containing drugs in clinical practice in the XXI century — history or a new round of possibilities? Lechaschi Vrach. 2024; 9 (27): 59–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.9.009>

Conflict of interests. Not declared.

Название «висмут» происходит от немецкого слова Weissmuth, или Wismut, — «белый», что означает «белое вещество». Висмут является самым тяжелым стабильным элементом, имеет атомную массу 208,980, является 83-м элементом периодической таблицы Менделеева, а также наименее распространенным из элементов группы 15 [1]. Часто классифицируемый как полуметалл, или металлоид, висмут обладает характеристиками металла и свойствами, идентичными свойствам полупроводников и диэлектриков.

Висмут является в некотором роде редким элементом, по содержанию аналогичен серебру и ртути, однако его производство обходится дешевле, поскольку большие объемы висмута извлекаются в качестве побочного продукта переработки меди и олова [1]. Висмут и его соединения считаются умеренно безопасными и относительно нетоксичными, несмотря на то, что в периодической таблице они находятся в непосредственной близости от таких элементов, как мышьяк, сурьма, свинец и олово, которые являются высокотоксичными и представляют опасность для окружающей среды. Относительно низкая токсичность соединений висмута объясняется главным образом их нерастворимостью в почти нейтральных водных растворах, например, биологических жидкостях. Кроме того, было продемонстрировано, что большинство соединений висмута обладают меньшей токсичностью, чем даже хлорид натрия [1].

Начало использования висмутсодержащих препаратов, описанное в литературе при лечении диспепсии, относится к 1786 г. [2]. На сегодняшний день имеются в наличии различные препараты висмута (висмута субсалицилат, висмута субгаллат), однако преобладающие позиции в данной когорте прочно занимает висмута трикалия дицитрат (ВТД) [3]. Как оказалось, ВТД обладает очень низкой биодоступностью, составляющей 0,2–0,5% от принятой дозы. После поступления в кровь более 90% препарата вступает в связь с белками плаз-

мы. При приеме ВТД средняя концентрация висмута в крови колеблется от 9,3 до 17,7 мкг/л [4]. Период полувыведения препарата — около 5 дней. Изначально ВТД активно рассматривался как медикамент исключительно с цитопротективными свойствами, который активно применялся в терапии пациентов с язвенной болезнью [5]. Цитопротективный потенциал препарата выражался следующим образом: при приеме ВТД в кислой среде желудочного содержимого начинают осаждаться нерастворимые цитрат висмута и оксихлорид, образующие комплексы с белками, которые в последующем в виде защитной пленки, сохраняющейся в течение нескольких часов, укутывают язвенный дефект. Другими аспектами цитопротективного потенциала ВТД явилась его способность инактивировать пепсин за счет образования его комплексов с висмутом, связывать желчные кислоты, попадающие в желудок в составе дуоденогастрального рефлюкса, увеличивать синтез простагландинов, тем самым усиливая синтез слизи и бикарбонатов, предохраняя от деструкции эпидермальный фактор роста и усиливая пролиферативную активность эпителиальных клеток и кровоснабжение слизистой оболочки желудка [6, 7].

Именно высокий цитопротективный потенциал ВТД послужил выбором препарата для активного клинического использования в 1970–1980-е годы в терапии пациентов с язвенной болезнью. Безусловно, данные аспекты цитопротективного действия ВТД все еще сохраняют актуальность и сегодня, принимая во внимание крайне скудный выбор возможностей цитопротекции слизистой оболочки желудка в ежедневной клинической практике. Вместе с тем при оценке терапевтических свойств ВТД на первый план выступает его активность в отношении микроорганизма *Helicobacter pylori* [8]. Данное свойство ВТД реализуется при невысоких значениях его минимальной ингибирующей концентрации (25 мг/л), включает различные механизмы и на сегодняшний день рассматривается как мультифакториальное [8].

Одним из важнейших свойств ВТД является образование комплекса с белками стенки бактерий, что запускает активное противостояние адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам и нарушает подвижность микроорганизмов, способствуя вакуолизации и фрагментации клеточной стенки. Другим важным свойством ВТД является запуск окислительного стресса в клетках бактерий, при этом препарат параллельно взаимодействует с белками теплового шока, подавляя способность бактерий противостоять окислительному стрессу [8]. Кроме того, ВТД способствует угнетению активности большого количества ферментов, позволяющих *H. pylori* выживать в организме хозяина (каталазы, уреазы, фуразы, протеазы, алкогольдегидрогеназы, фосфолипазы С и А2 и гликозидазы), в результате чего снижается синтез аденозинтрифосфата [8]. На сегодняшний день также отмечено, что ВТД затормаживает проникновение протонов в бактериальную клетку и, как следствие, не происходит снижение pH в цитоплазме и наблюдается повышенная экспрессия генов, отвечающих за размножение бактерий. При этом активно усиливается противомикробный потенциал антибиотика амоксициллина [9]. Ну и важнейшим достоинством ВТД является то, что, несмотря на длительное применение в клинической практике, к препарату не развивается резистентность *H. pylori* в отличие от большинства антибактериальных препаратов [10, 11].

В исследовании, проведенном в 2024 г., при сравнении эффективности двух различных схем эрадикационной терапии — терапия первой линии с включением ВТД на 14 дней у пациентов с инфекцией *H. pylori* в сравнении с 14-дневной левофлоксацин-содержащей тройной терапией — было отмечено, что в реальных условиях при обоих методах лечения общий уровень эрадикации составил 88,6%. Уровень эрадикации инфекции *H. pylori* при использовании ВТД в качестве терапии первой линии составил 89,4%, что свидетельствует о высоком уровне эффективности [12]. Данные итальянских исследователей согласуются с результатами других исследований, подтверждающих эффективность ВТД в борьбе с *H. pylori*. Для сравнения, недавнее исследование, проведенное Лосурдо и соавт. в южной Италии, показало 100%-й успех ВТД в эрадикационной терапии [13]. Эксперты Европейского регистра по *H. pylori* (Hp-EuReg) проанализировали эффективность и безопасность 10-дневного приема ВТД в реальных условиях в нескольких европейских странах, включая Испанию, Италию и Португалию, и сообщили об эффективности терапии первой линии с включением висмута в 94,6% [14].

Эрадикационный потенциал ВТД был отмечен и в педиатрической популяции. Исследование, проведенное в Турции, в котором детям до 10 лет назначали в схеме эрадикационной терапии ВТД в дозе 262 мг 1 раз в день, а старше 10 лет — 524 мг 1 раз в день наряду с лансопразолом, тетрациклином и метронидазолом на 14 дней, показало высокую эффективность эрадикации, равную 92%, а также хорошую переносимость [15]. Эффективность препаратов ВТД в эрадикационной терапии была продемонстрирована в недавно

проведенном метаанализе рандомизированных клинических исследований, при этом эффективность оказалась высокой как при дополнительном включении пробиотиков, так и без них, составив 85% при квадротерапии с включением ВТД [16, 17]. Неслучайно применение ВТД в эрадикационной терапии продолжает сохранять актуальность в наши дни. Схемы с применением висмута нашли отражение в Китайских клинических гайдлайнах по эрадикационной терапии 2022 года [18], Пятом Испанском консенсусе по эрадикации *H. pylori* 2022 года [19], а также в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита и дуоденита 2021 года [20].

Согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» добавление к стандартной тройной терапии ВТД в дозе 240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки служит мерой повышения ее эффективности. Также в данных рекомендациях отмечено, что пациентам с хроническим гастритом, в том числе атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки можно рекомендовать терапию ВТД или ребамипидом в течение 4-8 недель [20].

В настоящее время открываются новые направления применения препаратов висмута в клинической практике в будущем благодаря его активным свойствам не только в отношении *H. pylori*.

Что касается антибактериальных эффектов висмута в целом, то флавонолаты висмута (III) продемонстрировали антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов (золотистый стафилококк, устойчивый к метициллину, золотистый стафилококк и устойчивый к ванкомицину энтерококк) и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) [21]. Аналогичные результаты были получены с диарилфосфинатами висмута [22]. Что касается тиолатов висмута, то их местом действия является клеточная мембрана метициллин-резистентного золотистого стафилококка [23]. Кроме того, низкие дозы висмута показали эффективность в снижении количества бактерий, образующих биопленку в полости рта (минимальная ингибирующая концентрация 2,5 и 5 мкг/мл против *Streptococcus salivarius* и *Enterococcus faecalis* соответственно) [24].

Молекулярные механизмы токсичности висмута остаются неясными. Однако было высказано предположение, что токсичность в крайне редких случаях может быть связана с уменьшением мозгового кровотока и накоплением лактата, что приводит к нарушению окислительного метаболизма в центральной нервной системе, что в свою очередь приводит к нейротоксичности [25]. Что касается потенциальной нефротоксичности, то нарушение функции почечных канальцев, вызванное соединениями висмута, может быть связано с инактивацией сульфгидрильных групп, важных для активных процессов канальцевого транспорта [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в XXI веке можно отметить значительное возрастание интереса врачей и ученых к применению препаратов висмута, несмотря на длительную историю их применения в клинической практике. Соединения висмута широко используются в клинической практике, главным образом для лечения желудочно-кишечных расстройств, таких как язва желудка, диспепсия и инфекции, вызванные *H. pylori*. Несмотря на единичные тематические исследования, в которых сообщалось о нежелательных эффектах, связанных с применением препаратов висмута, механизмы токсичности медикаментов на основе висмута до конца не изучены. Что касается данных клинических исследований, то наиболее часто побочные эффекты, связанные с соединениями висмута, описываются при чрезмерно длительном его применении и проявляются в виде нейротоксических и нефротоксических эффектов. Однако в большинстве случаев сообщалось об обратимости этих эффектов, которые исчезали после прекращения терапии препаратом на основе висмута. Интересно, что в других исследованиях сообщается об отсутствии серьезных неврологических симптомов у пациентов, получавших комбинацию субцитрата висмута, метронидазола и тетрациклина для эрадикации *H. pylori* [27]. В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что препараты на основе висмута обладают благоприятным профилем безопасности и их следует продолжать использовать в клинической практике, учитывая их важные преимущества.

На сегодняшний день появляются новые достойные внимания препараты ВТД, одним из представителей которых является отечественный препарат Витридинол. Особенности данного препарата является улучшенный профиль антибактериальной активности и безопасности. Показатели антимикробной активности новой оригинальной висмутсодержащей субстанции, полученной на основе наночастиц (Витридинол), достоверно выше по сравнению с результатами изучения препарата сравнения благодаря иной пространственной структуре частиц как результата усовершенствованной технологии производства. В отличие от препарата сравнения в Витридиноле ниже содержание примесей токсичных соединений свинца и нитратов. Данные уникальные характеристики препарата Витридинол позволили ему получить диплом победителя премии «Зеленый крест» в 2024 г. среди препаратов для лечения хронического гастрита и язвенной болезни (ссылка <https://awards.green-cross.pro/news/winners2024/>). ЛВ

Литература/References

1. Silvestru C., Breunig H. J., Althaus H. Structural Chemistry of Bismuth Compounds. I. Organobismuth Derivatives. Chem. Rev. 1999; 99: 3277-3327.
2. Mendis A. H. W., Marshall B. J. Helicobacter pylori and Bismuth In: Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth. Ed. Sun H. Wiley; 2011. P. 241-262.
3. Шиндина Т. С., Кропова О. Е., Максимов М. Л. и др. Применение препаратов висмута трикалия дицитрата при воспалительных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки. РМЖ. 2017; 10: 703-706.
4. Shindina T. S., Kropova O. E., Maksimov M. L., et al. The use of bismuth tricalcium dicitrate preparations for the treatment of inflammatory diseases of the stomach and duodenum. RMJ. 2017; 10: 703-706. (In Russ.)
5. Yuan X., Yang T., Yao J., et al. Clinical Efficacy of Diet Intervention Combined with Bismuth Potassium Citrate in Helicobacter pylori-Related Chronic Atrophic Gastritis. Altern Ther Health Med. 2023; 29 (8): 846-849.
6. Wang J., Cao Y., He W., Li X. Efficacy and safety of bismuth quadruple regimens containing tetracycline or furazolidone for initial eradication of Helicobacter pylori. Medicine (Baltimore). 2021; 100 (51): e28323. DOI: 10.1097/MD.00000000000028323.
7. Юхин Ю. М. и др. Противоязвенный препарат на основе субстанции висмута (III) калия дицитрата. Бутлеровские сообщения, 2014; 38 (4): 87-93. Yukhin Yu. M., et al. An anti-ulcer drug based on the substance bismuth (III) potassium dicitrate. Butler's Communications. 2014; 38 (4): 87-93. (In Russ.)
8. Бурова Л. Г., Юхин Ю. М. и др. Исследование антибактериальных свойств висмутсодержащих субстанций на основе наночастиц. J SIBER MED SCI. 2015; 3: 8. Burova L. G., Yukhin Yu. M., et al. Investigation of antibacterial properties of bismuth-containing substances based on nanoparticles. J SIBER MED SCI. 2015; 3: 8. (In Russ.)
9. Wang L., Lin Z., Chen S., et al. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy is effective as first-line therapy for Helicobacter pylori-related chronic gastritis: a prospective randomized study in China. J. Clin Microbiol Infect. 2017; 23 (6): 391-395. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.032.
10. Aumpan N., Mahachai V., Vilaichone R. K. Management of Helicobacter pylori infection. JGH Open. 2022; 7 (1): 3-15. DOI: 10.1002/jgh3.12843.
11. Sun Q., Yuan C., Zhou S., et al. Helicobacter pylori infection: a dynamic process from diagnosis to treatment. Front Cell Infect Microbiol. 2023; 13: 1257817. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1257817. eCollection 2023.
12. Niu Z. Y., Li S. Z., Shi Y. Y., Xue Y. Effect of gastric microbiota on quadruple Helicobacter pylori eradication therapy containing bismuth. World J Gastroenterol. 2021; 27 (25): 3913-3924. DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3913.
13. Serena P., Popa A., Bende R., et al. Prevalence of Helicobacter pylori Infection and Efficacy of Bismuth Quadruple and Levofloxacin Triple Eradication Therapies: A Retrospective Analysis. Life (Basel). 2024; 14 (7): 885. DOI: 10.3390/life14070885.
14. Losurdo G., Borraicino A. V., Aloisio A., et al. Concomitant and Bismuth Quadruple Therapy for Helicobacter pylori Eradication in Southern Italy: Preliminary Data from a Randomized Clinical Trial. Antibiotics. 2024; 13: 348.
15. Nyssen O. P., Bordin D., Tepes B., 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: 40-54.
16. Arslan M., Balamtekin N., Günel A. Efficacy of a novel sequential treatment regimen containing bismuth for Helicobacter pylori eradication in Turkish children. Helicobacter. 2020; 25(6): e12757. DOI: 10.1111/hel.12757.
17. Kiani F., Khademolhosseini S., Mohammadi J., et al. Novel Information Regarding the Treatment of Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Curr Rev Clin Exp Pharmacol. 2024; 19 (2): 184-203. DOI: 10.2174/2772432818666230120111237.
18. Poonyam P., Chotivitayatarakorn P., Vilaichone R. K. High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for Helicobacter Pylori Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2019; 20 (9): 2859-2864. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2859.
19. Zhou L., Lu H., Song Z., et al. 2022 Chinese national clinical practice guideline on Helicobacter pylori eradication treatment. Chin Med J (Engl). 2022; 135 (24): 2899-2910. DOI: 10.1097/CM9.00000000000002546.

19. Gisbert J. P., Alcedo J., Amador J., et al. V Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. Gastroenterol Hepatol. 2022; 45 (5): 392-417. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.07.011.
20. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (4): 70-99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.
- Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31 (4): 70-99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>. (In Russ.)
21. Burke K. J., Stephens L. E., Werrett M. V., et al. Bismuth(III) Flavonolates: The Impact of Structural Diversity on Antibacterial Activity, Mammalian Cell Viability and Cellular Uptake. Chem. A Eur. J. 2020; 26: 7657-7671.
22. Herdman M. E., Werrett M. V., Andrews P. C. Aryl Bismuth Phosphinates [BiAr₂(O(O)PRR')]: Structure-Activity Relationships for Antibacterial Activity and Cytotoxicity. Dalton Trans. 2022; 51: 9323-9335.
23. Stephens L. J., Munuganti S., Duffin R. N., et al. Is Bismuth Really the "Green" Metal? Exploring the Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of Organobismuth Thiolate Complexes. Inorg. Chem. 2020; 59: 3494-3508.
24. Rostamifar S., Azad A., Bazrafkan A., et al. New Strategy of Reducing Biofilm Forming Bacteria in Oral Cavity by Bismuth Nanoparticles. BioMed Res. Int. 2021; 2021: 6695692.
25. Bradley B., Singleton M., Po A. L. W. Bismuth Toxicity – A Reassessment. J. Clin. Pharm. Ther. 1989; 14: 423-441.
26. Gonçalves Â., Matias M., Salvador J. A. R., Silvestre S. Bioactive Bismuth Compounds: Is Their Toxicity a Barrier to Therapeutic Use? Int J Mol Sci. 2024; 25 (3): 1600. DOI: 10.3390/ijms25031600.
27. Guiard E., Lelievre B., Rouyer M., et al. Bismuth Concentrations in Patients Treated in Real-Life Practice with a Bismuth Subcitrate-Metronidazole-Tetracycline Preparation: The SAPHARY Study. Drug Saf. 2019; 42: 993-1003.

Сведения об авторе:

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v_akhmedov@mail.ru

Information about the author:

Vadim A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petra Nekrasova str., Omsk, 644037, Russia; v_akhmedov@mail.ru

Поступила/Received 10.08.2024

Поступила после рецензирования/Revised 02.09.2024

Принята в печать/Accepted 04.09.2024