

AGEISM AND ITS VISUALIZATION

A. Martynenko¹; M. Gasheva¹; Professor A. Ilnitski², MD; O. Rozhdestvenskaya², Candidate of Medical Sciences; E. Yakusheva³

¹Maikop State Technological University

²Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

³Belgorod State National Research University

With an increase in life expectancy, the issue of society's perception of elderly and senile people becomes relevant. A negative attitude towards older and younger generations affects both the elderly and young people themselves and their quality of life.

Objective. To study the prevalence of ageism in Russia in case of the Republic of Adygea.

Subjects and methods. During the study, 300 respondents (171 women and 129 men) aged 22 to 67 years were interviewed by random sampling (age categories: 19–21; 22–30; 31–40; 41–45; 46–60; over 60 years old) using the original questionnaire consisting of 10 questions, which had been developed by the authors. The survey was conducted simultaneously on the Instagram social network on January 14 to January 26, 2022. The residents of the Republic of Adygea participated in the study.

Results. The majority (82%) of respondents was familiar with the concept of "ageism". Age discrimination in employment or performance of any activity was more often observed in young (from 21 to 26 years old) and older and elderly (58–67 years old) people than in other age groups. When receiving a refusal of being employed, most of older people faced the stereotype that it was more difficult for them to perceive new information and to resist changes.

Conclusion. Summing up the results of the study performed can lead to the conclusion that the majority (82%) of respondents faced age discrimination in any event. There was a high level of stereotypes and prejudices against young and older people. Examples of specific people experiencing ageism in everyday life allowed the authors to visualize its manifestations in society. Ageism is most commonly encountered in employment, but nevertheless, age discrimination is not the reason for the most of respondents to lower the evaluation of the organization's image.

Key words: ageism, discrimination, age, age discrimination, elderly people, young people, employment, stereotype, statistics, questionnaire, survey.

For citation: Martynenko A., Gasheva M., Ilnitski A. et al. Ageism and its visualization. *Vrach*. 2022; 33 (6): 42–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-07>

Об авторах/About the authors: Martynenko A.V. ORCID: 0000-0002-5068-9753; Gasheva M.B. ORCID: 0000-0002-6260-2002; Ilnitski A.N. ORCID: 0000-0002-1090-4850; Rozhdestvenskaya O.A. ORCID: 0000-0002-7099-4341

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-08>

Роль метформина в лечении пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом типа 2 и коронавирусной инфекцией

О.Н. Белоусова¹, доктор медицинских наук, М.В. Чупаха¹,

А.С. Рукавишников², кандидат медицинских наук, С.Г. Ленкин³, кандидат медицинских наук

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²Долинская центральная районная больница им. Н.К. Орлова, Сахалинская область, Долинск

³ООО «Платный КВД», Москва

E-mail: belousova_on@bsu.edu.ru

С декабря 2019 г. мир охватила пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2. На конец января 2022 г. число заражений составляло 356 028 523 случаев, летальных исходов – 5 613 346, значительная часть которых пришлось на пациентов пожилого и старческого возраста.

Многочисленные исследования показали, что большинство пожилых пациентов, переболевших COVID-19, имели сопутствующие заболевания (сахарный диабет [СД], гипертоническая болезнь и сердечно-сосудистая патология). Как правило, около 10–20% пожилых пациентов с COVID-19 страдали СД. Согласно исследованиям американских ученых, люди с высокой избыточной массой тела и СД типа 2 (СД2) более подвержены заражению коронавирусной инфекцией. Таким образом, пациенты пожилого возраста с СД требуют большего внимания с точки зрения как профилактики во время пандемии, так и лечения в амбулаторных и стационарных условиях на фоне COVID-19. Антиоксидантные, противовоспалительные, иммуномодулирующие и противовирусные свойства препарата метформин позволяют рассматривать его в качестве дополнительной терапии у пожилых пациентов с СД2 и COVID-19.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, эндокринология, сахарный диабет типа 2, коронавирусная инфекция, метформин, лечение сахарного диабета, инсулинотерапия, хронические заболевания.

Для цитирования: Белоусова О.Н., Чупаха М.В., Рукавишников А.С. и др. Роль метформина в лечении пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом типа 2 и коронавирусной инфекцией. *Врач*. 2022; 33 (6): 45–50. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-08>

По данным Международной федерации диабета, в 2021 г. число больных сахарным диабетом (СД) в мире достигло 537 млн человек. По данным Федерального регистра СД (ФРСД), в России на 1 января 2021 г. на диспансерном учете состояли около 4,8 млн человек (3,23% населения), из них 92,5% (4,43 млн) — с СД типа 2 (СД2) [1], при этом распространенность

хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса в Российской Федерации составляет 3,0–3,5 млн случаев [2]. Исследователи из Мичиганского университета выявили, что число случаев СД в последние десятилетия возросло в 4 раза, при этом адекватное лечение получают лишь единицы, а >50% больных СД даже не знают о своем диагнозе. Кроме того, показано, что <10% пациентов с СД в странах с низким и средним уровнем дохода получают комплексное лечение СД, основанное на рекомендациях [3]. Также исследования показывают, что пациенты с СД более восприимчивы к SARS-CoV-2 и имеют плохой прогноз в отношении COVID-19 [4, 5].

СД представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний во всем мире и значительно увеличивает риск госпитализации и смерти у пациентов с COVID-19. Учитывая быстрое распространение и высокий уровень смертности от COVID-19, необходимо оценить возможные факторы риска, влияющие на прогрессирование заболевания у пациентов с COVID-19 [6]. Пандемия затронула миллионы людей с различными хроническими заболеваниями, такими как СД, гипертоническая болезнь и сердечно-сосудистая патология [7], которые негативно сказываются на прогностических и терапевтических последствиях COVID-19 [8, 9]. Именно у пациентов пожилого и старческого возраста с отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям и СД уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 был в несколько раз выше, чем у пациентов среднего возраста.

На сегодняшний день около 500 млн человек во всем мире страдают СД, их число увеличится на 25% в 2030 г. и на 51% – в 2045 г. По оценкам специалистов, распространенность СД составляет 9,3% (463 млн человек) и увеличится до 10,2% к 2030 г. и 10,9% – к 2045 г. [7]. Учитывая, что СД является одним из наиболее важных сопутствующих заболеваний, отягощающих течение COVID-19, необходимо прояснить все аспекты, касающиеся связи данных патологий, с целью определения оптимальной тактики ведения пациентов [10].

Нами проведен обзор научных данных, представленных в базах SCOPUS, PubMed и CENTRAL, для обобщения особенностей протекания инфекции COVID-19 у пациентов с СД, а также прогнозирования течения и лечения СД при COVID-19.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

СД является фактором риска неблагоприятных исходов, особенно при развитии осложнений из-за инфекции, в том числе вирусной. Различия в реакции, вероятно, являются результатом степени вирусной нагрузки, иммунного ответа, возраста пациента и наличия сопутствующих заболеваний. Более высокий риск смерти и осложнений среди пациентов с СД выявлен при других недавних вспышках коронавируса, атипич-

ной пневмонии и ближневосточного респираторного синдрома [11]. СД типа 2 (СД2) связан с хроническим воспалением, вызванным избытком висцеральной жировой ткани. Это воспалительное состояние влияет на гомеостатическую регуляцию глюкозы и периферическую чувствительность к инсулину [12]. Хроническая гипергликемия и воспаление могут определять ненормальный и неэффективный иммунный ответ организма [11]. Пациенты с СД и COVID-19 подвергаются более высокому риску чрезмерной гиперкоагуляции и неконтролируемых воспалительных реакций.

Так, в исследованиях J.K. Yang и соавт. показано, что наличие СД в анамнезе и уровень глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л до лечения глюкокортикостероидами были независимыми предикторами смерти (отношение шансов [ОШ] – 3,0 и 3,3 соответственно) [13]. В недавнем исследовании у 132 пациентов с СД2 обнаружена отрицательная линейная корреляция между сатурацией кислородом (SpO_2) и уровнем гликолизированного гемоглобина (HbA1c). В то же время наблюдалась положительная линейная корреляция между уровнями ферритина сыворотки крови, С-реактивного белка, фибриногена и скорости оседания эритроцитов и HbA1c, особенно при $HbA1c \geq 7,5\%$ [14]. Некоторые данные также свидетельствуют о том, что пожилые пациенты с СД и COVID-19 чаще ассоциируются с тяжелым или критическим течением заболевания – от 14 до 32% в разных исследованиях [15, 16]. В исследовании С. Wu и соавт. [17] в выборке из 201 пациента с СД и COVID-19 отношение рисков (ОР) для острого респираторного синдрома составило 2,34 (95% доверительный интервал [ДИ] – 1,35–4,05; $p=0,002$). Однако J.K. Yang и соавт. в своем метаанализе ($n=46\,248$) сообщили, что частота развития тяжелого COVID-19 была лишь незначительно выше у пациентов с СД (ОШ=2,07; 95% ДИ – 0,89–4,82) в сравнении с пациентами с гипертонией (ОШ=2,36; 95% ДИ – 1,46–3,83) [18].

В метаанализе 9 исследований Y. Chen и соавт. ($n=1936$) (Китай) обнаружена значительная связь между тяжестью течения COVID-19 и СД (ОШ=2,67; 95% ДИ – 1,91–3,74; $p<0,01$) [19]. Любопытно, что доля невыживших также была выше среди пациентов с СД и COVID-19 [20]. Кроме того, в сводном отчете о 44 672 пациентах с COVID-19 из Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний сообщается, что коэффициент летальности (case fatality ratio – CFR) составил 2,3% (1023 случая смерти среди 44 672 подтвержденных случаев). В любом случае для пациентов с СД CFR составлял 7,3%, для пациентов с гипертонией – 6,0% [21].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И COVID-19

Поддержание надлежащего уровня глюкозы в крови с помощью инсулина и (или) других пероральных противодиабетических препаратов (таких как метформин)

уменьшает риск неблагоприятного течения COVID-19. Интересно, что течение СД на фоне COVID-19 при введении инсулина и одновременном приеме метформина коррелировало со значительным снижением тяжести заболевания и смертности среди пациентов.

В доклинических исследованиях COVID-19 метформин оказывает противовоспалительное действие и снижает циркулирующие биомаркеры воспаления у пациентов с СД2 [22]. Однако информация об иммуномодулирующем действии метформина в контексте коронавирусной инфекции, а также у пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующей соматической патологией и COVID-19 крайне скудна.

Последние данные показали, что применение метформина значительно снижает вероятность смерти. У людей с положительным результатом теста на наличие коронавирусной инфекции, принимавших метформин, риск смерти составлял 11%, что сопоставимо с таковым в общей популяции пациентов с COVID-19, и значительно ниже, чем у пациентов с СД, не принимавших метформин (риск смерти – 24%). Интересно, что на фоне инъекций инсулина, независимо от возраста, расы, пола, статуса ожирения и гипертонии вероятность смерти у пациентов с СД2, принимавших метформин, была значительно ниже, чем у не принимавших метформин (ОШ=0,33; 95% ДИ – 0,13–0,84; $p=0,0210$) [23]. Несмотря на это, метформин следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и почек [24].

Метформин является одним из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения СД2 [25, 26]. Сахароснижающий эффект метформина объясняется повышенным поглощением глюкозы мышцами, снижением превращения гликогена в глюкозу (гликогенолиз) и снижением синтеза глюкозы из неуглеводородных источников (глюконеогенез), а также снижением всасывания глюкозы из кишечника. В последнее время исследования были сосредоточены на дополнительных полезных эффектах метформина, таких как кардио- и сосудопротективное, антиоксидантное и противоопухолевое действие [27, 28]. По результатам исследований за последние 2 года противовоспалительные эффекты метформина способствуют благоприятному прогнозу COVID-19 [29]. Молекулярные механизмы метформина показывают его участие в реакциях, контролируемых воспалением, метаболизм глюкозы, функцию гладкой мускулатуры сосудов, а также в вирусном патогенезе.

Пациенты с СД часто ассоциируются с более высокой восприимчивостью как к бактериальным, так и вирусным инфекциям и тяжелым течением заболеваний [30, 31]. Наблюдения за вспышками инфекций предыдущих лет, такими как атипичная пневмония (вызванная SARS-CoV-1), выявили лежащую в основе взаимосвязь между течением заболевания и СД. Гипергликемия и ранее существовавший диабет были определены

как независимые предикторы смертности и заболеваемости у пациентов с атипичной пневмонией [13]. Аналогичным образом в исследованиях сообщалось о повышенном риске тяжелого течения COVID-19 у пациентов с СД2 [32] с высокой заболеваемостью и смертностью [29, 33]. В увеличении риска принимают участие механизмы, связанные с ослаблением иммунной системы, эндотелиальной дисфункцией, снижением клиренса вируса у пациентов с СД и COVID-19 [34, 35]. В целом поддержание уровня глюкозы в крови в пределах нормы улучшает прогноз и выживаемость пациентов с СД и COVID-19 [33]. Однако выбор препарата для контроля или достижения нормального уровня глюкозы в крови может оказаться критическим при лечении пациентов с СД и COVID-19, особенно когда следует учитывать другие клинические факторы, сопутствующие заболевания и лекарства, необходимые для лечения других симптомов.

Известно, что инсулин снижает тяжесть заболевания и смертность у пациентов с СД и COVID-19, возможно, благодаря его противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектам и снижению уровня глюкозы в крови [36, 37]. При этом отмечается ряд преимуществ использования метформина в комплексе с инсулинотерапией для лечения COVID-19, его способность снижать резистентность к инсулину и улучшать утилизацию глюкозы, тем самым снижая уровень глюкозы в крови [29, 38].

В многочисленных исследованиях показано, что СД является независимым фактором риска, связанным с более высоким уровнем смертности пациентов с COVID-19. В исследовании, проведенном среди различных групп населения, отмечалось, что у пациентов с СД, использующих метформин для лечения гипергликемии, смертность в случае COVID-19 была в 3 раза ниже в сравнении с больными СД, не принимавшими метформин, также значительно сокращался период госпитализации и повышалась выживаемость [39]. У пациентов, использующих только инсулинотерапию, такого положительного эффекта не показано [22]. В нескольких ретроспективных и метааналитических исследованиях сообщалось о значительном снижении смертности, связанной с COVID-19, среди пациентов с СД высокого риска, которые получали лечение метформином для контроля уровня глюкозы в крови [40, 41]. Снижение уровня глюкозы в крови и повышение чувствительности к инсулину значительно снижают восприимчивость к вирусным инфекциям и тяжесть заболевания среди пациентов [42, 43]. Метформин поддерживает гомеостаз поджелудочной железы благодаря своему благотворному воздействию на β -клетки путем снижения резистентности к инсулину, повышения жизнеспособности β -клеток и стимулирования метаболизма глюкозы [42, 44].

В ретроспективном когортном исследовании с участием пациентов с COVID-19, страдающих СД2 или

ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), показано, что лечение метформинем связано со снижением тяжести заболевания и смертности в большей степени среди женщин, чем среди мужчин, что указывает на гендерно-зависимый эффект [45].

Сейчас проводятся многочисленные исследования противовирусного, противовоспалительного, иммуномодулирующего, сердечно- и сосудодилатационного действия метформина [22]. Действие метформина на клеточный механизм включает активацию 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и транслокацию переносчиков глюкозы GLUT1/4 на плазматическую мембрану, что способствует усиленному поглощению глюкозы клетками [25, 42]. Передача сигналов инсулина играет важную роль в укреплении иммунной системы и борьбе с инфекциями. Центральные иммунные клетки, такие как Т-, В-клетки или макрофаги, экспрессируют на рецепторы инсулина [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение стоит отметить, что многие клинические исследования показали высокую выживаемость, низкую смертность и уровень госпитализации среди амбулаторных пациентов, принимающих метформин [39]. Появляется все больше исследований, подтверждающих положительную роль применения метформина у пациентов с СД на фоне коронавирусной инфекции [22, 47]. В целом клинические исследования COVID-19 подтверждают многогранные преимущества применения метформина. Однако эффективность данного препарата еще предстоит изучить на фоне появления новых штаммов коронавирусной инфекции и ее воздействия на организм, особенно в совокупности с другими хроническими заболеваниями.

В отсутствие специфического лечения COVID-19 важно обеспечить у пациентов соответствующую терапию коморбидной патологии для достижения лучших результатов лечения и снижения процента госпитализаций при COVID-19, особенно у лиц пожилого и старческого возраста и снизить процент смертности от COVID-19 у больных данной группы [48].

* * *

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. (дополн.). М., 2019. DOI: 10.14341/DM221S1
2. Osipova O.A., Belousova O.N., Efremova O.A. et al. Dynamics of proinflammatory cytokines on the background of drug therapy in patients with chronic heart failure. *International journal of experimental education*. 2013; 6: 44–6.
3. Flood D., Seiglie J.A., Dunn M. et al. The state of diabetes treatment coverage in 55 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data in 680 102 adults. *The Lancet Healthy Longevity*. 2021; 2 (6): 340–51. DOI: 10.1016/s2666-7568(21)00089-1
4. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A. et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndrome*. 2020; 14 (4): 303–10. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004
5. Dennis J.M., Mateen B.A., Sonabend R. et al. Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March–July 2020. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 50–7. DOI: 10.2337/dc20-1444
6. Lenti M.V., Corazza G.R., Di Sabatino A. Carving out a place for internal medicine during COVID-19 epidemic in Italy. *J Internal Med*. 2020; 288 (2): 263–5. DOI: 10.1111/joim.13079
7. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
8. Bousquet J., Zuberbier T., Anto J.M. et al. Cabbage and fermented vegetables: from death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19. *Allergy*. 2021; 76 (3): 735–50. DOI: 10.1111/all.14549
9. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А. и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021; 563 с. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A. et al. *Klinicheskaya immunologiya. Prakticheskoe posobie dlya infektsionistov*. Krasnoyarsk: Polikor, 2021; 563 p. (in Russ.).
10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (утв. Минздравом России). Доступ из справочно-правовой системы «КонсультантПлюс».
11. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 162: 108125. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108125
12. Белоусова О.Н., Сиротина С.С., Якупченко Т.И. и др.. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2 типа. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2015; 16 (2013): 12–9.
13. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Med*. 2006; 23 (6): 623–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x
14. Wang Z., Du Z., Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 164: 108214. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108214
15. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12 – March 28. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (13): 382–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6913e2
16. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
17. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Med*. 2020; 180 (7): 934–43. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
18. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 91–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
19. Chen Y., Gong X., Wang L. et al. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020; 14 (4): 303–10. DOI: 10.1101/2020.03.25.20043133
20. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368: m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1295
21. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
22. Cameron A.R., Morrison V.L., 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
23. Crouse A.B., Grimes T., Li P. et al. Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol*. 2020; 11: 600439. DOI: 10.3389/fendo.2020.600439
24. Drucker D.J. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020; 41 (3): bnaa011. DOI: 10.1210/endo/bnaa011
25. Samuel S.M., Ghosh S., Majeed Y. et al. Metformin represses glucose starvation induced autophagic response in microvascular endothelial cells and promotes cell death. *Biochem Pharmacol*. 2017; 132: 118–32. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.03.001
26. Triggler C.R., Ding H. Metformin is not just an antihyperglycaemic drug but also has protective effects on the vascular endothelium. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017; 219 (1): 138–51. DOI: 10.1111/apha.12644
27. Samuel S.M., Varghese E., Kubatka P. et al. Metformin: The Answer to Cancer in a Flower? Current Knowledge and Future Prospects of Metformin as an Anti-Cancer Agent in Breast Cancer. *Biomolecules*. 2019; 9 (12): 846. DOI: 10.3390/biom9120846
28. Varghese S., Samuel S.M., Varghese E. et al. High Glucose Represses the Anti-Proliferative and Pro-Apoptotic Effect of Metformin in Triple Negative Breast Cancer Cells. *Biomolecules*. 2019; 9 (1): 16. DOI: 10.3390/biom9010016
29. Samuel S.M., 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
30. Allard R., Leclerc P., Tremblay C. et al. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1491–3. DOI: 10.2337/dc09-2215
31. Kulcsar K.A., Coleman C.M., Beck S.E. et al. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019; 4 (20): e131774. DOI: 10.1172/jci.insight.131774

32. Ererer S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab.* 2020; 39: 101044. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101044

33. Zhu L., She Z.G., 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.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021

34. Lisco G., De Tullio A., Giagulli V.A. et al. Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with COVID-19: a review. *Endocrine.* 2020; 70 (3): 441–53. DOI: 10.1007/s12020-020-02444-9

35. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (7): 389–91. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0

36. Sun Q., Li J., Gao F. New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes.* 2014; 5 (2): 89–96. DOI: 10.4239/wjcd.v5.i2.89

37. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L. et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care.* 2020; 43 (7): 1408–15. DOI: 10.2337/dc20-0723

38. 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

39. Bramante C.T., Buse J., Tamaritz L. et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol.* 2021; 93 (7): 4273–9. DOI: 10.1002/jmv.26873

40. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med.* 2020; 19: 100290. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100290

41. 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; 47 (5): 101216. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.101216

42. Giannarelli R., Aragona M., Coppelli A. et al. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab.* 2003; 29 (4, Part 2): 6S28–6S35. DOI: 10.1016/s1262-3638(03)72785-2

43. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17 (1): 11–30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4

44. Zimmet P., Collier G. Clinical Efficacy of Metformin against Insulin Resistance Parameters. *Drugs.* 1999; 58 (1): 21–8. DOI: 10.2165/00003495-199958001-00007

45. Bramante C.T., Ingraham N.E., Murray T.A. et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2021; 2 (1): e34–e41. DOI: 10.1016/S2666-7568(20)30033-7

46. Tsai S., Clemente-Casares X., Zhou A.C. et al. Insulin Receptor-Mediated Stimulation Boosts T Cell Immunity during Inflammation and Infection. *Cell Metab.* 2018; 28 (6): 922–34. e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.003

47. ClinicalTrials.gov. Adaptive Study to Demonstrate Efficacy and Safety of Metformin Glycinate for the Treatment of Hospitalized Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Secondary to SARS-CoV-2. Randomized, Double-Blind, Phase IIb. 2021 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625985?term=metformin&cond=COVID&draw=2&rank=3>

48. Дедов Д.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): эпидемиология, клиническая характеристика больных, риск осложнений, профилактика, применение селенсодержащих препаратов. *Врач.* 2022; 33 (5): 58–62. DOI 10.29296/25877305-2022-05-12

References

1. Standards of specialized diabetes care. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th ed. M., 2019 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM221S1

2. Osipova O.A., Belousova O.N., Efremova O.A. et al. Dynamics of proinflammatory cytokines on the background of drug therapy in patients with chronic heart failure. *International journal of experimental education.* 2013; 6: 44–6.

3. Flood D., Seiglie J.A., Dunn M. et al. The state of diabetes treatment coverage in 55 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data in 680 102 adults. *The Lancet Healthy Longevity.* 2021; 2 (6): 340–51. DOI: 10.1016/s2666-7568(21)00089-1

4. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A. et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndrome.* 2020; 14 (4): 303–10. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004

5. Dennis J.M., Mateen B.A., Sonabend R. et al. Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March–July 2020. *Diabetes Care.* 2021; 44 (1): 50–7. DOI: 10.2337/dc20-1444

6. Lenti M.V., Corazza G.R., Di Sabatino A. Carving out a place for internal medicine during COVID-19 epidemic in Italy. *J Internal Med.* 2020; 288 (2): 263–5. DOI: 10.1111/joim.13079

7. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843

8. Bousquet J., Zuberbier T., Anto J.M. et al. Cabbage and fermented vegetables: from death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19. *Allergy.* 2021; 76 (3): 735–50. DOI: 10.1111/all.14549

9. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А. и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021; 563 с. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A. et al. Klinicheskaya immunologiya. Prakticheskoe posobie dlya infektsionistov. Krasnoyarsk: Polikor, 2021; 563 p. (in Russ.).

10. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (27.12.2021)» (approved by the Ministry of Health of Russia). Access from the «ConsultantPlus» legal reference system (in Russ.).

11. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 162: 108125. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108125

12. Belousova O.N., Sirotina S.S., Jakunchenko T.I. et al. Molecular and genetic mechanisms of the pathogenesis of type 2 diabetes. *Scientific bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2015; 16 (2013): 12–9 (in Russ.).

13. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Med.* 2006; 23 (6): 623–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x

14. Wang Z., Du Z., Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 164: 108214. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108214

15. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12 – March 28. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (13): 382–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6913e2

16. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

17. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Med.* 2020; 180 (7): 934–43. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

18. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017

19. Chen Y., Gong X., Wang L. et al. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020; 14 (4): 303–10. DOI: 10.1101/2020.03.25.20043133

20. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020; 368: m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1295

21. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323 (13): 1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648

22. Cameron A.R., Morrison V.L., 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

23. Crouse A.B., Grimes T., Li P. et al. Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol.* 2020; 11: 600439. DOI: 10.3389/fendo.2020.600439

24. Drucker D.J. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev.* 2020; 41 (3): bnaa011. DOI: 10.1210/edrv/bnaa011

25. Samuel S.M., Ghosh S., Majeed Y. et al. Metformin represses glucose starvation induced autophagic response in microvascular endothelial cells and promotes cell death. *Biochem Pharmacol.* 2017; 132: 118–32. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.03.001

26. Triggie C.R., Ding H. Metformin is not just an antihyperglycaemic drug but also has protective effects on the vascular endothelium. *Acta Physiol (Oxf).* 2017; 219 (1): 138–51. DOI: 10.1111/apha.12644

27. Samuel S.M., Varghese E., Kubatka P. et al. Metformin: The Answer to Cancer in a Flower? Current Knowledge and Future Prospects of Metformin as an Anti-Cancer Agent in Breast Cancer. *Biomolecules.* 2019; 9 (12): 846. DOI: 10.3390/biom9120846

28. Varghese S., Samuel S.M., Varghese E. et al. High Glucose Represses the Anti-Proliferative and Pro-Apoptotic Effect of Metformin in Triple Negative Breast Cancer Cells. *Biomolecules.* 2019; 9 (1): 16. DOI: 10.3390/biom9010016

29. Samuel S.M., 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

30. Allard R., Leclerc P., Tremblay C. et al. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care.* 2010; 33 (7): 1491–3. DOI: 10.2337/dc09-2215

31. Kulcsar K.A., Coleman C.M., Beck S.E. et al. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019; 4 (20): e131774. DOI: 10.1172/jci.insight.131774

32. Ererer S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab.* 2020; 39: 101044. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101044

33. Zhu L., She Z.G., 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.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021

34. Lisco G., De Tullio A., Giagulli V.A. et al. Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with COVID-19: a review. *Endocrine.* 2020; 70 (3): 441–53. DOI: 10.1007/s12020-020-02444-9

35. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (7): 389–91. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0

36. Sun Q., Li J., Gao F. New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes.* 2014; 5 (2): 89–96. DOI: 10.4239/wjcd.v5.i2.89

37. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L. et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care.* 2020; 43 (7): 1408–15. DOI: 10.2337/dc20-0723

38. 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

39. Bramante C.T., Buse J., Tamaritz L. et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol.* 2021; 93 (7): 4273–9. DOI: 10.1002/jmv.26873
40. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med.* 2020; 19: 100290. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100290
41. 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; 47 (5): 101216. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.101216
42. Giannarelli R., Aragona M., Coppelli A. et al. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab.* 2003; 29 (4, Part 2): 6S28–6S35. DOI: 10.1016/s1262-3636(03)72785-2
43. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17 (1): 11–30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4
44. Zimmet P., Collier G. Clinical Efficacy of Metformin against Insulin Resistance Parameters. *Drugs.* 1999; 58 (1): 21–8. DOI: 10.2165/00003495-199958001-00007
45. Bramante C.T., Ingraham N.E., Murray T.A. et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2021; 2 (1): e34–e41. DOI: 10.1016/S2666-7568(20)30033-7
46. Tsai S., Clemente-Casares X., Zhou A.C. et al. Insulin Receptor-Mediated Stimulation Boosts T Cell Immunity during Inflammation and Infection. *Cell Metab.* 2018; 28 (6): 922–34. e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.003
47. ClinicalTrials.gov. Adaptive Study to Demonstrate Efficacy and Safety of Metformin Glycinate for the Treatment of Hospitalized Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Secondary to SARS-CoV-2. Randomized, Double-Blind, Phase IIIb. 2021 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625985?term=metformin&cond=COVID&draw=2&rank=3>
48. Dedov D. Novel coronavirus infection (COVID-19): epidemiology, clinical characteristics of patients, risk of complications, prevention, use of selenium-containing drugs. *Vrach.* 2022; 33 (5): 58–62 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2022-05-12

THE ROLE OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CORONAVIRUS INFECTION

O. Belousova¹, MD; M. Chupakha¹; A. Rukavishnikov², Candidate of Medical Sciences; S. Lenkin³, Candidate of Medical Sciences
¹Belgorod State National Research University
²N.K. Orlov Dolinsk Central District Hospital, Dolinsk, Sakhalin Region
³Medical center «Paid KVD», Moscow

Since December 2019, the world has been gripped by the coronavirus infection (COVID-19) pandemic caused by SARS-CoV-2. At the end of January 2022, there were 356,028,523 infections and 5,613,346 deaths with a significant proportion of deaths occurring in elderly and senile patients.

Numerous studies have shown that the majority of elderly patients who experienced COVID-19 had comorbidities (diabetes mellitus (DM), hypertensive disease, and cardiovascular disease). About 10-20% of older patients with COVID-19 had generally DM. The investigations conducted by US scientists indicate that people with obesity and type 2 diabetes (T2D) are more vulnerable to coronavirus infection. Thus, elderly patients with DM need more attention to both the prevention during the pandemic and outpatient and inpatient treatment in the presence of COVID-19. The antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, and antiviral properties of metformin allow it to be considered as an additional therapy in elderly patients with T2D and COVID-19.

Key words: infectious diseases, endocrinology, type 2 diabetes mellitus, coronavirus infection, metformin, diabetes mellitus treatment, insulin therapy, chronic diseases.

For citation: Belousova O., Chupakha M., Rukavishnikov A. et al. The role of metformin in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus and coronavirus infection. *Vrach.* 2022; 33 (6): 45–50. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-08>

Об авторах/About the authors: Rukavishnikov A.S. ORCID: 0000-0002-7028-5406; Lenkin S.G. ORCID: 0000-0002-6094-9221

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-09>

Влияние комплексной терапии препаратами Фемо-Клим и Нерво-Вит на психологическое состояние женщин с эстрогенодефицитом и метаболически здоровым ожирением

М.М. Хабибулина, кандидат медицинских наук,
М.Д. Шамилов
 Уральский государственный медицинский университет,
 Екатеринбург
E-mail: m.xabibulina@mail.ru

Оценивается эффективность терапии натуральным негормональным средством Фемо-Клим и комбинированным препаратом седативного действия Нерво-Вит у пациенток (n=45) в пременопаузе с метаболически здоровым абдоминальным ожирением (МЗАО), гипотрогемией и изменениями психологического состояния.

Установлено, что натуральное негормональное средство Фемо-Клим и комбинированный натуральный препарат седативного действия Нерво-Вит эффективно влияют на психологическое состояние пациенток в периоде менопаузального перехода с МЗАО и эстрогенодефицитом. Препараты оказывают комплексное разностороннее воздействие на женский организм, позволяя безопасно нормализовать уровень эстрогенов, нивелируют клинические проявления эстрогенодефицита. Все компоненты препаратов физиологически близки организму женщины и не нарушают протекающих в нем естественных процессов. Препараты Фемо-Клим и Нерво-Вит обладают высокой эффективностью при низкой токсичности, имеют широкий спектр действия, оказывают комплексное гармонизирующее влияние на организм.

Ключевые слова: терапия, психологическое состояние, метаболически здоровое ожирение, эстрогенодефицит, пременопауза, Фемо-Клим, Нерво-Вит.

Для цитирования: Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Влияние комплексной терапии препаратами Фемо-Клим и Нерво-Вит на психологическое состояние женщин с эстрогенодефицитом и метаболически здоровым ожирением. *Врач.* 2022; 33 (6): 50–57. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-09>

В многочисленных исследованиях продемонстрирована связь психологического состояния с ожирением и избыточной массой тела [1–8]. Установленная в последние годы взаимосвязь нервной, эндокринной систем с психологическими факторами вызывают научный и практический интерес к психогенному аспекту