

Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена

М.С. Елисеев¹, Т.С. Паневин^{✉1}, О.В. Желябина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Метформин является одним из старейших и вместе с тем актуальных и эффективных препаратов для лечения сахарного диабета типа 2. Вместе с тем механизм сахароснижающего эффекта до недавнего времени не был полностью ясен. Современные данные позволяют предполагать, что механизм действия метформина способствует развитию противовоспалительного эффекта, а также снижению уровня мочевой кислоты, и его прием может быть потенциально полезен для пациентов с гиперурикемией и подагрой.

Ключевые слова: метформин, подагра, сахарный диабет типа 2, гиперурикемия

Для цитирования: Елисеев М.С., Паневин Т.С., Желябина О.В., Насонов Е.Л. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 628–634. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200795

REVIEW

Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism

Maksim S. Eliseev¹, Taras S. Panevin^{✉1}, Olga V. Zhelyabina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Metformin is one of the oldest and at the same time relevant and effective drugs for the treatment of type 2 diabetes. At the same time, the mechanism of the hypoglycemic effect was not completely clear until recently. Current data suggest that the mechanism of action of metformin contributes to the development of an anti-inflammatory effect, as well as a decrease in the level of uric acid, and its use can be potentially useful in patients with hyperuricemia and gout.

Keywords: metformin, gout, type 2 diabetes mellitus, hyperuricemia

For citation: Eliseev MS, Panevin TS, Zhelyabina OV, Nasonov EL. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 628–634. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200795

Введение

Подагра и сахарный диабет (СД) – обменные заболевания, в основе патогенеза которых лежит избыток в организме органических молекул, в первом случае – мочевой кислоты (МК), во втором – глюкозы. Предполагается, что МК может принимать участие и в патогенезе СД типа 2 (СД 2). Потенциальные механизмы развития уратиндуцированного нарушения обмена глюкозы могут быть обусловлены уратной ингибицией пролиферации β-клеток островков поджелудочной железы через внеклеточную сигнальную регуляцию киназ и ингибирования аденозинмонофосфат-протеинкиназного (adenosine monophosphate-activated protein kinase – АМРК) пути, что способствует глюконеогенезу [1, 2]. В условиях гиперурикемии (ГУ) уратиндуци-

рованное снижение продукции клетками эндотелия оксида азота сопровождается редукцией инсулин-опосредованного поглощения глюкозы, при этом происходит высвобождение активных молекул кислорода, что приводит к повышению местного парциального давления кислорода, развитию воспалительной реакции, снижению чувствительности к инсулину [3, 4], а также гликированию белков и снижению транскрипции генов инсулина [5]. И наоборот, наличие нарушений углеводного обмена может способствовать ГУ: и гиперинсулинемия, и инсулинорезистентность снижают почечную экскрецию МК [6, 7].

Связь ГУ и подагры с СД 2 реализуется на популяционном уровне. Проспективное в среднем 10-летнее на-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Паневин Тарас Сергеевич** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(914)207-43-67; e-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X; SPIN-код: 7839-3145

Елисеев Максим Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: elicmax@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1191-5831; SPIN-код: 2524-7320

Желябина Ольга Владимировна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: olga-sheliabina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5394-7869; SPIN-код: 8038-6195

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ **Taras S. Panevin.** E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Maksim S. Eliseev. ORCID: 0000-0003-1191-5831

Olga V. Zhelyabina. ORCID: 0000-0002-5394-7869

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

блюдение за 4536 лицами, исходно не страдающими СД, показало, что отношение рисков его развития, скорректированное по ряду ключевых факторов, включая индекс массы тела, артериальное давление и другие, в верхнем квартиле (МК сыворотки $>6,2$ мг/дл) составило 1,68 (95% доверительный интервал – ДИ 1,22–2,30) по отношению к нижнему квартилю (МК сыворотки $\leq 4,5$ мг/дл) [8]. В метаанализе, исследующем влияние уровня урикемии на риск развития СД 2, показано, что увеличение уровня МК в сыворотке на 1 мг/дл приводило к возрастанию риска развития СД 2 в среднем на 17% [9]. Предполагается также, что высокий риск выявления СД 2 при подагре, а также подагры у пациентов с СД 2 имеют генетическую природу и отождествляются с наличием ряда общих генетических маркеров [10].

Лечение обоих заболеваний стратегически схоже: при подагре целью является достижение нормального уровня МК крови, при СД 2 – нормализации гликемии, а частое сочетание указанных обменных заболеваний требует учитывать влияние лекарственной терапии на сопутствующие заболевания. Так, например, аллопуринол и фебуксостат защищали крыс от вызванной фруктозой гиперинсулинемии и других проявлений метаболического синдрома [11, 12]. Важным представляется изучение плейотропных эффектов, обуславливающих возможность влияния сахароснижающих препаратов на уратный обмен и кристаллиндуцированное воспаление [13, 14]. Среди подобных веществ выделяется метформин (МФ), различные не связанные с непосредственным влиянием на уровень гликемии эффекты которого предопределяют все более и более широкие возможности применения препарата, в том числе у пациентов с подагрой.

МФ (диметилбигуанид) применяется для лечения СД 2 уже более 60 лет, а гипогликемические свойства *Galega officinalis* – растения, содержащего бигуаниды, известны с конца XVIII в. [15]. На сегодняшний день МФ рекомендован в качестве стартового сахароснижающего препарата при СД 2, в составе комбинированной сахароснижающей терапии при превышении индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина более чем на 1,0% [16]. МФ также используется с целью профилактики развития СД 2 у лиц с нарушениями углеводного обмена. Отмечено снижение заболеваемости СД 2 на 31% в сравнении с плацебо после 2,8 года наблюдения, которое сохранялось на уровне 18% через 10 и 15 лет [17]. По данным федерального регистра пациентов с СД на 2018 г. [18], среди пациентов, получающих 1 сахароснижающий препарат, 63,4% принимают МФ, а в составе 2- и 3-компонентной комбинированной терапии МФ назначается более чем в 98% случаев. По данным исследований в Великобритании, МФ назначен 83,6% пациентов с СД 2 в 2013 г. [19]. Препарат обладает сравнительно выраженным сахароснижающим эффектом, в среднем снижая уровень гемоглобина HbA_{1c} на 1,0–1,5% [20], однако выраженность гипогликемического эффекта варьирует у отдельных пациентов, что может быть обусловлено генетическими факторами [21].

Согласно результатам метаанализов, МФ не оказывает значимого влияния на динамику массы тела, уступая агонистам глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [22]. МФ снижает частоту возникновения макрососудистых заболеваний по крайней мере у лиц с ожирением [23]. Полученные данные свидетельствуют о том, что МФ снижает риск общей смертности на 16% [24]. В проспективном исследовании 5500 пациентов с СД 2 в Великобритании продемонстрировано достоверное положительное влияние терапии МФ на сердечно-сосудистые исходы, относительное

снижение риска общей смертности составило 36%, а от инфаркта миокарда – 39% [25]. Кроме того, отмечена более низкая онкологическая смертность у лиц, получавших МФ, по сравнению группой пациентов, получавших инсулин или производные сульфонилмочевины [26].

Основные побочные эффекты МФ включают желудочно-кишечный дискомфорт, тошноту и нарушение стула, развитие которых может быть предотвращено титрованием дозы. Крайне редко может развиваться дефицит витамина B_{12} , в связи с чем при постоянном приеме МФ рекомендован скрининг данного показателя не реже 1 раза в 3 года. Наиболее опасным осложнением является лактатацидоз, обусловленный нарушением утилизации лактата, что является прямым следствием механизма действия МФ (торможение глюконеогенеза, в том числе из молочной кислоты, а также активация процессов гликолиза, в том числе анаэробного, конечным продуктом которого является лактат) [27]. Следует отметить, что данное осложнение развивается крайне редко и наиболее часто – у пациентов с состояниями, сопровождающимися гипоксией. Еще одним фактором риска лактатацидоза является нарушение функции почек, в связи с чем препарат противопоказан при расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, а при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин необходимо уменьшение суточной дозы. Значительно увеличивает риск развития лактатацидоза острое почечное повреждение, в том числе вследствие контрастиндуцированной нефропатии, что обуславливает необходимость временной отмены МФ за 48 ч до и после рентгенологических исследований с использованием контраста [28].

Механизм противподагрического эффекта

МФ является препаратом со множеством положительных эффектов не только в отношении углеводного обмена, однако механизм действия длительное время оставался не до конца понятным. В настоящее время доминирующей концепцией является активация АМРК, что приводит к множеству эффектов, в том числе ингибированию мишени рапамцина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin – mTOR) [29]. Сахароснижающий эффект МФ связан с улучшением поглощения и метаболизма глюкозы периферическими тканями, а также ингибированием глюконеогенеза в печени. Кроме того, предполагается торможение всасывания глюкозы в кишечнике [30]. Отмечены плейотропные эффекты МФ, включая кардио- и нефропротективное действие, а также антипролиферативные, антифибротические и антиоксидантные эффекты [31]. В последние годы диметилбигуанид рассматривается как потенциально «антивозрастная» молекула [32].

Исследования показывают, что основной субклеточной мишенью МФ являются митохондрии, где препарат накапливается, достигая концентраций в 1000 раз более высоких в сравнении с внеклеточной средой [33]. На мембране митохондрий МФ обратимо ингибирует НАДН-убихинон-оксидоредуктазу («комплекс I» цепи переноса электронов). Ингибирование данного фермента приводит к снижению энергетического потенциала клетки, что проявляется снижением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и увеличением соотношения аденозинмонофосфата и АТФ. Избыток аденозинмонофосфата приводит к активации АМРК, которая реагирует на дефицит энергии. Эффекты АМРК направлены на восстановление физиологического энергетического баланса путем активации катаболических путей, что приводит к генерации АТФ, и одновременным ингибированием анаболических процессов, потребляющих АТФ. Нарушение данного соотношения объясняет

гипогликемический эффект МФ преимущественно за счет торможения активности глюкозо-6-фосфатазы – ключевого фермента глюконеогенеза [30].

Активация AMPK приводит к фосфорилированию молекул TSC2 и Raptor, что способствует снижению активности C1-фрагмента и образованию комплекса mTORC1. Таким образом, mTOR находится под ингибирующим влиянием AMPK. Данный путь участвует в регуляции энергетического гомеостаза с помощью модуляции клеточных процессов, таких как синтез белка и аутофагия, а также регулирует ангиогенез [34]. Сигнальный путь mTOR частично регулирует продукцию интерлейкина (ИЛ)-8 и ИЛ-1 β и, следовательно, может представлять интерес в качестве мишени для ингибирования хронического воспаления у пациентов с подагрой [35]. Наиболее мощным клинически одобренным препаратом, который ингибирует mTOR, является рапамицин, который используется в качестве иммунодепрессанта у пациентов с трансплантатом и в качестве покрытия для коронарных стентов. Кроме того, опубликован ряд сообщений об использовании рапамицина в качестве дополнительной терапии при ревматоидном артрите, системной красной волчанке (СКВ) и болезни Шегрена. Менее известным, слабым ингибитором mTOR, но более широко используемым, является МФ [36].

Также mTOR играет важную роль в активации и дифференцировке иммунных клеток через сигнальный путь преобразователя и активатора пути транскрипции (signal transducer and activator of transcription proteins) [37]. Показано, что МФ подавляет передачу сигналов mTOR с помощью AMPK-зависимых или независимых механизмов. МФ может регулировать и другие пути, имеющие отношение к аутоиммунитету, включая путь ядерного фактора κ B (NF- κ B) и митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК)/c-Jun NH2-терминальную киназу (JNK) [38]. Данные ингибирующие механизмы реализуются в первую очередь в иммунных клетках (нейтрофилах, M1-субпопуляции макрофагов и эффекторных T-лимфоцитах), поскольку они наиболее активно используют гликолиз в качестве субстрата АТФ. Активация AMPK способствует окислению субстратов в митохондриях, ограничивая тем самым гликолитическую способность клеток [39].

Макрофаги являются наиболее широко представленными иммунными клетками в тканях, обеспечивая ответ 1-й линии против патогенов. После активации макрофаги поляризуются в двух фенотипах: провоспалительные M1 и M2, связанные с разрешением воспаления и репарацией. Макрофаги M1 продуцируют в основном провоспалительные цитокины (т.е. фактор некроза опухоли α – ФНО- α , ИЛ-1, 6, 12, 23 и моноцитарный хемоаттрактантный хемопротеин-1), а макрофаги M2 – цитокины с противовоспалительными свойствами (ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β) [36]. Продemonстрировано, что МФ дозозависимо ингибирует индуцированный липополисахаридом (ЛПС) синтез про-ИЛ-1 β , в то же время усиливая экспрессию ИЛ-10 в макрофагах, полученных из костного мозга мыши [40]. В данном случае влияние не зависит от активации AMPK и ассоциировано со снижением продукции активных форм кислорода как прямое следствие подавления митохондриального комплекса I, вызванного МФ. В макрофагах человека МФ способен подавлять индуцированную ЛПС экспрессию ФНО- α и моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и активных форм кислорода через путь AMPK. Данный эффект связан со снижением активности NF- κ B и митоген-активируемой протеинкиназы [41]. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, получавших фенофибрат, добавление МФ в течение 12 нед способно снизить индуцируемую ЛПС продукцию ФНО- α и ИЛ-6 [42] моноцитами периферической крови. Аналогично у пациентов с нарушенной

глюкозой натошак, получавших симвастатин, добавление МФ приводило к снижению уровней индуцированных ЛПС ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1 [43].

Другие важные иммунные клетки, играющие роль в подагрическом воспалении, – нейтрофилы. В большой группе больных СД 2 продемонстрировано, что терапия МФ в сравнении с препаратами сульфаниламочевинны значимо снижает нейтрофил/лимфоцитарное соотношение через 8–16 мес [44]. Важной особенностью нейтрофилов является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (Neutrophil extracellular traps – NET), которые представляют собой структуры ДНК, выделяющиеся при деконденсации и распространении хроматина во внеклеточном пространстве. Предполагается, что избыточный NET-оз участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний [45]. Назначение МФ больным СКВ сопровождалось снижением числа обострений и потребности в увеличении дозы глюкокортикоидов [46], что может быть также актуально для пациентов с подагрой с связи с тем, что некоторые из них с целью профилактики могут получать низкие дозы глюкокортикоидов [47]. NET-оз может быть индуцирован избыточным воздействием глюкозы, что подтверждается результатами исследований у пациентов с СД 2 [48], МФ ингибирует NET-оз у пациентов с СД 2, а также при наличии предиабета вне зависимости от уровня гликемии [49].

В голландском исследовании N. Vazirpanah и соавт. [36] среди 89 пациентов в межприступном периоде подагры и 89 человек контрольной группы изучено влияние МФ на mTOR. Отмечено, что иммунные клетки (моноциты, В- и Т-лимфоциты) *ex vivo* от пациентов с подагрой демонстрируют более высокую экспрессию генов пути mTOR под действием кристаллов моноурата натрия (МУН) *in vitro*. Моноциты являются наиболее известными экспрессорами mTOR. Показано, что кристаллы МУН инициируют клеточную гибель моноцитов, что сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов. В моноцитах пациентов контрольной группы также наблюдалось увеличение экспрессии mTOR под действием МУН. Кроме того, после инкубирования клеток периферической крови в течение 6 и 24 ч в среде, богатой МУН, наблюдалось увеличение доли Т-лимфоцитов и NK-клеток. При угнетении mTOR рапамицином или МФ отмечалось ингибирующее влияние на гибель моноцитов. Ингибирующий эффект МФ стабилен через 6 ч и достиг своего минимума после 12 ч стимуляции, что соответствует фармакокинетике препарата. В этих же моноцитах наблюдалось значимое ингибирование NF- κ B. При воздействии на моноциты МУН и рапамицином (56% живых клеток) или МФ (59% живых клеток) доля живых клеток достоверно больше, чем в среде только с МУН (живые клетки 35%) через 7 ч ($p < 0,0001$). В присутствии МФ наблюдалось снижение уровней ИЛ-1 β , 6, 8, 10, 18, ФНО- α , MCP-1, MIP-1 и IP-10.

Последующий ретроспективный анализ 23 пациентов с подагрой, принимавших МФ, по сравнению с 19 пациентами с подагрой и диабетом, не принимавшими МФ, показал, что использование комбинации аллопуринол + МФ достоверно ассоциировалось с более низкой частотой приступов подагры в сравнении с группой, получающей только аллопуринол ($p = 0,010$). Средняя частота возникновения приступов составила 2,04 в год (95% ДИ от 1,29 до 2,38) в группе аллопуринол + МФ и 4,00 в год (95% ДИ от 2,57 до 5,43) в группе сравнения. В данное исследование включены только пациенты с кристалл-верифицированной подагрой, что соответствует «золотому стандарту» диагностики, а исследования *in vitro* косвенно подтверждаются результатами *in vivo*. Недостатком исследования является небольшая когорта,

использованная для ретроспективного анализа. Кроме того, отсутствовали данные о показателях углеводного обмена и функции почек.

Другое большое ретроспективное исследование «случай–контроль» 7536 пациентов с СД 2 показало, что использование МФ снижает отношение шансов развития подагры по сравнению с пациентами, не использующими МФ [50].

Кроме того, активирование АМРК-зависимых механизмов МФ приводит к ингибированию синтетазы жирных кислот, что способствует снижению уровня свободных жирных кислот (СЖК) [51]. В отечественном исследовании [52] влияния МФ (1500 мг/сут) на пуриновый обмен и инсулинорезистентность у 30 пациентов в межприступном периоде подагры со средней длительностью заболевания 6 лет, не имеющих СД 2, показано среднее снижение уровня МК с $569,5 \pm 109,5$ до $442,8 \pm 107,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$) через 12 мес терапии. Отмечено достижение нормоурикемии (< 360 мкмоль/л) у 11 пациентов, достоверное снижение уровня инсулина крови натощак (с $23,9$ [14,3; 33,8] до $15,9$ [11,5; 24,0] мкЕд/мл; $p < 0,01$), индекса НОМА (с $6,5$ [3,7; 9,1] до $3,7$ [2,9; 5,6]; $p < 0,01$), липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. При этом гипоурикемический эффект МФ не связан с почечной экскрецией МК, снижением артериального давления и уменьшением массы тела. Предполагается, что снижение уровня МК обусловлено ингибированием синтеза СЖК в печени, что приводит к снижению синтеза пуринов *de novo* [53]. Ограничениями данного исследования являлось отсутствие группы контроля, а также то, что не изучено влияние различных доз МФ. Важным преимуществом является отсутствие у исследуемых пациентов нарушений углеводного обмена.

Значительную роль в патогенезе подагры играет воспаление через путь NF-κB. МФ уменьшает экспрессию NF-κB опосредованно через АМРК-зависимое снижение активности ФНО-α, а также фосфорилирование MAP-киназ (p38, JNK и Erk) [54]. Активность NF-κB контролируется семейством ингибиторных молекул IκB, а также белками p50, p52 и др. В покое NF-κB находится в цитоплазме и инактивирован при помощи IκB. При воздействии цитокинов IκB-киназа инактивирует IκB, что обеспечивает внутриядерное перемещение NF-κB и в итоге приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов и фагоцитарных хемоаттрактантов, поддерживая таким образом воспаление [55]. Показано, что МФ в концентрации 100–1000 мкмоль/л ингибирует фосфорилирование IκB-киназы и деградацию IκBα в эндотелиальных клетках почечной вены человека через АМРК [56]. Помимо этого активация пути NF-κB реализуется посредством взаимодействия различных молекул с Toll-подобными рецепторами (ТПР), в том числе под действием СЖК, что также является точкой приложения МФ. Необходимо отметить, что при ожирении наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, ассоциированных с канцерогенезом: лептина, адипонектина, ИЛ-1β и 6, ингибитора активации плазминогена 1 и ФНО-α [57]. При активации АМРК происходит снижение выделения провоспалительных цитокинов из макрофагов и адипоцитов, что предполагает возможное влияние МФ на хроническое воспаление [58]. Наконец, применение МФ в течение 12 мес снижало уровень С-реактивного белка в крови [59].

Показано, что кристаллы МУН активируют неспецифические воспалительные реакции, взаимодействуя с ТПР-2 и ТПР-4, а также его корцептором CD14 на мембране иммунных клеток. Взаимодействие МУН с ТПР приводит к последующему эндоцитозу данного комплекса

и активации инфламмосомы криопирин (NLPR3), что способствует активации каспазы-1 и в последующем – увеличению выработки ИЛ-1β и 18 [60]. ИЛ-1β стимулирует продукцию простагландина E2, оксида азота, матриксных металлопротеиназ и дезинтеграторов и металлопротеиназ с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS) [61]. Однако для активации данного воспалительного пути необходимо наличие не только МУН, но и кофакторов, таких как ЛПС кишечного микробиома или СЖК. Данные кофакторы взаимодействуют с ЛПС-связывающим белком, расположенным в тесной связи с ТПР и CD14 [62–64]. В экспериментах на животных показано, что при более высоком содержании ЛПС в плазме отмечено увеличение содержания провоспалительных молекул в синовиальной жидкости и крови [65].

Насколько мощными и клинически важными могут быть противовоспалительные эффекты МФ, показано в ретроспективном анализе применения препарата у пациентов с COVID-19 и СД 2, где ассоциированное с его приемом снижение смертности определялось, как предполагается, более низкими сывороточными уровнями ФНО-α и ИЛ-6, а также, возможно, повышением уровня ИЛ-10 [66]. При этом реализация данного механизма ограничивалась пациентами женского пола, что авторы объясняют меньшим ингибирующим влиянием МФ на синтез указанных цитокинов у мужчин [67], что может быть обусловлено влиянием половых гормонов и эпигенетическими изменениями Y-хромосомы [68].

Среди потенциально полезных механизмов противовоспалительного действия МФ при ревматических заболеваниях рассматривается влияние препарата и на изменение популяции Th17- и регуляторных T-клеток. На модели коллагениндуцированного артрита у мышей продемонстрировано, что потребление мышьями в рамках эксперимента МФ в сравнении с получавшими физиологический раствор приводило к снижению культивирования Th17-клеток и увеличению количества регуляторных T-клеток [69]. При этом одним из малоизученных механизмов развития подагрического артрита является роль в нем регуляторных T-клеток и Th-17, дисбаланс соотношения которых меняется по ходу развития острого подагрического воспаления [70]. Таким образом, влияние МФ на популяцию T-клеток у пациентов с подагрой также может быть важной компонентой противовоспалительного действия и предполагает его дальнейшее изучение.

Изменения в составе микробиома кишечника ассоциированы с развитием ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, СКВ, системная склеродермия и болезнь Бехчета [38]. В исследованиях на мышях в условиях высоко обогащенной жирами диеты пероральное введение бактерии *Akkermansia muciniphila* уменьшало синтез адипокинов жировой ткани и повышало толерантность к глюкозе [71]. В другом исследовании [72] отмечено, что численность *A. muciniphila* и *Clostridium cocleatum* значительно увеличилась после лечения МФ на мышинной модели. В другом исследовании [73] у мышей, получавших МФ, отмечено более высокое содержание *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Butyricimonas* и *Parabacteroides*, что коррелировало со сниженной экспрессией ИЛ-1β и 6 в жировой ткани. Также показано, что применение МФ увеличивает количество *Lactobacillus* в проксимальных отделах тонкого кишечника [74].

Существует несколько клинических исследований, посвященных изучению влияния МФ на состав кишечного микробиома у пациентов с СД 2. K. Forslund и соавт. проанализировали 784 образца метагенома человека и наблюдали сдвиг в микробиоме во время лечения МФ с истощением таксонов, продуцирующих бутират. Предполагается потен-

циальная роль микробного влияния на эффекты МФ, которые могут быть связаны с продукцией короткоцепочечных жирных кислот [75]. В исследовании 28 пациентов с СД 2 (14 получали МФ) и 84 из группы контроля подтверждена связь между толерантностью к глюкозе и составом микробиома кишечника на фоне приема МФ [76]. Таким образом, МФ, вероятно, способен модифицировать состав кишечного микробиома, оказывая иммуномодулирующее действие, что может приводить к предотвращению активации провоспалительных путей и снижению инсулинорезистентности.

Заключение

МФ является одним из самых часто назначаемых препаратов у пациентов с метаболическим синдромом и уже несколько десятков лет «сопровождает» уратснижающую терапию аллопуринолом у пациентов с подагрой и нарушениями углеводного обмена, однако полное понимание его

влияния на пуриновый обмен и воспаление приходит лишь в последнее время, что связано с подробным изучением внутриклеточных сигнальных путей, а также микробиоты. В целом эффект МФ у пациентов с подагрой можно охарактеризовать как противовоспалительный, обусловленный воздействием на большинство звеньев реализации аутовоспаления, начиная с клеточной мембраны (активации ТПР). Влияние на липидный обмен может обуславливать прямой гипоурикемический эффект МФ, что позволяет говорить о разностороннем действии у пациентов с подагрой. Благодаря сравнительно невысокой стоимости МФ является широкодоступным лекарственным средством и должен быть использован у всех пациентов с подагрой в сочетании с нарушениями углеводного обмена при отсутствии противопоказаний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АТФ – аденозинтрифосфат
 ГУ – гиперурикемия
 ДИ – доверительный интервал
 ИЛ – интерлейкин
 ЛПС – липополисахарид
 МК – мочевая кислота
 МУН – моноурат натрия
 МФ – метформин
 СД – сахарный диабет
 СД 2 – сахарный диабет типа 2
 СЖК – свободные жирные кислоты

СКВ – системная красная волчанка
 ТПР – Toll-подобные рецепторы
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 АМПК (adenosine monophosphate-activated protein kinase) – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа
 mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих
 NET (Neutrophil extracellular traps) – нейтрофильные внеклеточные ловушки
 NF- κ B – нуклеарный фактор κ B

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;375(1-2):89-96. DOI:10.1016/j.mce.2013.04.027
- Lanaspa MA, Cicerchi C, Garcia G, et al. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012;7(11):e48801. DOI:10.1371/journal.pone.0048801
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67(5):1739-42. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x
- Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009;30(1):96-116. DOI:10.1210/er.2008-0033
- Matsuoka T, Kajimoto Y, Watada H, et al. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest*. 1997;99(1):144-50. DOI:10.1172/JCI119126
- Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266(21):3008-11. DOI:10.1001/jama.1991.03470210076036
- Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1996;9(8):746-52. DOI:10.1016/0895-7061(96)00098-2
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):361-2. DOI:10.2337/dc07-1276
- Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1737-42. DOI:10.2337/dc09-0288
- Lai HM, Chen CJ, Su BY, et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):715-20. DOI:10.1093/rheumatology/ker373
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):F625-31. DOI:10.1152/ajprenal.00140.2005
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4):F710-8. DOI:10.1152/ajprenal.00454.2007
- Паневин Т.С., Желябина О.В., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Уратснижающие эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):349-56 [Panevin TS, Zhelyabina OV, Eliseev MS, Shestakova MV. Urate-lowering effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):349-56 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12412
- Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрия-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):110-8 [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):110-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000633
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566-76. DOI:10.1007/s00125-017-4318-z
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1-144 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm221s1
- Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, et al. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1601-11. DOI:10.1007/s00125-017-4361-9
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(2S):4-61 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK,

- et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2S):4-61 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm12208
19. Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(1):e010210. DOI:10.1136/bmjopen-2015-010210
 20. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME. Relationship of baseline HbA_{1c} and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med*. 2010;27(3):309-17. DOI:10.1111/j.1464-5491.2010.02941
 21. Zhou K, Yee SW, Seiser EL, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet*. 2016;48(9):1055-9. DOI:10.1038/ng.3632
 22. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):363-70. DOI:10.1210/jc.2014-3421
 23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65. DOI:10.1016/S0140-6736(98)07037-8
 24. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620-9. DOI:10.1007/s00125-017-4337-9
 25. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249-58. DOI:10.2337/diabetes.44.11.1249
 26. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(2):254-8. DOI:10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1558
 27. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. DOI:10.1002/14651858.cd002967
 28. Connelly PJ, Lonergan M, Soto-Pedre E, et al. Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: A GoDarts study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1579-86. DOI:10.1111/dom.12978
 29. Coperchini F, Loporati P, Rotondi M, Chiovato L. Expanding the therapeutic spectrum of metformin: from diabetes to cancer. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(10):1047-55. DOI:10.1007/s40618-015-0370-z
 30. 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
 31. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: nonglycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract*. 2016;22(8):999-1007. DOI:10.4158/ep151145.ra
 32. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab*. 2016;23(6):1060-5. DOI:10.1016/j.cmet.2016.05.011
 33. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348(3):607-14. DOI:10.1042/bj3480607
 34. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;12(1):21-35. DOI:10.1038/nrm3025
 35. Lin HH, Chang KT, Hung CC, et al. Effects of the mTOR inhibitor Rapamycin on Monocyte-Secreted Chemokines. *BMC Immunol*. 2014;15(1). DOI:10.1186/s12865-014-0037-0
 36. Vazirpanah N, Otrria A, van der Linden M, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):663-71. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214656
 37. Saleiro D, Platanius LC. Intersection of mTOR and STAT signaling in immunity. *Trends Immunol*. 2015;36(1):21-9. DOI:10.1016/j.it.2014.10.006
 38. Ursini F, Russo E, Pellino G, et al. Metformin and Autoimmunity: A "New Deal" of an Old Drug. *Front Immunol*. 2018;9. DOI:10.3389/fimmu.2018.01236
 39. O'Neill LAJ, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*. 2013;493(7432):346-55. DOI:10.1038/nature11862
 40. Kelly B, Tannahill GM, Murphy MP, O'Neill LAJ. Metformin Inhibits the Production of Reactive Oxygen Species from NADH: Ubiquinone Oxidoreductase to Limit Induction of Interleukin-1 β (IL-1 β) and Boosts Interleukin-10 (IL-10) in Lipopolysaccharide (LPS)-activated Macrophages. *J Biol Chem*. 2015;290(33):20348-59. DOI:10.1074/jbc.m115.662114
 41. Bułdak Ł, Machnik G, Bułdak RJ, et al. Exenatide and metformin express their anti-inflammatory effects on human monocytes/macrophages by the attenuation of MAPKs and NF κ B signaling. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2016;389(10):1103-15. DOI:10.1007/s00210-016-1277-8
 42. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Okopień B. Monocyte-suppressing effect of high-dose metformin in fenofibrate-treated patients with impaired glucose tolerance. *Pharmacol Rep*. 2013;65(5):1311-6. DOI:10.1016/s1734-1140(13)71489-0
 43. Krysiak R, Okopień B. The effect of metformin on monocyte secretory function in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose. *Metabolism*. 2013;62(1):39-43. DOI:10.1016/j.metabol.2012.06.009
 44. 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
 45. Yang H, Biermann MH, Brauner JM, et al. New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation. *Front Immunol*. 2016;7. DOI:10.3389/fimmu.2016.00302
 46. Wang H, Li T, Chen S, et al. Neutrophil Extracellular Trap Mitochondrial DNA and Its Autoantibody in Systemic Lupus Erythematosus and a Proof-of-Concept Trial of Metformin. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3190-200. DOI:10.1002/art.39296
 47. Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760-6 [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-760-766
 48. Menegazzo L, Ciciliot S, Poncina N, et al. NETosis is induced by high glucose and associated with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;52(3):497-503. DOI:10.1007/s00592-014-0676-x
 49. Menegazzo L, Scattolini V, Cappellari R, et al. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis in vitro and reduces circulating NETosis biomarkers in vivo. *Acta Diabetol*. 2018;55(6):593-601. DOI:10.1007/s00592-018-1129-8
 50. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(9):1651-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205337
 51. Шестаков А.В., Саприна Т.В., Ануфрак И.А., и др. Метформин: новые перспективы в химиопрофилактике и терапии рака. *Российский био-терапевтический журнал*. 2018;17(3):12-9 [Shestakov AV, Saprina TV, Anufrak IA, et al. Metformin: new perspectives in chemoprevention and therapy of cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(3):12-9 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2018-17-3-12-19
 52. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудяева Ф.М., и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина*. 2009;87(7):41-6 [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine*. 2009;87(7):41-6 (in Russian)].
 53. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998;47(8):929-33. DOI:10.1016/s0026-0495(98)90346-8
 54. Morales DR, Morris AD. Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Ann Rev Med*. 2015;66(1):17-29. DOI:10.1146/annurev-med-062613-093128
 55. Lawrence T. The Nuclear Factor NF- κ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):a001651. DOI:10.1101/cshperspect.a001651
 56. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin Inhibits Cytokine-Induced Nuclear Factor κ B Activation Via AMP-Activated Protein

- Kinase Activation in Vascular Endothelial Cells. *Hypertension*. 2006;47(6):1183-8. DOI:10.1161/01.hyp.0000221429.94591.72
57. Bijland S, Mancini SJ, Salt IP. Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation. *Clin Sci*. 2013;124(8):491-507. DOI:10.1042/cs20120536
58. Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2012;110(3):972-7. DOI:10.1073/pnas.1221055110
59. The Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive Lifestyle Intervention or Metformin on Inflammation and Coagulation in Participants With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2005;54(5):1566-72. DOI:10.2337/diabetes.54.5.1566
60. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41. DOI:10.1038/nature04516
61. Jacques C, Gosset M, Berenbaum F, Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm*. 2006;74:371-403. DOI:10.1016/S0083-6729(06)74016-X
62. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3237-48. DOI:10.1002/art.27667
63. Nishimura A, Akahoshi T, Takahashi M, et al. Attenuation of monosodium urate crystal-induced arthritis in rabbits by a neutralizing antibody against interleukin-8. *J Leukoc Biol*. 1997;62(4):444-9. DOI:10.1002/jlb.62.4.444
64. Huang Z, Kraus VB. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(2):123-9. DOI:10.1038/nrrheum.2015.158
65. Collins KH, Paul HA, Reimer RA, et al. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1989-98. DOI:10.1016/j.joca.2015.03.014
66. Bramante C, Ingraham N, Murray T, et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with Covid-19. *MedRxiv*. 2020;2020.06.19.20135095. DOI:10.1101/2020.06.19.20135095
67. Matsiukevich D, Piraino G, Lahni P, et al. Metformin ameliorates gender- and age-dependent hemodynamic instability and myocardial injury in murine hemorrhagic shock. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(10 Pt. B):2680-91. DOI:10.1016/j.bbdis.2017.05.027
68. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38. DOI:10.1038/nri.2016.90
69. Son HJ, Lee J, Lee SY, et al. Metformin attenuates experimental autoimmune arthritis through reciprocal regulation of Th17/Treg balance and osteoclastogenesis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:973986. DOI:10.1155/2014/973986
70. Dai XJ, Tao JH, Fang X, et al. Changes of Treg/Th17 Ratio in Spleen of Acute Gouty Arthritis Rat Induced by MSU Crystals. *Inflammation*. 2018;41(5):1955-64. DOI:10.1007/s10753-018-0839-y
71. Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2013;63(5):727-35. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303839
72. Lee H, Ko G. Effect of Metformin on Metabolic Improvement and Gut Microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(19):5935-43. DOI:10.1128/aem.01357-14
73. Lee H, Lee Y, Kim J, et al. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice. *Gut Microbes*. 2018;9(2):155-65. DOI:10.1080/19490976.2017.1405209
74. Bauer PV, Duca FA, Waise TMZ, et al. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell Metab*. 2018;27(1):101-17.e5. DOI:10.1016/j.cmet.2017.09.019
75. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-6. DOI:10.1038/nature15766
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*. 2016;40(1):54-62. DOI:10.2337/dc16-1324

Статья поступила в редакцию /
The article received: 10.12.2020



OMNIDOCTOR.RU