

УДК 615.036.8:616.24-002.5

## ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Малюгин Д.А., Шефер А.А., Николаев В.А.

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж,*

*e-mail: dmitri.maliugin@ro.ru*

Туберкулез является одной из десяти ведущих причин смерти и основной причиной смерти, обусловленной инфекционным агентом. Распространенность сахарного диабета у больных туберкулезом колеблется от 1,7 до 36% по разным оценкам. Окислительный стресс у больных сахарным диабетом способствует повышению риска неблагоприятных исходов при других сопутствующих заболеваниях, в том числе при туберкулезе. В течение последних лет были опубликованы результаты исследований, демонстрирующих действие метформина на противотуберкулезную терапию. Метформин способен оказывать положительное действие на окислительно-восстановительный гомеостаз, повышать активность аутофагии и МБТ-специфических иммунных клеток. Метформин способен повышать эффективность изониазида и этнонамида у лабораторных мышей, зараженных туберкулезом. Улучшение гликемического контроля на фоне приема метформина у пациентов с сахарным диабетом снижает риск возникновения туберкулеза в 3,9 раз. Согласно данным китайских исследователей метформин способен повышать коэффициент конверсии мокроты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В рандомизированном контролируемом испытании, проведенном в 2022 г., добавление метформина к противотуберкулезной терапии у пациентов без сахарного диабета не приводило к более быстрому выздоровлению, но заметно снижало риск осложнений и посттуберкулезных изменений, в частности фиброза легкого. Исследование роли метформина в эффективности противотуберкулезной химиотерапии представляется весьма перспективной проблемой. В дальнейших исследованиях предстоит изучить проблемы взаимодействия метформина с различными противотуберкулезными препаратами, риск возникновения отдаленных негативных последствий при приеме метформина у пациентов без сахарного диабета, а также оптимальный режим дозирования метформина при туберкулезе.

**Ключевые слова:** туберкулез, химиотерапия, метформин, сахарный диабет, эффективность

## EFFECT OF METFORMIN ON THE EFFICIENCY OF ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

Malyugin D.A., Shefer A.A., Nikolaev V.A.

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh,*

*e-mail: dmitri.maliugin@ro.ru*

Tuberculosis is one of the top 10 causes of death and the leading cause of death due to an infectious agent. The prevalence of diabetes mellitus in patients with tuberculosis ranges from 1.7 to 36% according to various estimates. Oxidative stress in patients with diabetes mellitus increases the risk of adverse outcomes in other comorbidities, including tuberculosis. In recent years, the results of studies demonstrating the effect of metformin on anti-tuberculosis therapy have been published. Metformin is able to have a positive effect on redox homeostasis and on the activity of autophagy and MBT-specific immune cells. Metformin is able to increase the efficiency of isoniazid and ethionamide in laboratory mice infected with tuberculosis. Improved glycemic control with metformin in diabetic patients reduces the risk of tuberculosis by 3.9 times. According to Chinese researchers, metformin is able to increase the sputum conversion rate in patients with type 2 diabetes. In a randomized controlled trial conducted in 2022, the addition of metformin to anti-tuberculosis therapy in patients without diabetes mellitus did not lead to faster recovery, but significantly reduced the risk of complications and post-tuberculous changes, in particular pulmonary fibrosis. The study of the role of metformin in the effectiveness of anti-tuberculosis chemotherapy seems to be a very promising problem. Further studies will explore the problems of interaction between metformin and various anti-tuberculosis drugs, the risk of long-term adverse effects when taking metformin in patients without diabetes, as well as the optimal dosing regimen of metformin in tuberculosis.

**Keywords:** tuberculosis, chemotherapy, metformin, diabetes mellitus, efficiency

Несмотря на снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза, данное заболевание продолжает оставаться одной из десяти ведущих причин смерти и основной причиной смерти, обусловленной инфекционным агентом [1]. В 2019 г. в мире туберкулезом заболело около 10 млн чел., а умерло около 1,4 млн [2]. Рост случаев сахарного диабета, прежде всего 2 типа (СД-2), в мире значительно затрудняет борьбу с туберкулезом, поскольку увеличивает риск

активного туберкулеза в 3,11 раза, снижает эффективность химиотерапии, повышает риск рецидива туберкулеза и летального исхода [3–5]. Это обусловлено тем, что значительные метаболические сдвиги, нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза, нарушение функции иммунной системы при сахарном диабете значительно снижают возможность пациента противостоять микобактериальной инфекции. Распространенность сахарного

диабета у больных туберкулезом колеблется от 1,7 до 36% по разным оценкам [6]. Метформин является одним из препаратов первой линии для лечения СД-2. В настоящее время известно, что данный препарат обладает не только гипогликемическим действием, но и плейотропными эффектами. Среди них присутствует способность метформина влиять на иммунные процессы, окислительно-восстановительный гомеостаз и системное воспаление, что может оказать благоприятный эффект на эффективность противотуберкулезной химиотерапии. В течение последних лет интерес к данному вопросу возрос, и в научной литературе чаще появляются публикации, посвященные влиянию метформина на эффективность лечения туберкулеза.

Основной целью нашего исследования является обобщение данных проведенных исследований о влиянии метформина на эффективность противотуберкулезной химиотерапии. Наше исследование включало следующие задачи: 1) определение механизмов действия метформина у пациентов с туберкулезом; 2) определение роли метформина в противотуберкулезной терапии (влияние на клинико-рентгенологическую динамику, бактериовыделение, скорость выздоровления, формирование осложнений) у пациентов как с сахарным диабетом, так и без него; 3) определение наличия (или отсутствия) зависимости действия метформина от дозировки.

#### Материалы и методы исследования

Для изучения данной проблемы было отобрано и проанализировано 25 статей, опубликованных за период с 2006 по 2022 г. (среди которых – 19 статей, опубликованных за период с 2013 по 2023 г.) год в таких базах данных, как PubMed, MedLine, Scopus, Web of Science, elibrary, CyberLeninka, Google.Scholar. Поиск выполнялся по ключевым словам: «metformin», «tuberculosis», «chemotherapy» в англоязычных базах данных, а также «метформин», «туберкулез», «химиотерапия» – в русскоязычных. При изучении отобранных источников были просмотрены аннотации, полнотекстовые версии, источники из списка литературы. В конечном итоге в обзор были включены: 2 ресурса, посвященных эпидемиологическим аспектам туберкулеза, 4 – раскрывающих взаимосвязь сахарного диабета и туберкулеза, 11 – объясняющих молекулярные механизмы действия метформина, 2 исследования на животных, 1 исследование случай-контроль, 3 ретроспективных когортных исследования, 1 рандомизированное контролируемое испытание и 1 метаанализ.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В течение последних лет были опубликованы результаты исследований, демонстрирующих действие метформина на противотуберкулезную терапию. Во-первых, метформин способен подавлять внутриклеточный рост *Mycobacterium bovis* и *Mycobacterium tuberculosis* (штамм H37Rv) в клеточных линиях моноцитов/макрофагов. Угнетение роста МБТ осуществляется за счет усиления продукции митохондриальных активных форм кислорода (АФК) благодаря взаимодействию метформина с митохондриальным комплексом 1. Генерация АФК приводит к апоптозу и клеточной гибели макрофагов/моноцитов, зараженных МБТ [7]. Моноциты и макрофаги играют важную роль в патогенезе туберкулеза, при этом важно отметить, что метформин способен увеличивать количество периферических мононуклеарных клеток человека [8, 9].

Другой интересной способностью метформина является модуляция окислительного стресса. Окислительный стресс является важным патогенетическим механизмом многих заболеваний, в том числе СД-2 и ВИЧ-инфекции. Нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза может способствовать развитию неблагоприятных исходов у больных с этими заболеваниями. Положительное действие метформина на молекулярном уровне обусловлено повышением активности аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, ингибированием индуцированной гипергликемией продукции митохондриальных АФК, а также увеличением экспрессии гена марганцевой супероксиддисмутазы [10]. В лейкоцитах больных СД-2 отмечается снижение уровня экспрессии глутатионпероксидазы, сиртуина 3, повышение лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, уровней молекулы межклеточной адгезии-1 и P-селектина. Эти негативные изменения окислительно-восстановительного гомеостаза исчезают при действии метформина [11]. Согласно данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, применение метформина улучшает антиоксидантный статус и активность соответствующих ферментов, а также воспалительные параметры у пациентов с СД-2 [12].

Метформин может ингибировать бактериальный NADH-дегидрогеназный комплекс 1, способствующий превращению NADH в окисленную форму – NAD<sup>+</sup>. Результат ингибирования данного комплекса – повышение концентрации восстановленной формы (NADH). Этот процесс может по-

мочь преодолеть лекарственную устойчивость, поскольку многие лекарства, в частности изониазид, активируются в реакции восстановления [13–15].

Метформин способен повышать активность аутофагии, которая играет важную роль в патогенезе туберкулеза: при слиянии аутофагосомы с лизосомой в процессе аутофагии МБТ подвергаются действию бактерицидных белков и пептидов, а именно: кателицидина, продуктов деградации рибосомального белка S30, являющихся активными в отношении МБТ [14, 16]. В исследовании «Metformin as adjunct antituberculosis therapy» была отмечена противовоспалительная роль метформина, реализующаяся за счет подавления экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины и хемокины, а также его способность снижать площадь поражения легких, что было показано в экспериментах на мышах [7]. Метформин подавляет активность интерферона I типа, который связан с активным туберкулезным процессом, поскольку подавляет IFN- $\gamma$ -опосредованную активацию макрофагов [9, 17, 18]. Метформин у пациентов с сахарным диабетом и туберкулезом может усиливать иммунный ответ, опосредованный МБТ-специфическими T-клетками [7].

Обобщенные данные о механизмах действия метформина представлены на рисунке.

Для проверки гипотезы о роли метформина в повышении эффективности противотуберкулезной химиотерапии были

проведены исследования на лабораторных животных. В исследовании А. Singhal и соавт. (2014), проведенном на мышах, зараженных МБТ, было обнаружено повышение эффективности изониазида (ключевого бактерицидного противотуберкулезного препарата первой линии) и этионамида (важного противотуберкулезного препарата второй линии). У мышей, получавших изониазид или этионамид в сочетании с метформинном, отмечалось более выраженное снижение бактериальной нагрузки, по сравнению с животными, получавшими только изониазид или этионамид [7]. В более позднем исследовании (Dutta N. и соавт., 2018) авторам не удалось обнаружить статистически значимого повышения эффективности лечения при использовании метформина. Мыши, получавшие дополнительную терапию метформинном, имели сходную бактериальную нагрузку на легкие с контрольными мышами во время исследования, а доля мышей с бактериовыделением была одинаковой между двумя группами [19].

Причиной несоответствия результатов двух исследований может быть, во-первых, разный дизайн экспериментов (монотерапия в более раннем исследовании по сравнению с комбинированной терапией в последующем), а во-вторых – разные лабораторные животные, которые могли иметь соответственно неодинаковую чувствительность к метформину, противотуберкулезным препаратам и т.д.



*Положительные эффекты метформина при туберкулезе*

В исследовании случай-контроль S. Maru-ri и соавт. (2017), проведенном ретроспективно в Индии и включавшем 152 пациента с диабетом и туберкулезом и 299 пациентов с диабетом без туберкулеза был установлен противотуберкулезный эффект метформина: прием метформина снижает риск возникновения туберкулеза у пациентов с сахарным диабетом в 3,9 раз. Авторы связывают результаты исследования с лучшим гликемическим контролем при приеме метформина: уровень гликированного гемоглобина менее 7% ассоциирован с более низким риском возникновения туберкулеза [20].

Интересными представляются исследования, проведенные в Восточной Азии и в Китае в 2018 г.

В ретроспективном популяционном когортном исследовании, проведенном в Восточной Азии и включившем 40 179 чел., у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших метформин, риск развития туберкулеза при двухлетнем наблюдении оказался значительно ниже по сравнению с пациентами, принимавшими производные сульфонилмочевины. При этом в данном исследовании авторы не указали наличие значимых отличий в гликемическом профиле. Следует также отметить, что авторы исследования выявили дозозависимый эффект: более высокая доза метформина в большей степени снижала риск возникновения туберкулеза. Для оценки взаимосвязи между эффективностью метформина и дозой авторы использовали показатель «кумулятивная установленная дневная дозировка» (cumulative defined daily dose – cDDD). Было установлено, что наиболее выраженное протективное действие наблюдается при  $cDDD \geq 480$ , меньший протективный эффект – при  $cDDD = 220-479$ , еще меньший – при  $cDDD = 60-219$ , наименее выраженный – при  $cDDD < 60$  [21].

В китайском исследовании был проведен ретроспективный анализ 58 пациентов с бактериовыделением, имеющих в анамнезе туберкулез легких и СД-2. Только 16 (27,6%) пациентов принимали метформин. Существенной разницы в контроле гликемии между группами пациентов обнаружено не было, но показатель успеха лечения туберкулеза и коэффициент конверсии посева мокроты в течение двух месяцев были выше у пациентов, получавших метформин, по сравнению с пациентами, не получавшими данный препарат, а именно 93,8 против 71,4% и 87,5 против 71,4% соответственно. Кроме того, частота рецидивов туберкулеза в течение трехлетнего периода наблюдения после лечения составила 6,3% в группе получавших метформин против 35,7% в груп-

пе пациентов, не получавших данный гипогликемический препарат [22].

В 2022 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого испытания, проводимого в 2018–2020 гг. и посвященного влиянию противотуберкулезной терапии в сочетании с метформинном на течение туберкулеза. Данное исследование включало 322 чел. (162 получали стандартную противотуберкулезную терапию, 160 – противотуберкулезную терапию в сочетании с 1000 мг метформина в сутки). Следует отметить, что пациенты с сахарным диабетом были исключены из исследования. Авторы обнаружили, что метформин не привел к укорочению времени конверсии мокроты, однако способствовал более быстрому регрессу рентгенологической картины. После 8-недельного курса лечения полость распада сохранялась у 18 пациентов из 27 (66,67%), не получавших метформин, и у 7 пациентов из 27 (25,93%), получавших данный препарат. Более того, в группе пациентов, получавших метформин, отмечалось значимое снижение в плазме крови маркеров острой фазы воспаления и провоспалительных цитокинов. Авторы исследования утверждают, что добавление метформина к противотуберкулезной терапии не приводит к более быстрому выздоровлению, но может заметно снизить риск осложнений и посттуберкулезных изменений, в частности фиброза легкого [23].

Весьма интересным в аспекте роли метформина на эффективность противотуберкулезного лечения у пациентов без сахарного диабета представляется исследование Abinaу и соавт. (2020). Контрольная группа получала традиционное противотуберкулезное лечение; экспериментальная группа получала такое же лечение и метформин по 250 мг два раза в день. При двухмесячном наблюдении было установлено, что у пациентов, получавших метформин, время конверсии посева мокроты составляет 3,4 недели (в то время как в контрольной группе – 4,7 недель); более того – среди получавших гипогликемический препарат был обнаружен лишь 1 пациент с лекарственной устойчивостью к рифампицину (в контрольной группе было обнаружено 3 пациента с устойчивостью к рифампицину и 1 – к изониазиду). Таким образом, авторы приходят к выводу, что метформин способен укорачивать время конверсии мокроты и, возможно, ограничивать развитие лекарственной устойчивости [24].

Согласно данным метаанализа, опубликованного в октябре 2022 г. и включившего суммарно 1 109 660 пациентов, метформин снижает риск активного тубер-

кулеза на 40% у пациентов с сахарным диабетом, при этом средние дозы метформина (> 150 cDDD) снижают риск на 45%, а высокие (> 360 cDDD) – на 52%. Авторы отмечают, что низкие дозы метформина (< 150 cDDD) практически не оказывают влияния на риск развития туберкулеза. Авторам данного метаанализа не удалось выявить влияние других сахароснижающих препаратов (препараты сульфонилмочевины, меглитиниды, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы). Более того, некоторые пероральные гипогликемические препараты могут даже повышать риск развития активного туберкулеза – например, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 могут повысить риск развития активного туберкулеза на 43% [25].

### Заключение

Анализ исследований, представленных в обзоре, позволил выявить ряд особенностей метформина в лечении больных туберкулезом легких как с сахарным диабетом, так и без него, в частности: 1) усиление продукции митохондриальных АФК за счет взаимодействия метформина с митохондриальным комплексом 1, что приводит к подавлению размножения МБТ; 2) ингибирование митохондриального комплекса 1 представляет собой потенциальную возможность преодоления лекарственной устойчивости МБТ; 3) модулирующее влияние метформина на окислительно-восстановительный гомеостаз у больных СД-2; 4) усиление метформином иммунного ответа, опосредованного специфическими Т-клетками; 5) в исследованиях на мышах установлено положительное действие метформина на эффективность этионамида и изониазида; 6) преимущество метформина по сравнению с производными сульфонилмочевины у больных СД-2 в вопросе гликемического контроля; 7) снижение риска возникновения активного туберкулеза у пациентов с сахарным диабетом при приеме метформина; 8) улучшение клинико-рентгенологической динамики туберкулезного процесса и снижение доли рецидивов у больных туберкулезом и сахарным диабетом (вероятно, и у больных без сахарного диабета), получавших метформин; 9) добавление метформина заметно снижает риск осложнений и посттуберкулезных фиброзных изменений у пациентов, не страдающих сахарным диабетом.

Результаты различных исследований неоднородны, а иногда и противоречивы, что связано с разным дизайном исследований, а также, вероятно, генетически детерминированными особенностями метаболизма

лекарственных препаратов в исследуемых популяциях. Применение метформина с целью повышения эффективности противотуберкулезной химиотерапии изучается относительно недавно, что обуславливает наличие ряда нерешенных вопросов: взаимодействие метформина с различными противотуберкулезными препаратами, риск возникновения отдаленных негативных последствий при приеме метформина у пациентов без сахарного диабета; оптимальный режим дозирования метформина при туберкулезе и т.д. Эти «пробелы» необходимо устранить в последующих исследованиях, которые обязательно необходимо проводить в обозримом будущем.

### Список литературы

1. World Health Organization. 2016. Global tuberculosis report. 2016. World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250441> (дата обращения: 07.02.2023).
2. Статистика по туберкулезу Всемирной организации здравоохранения. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (дата обращения: 07.02.2023).
3. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008. Vol. 5. No. 7. P. e152. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050152.
4. Faurholt-Jepsen D., Range N., Praygod G., Kidola J., Faurholt-Jepsen M., Aabye M.G., Chagalucha J., Christensen D.L., Martinussen T., Krarup H., Witte D.R., Andersen A.B., Friis H. The role of diabetes co-morbidity for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study from Mwanza, Tanzania. *BMC Infect Dis.* 2012. No. 12. P. 165. DOI:10.1186/1471-2334-12-165.
5. Жестовских С.Н., Великая О.В., Леликова В.Д. Факторы риска развития рецидивов туберкулеза // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018. Т. 17. № 1. С. 167–172.
6. Jeon C.Y., Harries A.D., Baker M.A., Hart J.E., Kapur A., Lönnroth K., Ottmani S.E., Goonesekera S., Murray M.B. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2010. Vol. 15. No. 11. P. 1300–1314. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2010.02632.x.
7. Singhal A., Jie L., Kumar P., Hong G.S., Leow M.K., Paleja B., Tsenova L., Kurepina N., Chen J., Zolezzi F., Kreiswirth B., Poidinger M., Chee C., Kaplan G., Wang Y.T., De Libero G. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Sci Transl Med.* 2014. Vol. 6. No. 263. P. 263ra159. DOI:10.1126/scitranslmed.3009885.
8. Guirado E., Schlesinger L.S., Kaplan G. Macrophages in tuberculosis: friend or foe. *Semin Immunopathol.* 2013. No. 35. P. 563–583.
9. Lachmandas E., Eckold C., Böhme J., Koeken V.A.C.M., Marzuki M.B., Blok B., Arts R.J.W., Chen J., Teng K.W.W., Ratter J., Smolders E.J., Van den Heuvel C., Stienstra R., Dockrell H.M., Newell E., Netea M.G., Singhal A., Cliff J.M., Van Crevel R. Metformin Alters Human Host Responses to Mycobacterium tuberculosis in Healthy Subjects. *J Infect Dis.* 2019. Vol. 220. No. 1. P. 139–150. DOI: 10.1093/infdis/jiz064.
10. Kukidome D., Nishikawa T., Sonoda K., Imoto K., Fujisawa K., Yano M., Motoshima H., Taguchi T., Matsumura T., Araki, E. Activation of AMP-activated protein kinase reduces hyperglycaemia-induced mitochondrial reactive oxygen species production and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *Diabetes.* 2006. No. 55. P. 120–127.

11. Diaz-Morales N., Rovira-Llopis S., Bañuls C., Lopez-Domenech S., Escribano-Lopez I., Veses S., Jover A., Rocha M., Hernandez-Mijares A., Victor V.M. Does metformin protect diabetic patients from oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions? *Antioxid Redox Signal*. 2017. № 27. P. 1439–1445.
12. Chakraborty A., Chowdhury S., Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011. № 93. P. 56–62.
13. Vashisht R., Bhat A., Kushwaha S., Bhardwaj A. OSDSD Consortium, Brahmachari S.K. Systems level mapping of metabolic complexity in *Mycobacterium tuberculosis* to identify high-value drug targets. *J Transl Med*. 2014. No. 12. P. 263. DOI: 10.1186/s12967-014-0263-5.
14. Vashisht R., Brahmachari S.K. Metformin as a potential combination therapy with existing front-line antibiotics for Tuberculosis. *J Transl Med*. 2015. No. 13. P. 83. DOI: 10.1186/s12967-015-0443-y.
15. Vilchère C., Weinrick B., Leung L.W., Jacobs W.R., Jr. Plasticity of *Mycobacterium tuberculosis* NADH dehydrogenases and their role in virulence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018. Vol. 115. No. 7. P. 1599–1604. DOI: 10.1073/pnas.1721545115.
16. Чечушков А.В., Зенков Н.К., Кожин П.М., Колпакова Т.А., Меньшикова Е.Б. Аутофагия в патогенезе туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2016. Т. 94. № 3. С. 8–19.
17. Berry M.P., Graham C.M., McNab F.W., Xu Z., Bloch S.A., Oni T., Wilkinson K.A., Banichereau R., Skinner J., Wilkinson R.J., Quinn C., Blankenship D., Dhawan R., Cush J.J., Mejias A., Ramilo O., Kon O.M., Pascual V., Banichereau J., Chaussabel D., O'Garra A. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature*. 2010. № 466. P. 973–977.
18. Lienard J., Mover E., Valfridsson C., Sturegard E., Carlsson F. ESX-1 exploits type I IFN-signalling to promote a regulatory macrophage phenotype refractory to IFN $\gamma$ -mediated autophagy and growth restriction of intracellular mycobacteria. *Cell Microbiol*. 2016. No. 18. P. 1471–1485.
19. Dutta N.K., Pinn M.L., Karakousis P.C. Metformin Adjunctive Therapy Does Not Improve the Sterilizing Activity of the First-Line Antitubercular Regimen in Mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017. Vol. 61. No. 8. P. e00652-17. DOI: 10.1128/AAC.00652-17.
20. Marupuru S., Senapati P., Pathadka S. et al. Protective effect of metformin against tuberculosis infections in diabetic patients: an observational study of south Indian tertiary health-care facility. *Braz J Infect Dis*. 2017. Vol. 21. No. 3. P. 312–316. DOI:10.1016/j.bjid.2017.01.001.
21. Pan S.W., Yen Y.F., Kou Y.R., Chuang P.H., Su V.Y., Feng J.Y., Chan Y.J., Su W.J. The risk of TB in patients with type 2 diabetes initiating metformin vs sulfonamide treatment. *Chest*. 2018. No. 153. P. 1347–1357.
22. Ma Y., Pang Y., Shu W., Liu Y.H., Ge Q.P., Du J., Li L., Gao W.W. Metformin reduces the relapse rate of tuberculosis patients with diabetes mellitus: experiences from 3-year follow-up. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018. No. 37. P. 1259–1263.
23. Padmapriyadarsini C., Mamulwar M., Mohan A., Shanmugam P., Gomathy N.S., Mane A., Singh U.B., Pavankumar N., Kadam A., Kumar H., Suresh C., Reddy D., Devi P., Ramesh P.M., Sekar L., Jawahar S., Shandil R.K., Singh M., Menon J., Guleria R. Randomized Trial of Metformin With Anti-Tuberculosis Drugs for Early Sputum Conversion in Adults With Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2022. Vol. 75. No. 3. P. 425–434. DOI: 10.1093/cid/ciab964.
24. Abinaya E., Meenakshi N., Ruckmani A., Nasrin Nisha A., Tanuja Lella., Arunkumar R. Clinical evaluation of efficacy and safety of metformin add-on therapy to standard ATT in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients. *Biomed Pharmacol J*. 2020. No. 13. P. 299–309. DOI: 10.13005/bpj/1889.
25. Meregildo-Rodriguez E.D., Asmat-Rubio M.G., Zavaleta-Alaya P., Vásquez-Tirado G.A. Effect of Oral Antidiabetic Drugs on Tuberculosis Risk and Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022. Vol. 7. No. 11. P. 343. DOI: 10.3390/tropicalmed7110343.