

8. Максименков А.В., Трошина А.А., Стойко Ю.М., Ботов А.В. Дифференцированный подход к хирургическому лечению больных колоректальным раком и коморбидной патологией. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2022. 17 (4). Часть 2.: 114-120. https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_4_2_114.3.

9. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации. [https://](https://cr.minzdrav.gov.ru/)

cr.minzdrav.gov.ru/. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russian). <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.

10. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J. Clin. Epidemiol.* 1992. Jun 45(6): 613-619. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90133-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90133-8). PMID: 1607900.

11. Bray F., Laversanne M., Weiderpass E., Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021. Aug 15;127(16):3029-3030. <https://doi.org/10.1002/cnrc.33587>. PMID: 34086348.

12. Ганковская Л.В., Артемьева О.В., Гречен-

ко В.В., Насаева Е.Д. и др. Возраст-ассоциированные заболевания: роль инфламмосомного комплекса. *Иммунология*. 2023. 44(5): 640–652. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-5-640-652>. / Gankovskaya L.V., Artemiava O.V., Grechenko V.V., Nasaeva E.D. et al. Age-associated diseases: the role of the inflammasome complex. *Immunology*. 2023. 44(5): 640–652 (In Russian). <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-5-640-652>.

13. Akinoso-Imran A.Q., O'Rourke M, Kee F. et al. Surgical under-treatment of older adult patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol*. 2022. 13(4): 398-409. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2021.11.004>. PMID: 34776385.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Нусугуров С.Д. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка; Потапов А.Ф. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, научное редактирование; Апросимов Л.А. – написание текста; Ефимова Н.А. – написание текста; Иванова А.А. – научное редактирование.

Сведения об авторах. Нусугуров Семен Дмитриевич – врач анестезиолог–реаниматолог отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», nusugurovsemen@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7310-3938>; Потапов Александр Филиппович – д-р мед. наук, проф., проф. кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии с курсом скорой медицинской помощи факультета последипломного обучения врачей Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», врач анестезиолог–реаниматолог отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», <https://orcid.org/0000-0003-2087-543X>

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Медицинский институт, кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии с курсом скорой медицинской помощи факультета последипломного обучения врачей: Апросимов Леонид Аркадьевич – канд. мед. наук, доц., зав. кафедрой, <https://orcid.org/0009-0003-9084-0096>; Иванова Альбина Аммосовна – д-р мед. наук, проф., <https://orcid.org/0000-0002-3782-6864>, Ефимов Николай Анатольевич – врач анестезиолог–реаниматолог, зав. отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», доц. Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», <https://orcid.org/0009-0000-9181-4277>.

Поступила: 19.01.2026 / **Принята к публикации:** 11.02.2026



DOI 10.25789/YMJ.2026.93.07

УДК 616.43-008.64:616.74-008.9

Экспрессия матричных металлопротеиназ в экзосомах при саркопении и саркопеническом ожирении

Л.В. Спирина^{1,2}, А.А. Баркышева¹, С.В. Кискидосов¹, Д.А. Сваровский^{1,2}, Н.В. Юнусова^{1,2}, Л.М. Шулико¹, Ю.Г. Самойлова¹, М.В. Матвеева¹, И.Д. Огиухи¹, М.П. Шукюрова¹, А.И. Рагимов¹, Г.В. Какурина^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия

² НИИ онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», пер. Кооперативный, д. 5, г. Томск, 634009, Россия

Аннотация. Проведено изучение уровня матричных металлопротеиназ и их ингибитора (TIMP-1) в плазме крови у больных саркопенией различной степени тяжести с учетом метаболических нарушений и саркопенического ожирения. В проведенном исследовании саркопении в 75% случаев сопровождалась саркопеническим ожирением. Уровень общего пула MMP2 во внеклеточных везикулах был повышен в группе пациентов с изолированной саркопенией ($p < 0,5$), тогда как у пациентов с саркопеническим ожирением концентрация общего пула MMP2 оставалась стабильной. Кроме того, уровень MMP2+9+TIMP- был повышен у пациентов с пресаркопенией. По мере прогрессирования заболевания содержание MMP2+9+TIMP- в экзосомах снижалось в группе пациентов с саркопеническим ожирением. У пациентов с саркопенией в подгруппе с саркопеническим ожирением статистически значимо повышен уровень С-пептида ($p = 0,01$). Обнаружено, что ожирение и гипергликемия на фоне инсулинорезистентности оказывают влияние на перераспределение матричных металлопротеиназ. В частности, выявлено снижение уровня MMP9+2+TIMP- экзосом при переходе от пресаркопении к саркопении у пациентов с саркопеническим ожирением.

© Спирина Л.В., Баркышева А.А., Кискидосов С.В., Сваровский Д.А., Юнусова Н.В., Шулико Л.М., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Огиухи И.Д., Шукюрова М.П., Рагимов А.И., Какурина Г.В., 2026

Ключевые слова: экзосомы, саркопения, саркопеническое ожирение, метаболические нарушения, MMP2, MMP9

Abstract. The study of plasma levels of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitor (TIMP-1) in patients with sarcopenia of varying severity, taking into account metabolic disorders and sarcopenic obesity has been conducted. In this study, sarcopenia was accompanied by sarcopenic obesity in 75% of cases. The level of the total MMP2 pool in extracellular vesicles was increased in the group of patients with isolated sarcopenia ($p < 0.05$), whereas in patients with sarcopenic obesity, the concentration of the total MMP2 pool remained stable. Furthermore, the level of MMP2+9+TIMP- was elevated in patients with presarcopenia. As the disease progressed, the content of MMP2+9+TIMP- in exosomes decreased in the group of patients with sarcopenic obesity. In the sarcopenic obesity subgroup, patients showed a statistically significant increase in C-peptide levels ($p = 0.01$). It was found that obesity and hyperglycemia associated with insulin resistance influence the redistribution of matrix metalloproteinases. Specifically, a decrease in the level of MMP9+2+TIMP- exosomes was revealed during the transition from presarcopenia to sarcopenia in patients with sarcopenic obesity.

Keywords: exosomes, sarcopenia, sarcopenic obesity, metabolic disorders, MMP2, MMP9

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Спирина Л.В., Баркышева А.А., Кискидосов С.В., Сваровский Д.А., Юнусова Н.В., Шулико Л.М., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Огиуехи И.Д., Шукюрова М.П., Рагимов А.И., Какурина Г.В. Экспрессия матриксных металлопротеиназ в экзосомах при саркопении и саркопеническом ожирении. Якутский медицинский журнал. 2026. 93(1): 32-38. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2026.93.07>

Введение. Саркопения — это патологическое состояние, определяемое как «прогрессирующая потеря мышечной массы (количества) и функции (качества) скелетной мускулатуры» [1, 2]. Это состояние ассоциировано с повышенным риском развития тяжелых осложнений, включая метаболические нарушения, онкологические процессы, когнитивные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, послеоперационные осложнения, а также значительное увеличение вероятности падений, переломов, инвалидизации и смертности [2,3]. Ранняя диагностика играет ключевую роль в профилактике прогрессирования мышечной атрофии, минимизации ее негативного воздействия на организм и улучшении качества жизни пациентов [2].

Патогенез саркопении сложен и изучен не полностью. Известно, что саркопения развивается под влиянием множества взаимосвязанных факторов, включая снижение физической активности, недостаточное питание, нарушение кровоснабжения мышц, гормональный дисбаланс, хроническое воспаление и возрастную потерю мотонейронов. Эти процессы приводят к преобладанию катаболизма мышечных белков над их синтезом, вызывая уменьшение мышечной массы. В результате возникают системные метаболические нарушения, такие как инсулинорезистентность, повышенный уровень глюкозы в крови и усиление хронического воспаления, что еще больше усугубляет процесс потери мышечной ткани [4-6].

Саркопеническое ожирение представляет собой сочетание избыточной жировой массы и прогрессирующей атрофии скелетных мышц, при котором происходит инфильтрация мышечной ткани жировыми отложениями.

Ожирение провоцирует хроническое воспаление за счет секреции адипоцитами провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6, лептин) и снижения уровня противовоспалительного адипонектина, что усугубляет инсулинорезистентность, дислипидемию и гипергликемию [7-10]. Эти метаболические нарушения ускоряют деградацию мышечных белков через активацию аутофагии и убиквитин-протеасомной системы, подавляют анаболические сигналы (IGF-1/Akt/mTOR), уменьшают количество T-reg-клеток, необходимых для нормальной регенерации, и усиливают окислительный стресс, приводящий к апоптозу миоцитов. В результате формируется порочный круг, усугубляющий потерю мышечной массы и функциональную слабость [11-14]. Помимо этого, адипоциты активно синтезируют и выделяют экзосомы, в состав которых входят различные молекулы, в том числе матриксные металлопротеиназы (MMPs): MMP-9, MMP-2, а также их ингибитор - TIMP-1 [15].

MMPs представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, обладающие протеолитической активностью, разрушающие белки внеклеточного матрикса. MMPs являются важными участниками как физиологических (регенерация, клеточная миграция, ангиогенез, воспаление), так и патологических процессов (инвазия и метастазирование опухоли) [16]. Тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ (TIMP) является физиологическим ингибитором MMPs, контролирующим их активность [17]. Роль MMP-2, MMP-9, TIMP-1 в развитии саркопении остается до конца не изученной.

Таким образом, **целью** данного исследования является изучение уровня MMP-2, MMP-9 и их ингибитора TIMP-1 на внеклеточных везикулах плазмы

крови у больных саркопенией различной степени тяжести, с учетом саркопенического ожирения и метаболических нарушений.

Материалы и методы. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с протоколом Хельсинкской декларации по правам человека (1964 г.), протокол №22 от 28.11.2022. В исследование вошли 110 пациентов, проходивших лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: принадлежность к возрастному диапазону 45–85 лет включительно. Критерии исключения: декомпенсированные формы соматических заболеваний, установленный электрокардиостимулятор, ограничения для физических нагрузок, беременность.

Разделение на группы и подгруппы основывалось на критериях EWGSOP-2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2). Клиническое обследование всех участников включало измерение антропометрических показателей (рост, вес, окружность талии и бедер), прохождение опросников, выполнение функциональных тестов и биоимпедансный анализ композиционного состава тела. По результатам комплексной оценки пациенты были разделены на три группы: контрольную (50 пациентов без саркопении; 36 женщин и 14 мужчин; средний возраст 59 лет), пре-саркопению (36 пациентов; 28 женщин и 8 мужчин; средний возраст 68 лет) и группу с саркопенией (24 пациента, включая 20 (83%) с тяжелой саркопенией).

нией). Группа с саркопенией была поделена на подгруппы с саркопеническим ожирением (18 чел.; 14 женщин и 4 мужчины; средний возраст 77 лет) и без него (6 чел.; все женщины; средний возраст 72 года).

Для оценки мышечной силы учитывали наилучший из трех попыток результат динамометрии кистевым динамометром ДК-140 (Россия). Для более объективного выявления симптомов саркопении их влияния на качество жизни исследуемых использовали стандартизированные опросники: SarQoL (Sarcopenia Quality of Life), SF-36 (Short Form-36), IPAQ (International Physical Activity Questionnaire).

На основании показателей, полученных при биоимпедансометрии на аппарате экспертного класса Inbody 770 (Корея), рассчитывался ASMI (Appendicular Skeletal Muscle Index).

Саркопеническое ожирение устанавливалось при наличии подтвержденного диагноза саркопении и превышения нормального уровня жировой ткани, определяемого в процентном соотношении методом биоимпедансного анализа. Верхняя граница референсных значений составляла 25% у мужского пола и 38% у женского пола [18].

Экзосомы плазмы крови здоровых и больных саркопенией пациентов выделяли методом ультрафильтрации с последующим ультрацентрифугированием. Для этого венозную кровь собирали в пробирки с ЭДТА (BD Vacutainer Plus Tubes, Великобритания), после чего последовательно удаляли форменные элементы и клеточный дебрис центрифугированием при 1200g и 17 000g соответственно при температуре 4 °C. Далее для селекции везикул супернатант разбавляли PBS (10 mM фосфатным буфером; 0,15 M NaCl, pH 7,5), фильтровали через фильтр с размером пор 100 нм (Minisart high flow, 16 553-K, Sartorius) для удаления более крупных частиц, а затем осаждали экзосомы ультрацентрифугированием при 100 000g (бакет-ротатор, Optima XPN 80, Beckman Coulter, США). Полученный осадок ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере объемом 10 мкл, после чего дважды ультрацентрифугировали при тех же условиях. К выделенным экзосомам добавляли 350 мкл PBS, аликвотировали, замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80 °C.

Типирование выделенных внеклеточных везикул выполняли в соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению внеклеточных везикул (ISEV) 2024 г., используя

следующие методы: трансмиссионную электронную микроскопию (ТЭМ) для морфологической характеристики, анализ траекторий наночастиц (NTA) для определения размера и концентрации, а также проточную цитометрию для типирования на мажорные тетраспаны [19].

Для проведения негативного контрастирования образцы экзосом наносили на медные сетки с формваровой подложкой, стабилизированной углеродом на 70 с, с последующей обработкой 2% раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты. Визуализацию проводили с помощью просвечивающего электронного микроскопа Jem 1400 (Jeol, Япония), а получение изображений — с использованием цифровой камеры Veleta (Olympus Corporation, Япония).

Концентрацию белка в образцах экзосом определяли с использованием набора NanoOrange Protein Quantitation Kit (Molecular Probes, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Характеристику выделенных везикул, включая их концентрацию, средний гидродинамический диаметр (распределение и размеры экзосом), проводили методом анализа траекторий наночастиц (NTA) на анализаторе NanoSight LM10 (Malvern Instruments, Великобритания). Для проведения измерений образцы экзосом предварительно разбавляли стерильным PBS в соотношениях 1:100, 1:1000 и 1:10000. Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения NTA 3.2. Соответствие наблюдаемых параметров частиц (распределение, размеры и концентрация) референсным значениям для внеклеточных везикул служило подтверждением их успешной идентификации.

Иммунофенотипирование экзосом проводили с использованием альдегид-сульфатных латексных частиц диаметром 4 мкм (Thermo Fisher Scientific, США). Частицы предварительно инкубировали с моноклональными антителами против CD9 (ab134375, Abcam) или CD24 (bsm-50424M, Bioss) в течение 14 ч при комнатной температуре. Затем частицы инкубировали с аликвотами экзосом (~30 мкг белка) в течение 14 ч при температуре 4 °C. После блокирования реакции 0,2 M глицином комплексы «экзосома-антитело-латексная частица» последовательно отмывали фосфатно-солевым буфером с 2% бычьей сывороткой, обрабатывали блокирующим IgG и метили FITC-конъюгированными антите-

лами против CD63, CD81, CD9 и CD24 (BD BioSciences, США). Проточный цитофлуориметрический анализ выполняли на цитометре FACS Canto II (BD BioSciences, США), данные анализировали в программе FACS Diva 6.1. Специфичность детекции оценивали по сравнению с изотипическим и отрицательным контролем.

Концентрацию глюкозы и триацилглицеридов в сыворотке крови определяли унифицированными методами с использованием коммерческих наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Уровень С-пептида в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа с применением коммерческих наборов «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0. Проверку распределения на соответствие нормальному выполняли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для оценки значимости различий между 3 независимыми группами использовался критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением с использованием критерия Манна-Уитни. Анализ корреляционных связей между уровнем матричных металлопротеиназ и концентрациями глюкозы, триацилглицеридов и С-пептида выполняли с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия и корреляции при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. ТЭМ выявила четко визуализирующиеся чащеобразные частицы с низкой электронной плотностью, которые были идентифицированы как экзосомы. Выделенные экзосомы экспрессировали типичные экзосомальные маркеры, CD9, CD24, CD63, CD81, что подтвердило типирование экзосом с антителами к мажорным тетраспанам. Данные типирования представлены на рис. 1. Каждое исследование проводилось троекратно. Для изотипических контролей использовались латексные частицы, меченные анти-CD9 антителами, которые инкубировали с мышиными изотипическими антителами FITC IgG1, к изотипическим контролем. или FITC IgG2a (нижний ряд, гистограмма справа; показан один из вариантов контроля). Для отрицатель-

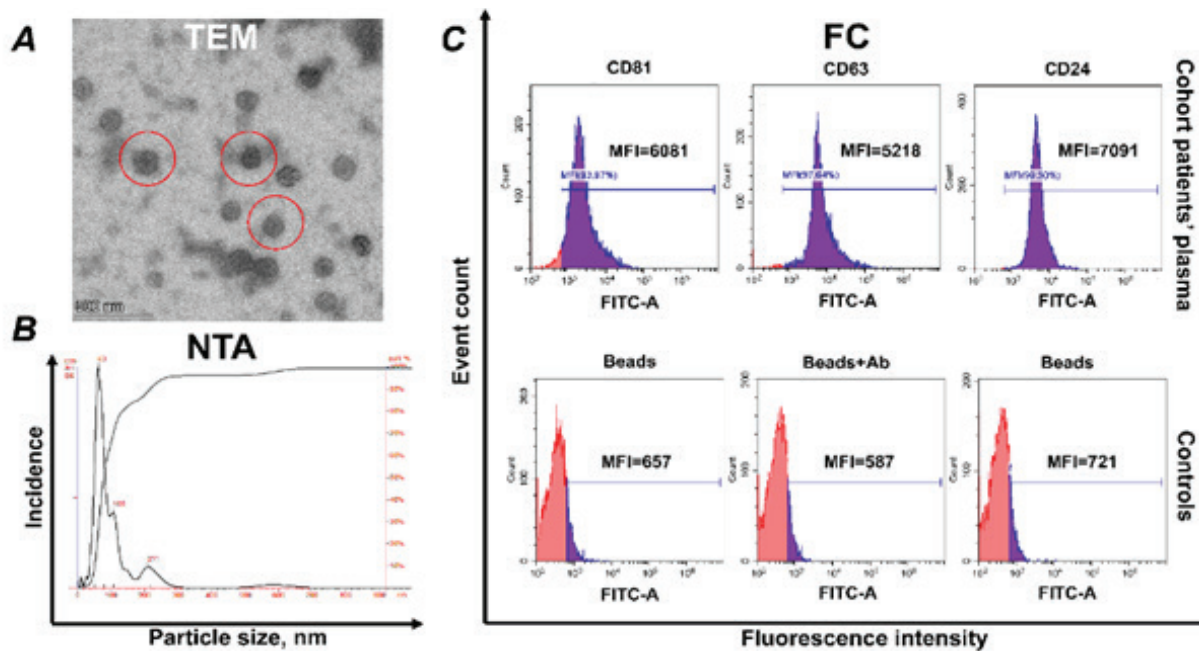


Рис. 1. Идентификация выделенных внеклеточных везикул: А – микрофотография, полученная методом трансмиссионной электронной микроскопии при увеличении $\times 400$ с негативным контрастированием фосфорновольфрамовой кислотой, масштабная шкала указана на изображении; В – данные анализа наночастиц, демонстрирующие размерное распределение везикул, выделенных из плазмы крови; С – экспрессия CD81, CD63 и CD24 на CD9-положительных внеклеточных везикулах плазмы крови со значениями медианной интенсивности флуоресценции (MFI) по результатам проточной цитометрии

ного контроля к латексным частицам, меченным анти-CD9 антителами, ничего не добавляли (нижний ряд, гистограмма слева) или инкубировали с античеловеческими антителами, меченными FITC (анти-CD63, анти-CD81 или анти-CD24) без добавления внеклеточных везикул (нижний ряд, центральная гистограмма; показан один из вариантов контроля).

Среди пациентов с саркопенией саркопеническое ожирение было диагностировано у 18 исследуемых в группе (75%). В данной подгруппе по сравнению с пресаркопенией отмечалось снижение экзосом MMP9+2+TIMP- в 1,14 раза ($p < 0,05$). У пациентов с саркопенией, в том числе с тяжелой саркопенией, без саркопенического ожирения ($n=6$, 15%) уровень общего пула MMP2 во внеклеточных везикулах повышен в 1,50 раза по сравнению с пресаркопенией и в 1,55 раза относительно контроля ($p < 0,05$). Группа с пресаркопенией характеризовалась увеличенным содержанием экзосом с фенотипом MMP9+2+TIMP- (в 1,14 раза) по сравнению с условно здоровыми лицами (табл. 1).

Между пациентами контрольной группы, группы пресаркопении и саркопении без саркопенического ожирения статистически значимых различий в концентрации глюкозы, триглицеридов и С-пептида не было обнаружено.

Однако в подгруппе пациентов с саркопеническим ожирением концентрация С-пептида в плазме была выше в 4,10 раза, чем у лиц из контрольной группы, и в 3,92 раза, по сравнению с группой пресаркопении. Следует отметить, что концентрация глюкозы превышает референтные значения во всех группах, а концентрация триглицеридов выходила за пределы нормы только у пациентов с саркопенией (табл. 2).

По результатам корреляционного анализа у пациентов контрольной группы выявлена слабая положительная связь между уровнем MMP2+ и концентрацией триглицеридов в плазме крови. В группе с пресаркопенией обнаружена умеренная отрицательная корреляция между MMP9+2+TIMP+ и уровнем глюкозы, а также между MMP2+9+TIMP- и концентрацией С-пептида, тогда как уровень MMP9+ и MMP2+9+TIMP- продемонстрировал умеренную положительную корреляцию с глюкозой крови. У пациентов с саркопеническим ожирением наблюдается умеренная положительная связь между TIMP-1 и MMP2+9+TIMP+ и концентрацией С-пептида, сильная положительная корреляция – между MMP2+ и MMP9+2+TIMP- и содержанием С-пептида, сильная отрицательная связь – между MMP2+9+TIMP+ и концентрацией триглицеридов (рис. 2).

В представленной работе показана,

что при развитии саркопении без саркопенического ожирения наблюдаются изменения в количестве общего пула MMP2. Можно предположить, что именно MMP2 играет ключевую роль в развитии саркопении. Однако при саркопеническом ожирении происходят изменения в экспрессии MMP's. Как уже упоминалось, адипоциты являются активными продуцентами матриксных металлопротеиназ [15]. Увеличение объема жировой ткани при саркопении могут вносить вклад в перераспределении матриксных металлопротеиназ, что продемонстрировано в данном исследовании. Согласно информации из работы Asthana P et al. (2024), содержание MMP9 и MMP2 повышено у людей с ожирением [20]. В проведенной работе отмечается высокий уровень MMP9+2+TIMP- у лиц группы с пресаркопенией, который снижается у больных саркопенией с саркопеническим ожирением по мере прогрессирования заболевания. Помимо этого, у пациентов с саркопенией, сопровождающейся ожирением, не отмечается повышение MMP2, характерное для больных саркопенией без саркопенического ожирения. Причины снижения уровня MMP's могут быть связаны с недостаточным объемом выборки и требуют дальнейшего исследования с большей численностью пациентов.

Таблица 1

Экспрессия MMPs и TIMP-1 на поверхности циркулирующих внеклеточных везикул в группах пациентов с саркопенией разной степени тяжести и без нее в зависимости от наличия саркопенического ожирения, Me (Q₁; Q₃)

Показатель	Без саркопенического ожирения				Саркопеническое ожирение			
	Контроль (n=50)	Пресаркопения (n=36)	Саркопения (n=6)	Значение p-уровня (критерий Краскела-Уоллеса)	Контроль (n=50)	Пресаркопения (n=36)	Саркопения (n=18)	Значение p-уровня (критерий Краскела-Уоллеса)
MMP9+, %	2,72 (1,44; 3,67)	2,47 (1,38; 4,50)	2,21 (0,76; 3,66)	0,92	2,72 (1,44; 3,67)	2,47 (1,38; 4,50)	1,79 (1,10; 3,89)	0,71
TIMP-1, %	10,19 (7,86; 12,84)	11,74 (10,20; 14,00)	11,91 (11,04; 12,78)	0,21	10,19 (7,86; 12,84)	11,74 (10,20; 14,00)	11,66 (7,26; 14,40)	0,34
MMP2+, %	36,85 (28,56; 40,79)	38,14 (34,98; 42,46)	57,28 (43,71; 90,00)*	0,04	36,85 (28,56; 40,79)	38,14 (34,98; 42,46)	34,53 (31,68; 41,78)	0,45
MMP2+9+TIMP+, %	0,02 (0,00; 0,33)	0,13 (0,00; 0,51)	0,24 (0,00; 0,33)	0,56	0,02 (0,00; 0,33)	0,13 (0,00; 0,51)	0,06 (0,00; 0,20)	0,53
MMP2+9+TIMP-, %	2,27 (0,36; 3,51)	2,12 (0,49; 3,21)	0,22 (0,00; 2,86)	0,24	2,27 (0,36; 3,51)	2,12 (0,49; 3,21)	1,94 (0,18; 2,80)	0,90
MMP2+9-TIMP+, %	11,75 (8,89; 14,39)	10,49 (6,28; 13,09)	3,39 (2,82; 10,96)	0,1	11,75 (8,89; 14,39)	10,49 (6,28; 13,09)	11,38 (9,27; 13,84)	0,37
MMP9+2+TIMP+, %	12,49 (6,76; 16,12)	12,67 (7,87; 14,10)	10,60 (7,89; 15,85)	0,94	12,49 (6,76; 16,12)	12,67 (7,87; 14,10)	12,15 (7,22; 14,55)	0,89
MMP9+2+TIMP-, %	12,34 (5,88; 15,12)	14,11 (10,48; 20,57)*	13,16 (11,91; 13,66)	0,052	12,34 (5,88; 15,12)	14,11 (10,48; 20,57)*	12,33 (7,89; 15,37)**	0,05
MMP9+2-TIMP+, %	15,17 (12,94; 17,12)	14,90 (13,62; 18,17)	13,47 (13,11; 23,68)	0,41	15,17 (12,94; 17,12)	14,90 (13,62; 18,17)	14,70 (12,66; 17,30)	0,44

* Значимость различий при попарном сравнении в подгруппе без СО с применением критерия Манна-Уитни, $p < 0,05$. **Значимость различий при попарном сравнении в подгруппе с СО с применением критерия Манна-Уитни, $p < 0,05$.

Таблица 2

Концентрации глюкозы, триглицеридов и содержания С-пептида в крови в группах пациентов с саркопенией разной степени тяжести и без нее в зависимости от наличия саркопенического ожирения Me (Q₁; Q₃)

Показатель	Без саркопенического ожирения				Саркопеническое ожирение			
	Контроль (n=50)	Пре-саркопения (n=36)	Саркопения (n=6)	Значение p-уровня (критерий Краскела-Уоллеса)	Контроль (n=50)	Пресаркопения (n=36)	Саркопения (n=18)	Значение p-уровня (критерий Краскела-Уоллеса)
Глюкоза, ммоль/л	7,62 (6,77; 8,84)	7,32 (4,15; 8,78)	7,08 (7,08; 7,08)	0,51	7,62 (6,77; 8,84)	7,32 (4,15; 8,78)	9,21 (6,34; 9,64)	0,21
Триглицериды, ммоль/л	1,55 (1,20; 2,36)	1,48 (0,85; 2,40)	1,83 (1,83; 1,83)	0,49	1,55 (1,20; 2,36)	1,48 (0,85; 2,40)	2,26 (1,52; 2,50)	0,28
С-пептид, пмоль/л	86,90 (59,595; 290,15)	90,72 (66,10; 214,00)	87,25 (87,25; 87,25)	0,95	86,90 (59,595; 290,15)	90,72 (66,10; 214,00)	356,00 (98,86; 1012,80)**	0,05

** Значимость различий при попарном сравнении в подгруппе с СО с применением критерия Манна-Уитни, $p < 0,05$.

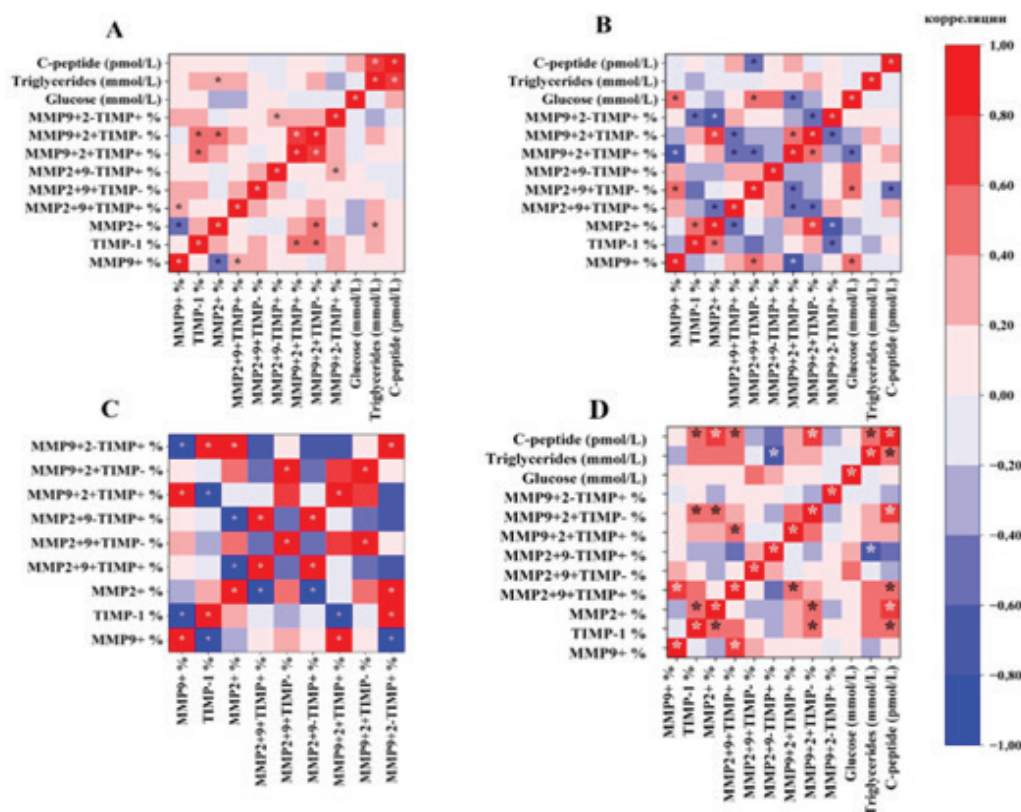


Рис. 2. Тепловая карта корреляционного анализа между уровнями MMP-2, MMP-9 и TIMP-1 в экзосомах и концентрациями глюкозы, триглицеридов и С-пептида у пациентов контрольной группы (А); группа с пресаркопенией (В); подгруппы пациентов с саркопенией без саркопенического ожирения (С); подгруппы пациентов с саркопеническим ожирением (D). На тепловой карте для подгруппы С (n=6) отсутствуют данные о корреляциях с метаболическими параметрами, поскольку малый размер выборки исключает возможность проведения значимого статистического анализа. Цветовая шкала справа отражает значения коэффициента корреляции (r): красный – положительная корреляция ($r > 0$), синий – отрицательная корреляция ($r < 0$). Знаком «*» обозначены статистически значимые корреляции ($p < 0,05$)

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что метаболические нарушения, в частности ожирение и гипергликемия на фоне инсулинорезистентности, могут оказывать влияние на процессы развития саркопении. Кроме того, стоит отметить, что экзосомы могут играть важную роль в развитии воспалительных процессов при саркопении и саркопеническом ожирении [21]. Они могут переносить различные биомолекулы, включая цитокины, хемокины и другие воспалительные медиаторы, которые могут способствовать развитию воспаления в мышечной ткани. Некоторые исследования показывают, что уровень определённых воспалительных маркеров, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), может быть повышен у пациентов с саркопенией и саркопеническим ожирением. Это может указывать на наличие хронического низкоуровневого воспаления, которое может способствовать развитию этих состояний.

Дальнейшие исследования в этой области могут помочь лучше понять механизмы, лежащие в основе связи

между экзосомами, воспалением и саркопенией, а также разработать новые подходы к диагностике и лечению этих состояний.

Заключение. В ходе исследования выявлено статистически значимое повышение уровня матриксных металлопротеиназ MMP2 у пациентов, не страдающих саркопеническим ожирением. Отмечается увеличение внеклеточных везикул с фенотипом MMP9+2-TIMP- у пациентов с пресаркопенией. Также наблюдаются изменения в паттернах экспрессии и перераспределения MMP-ферментов у больных с сопутствующим саркопеническим ожирением.

Литература

1. Cho M.R., Lee S., Song S.K. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *Journal of Korean medical science*. 2022; 37(18): e146. doi: 10.3346/jkms.2022.37. Art. e146.
2. Damluji A.A., Alfaraidhy M., Alhajri N., et al. Sarcopenia and Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2023; 147(20): 1534-1553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071.
3. Yuan S., Larsson S.C. Epidemiology of

sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism: clinical and experimental*. 2023; 144: Art. 155533.

4. Hou Y., Xiang J., Wang B., et al. Pathogenesis and comprehensive treatment strategies of sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*. 2023; 14: Art. 1263650. doi: 10.3389/fen-2023.1263650.

5. Picca A., Calvani R. Molecular Mechanism and Pathogenesis of Sarcopenia: An Overview. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(6): Art. 3032. doi: 10.3390/ijms22063032.

6. Tandon P., Montano-Loza A.J., Lai J.C., et al. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2021; 75(1): S147-S162. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.025.

7. Chandrasekaran P., Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. *International journal of molecular sciences*. 2024; 25(3): Art. 1882. doi: 10.3390/ijms25031882.

8. Kawai T., Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2021; 320(3): C375-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.

9. Schleh M.W., Caslin H.L., Garcia J.N., et al. Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting. *Science translational medicine*. 2023; 15(723): Art. ead9382. doi: 10.1126/scitranslmed.ad9382.

10. Ruze R., Liu T., Zou X., et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers*

in endocrinology. 2023; 14: Art. 1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.

11. Bilski J., Pierzchalski P., Szczepanik M., et al. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. *Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. Cells*. 2022; 11(1): Art. 160. doi: 10.3390/cells11010160.

12. Dowling L., Duseja A., Vilaca T., et al. MicroRNAs in obesity, sarcopenia, and commonalities for sarcopenic obesity: a systematic review. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2022; 13(1): 68-85. doi: 10.1002/jcsm.12878.

13. Wiedmer P., Jung T., Castro J.P., et al. Sarcopenia - Molecular mechanisms and open questions. *Ageing research reviews*. 2021; 65: Art. 101200. doi: 10.1016/j.arr.2020.101200.

14. Wei S., Nguyen T.T., Zhang Y., et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Frontiers in endocrinology*. 2023; 14: Art. 1185221. doi: 10.3389/fendo.2023.1185221.

15. Esmaeili F., Abolhasani M., Zabihi-Mah-

moudabadi H., et al. Exosomes isolated from metabolically unhealthy normal weight and overweight phenotypes deteriorate the ER/PR positive breast cancer behavior. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2023; 23(1): 533-544. doi: 10.1007/s40200-023-01295-1.

16. Jiang H., Li H. Prognostic values of tumoral MMP2 and MMP9 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): Art. 149. doi: 10.1186/s12885-021-07860-2.

17. Justo B.L., Jasiulionis M.G. Characteristics of TIMP1, CD63, and β 1-Integrin and the Functional Impact of Their Interaction in Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(17): Art. 9319. doi: 10.3390/ijms22179319.

18. Драпкина О.М., Будневский А.В., Овсянников Е.С. и др. Саркопеническое ожирение: закономерности и парадоксы. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(1): 73-78. doi: 10.17116/profmed20212401173. / Drapkina O.M., Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., et al.

Sarcopenic obesity: patterns and paradoxes. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021; 24(1): 73-78 (In Russian).

19. Welsh J.A., Goberdhan D.C.I., O'Driscoll L. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2024; 13(2): Art. e12404.

20. Asthana P., Wong H.L.X. Preventing obesity, insulin resistance and type 2 diabetes by targeting MT1-MMP. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2024; 1870(4): Art. 167081. doi: 10.1016/j.bbdis.2024.167081.

21. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошуннова Е.А. и др. Композиционный состав тела при саркопении у лиц среднего возраста. *Терапевтический архив*. 2022; 94(10): 1149-1154 / Samoilova I.G., Matveeva M.V., Khoroshunova E.A., et al. Body composition in sarcopenia in middle-aged individuals. *Clinical therapeutics*. 2022; 94(10): 1149-1154 (In Russian). doi: 10.26442/00403660.2022.10.201878.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Спирина Л.В., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В. – концепция и дизайн исследования; Баркышева А.А., Кискидосов С.В., Сваровский Д.А. – сбор и обработка материала; Юнусова Н.В., Шулико Л.М. – статистический анализ данных, написание текста; Огиуехи И.Д., Шукюрова М.П., Рагимов А.И., Какурина Г.В. – научное редактирование.

Сведения об авторах. Спирина Людмила Викторовна – д-р мед. наук, проф. кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; вед. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>, spirinalv@mail.ru; Баркышева Аржана Аржановна – ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0005-2068-003>; Кискидосов Станислав Вячеславович – студент 5 курса медико-биологического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0008-5265-9161>; Сваровский Дмитрий Андреевич – ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, аспирант лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0002-8985-009X>; Юнусова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф. кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; гл. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ; Шулико Людмила Михайловна – лаборант кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5299-2097>; Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, руководитель центра клинических исследований ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>; Огиуехи Икпонмвоза Джуде – аспирант кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0003-9465-0089>; Шукюрова Марьям Паша кызы – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0001-3230-9470>; Рагимов Амин Интигам оглы – студент 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0001-9813-3236>; Какурина Гелена Валерьевна – д-р мед. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; ст. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0002-4506-9429>

Поступила: 09.12.2025 / Принята к публикации: 11.02.2026



DOI 10.25789/YMJ.2026.93.08

УДК 575.176

Генетические детерминанты сахарного диабета 2 типа: роль полиморфизмов генов *FABP2*, *PNPLA3*, *FADS1*, *LEPR* и *GCKR* у русских и якутов

Н.И. Павлова¹, А.А. Бочуров¹, А.В. Крылов¹, С.К. Кононова¹, С.Д. Ефремова¹,
С.И. Софронова¹, Х.А. Куртанов²

¹ ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», ул. Ярославского, 6/3, г. Якутск, 677000, Россия

² ГАУ «Технопарк «Якутия», пр. Ленина, 1, г. Якутск, 677000, Россия

Аннотация. Проведен сравнительный анализ роли полиморфизмов генов, ассоциированных с метаболизмом липидов и глюкозы (*FABP2* rs1799883, *PNPLA3* rs738409, *FADS1* rs174537, *LEPR* rs1137101, *GCKR* rs780094), в развитии сахарного диабета 2 типа (СД2) в

© Павлова Н.И., Бочуров А.А., Крылов А.В., Кононова С.К., Ефремова С.Д., Софронова С.И., Куртанов Х.А., 2026