

Метформин и COVID-19. Дюжина причин для назначения

К.В. Овсянников

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФМБА России, Москва, Россия
kvovsn@gmail.com

Аннотация

Метформин является препаратом 1-й линии для лечения диабета 2-го типа, при этом он имеет долгую историю применения в лечении инфекционных заболеваний, таких как грипп, гепатит С и вирус Зика. В условиях нынешней пандемии COVID-19, которая быстро распространилась по всему миру, были опубликованы данные четырех наблюдательных исследований, показавших снижение смертности среди лиц, применяющих метформин в амбулаторных условиях. Существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых метформин может снизить смертность от COVID-19. Возможные такого рода эффекты метформина были связаны как непосредственно с инфекционным агентом (вирусом), так и с улучшением метаболического статуса пациента. Неизвестно, обусловлена ли более низкая смертность, предполагаемая наблюдательными исследованиями, у пациентов, инфицированных COVID-19, которые принимают метформин, прямой активностью против самого вируса, улучшением состояния пациента или и тем и другим.

Ключевые слова: сахарный диабет, метформин, COVID-19.

Для цитирования: Овсянников К.В. Метформин и COVID-19. Дюжина причин для назначения. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 53–62. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0058

Metformin and COVID-19. A dozen reasons to prescribe

Konstantin V. Ovsyannikov

Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education FMBA of Russia, Moscow, Russia
kvovsn@gmail.com

Abstract

Metformin is the first-line drug for managing type 2 diabetes mellitus that has a long history of use in treatment of infectious diseases, such as influenza, hepatitis C, and Zika virus disease. In the current context of the COVID-19 pandemic that has rapidly spread throughout the world, a total of 4 observational studies have been reported showing the decrease in mortality rate among individuals who use metformin on an outpatient basis. There are several potential mechanisms allowing metformin to reduce mortality due to COVID-19. Such possible effects of metformin are related to both the infectious agent (virus) itself and the improved patient's metabolic status. It is unknown whether the lower mortality rate, assumed by observational studies in patients with COVID-19 who use metformin, results directly from antiviral effects, patient's health improvement, or both.

Key words: diabetes mellitus, metformin, COVID-19

For citation: Ovsyannikov K.V. Metformin and COVID-19. A dozen reasons to prescribe. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 53–62.

DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0058

Метформин был открыт в 1920-х годах [1]. В 1940–50-х годах метформин показал положительный эффект при использовании у пациентов, заболевших гриппом, при этом отмечалось снижение уровня глюкозы, но не ниже физиологических уровней [2]. Другие представители класса бигуанидов, к сожалению, показали ряд проблем, связанных с безопасностью, поэтому применение метформина было прекращено вплоть до 1990-х годов [1]. В настоящее время метформин одобрен целым рядом национальных и международных рекомендаций в качестве препарата 1-й линии для лечения диабета 2-го типа, а также для профилактики диабета при предиабете; в ряде стран применение метформина одобрено не по прямому назначению: для лечения синдрома поликистозных яичников, увеличения массы тела, связанного с приемом антипсихотических препаратов, для снижения массы тела, при гестационном диабете, с целью повышения фертильности [3, 4]. Также появляется все больше данных, подтверждающих потенциальные эффекты метформина, выходящие за рамки контроля уровня глюкозы в популяции пожилых пациентов [5]. Похоже, что ускоренное биологическое старение может быть ключевым фактором риска неблагоприятных исходов тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), COVID-19, поскольку COVID-19 протекает наиболее неблагоприятно у пожилых людей [6, 7].

В рецензируемых журналах было опубликовано несколько наблюдательных когортных исследований, демонстрирующих связь со снижением смертности от COVID-19 среди пациентов, которые уже принимали метформин [8–12]. Похоже, что метформин может быть связан с менее тяжелым течением COVID-19, однако на сегодняшний день нет опубликованных проспективных исследований. Следует подчеркнуть, что результаты наблюдательных исследований не являются окончательными из-за присущей им проблемы остаточных искажений. Сопутствующие заболевания, влияющие на исходы COVID-19 (например, гипертония, ишемическая болезнь сердца, ожирение), обычно присутствуют в группах, получавших и не получавших метформин в ретроспективных когортах, что затрудняет определение того, будут ли данные наблюдения воспроизведены в рандомизированных проспективных исследованиях [7, 13].

Небесполезно иметь представление о потенциальных эффектах, в результате реализации которых метформин может улучшить исходы COVID-19. Кроме того, учитывая

известные гендерные различия в исходах COVID-19 [14] и половые связи между метформином и смертностью от COVID-19, было бы интересно выделить потенциальные гендерные различия эффектов метформина при его влиянии на прогноз больных COVID-19.

Основной механизм действия

И в настоящее время, и до пандемии COVID-19 молекулярные механизмы, с помощью которых работает метформин, были предметом дискуссий [15, 16]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа метформин улучшает гликемию в основном за счет снижения печеночного глюконеогенеза, прежде всего за счет фосфорилирования АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) [17]. Активация АМРК повышает чувствительность печени к инсулину и утилизацию глюкозы кишечником, способствуя секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и благоприятно изменяя микробиом кишечника [18]. Было также обнаружено, что метформин оказывает цитокинснижающее действие как у пациентов с СД, так и без него, что может иметь первостепенное значение при COVID-19 [19].

Считалось, что влияние метформина на цитокины опосредовано блокированием рецептора цитокинов АМРК и, таким образом, снижением экспрессии провоспалительных генов, хотя в некоторых источниках предполагается, что существуют и независимые от АМРК антицитокиновые эффекты [19–21].

Цитокиновый шторм приводит к тяжелому заболеванию при COVID-19 и, следовательно, вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность [22]. Благодаря подавлению цитокинового шторма метформин может снизить смертность при COVID-19. Многие возможные механизмы, с помощью которых метформин может защищать от COVID-19, были темой нескольких недавних статей [23–26].

Использование метформина при COVID-19

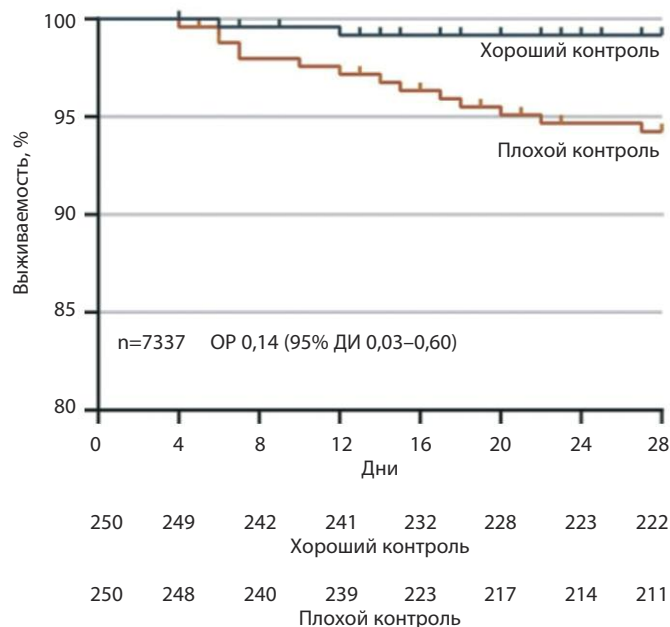
Высокий уровень глюкозы связан с худшими исходами COVID-19. В 2003 г. было обнаружено, что гипергликемия предвещает худшие исходы при тяжелом остром респираторном синдроме [27] и связана с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и смертности у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [28]. Худший контроль уровня глюкозы также был связан с более высокой смертностью и осложнениями со стороны органов-мишеней у пациентов с COVID-19 (рис. 1) [29]. Недавнее исследование А. Crouse и соавт. обнаружило, что использование метформина до постановки диагноза COVID-19 было связано со снижением смертности у лиц с диабетом примерно на 70% [30], при этом надо отметить, что это более существенные результаты, чем те, которые наблюдались в большинстве схожих исследований [30].

Метформин может уменьшить повреждение эндотелия

Было показано, что метформин улучшает функцию эндотелия микрососудов у женщин, возможно, из-за значи-

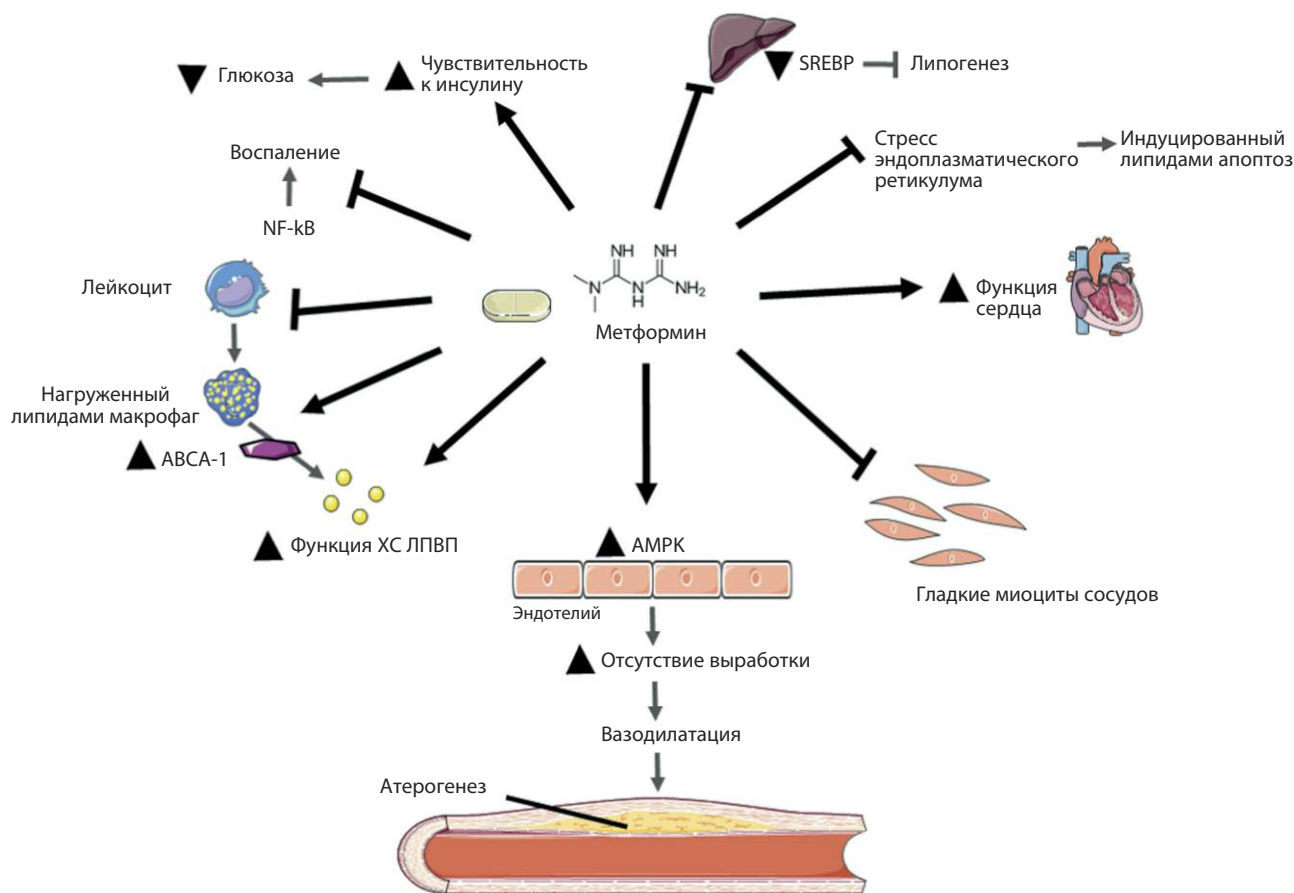
Рис. 1. Взаимосвязь контроля гликемии и выживаемости при COVID-19 [29].

Fig. 1. Relationship between glycaemic control and survival rate in patients with COVID-19 [29].



тельного увеличения ответа на ацетилхолин, снижения резистентности к инсулину и незначительного снижения тканевого фактора активации плазминогена, как было показано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 8 нед терапии метформином у женщин со стенокардией и нормальными коронарными артериями [31]. Эндотелиальная дисфункция может быть важным механизмом и терапевтической мишенью для смягчения последствий COVID-19. Метформин уменьшает тромбоз при длительном наблюдении, возможно, за счет ингибирования фактора активации тромбоцитов и высвобождения митохондриальной ДНК (мтДНК) [32, 33] и может способствовать улучшению сердечно-сосудистых исходов за счет механизмов, не зависящих от контроля уровня глюкозы. Коагулопатия и тромбоз, связанные с COVID, являются уникальными признаками этого заболевания, патофизиология которых плохо изучена. При вскрытии пациентов с COVID-19 сообщалось о широко распространенном тромбозе микро- и макрососудов [34, 35]. *Влияние на эндотелий является чрезвычайно важным аспектом применения препаратов при их использовании у пациентов с высоким кардиоваскулярным и ренальным риском, таких, например, как пациенты с СД 2-го типа (рис. 2). Это влияние становится еще более значимым, когда такого рода пациент инфицируется вирусом COVID-19. Эндотелиоцитарный фактор во многом предопределяет немедленный исход для такой когорты больных, а значит, диктует практикующим врачам необходимость заранее, до инфицирования, предупредить прогрессирование дисфункции эндотелия для облегчения тяжести возможного вирусного заболевания.*

Рис. 2. Потенциальные механизмы метформина на метаболические нарушения пациента с СД 2-го типа и COVID-19 [36].
 Fig. 2. Potential mechanisms underlying the effects of metformin on the metabolic disorder in patient with diabetes mellitus type 2 and COVID-19 [36].



Влияние приема метформина на легочную ткань

Модели *in vivo* продемонстрировали, что метформин способствует AMPK-зависимому разрешению поврежденной легочной ткани, что указывает на потенциальную роль в лечении фиброза легких, вызванного воспалением в результате тяжелых инфекций [37]. Эндотелий легочных сосудов наблюдался в ткани легких пациентов с COVID-19 [38]. Более ранние исследования также продемонстрировали, что метформин ингибирует индуцированный конечными продуктами гликозилирования воспалительный ответ в макрофагах частично за счет активации AMPK и подавления пути RAGE/NFκB, что считается важным при воспалении легких и эндотелие, связанных с COVID-19 [39]. Кроме того, прием метформина был связан с уменьшением легочного фиброза за счет снижения уровня TGF-β и VEGF, а также с разрешением легочного фиброза за счет активации легочных миофибробластов [26, 40]. Легочный фиброз был отмечен у людей с COVID-19, особенно у людей с повышенным уровнем интерлейкина (ИЛ)-6 [41]. Таким образом, активация AMPK при терапии метформинотом способствует меньшей исходной степени воспаления легочной ткани, при этом ускоряя процесс разрешения воспаления, и уменьшает риск возникновения фиброза в постковидный период.

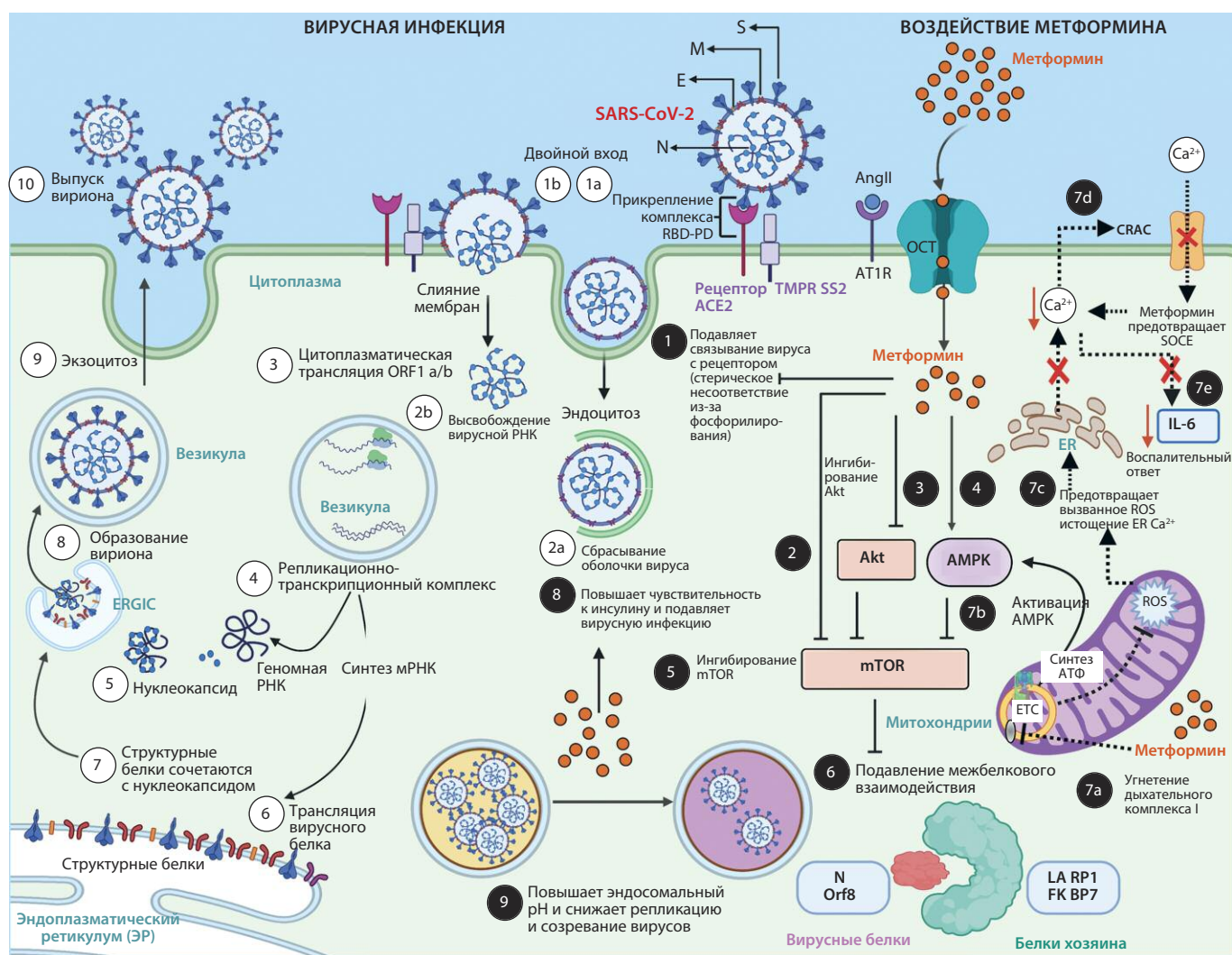
Метформин оказывает иммуномодулирующее действие

Показано, что у пациентов с диабетом и без него метформин благоприятно влияет на уровень медиаторов воспаления, включая ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО-α), повышая уровень ИЛ-10 и подавляя хемокиновый лиганд CC [19, 42–44]. Активация метформинотом пути AMPK/mTor/Stat3, по-видимому, уводит макрофаги от провоспалительной классической активации, которая увеличивает продукцию ФНО/ИЛ-6/ИЛ-1β (цитокинов), которые способствуют тяжелому течению COVID-19 [22, 45, 46]. Возможные доказательства этого эффекта были продемонстрированы в ретроспективном исследовании R. Chen и соавт., включившем 904 пациента с COVID-19, которое показало, что у принимавших метформин были более низкие уровни ИЛ-6 по сравнению с теми, кто не принимал метформин [47]. Также метформин ингибирует передачу сигналов толл-подобного рецептора 7 (TLR7) и выработку интерферона, что представляется важным для патофизиологии COVID-19 [48, 49]. Кроме того, метформин ингибирует опосредованную IgE и арилуговодородами активацию тучных клеток [50]. Активация тучных клеток считается ранним индикатором воспалительной реакции при инфицировании SARS-CoV-

Рис. 3. Механизмы вирусной инвазии и репликации вирусных частиц и точки возможного приложения действия метформина [86].
 Fig. 3. Mechanisms of viral invasion and viral replication, possible avenues for the effects of metformin [86].

Численные показатели (1)–(10) иллюстрируют различные стадии типичной вирусной инфекции, репликации, транскрипции, трансляции белка, сборки вирионов и высвобождения. Вирусная инфекция начинается со связывания спайкового белка [S] вируса с рецептором хозяина ACE2 с образованием комплекса RBD-PD. Это присоединение праймируется другим мембранным белком под названием TMPRSS2 «(1)а». "(1)б" указывает на другую форму проникновения вируса через слияние мембраны хозяина. За вирусным проникновением эндоцитоза следует снятие покрытия «(2)а» и высвобождение генома вирусной РНК «(2)б», который транслируется в белки вирусной РНК-полимеразы, что приводит к образованию (3) субгеномных (–) РНК, затем используемых в качестве шаблона из субгеномных (+) мРНК. После этого происходят следующие процессы: репликация цитоплазматической вирусной РНК (4) и транскрипция нуклеокапсидного белка [N] (5) и последующая трансляция (6) структурных вирусных белков [S], мембраны [M] и белка оболочки [E] в ER; затем следует сборка структурного белка [S], [M] и [E] с комплексом РНК вирусного генома [N] белка (7) и зрелой сборкой вирионов (8) в ERGIC. Собранные вирионы отрываются от везикулы Гольджи (9) и высвобождаются (10) экзоцитозом.

Численные показатели 1–9 иллюстрируют потенциальные участки вирус-хост-направленного действия метформина. Метформин может потенциально ингибировать прикрепление вируса к плазматической мембране хозяина, блокируя связывание вируса с рецептором хозяина ACE2. Метформин непосредственно 2, косвенно через ингибирование Akt 3 или через активацию AMPK 4 ингибирует активность mTOR 5, что приводит к подавлению взаимодействия вируса с белком хозяина 6. Ингибирование дыхательного комплекса I метформином «7а» активирует AMPK «7б» и приводит к ингибированию передачи сигналов mTOR. Метформин также ингибирует митохондриальную генерацию АФК «7с», которая впоследствии предотвращает АФК-индуцированный ЭР кальций (Ca²⁺) истощение и подавляет активацию канала CRAC «7д», предотвращая SOCE и в конечном итоге предотвращая повышение внутриклеточного Ca²⁺ и последующее высвобождение воспалительного медиатора IL-6 «7е», который часто ассоциируется с COVID-19 и опосредует тромбоз. Метформин повышает чувствительность к инсулину и ингибирует вирусные инфекции, модифицирует эндосомальный pH и уменьшает репликацию и созревание вируса.



2 и, возможно, может рассматриваться как маркер надвигающегося цитокинового шторма [51, 52]. Было обнаружено, что тучные клетки самок крыс вызывают большее увеличение ФНО-α, чем тучные клетки самцов крыс, что может объяснить наблюдаемые данные о снижении

смертности у женщин, получавших метформин, в отличие от мужчин, получавших метформин [53].

Цитокиновый шторм – воспалительная реакция в организме, при которой уровень цитокинов в крови резко возрастает, что приводит к атаке иммунитета на клетки

и ткани собственного организма. Следствием этого могут стать разрушение тканей и органов и гибель организма.

Метформин уменьшает количество нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов [19, 54, 55]. НВЛ представляют собой микробицидные соединения, содержащие ДНК, гистоны и белки [54, 55]. Сыворотки пациентов с COVID-19 демонстрируют повышенный уровень этих гистонов и компонентов ДНК [55]. Было высказано предположение, что чрезмерное образование НВЛ приводит к цитокиновому шторму и микротромбам и, в конечном итоге, к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) при COVID-19 [56]. Лимфопения и инфильтрация нейтрофилами легочных капилляров были важными признаками тяжелого течения COVID-19 [7, 19, 47, 57]. Таким образом, ингибирование метформинем высвобождения НВЛ может смягчить развитие последующего повреждения легких. Понимание специфических молекулярных аспектов активации воспаления, равно как и возможности коррекции чрезмерного воспалительного ответа, чрезвычайно важно с точки зрения дальнейших разработок средств (и использования известных препаратов с такими свойствами), способствующих эффективному управлению воспалением.

Метформин может снижать вирусную репликацию

Имеются некоторые данные о том, что метформин повышает pH эндосом за счет действия на вакуолярную АТФазу и/или эндосомальные обменники Na^+/H^+ [58], тем самым снижая репликацию вируса. Метформин также косвенно приводит к изменению пути mTOR [23], что может сократить жизненный цикл вируса за счет воздействия на белки, включая Orf9c и Nsp7 [23]. Специфический белок Orf9c может способствовать уклонению вируса от иммунного ответа [59], а белок Nsp7 необходим для активности РНК-полимеразы и репликации вирусной частицы [60]. Ряд других исследований предполагает связь между повышенным уровнем ИЛ-6 и сигнальным путем AMPK/mTOR и их ролью в усугублении микрососудистых осложнений, вызванных диабетом, а также в развитии резистентности к инсулину [61]. Накопленные данные привели к тому, что ингибиторы mTOR были предложены в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения COVID-19 [62]. Кроме того, D. Gordon и соавт. обнаружили *in vitro* эффективность метформина против SARS-CoV-2, но не выяснили специфический механизм ингибирования репликации вируса (рис. 3) [63]. *Воздействие метформина на способность вируса COVID к репликации, а также влияние на способность вируса уходить от иммунного ответа организма хозяина трудно переоценить. В конечном счете именно динамика нарастания реплицирующихся вирусных частиц во многом предопределяет прогноз для пациента, а значит, эффект метформина, а также потенциальных таргетных вариантов терапии, направленных на ингибирование mTOR, может сыграть ключевую роль в лечении вирусных заболеваний.*

Метформин может уменьшить проникновение SARS-CoV-2 в клетки

Активация AMPK метформинем увеличивает фосфорилирование и экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [64]. Фосфорилирование рецептора ACE2 может изменить конформацию внеклеточного домена ACE2 и уменьшить, таким образом, проникновение SARS-CoV-2 в клетки (рис. 4) [6, 24, 65–67]. *Способность вируса к внутриклеточной инвазии, а также тропность вируса к определенным видам ткани из-за наличия вирусных рецепторов на поверхности специфических клеток – одна из ключевых особенностей, влияющих на прогноз течения болезни. Способность препаратов, в частности метформина, влиять на конфигурацию рецепторов, предохранять клетки от вторжения вируса является значимым свойством, наличие которого позволяет объяснить существенное снижение риска тяжелого течения и смерти таких больных.*

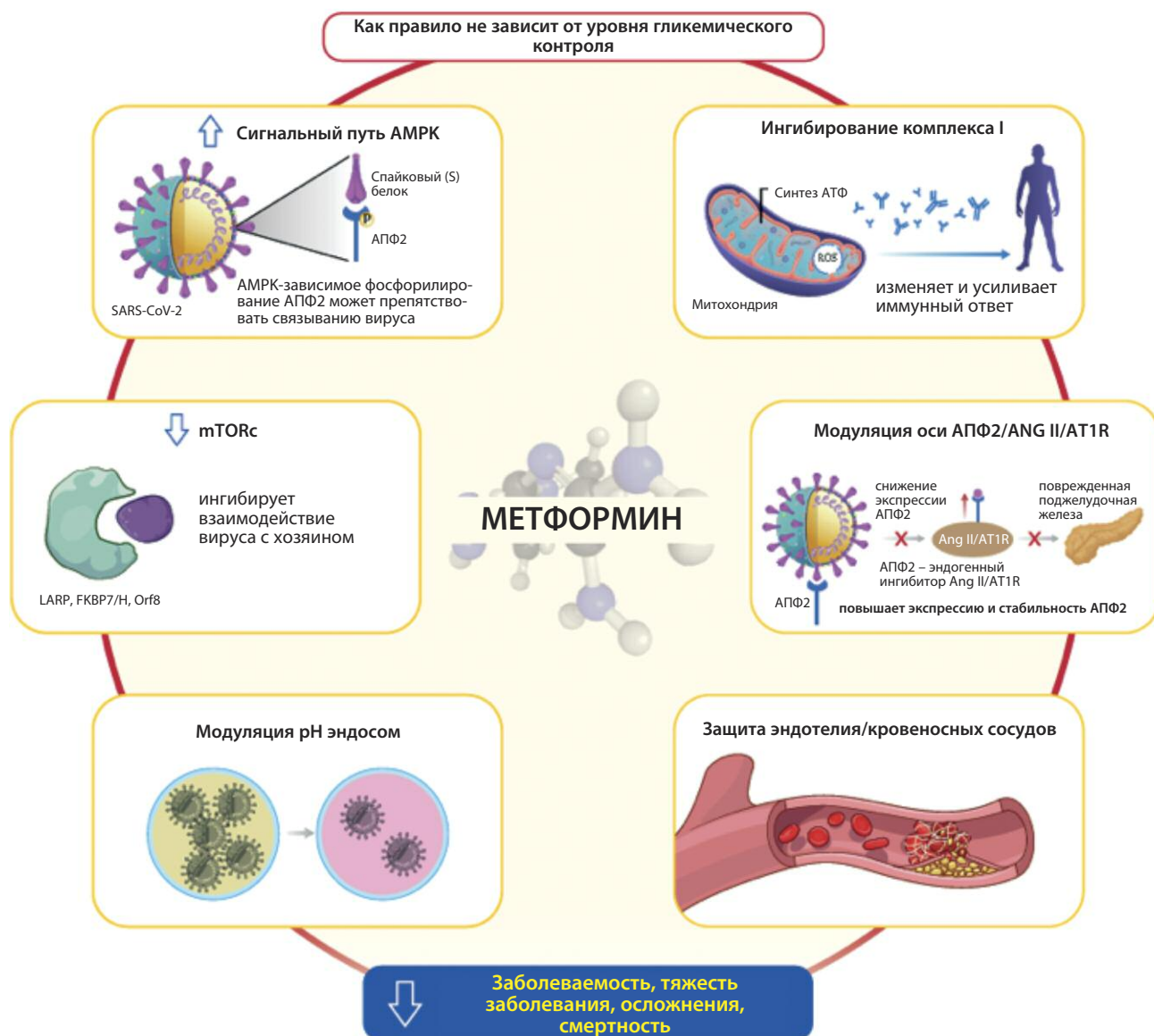
Метформин может умеренно снижать массу тела

Ожирение является известным фактором риска неблагоприятных исходов инфекции COVID-19, уступая только фактору пожилого возраста [16]. Несколько исследований показало, что применение метформина связано со снижением массы тела у пациентов как с СД 2-го типа, так и без него [3, 70], влияя на степень инсулиночувствительности печени и скелетной мускулатуры. Была также показана роль фактора роста/дифференциации 15 (GDF15), что, по-видимому, является важным механизмом действия, с помощью которого метформин вызывает потерю массы тела [3, 70, 71]. Повышение уровня GDF15 на фоне приема метформина связано с уменьшением потребления пищи и снижением массы тела [71]. *Это свойство препарата чрезвычайно важно с точки зрения снижения частоты тяжелого течения и высокой смертности у таких больных. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что при снижении массы тела снижается также и вероятность инфицирования, что вносит свой вклад в снижение неблагоприятных исходов COVID-19.*

Улучшая микробиом, метформин может ограничивать системное воспаление

В последние годы становится все более очевидным, что микробные сообщества, составляющие микробиом, имеют решающее значение для здоровья человека. Ожирение, СД и другие нарушения обмена веществ связаны с несбалансированной микробиотой [72]. Изменение микробиома (дисбиоз) может привести к ряду патологических эффектов, которые могут способствовать ухудшению метаболического прогноза, включая слизистые и системные воспаления, микробную транслокацию и повреждение плотного эпителиального барьера участков слизистой оболочки кишечника. Кроме того, некоторые исследования показали, что заболевание COVID-19 связано с микробным дисбактериозом, который может быть потенциальным механизмом, лежащим в основе системного воспаления и нарушения регуляции иммунитета при заболевании COVID-19 [73, 74].

Рис. 4. Потенциальные механизмы влияния метформина при COVID-19 [68, 69].
 Fig. 4. Potential mechanisms underlying the effects of metformin in patients with COVID-19 [68, 69].



Учитывая вышеизложенное, еще одним механизмом, с помощью которого метформин может снижать тяжесть заболевания при COVID-19, является позитивное влияние на микробиом и усиление микробиом-опосредованного противовоспалительного действия. Действительно, несколько исследований показало, что метформин может изменить микробиом: повышая количество «пробиотических» штаммов (т.е. потенциально противовоспалительных бактерий, таких как *Lactobacillus*) [75], увеличивая количество штаммов бактерий, таких как *Bifidobacteria*, *Megasphaera*, *Ruminococcus* и *Butyrivibrio*, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты [75, 76], необходимые для функции эпителиального барьера и регуляции воспаления. Прием метформина также приводит к увеличению количества штаммов бактерий, таких как *Bacteroides* spp. которые производят желчные кислоты, необходимые для гомеостаза липид-

ного обмена [77], происходит изменение микробиоты, приводящее к снижению общего воспаления за счет снижения передачи сигналов TLR-4, микробной транслокации и дисфункции барьера [72, 75]. Прием метформина повышает уровень бактерий вида *Akkermansia*, которые разлагают муцины, что может предотвратить образование биопленок, которые могут способствовать развитию воспалительных видов бактерий. Кроме того, было показано влияние метформина на бактерии, которые, как известно, связаны с повреждением барьера и воспалением, включая *Prevotella*.

Таким образом, потенциальный механизм, с помощью которого метформин может улучшить прогноз при COVID-19, может заключаться в улучшении микробиома и последующем снижении воспаления. Влияние метформина на нормализацию зубиотического микробиома изучено достаточно хорошо. Вместе с тем роль микробио-

ты в прогнозе течения COVID-19 оставляет немало белых пятен. Однако накопленные данные о влиянии нормализации пробиотических колоний на системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс и метаболические нарушения позволяют сделать вывод о том, что эти свойства метформина имеют свои точки приложения у больных COVID-19.

История противовирусных свойств метформина

Было обнаружено, что метформин обладает противовирусной активностью, до SARS-CoV-2. В 1940-х и 1950-х годах метформин использовался в лечении гриппа (под названием «Флумамин»). Также было обнаружено, что он эффективен против парагриппа и коровьей оспы [1, 78]. Метформин также был связан с улучшением противотуберкулезного эффекта при применении антибактериальных препаратов, и в настоящее время его потенциальные эффекты изучаются при лечении ВИЧ [79]. В случае вируса Зика, другого РНК-содержащего вируса, активация АМПК метформином приводила к ограничению репликации вируса за счет усиления естественного противовирусного иммунного ответа [80, 81]. У пациентов с гепатитом С применение метформина было связано с улучшением вирусологического ответа на противовирусные препараты и снижением резистентности к инсулину [82]. В мае 2020 г. D. Gordon и соавт. обнаружили, что метформин снижает количество вирусных частиц SARS-CoV-2 и повышает жизнеспособность клеток *in vitro* [63]. Неизвестно, связана ли более низкая смертность, наблюдаемая у пациентов, инфицированных COVID-19, которые принимают метформин, с прямой активностью против самого вируса или же опосредована влиянием препарата на уровне макроорганизма. В любом случае, сама история использования препарата метформин указывает на попытки применения препарата в качестве противовирусного средства, а в эпоху доказательной медицины данные аспекты применения препарата, хоть и не по прямым показаниям, нашли свое подтверждение, а значит, могут и должны быть доведены до внимания широкой медицинской общественности.

Безопасность применения метформина

Метформин в целом является безопасным лекарственным средством, которое широко используется в течение десятилетий [83]. Он хорошо переносится большинством людей, а появление метформина с пролонгированным высвобождением улучшает комплаентность и может уменьшить побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и улучшить соблюдение режима лечения [84]. Использование метформина без других сахароснижающих препаратов не приводит к снижению уровня глюкозы ниже физиологических уровней. По этой причине он считается безопасным лекарством для пожилых людей [85]. Наиболее распространенной проблемой безопасности является возможность лактат-ацидоза, но этот неблагоприятный побочный эффект встречается редко [83]. Обзор показал, что даже у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени риск лактат-

ацидоза низок [86]. Недавние данные X. Cheng и соавт. также показали, что стационарное применение метформина в дозе 2–3 г/сут было в значительной степени связано с увеличением частоты развития лактат-ацидоза (отношение шансов – ОШ 22,57; 95% доверительный интервал – ДИ 1,99–256,71; $p=0,012$) и ацидоза (ОШ 12,79; 95% ДИ 1,24–132,14; $p=0,032$), при этом в том же исследовании ни низкие (<1 г в день), ни умеренные дозы (1–2 г в день) не были значимо связаны с ацидозом или лактат-ацидозом. Кроме того, частота сердечной недостаточности была значительно ниже в группе метформина по сравнению с группой без метформина (скорректированное отношение риска 0,61; 95% ДИ 0,43–0,87; $p=0,006$) [87].

Кроме того, несмотря на то, что метформин проникает через плаценту, с 2022 г. в ряде европейских стран он считается безопасным и может применяться во время беременности, это дополнение было внесено в европейскую инструкцию по применению препаратов метформина немедленного и пролонгированного высвобождения. В исследованиях, рандомизирующих беременных женщин на сахароснижающую терапию, метформин ассоциировался с меньшей прибавкой массы тела во время беременности и меньшим риском преэклампсии по сравнению с инсулином. Кроме того, другие рандомизированные контролируемые исследования показали, что метформин связан со снижением риска гипертензивных нарушений беременности у женщин с ожирением или СД [88, 89]. В настоящее время прием метформина во время беременности в России не разрешен.

На данный момент в РФ оригинальный метформин представлен препаратом Глюкофаж® Лонг. При приеме препарата отмечалась меньшая частота возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с метформином немедленного высвобождения [90]. 96,5% пациентов с СД 2-го типа продемонстрировали очень высокую приверженность терапии препаратом Глюкофаж® Лонг. Высокая приверженность сопровождалась улучшением показателей гликемического контроля и хорошей переносимостью препарата. Однократный прием препарата приводил к большей удовлетворенности пациентов лечением из-за удобства применения [91].

Заключение

Цель этой обзорной статьи состояла в том, чтобы предоставить исходные данные о применении метформина у больных COVID-19. Обсервационные исследования показали связь со сниженным риском смертности у пациентов, которые принимали метформин до госпитализации с COVID-19. Многие исследования предлагают разнообразные эффекты метформина, объясняющие его положительный эффект у больных COVID-19 (см. таблицу). Было показано, что метформин ингибирует SARS-CoV-2 *in vitro*. Учитывая вышеупомянутые результаты исследований, вероятные механизмы эффекта метформина в снижении заболеваемости и смертности, связанной с COVID-19 (см. таблицу), превосходный профиль безопасности, низкую стоимость и разрушительный характер глобальной пандемии COVID-19, метформин должен

Таблица. Потенциальные механизмы влияния приема метформина на течение COVID-19 <i>Table. Potential mechanisms underlying the effects of metformin intake on the course of COVID-19</i>		
Пути воздействия	Перекрывающий механизм действия метформина	Теоретическая взаимосвязь с COVID-19
I. Проникновение и жизненный цикл вируса	Активирует АМПК, что может привести к конформационным изменениям АПФ2 [24, 65, 66]. Ингибирует mTOR, снижая содержание комплексов вирусных белков, играющих главную роль в репликации вируса [24]	Уменьшение степени проникновения SARS-CoV-2 через АПФ2 и репликация через Orf9c и Nsp7 [23, 24, 65, 66]
II. Иммуномодуляция	Снижает содержание IL-6, TNFα и подавляет хемокиновый лиганд с С-С-мотивом [19, 42–44]; ингибирует передачу сигналов TLR-7 [25, 48, 49]. Возможно, также повышает уровень IL-10 (трудно интерпретировать данное повышение IL-10, поскольку оно может наблюдаться в ответ на снижение ТМЕα) [19]	Эти цитокины вносят вклад в заболеваемость COVID-19 [22, 45, 46]. Y. Chen и соавт. обнаружили более низкий уровень IL-6 при применении метформина [92]
III. Нейтрофильные внеклеточные ловушки	Уменьшение количества нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), которые высвобождаются из нейтрофилов и содержат ДНК, гистоны и белки, обладающие микробицидным действием [54, 55]. Снижение количества нейтрофилов более чем на 1000 клеток/мм [3] за 3 мес приема метформина [53]	Чрезмерное формирование НВЛ приводит к цитокиновому шторму и образованию микротромбов (возможно, не зависящему от тканевого фактора) и ОРДС при COVID-19 [56]. Инфильтрация нейтрофилами легочных капилляров была важным признаком тяжелого течения заболевания COVID [7, 19, 47, 57]
IV. Снижение концентрации глюкозы в крови	Фосфорилирует АМПК [17], увеличивая чувствительность печени к инсулину, утилизацию глюкозы кишечником, секрецию GLP-1 и оказывая благоприятное влияние на микриобиом кишечника [18]	Гликемия связана с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и смертностью у пациентов с COVID-19 [28]
V. Стабилизация тучных клеток	Ингибирует опосредованную Ig и арилугледородами активацию тучных клеток [50]. Тучные клетки у самок крыс вызывают более сильное увеличение концентрации TNFα, чем тучные клетки у самцов крыс, что может объяснить более выраженный положительный эффект метформина у женщин, чем у мужчин с COVID [53]	Активация тучных клеток упоминается как ранний показатель воспалительного ответа на SARS-CoV-2 и цитокинового шторма [51, 52]
VI. Уменьшение образования тромбов	Уменьшает образование тромбов при длительном последующем наблюдении, что, как считается, происходит за счет ингибирования фактора активации тромбоцитов и высвобождения мтДНК [32, 33]	Тромбообразование является важным компонентом патологического процесса при COVID-19 [34, 35]
VII. Функция эндотелия	Значимо снижает НОМА-IR и незначимо снижает концентрацию тканевого активатора плазминогена через 8 недель после рандомизации в группу приема метформина [31]	Эндотелит легочных сосудов обнаруживался в легких пациентов с COVID-19 [38]
VIII. Легочный фиброз	Увеличение частоты разрешения фиброза за счет активации АМПК миофибробластов легких [40]. Уменьшение проявлений легочного фиброза (за счет NFK, снижения TGF-β, VEGF) [26]	Фиброз развивается после инфекции COVID, особенно у пациентов с высоким уровнем IL-6 [41]
IX. pH в эндосомах	Повышение pH за счет действия на вакуолярную АТФазу, Na ⁺ /H ⁺ -обменники эндосом [58]	Высокий pH в эндосомах ингибирует репликацию вируса

быть проспективно оценен как препарат с потенциальным эффектом улучшения прогноза при COVID-19.

Поскольку медицинская практика не должна меняться без точных данных, следует провести рандомизированные клинические исследования для проспективной оценки

безопасных и легкодоступных лекарств, таких как метформин, для снижения рисков, связанных с COVID-19.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Bailey CJ. Metformin: Historical Overview. *Diabetologia* 2017; 60 (9): 1566–76. DOI: 10.1007/s00125-017-4318-z
- Ungar G, Freedman L, Shapiro SL. Pharmacological Studies of a New Oral Hypoglycemic Drug. *Exp Biol Med* 1957; 95 (1): 190–2. DOI: 10.3181/00379727-95-23163
- Igel LI, Sinha A, Saunders KH et al. Metformin: An Old Therapy That Deserves a New Indication for the Treatment of Obesity. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18 (4): 16. DOI: 10.1007/s11883-016-0568-3
- Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of Metformin for Weight Management in Patients Without Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (6): 817–26. DOI: 10.1345/aph.1K656
- Valencia WM, Palacio A, Tamariz L, Florez H. Metformin and Ageing: Improving Ageing Outcomes Beyond Glycaemic Control. *Diabetologia* 2017; 60 (9): 1630–8. DOI: 10.1007/s00125-017-4349-5
- Kuo C-L, Pilling LC, Atkins JL et al. Biological Aging Predicts Vulnerability to COVID-19 Severity in UK Biobank Participants. *Journals Gerontol Ser A* 2021; 76 (8): e133–41. DOI: 10.1093/gerona/glab060
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With Covid-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323 (20): 2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Luo P, Qiu L, Liu Y et al. Metformin Treatment was Associated With Decreased Mortality in COVID-19 Patients With Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103 (1): 69–72. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0375
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic Characteristics and Prognosis of Inpatients With COVID-19 and Diabetes: The CORONADO Study. *Diabetologia* 2020; 63 (8): 1500–15. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x

10. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA et al. Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalised With COVID-19: A Retrospective Cohort Analysis. *Lancet Healthy Long* 2021; 2 (1): e34–41. DOI: 10.1016/S2666-7568(20)30033-7
11. Lalau J-D, Al-Salameh A, Hadjadj S et al. Metformin Use is Associated With a Reduced Risk of Mortality in Patients With Diabetes Hospitalised for COVID-19. *Diabetes Metab* 2020; 2020: 101216. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.101216
12. Lukito AA, Pranata R, Henrina J et al. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized Covid-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndrome* 2020; 14 (6): 2177–83. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.11.006
13. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-Cov-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obes (Silver Spring Md)* 2020; 28 (7): 1195–9. DOI: 10.1002/oby.22831
14. Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R et al. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV Axis: A Comprehensive Review. *Eur Respir J* 2020; 56 (1): 2000912. DOI: 10.1183/13993003.00912-2020
15. Gong L, Goswami S, Giacomini KM et al. Metformin Pathways: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22 (11): 820–7. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283559b22
16. Graham GG, Punt J, Arora M et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (2): 81–98. DOI: 10.2165/11534750-000000000-00000
17. Zhou G, Myers R, Li Y et al. Role of AMP-activated Protein Kinase in Mechanism of Metformin Action. *J Clin Invest* 2001; 108 (8): 1167–74. DOI: 10.1172/JCI13505
18. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The Mechanisms of Action of Metformin. *Diabetologia* 2017; 60 (9): 1577–85. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z
19. Cameron AR, Morrison VL, Levin D et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res* 2016; 119 (5): 652–65. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445
20. Saisho Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015; 15 (3): 196–205. DOI: 10.2174/1871530315666150316124019
21. Mancini SJ, White AD, Bijland S et al. Activation of AMP-Activated Protein Kinase Rapidly Suppresses Multiple Pro-Inflammatory Pathways in Adipocytes Including IL-1 Receptor-Associated Kinase-4 Phosphorylation. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 440: 44–56. DOI: 10.1016/j.mce.2016.11.010
22. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (6): 544–6. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30226-5
23. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. *bioRxiv* 2020; 583: 459–68. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9
24. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A Possible Role Beyond Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 108183. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108183
25. Singh AK, Singh R. Is Metformin Ahead in the Race as a Repurposed Host-Directed Therapy for Patients With Diabetes and COVID-19? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 165:108268. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108268
26. Esam Z. A Proposed Mechanism for the Possible Therapeutic Potential of Metformin in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 167: 108282. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108282
27. Ilias I, Zabuliene L. Hyperglycemia and the Novel Covid-19 Infection: Possible Pathophysiologic Mechanisms. *Med Hypotheses* 2020; 139: 109699. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109699
28. Bode B, Garrett V, Messler J et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14 (4): 813–21. DOI: 10.1177/1932296820924469
29. Zhu L, She ZG, Cheng X et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients With COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 31 (6): 1068–77. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
30. Crouse AB, Grimes T, Li P et al. Metformin Use is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With Covid-19 and Diabetes. *Front Endocrinol*. 2021; 1081: 11. DOI: 10.3389/fendo.2020.600439
31. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA et al. Effects of Metformin on Microvascular Function and Exercise Tolerance in Women With Angina and Normal Coronary Arteries: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (5): 956–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.088
32. Xin G, Wei Z, Ji C et al. Metformin Uniquely Prevents Thrombosis by Inhibiting Platelet Activation and mtDNA Release. *Sci Rep* 2016; 6: 36222. DOI: 10.1038/srep36222
33. Lu D-Y, Leu H-B. Metformin and Risk of Deep Vein Thrombosis: A Nonrandomized, Pair-Matched Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (12): A2099. DOI: 10.1016/S0735-1097(14)62102-1
34. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients With COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7 (6): e438–40. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
35. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. Covid-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: Jacc State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
36. Apostolova N, Iannantuoni F, Gruevska A et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol* 2020; 34. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101517
37. Rangarajan S, Becker EJ, Husain M et al. Metabolism of Activated Myofibroblasts Is Linked to AMPK Inactivation and Impaired Resolution of Lung Fibrosis. *D109. MODULATING the FIBROTIC Response. P* A7876–6.
38. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New Engl J Med* 2020; 383 (2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
39. Zhou Z, Tang Y, Jin X et al. Metformin Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages Partly Through AMPK Activation and RAGE/Nfkb Pathway Suppression. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 4847812. DOI: 10.1155/2016/4847812
40. Rangarajan S, Bone NB, Zmijewska AA et al. Metformin Reverses Established Lung Fibrosis in a Bleomycin Model. *Nat Med* 2018; 24 (8): 1121–7. DOI: 10.1038/s41591-018-0087-6
41. Yu M, Liu Y, Xu D et al. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged After Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol* 2020; 21 (6): 746–55. DOI: 10.3348/kjr.2020.0215
42. Ursini F, Russo E, Pellino G et al. Metformin and Autoimmunity: A “New Deal” of an Old Drug. *Front Immunol* 2018; 9 (1236): 1236. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01236
43. Dehkordi AH, Abbaszadeh A, Mir S, Hasanvand A. Metformin and its Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Effects; New Concepts. *J Renal Injury Prev* 2018; 8 (1): 54–61. DOI: 10.15171/jrip.2019.11
44. Afshari K, Dehdashtian A, Haddadi NS et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Improve the Neuropathic Pain and Locomotor Activity in Spinal Cord Injured Rats: Introduction of an Alternative Therapy. *Spinal Cord* 2018; 56 (11): 1032–41. DOI: 10.1038/s41393-018-0168-x
45. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. Covid-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
46. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (25): 2451–60. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
47. Chen R, Sang L, Jiang M et al. Longitudinal Hematologic and Immunologic Variations Associated With the Progression of COVID-19 Patients in China. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 89–100. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.003
48. Saenwongsa W, Nithichanon A, Chittaganpitch M et al. Metformin-Induced Suppression of IFN-alpha Via mTORC1 Signalling Following Seasonal Vaccination is Associated With Impaired Antibody Responses in Type 2 Diabetes. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 3229. DOI: 10.1038/s41598-020-60213-0
49. van der Made CI, Simons A, Schuurds-Hoeijmakers J et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA* 2020; 324 (7): 663. DOI: 10.1001/jama.2020.137194249.
50. Wang HC, Huang SK. Metformin Inhibits IgE- and Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Mast Cell Activation In Vitro and In Vivo. *Eur J Immunol* 2018; 48 (12): 1989–96. DOI: 10.1002/eji.201847706
51. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A et al. Mast Cells Contribute to Coronavirus-Induced Inflammation: New Anti-Inflammatory Strategy. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34 (1): 9–14. DOI: 10.23812/20-Editorial-Kritas
52. Theoharides TC. Covid-19, Pulmonary Mast Cells, Cytokine Storms, and Beneficial Actions of Luteolin. *Biofactors* 2020; 46 (3): 306–8. DOI: 10.1002/biof.1633
53. Mackey E, Ayadurai S, Pohl CS et al. Sexual Dimorphism in the Mast Cell Transcriptome and the Pathophysiological Responses to Immunological and Psychological Stress. *Biol Sex Differ* 2016; 7: 60. DOI: 10.1186/s13293-016-0113-7
54. Bendib I, de Chaisemartin L, Granger V et al. Neutrophil Extracellular Traps Are Elevated in Patients With Pneumonia-related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology* 2019; 130 (4): 581–91. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002619
55. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H et al. Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5 (11). DOI: 10.1101/2020.04.30.20086736
56. Almeida VH, Rondon AMR, Gomes T, Monteiro RQ. Novel Aspects of Extracellular Vesicles as Mediators of Cancer-Associated Thrombosis. *Cells* 2019; 8 (7). DOI: 10.3390/cells8070716
57. Zeng F, Li L, Zeng J et al. Can We Predict the Severity of Coronavirus Disease 2019 With a Routine Blood Test? *Pol Arch Intern Med* 2020; 130 (5): 400–6. DOI: 10.20452/pamw.15331

58. Kim J, You YJ. Regulation of Organelle Function by Metformin. *IUBMB Life* 2017; 69 (7): 459–69. DOI: 10.1002/iub.1633
59. Dominguez Andres A, Feng Y et al. SARS-Cov-2 ORF9c Is a Membrane-Associated Protein That Suppresses Antiviral Responses in Cells. *bioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.08.18.256776
60. Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J* 2020; 39 (3): 198–216. DOI: 10.1007/s10930-020-09901-4
61. Azar WS, Njeim R, Fares AH et al. Covid-19 and Diabetes Mellitus: How One Pandemic Worsens the Other. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21 (4): 451–63. DOI: 10.1007/s11154-020-09573-6
62. Karam BS, Morris RS, Bramante CT et al. mTOR inhibition in COVID-19: A commentary and review of efficacy in RNA viruses. *J Med Virol* 2021; 93 (4): 1843–46. DOI: 10.1002/jmv.26728
63. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020; 583 (7816): 459–68. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9
64. Zhang J, Dong J, Martin M et al. AMP-Activated Protein Kinase Phosphorylation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Endothelium Mitigates Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198 (4): 509–20. DOI: 10.1164/rccm.201712-2570OC
65. Liu J, Li X, Lu Q et al. AMPK: A Balancer of the Renin-Angiotensin System. *Biosci Rep* 2019; 39 (9). DOI: 10.1042/BSR20181994
66. Plattner F, Bibb JA. Serine and Threonine Phosphorylation. In: Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL, editors. *Basic Neurochemistry*. New York: Academic Press; 2011. P. 467–92.
67. Malhotra A, Hepokoski M, McCowen KC. ACE2 JYJS. *Metformin, and COVID-19*. *iScience* 2020; 23 (9): 101425. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101425
68. Varghese E, Samuel SM, Liskova A et al. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLOS Pathog* 2021; 17 (6): e1009634. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009634
69. Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic Potential of Metformin in COVID-19: Reasoning for Its Protective Role. *Trends Microbiol* 2021; 29 (10): 894–907. DOI: 10.1016/j.tim.2021.03.004
70. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M et al. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012; 35 (4): 731–7. DOI: 10.2337/dc11-1299
71. Coll AP, Chen M, Taskar P et al. GDF15 Mediates the Effects of Metformin on Body Weight and Energy Balance. *Nature* 2020; 578 (7795): 444–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1911-y
72. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, Diabetes, and the Gut Microbiome: An Updated Review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13 (1): 3–15. DOI: 10.1080/17474124.2019.1543023
73. Dhar D, Mohanty A. Gut Microbiota and Covid-19 – Possible Link and Implications. *Virus Res* 2020; 285: 198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018
74. Zuo T, Liu Q, Zhang F et al. Depicting SARS-CoV-2 Faecal Viral Activity in Association With Gut Microbiota Composition in Patients With COVID-19. *Gut* 2021; 70 (2): 276–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294
75. Zhang W, Xu JH, Yu T, Chen QK. Effects of Berberine and Metformin on Intestinal Inflammation and Gut Microbiome Composition in Db/Db Mice. *BioMed Pharmacother* 2019; 118: 109131. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109131
76. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia Muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care* 2017; 40 (1): 54–62. DOI: 10.2337/dc16-1324
77. Sun L, Xie C, Wang G et al. Gut Microbiota and Intestinal FXR Mediate the Clinical Benefits of Metformin. *Nat Med* 2018; 24 (12): 1919–29. DOI: 10.1038/s41591-018-0222-4
78. Garcia EY. Flumamine, A New Synthetic Analgesic and Antiflu Drug. *Ph Med Assoc* 1950; 26: 287–93.
79. Schor S, Einav S. Combating Intracellular Pathogens With Repurposed Host-Targeted Drugs. *ACS Infect Dis* 2018; 4 (2): 88–92. DOI: 10.1021/acscinfed.7b00268
80. Singh S, Singh PK, Suhail H et al. Amp-Activated Protein Kinase Restricts Zika Virus Replication in Endothelial Cells by Potentiating Innate Antiviral Responses and Inhibiting Glycolysis. *J Immunol* 2020; 204 (7): 1810–24. DOI: 10.4049/jimmunol.1901310
81. Cheng F, Ramos da Silva S et al. Suppression of Zika Virus Infection and Replication in Endothelial Cells and Astrocytes by PKA Inhibitor PKI 14-22. *J Virol* 2018; 92 (4): e02019-02017. DOI: 10.1128/JVI.02019-17
82. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH et al. The Effect of Metformin on the Efficacy of Antiviral Therapy in Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and Insulin Resistance. *Int J Infect Dis* 2012; 16 (6): e436–41. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.02.004
83. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA* 2019; 321 (19): 1926–7. DOI: 10.1001/jama.2019.3805
84. Henry RR, Frias JP, Walsh B et al. Improved Glycemic Control With Minimal Systemic Metformin Exposure: Effects of Metformin Delayed-Release (Metformin DR) Targeting the Lower Bowel Over 16 Weeks in a Randomized Trial in Subjects With Type 2 Diabetes. *PloS One* 2018; 13 (9): e0203946. DOI: 10.1371/journal.pone.0203946
85. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* 2012; 35 (12): 2650–64. DOI: 10.2337/dc12-1801
86. Smith FC, Stocker SL, Danta M et al. The Safety and Pharmacokinetics of Metformin in Patients With Chronic Liver Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51 (5): 565–75. DOI: 10.1111/apt.15635
87. Cheng X, Liu Y-M, Li H et al. Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 32 (4): 537–47. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.013
88. Alqudah A, McKinley MC, McNally R et al. Risk of Pre-Eclampsia in Women Taking Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Med* 2018; 35 (2): 160–72. DOI: 10.1111/dme.13523
89. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A et al. Metformin for Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy in Women With Gestational Diabetes or Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52 (6): 706–14. DOI: 10.1002/uog.19084
90. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (4): 565–72. DOI: 10.1185/030079904125003278
91. Аметов А.С. Приверженность пациентов терапии метформином пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2017; 4: 52–6. DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00002 [Ametov AS. Priverzhennost' patsientov terapii metforminom prolongirovannogo deistviya (Glyukofazh® Long) v usloviyakh real'noi klinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2017; 4: 52–6. DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00002 (in Russian)].
92. Chen Y, Yang D, Cheng B et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care* 2020; 43 (7): 1399–407. DOI: 10.2337/dc20-0660

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

Овсянников Константин Валерьевич – канд. мед. наук, проф. каф. терапии МБУ ИНО ФМБА России, рук. Эндокринологического центра КБ №85 ФМБА

Konstantin V. Ovsyannikov – Cand. Sci. (Med.), Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education FMBA of Russia

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.04.2022