

УДК 57.088.6:599.824

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-151-161>

Низшие обезьяны как модельный объект изучения метаболического синдрома

Орлов С.В.^{1,2}, Успенский Ю.П.³, Фоминых Ю.А.^{3,4}, Колесник Ю.А.^{1,2}, Панченко А.В.^{1,2}

¹ Курчатовский комплекс медицинской приматологии «Национальный исследовательский центр (НИЦ) «Курчатовский институт»

Россия, 354376, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Весёлое, ул. Мира, стр. 177

² Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ)

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. В.А. Алмазова

Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

РЕЗЮМЕ

Цель работы – обобщение результатов исследований по изучению метаболического синдрома на низших обезьянах, проведение сравнительной характеристики с человеком.

Осуществлен поиск полнотекстовых публикаций в базах данных PubMed, Scopus по ключевым словам: nonhuman primate, monkey, obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin, atherosclerosis, hypertension. Отобраны статьи, описывающие эксперименты с участием следующих видов обезьян: яванские макаки (*Macaca fascicularis*), макаки-резус (*Macaca mulatta*), павианы (*Papio sp.*), африканские зеленые мартышки (*Cercopithecus aethiops*), обыкновенные игрунки (*Callithrix jacchus*).

Развитие различных критериев метаболического синдрома показано у всех рассмотренных видов обезьян. При этом имеется много сходных с людьми черт: у макак с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа выявляются повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот, снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности. Предвестником нарушения углеводного метаболизма являются ожирение и инсулинорезистентность, по мере прогрессирования которой также увеличивается артериальное давление. В развитии метаболического синдрома немаловажным является сходство между людьми и обезьянами генетических и средовых факторов.

Возможность использовать обезьян в качестве биомодели человека остается незаменимым ресурсом для изучения патогенеза, оценки эффективности и безопасности новых терапевтических стратегий, направленных на клинически важные метаболические заболевания, включая ожирение, дислипидемию, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа и прочие состояния, ассоциированные с метаболической дисфункцией.

Ключевые слова: обезьяны, модель, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках реализации программы мегагрантов Правительства РФ по соглашению от 30.06.2022 № 075-15-2022-1110 и тематического плана Курчатовского комплекса медицинской приматологии.

✉ Панченко Андрей Владимирович, ando_pan@mail.ru

Для цитирования: Орлов С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Колесник Ю.А., Панченко А.В. Низшие обезьяны как модельный объект изучения метаболического синдрома. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):151–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-151-161>.

Monkeys excluding apes as a model for studies on metabolic syndrome

Orlov S.V.^{1,2}, Uspensky Yu.P.³, Fominykh Yu.A.^{3,4}, Kolesnik Yu.A.^{1,2}, Panchenko A.V.^{1,2}

¹ Kurchatov Complex for Medical Primatology, National Research Center Kurchatov Institute
177, Mira Str., Vesyoloe Village, Adler District, Sochi, Krasnoyarsk Region, 354376, Russian Federation

² Saint Petersburg State University
7/9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University
2, Litovskaya Str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Center
2, Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To summarize the results of research on metabolic syndrome in monkeys excluding apes and to conduct a comparison with humans.

A search for full-text publications in PubMed and Scopus databases was carried out using the following keywords: nonhuman primate, monkey, obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin, atherosclerosis, hypertension. Articles were selected that describe studies involving the following monkey species: cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*), rhesus macaques (*Macaca mulatta*), baboons (*Papio* sp.), grivets (*Cercopithecus aethiops*), and common marmosets (*Callithrix jacchus*).

The development of various metabolic syndrome criteria was demonstrated in all monkey species reviewed. Many similarities with humans were revealed: macaques with obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus demonstrated an increase in total cholesterol, triglycerides, and free fatty acids and a decrease in the concentration of high-density lipoprotein cholesterol. Obesity and insulin resistance were precursors to impaired carbohydrate metabolism. Blood pressure increased along with the progression of insulin resistance. The similarity of genetic and environmental risk factors between humans and monkeys is important in the development of metabolic syndrome.

The reviewed data suggest that the use of monkeys in biomedical research remains an indispensable resource for the study of pathogenesis and assessment of the efficacy and safety of new therapeutic strategies targeting clinically important metabolic diseases, including obesity, dyslipidemia, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, and, possibly, other conditions associated with metabolic syndrome.

Keywords: monkeys, model, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was conducted as part of the megagrant program of the Government of the Russian Federation under Agreement No. 075-15-2022-1110 of 30.06.2022 and the roadmap of the Kurchatov Complex for Medical Primatology.

For citation: Orlov S.V., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Kolesnik Yu.A., Panchenko A.V. Monkeys excluding apes as a model for studies on metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):151–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-151-161>.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) представляет собой симптомокомплекс, объединяющий ряд метаболических нарушений: резистентность к инсулину, центральное ожирение, атерогенную дислипидемию

и артериальную гипертензию. Исторически G. Reaven в 1988 г. был предложен термин «синдром X», который позже получил название «МС» для дифференцировки с синдромом X в кардиологии [1]. Первое формализованное определение МС было предложено в 1998 г., оно неоднократно уточнялось, а в настоящее

время выделяют основные диагностические критерии МС (окружность талии или индекс массы тела) и дополнительные (уровень глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе, уровень гликированного гемоглобина, уровень холестерина липопротеидов невысокой плотности и артериальное давление) [2, 3].

Российские эксперты при диагностике МС используют критерии, принятые Всероссийским научным обществом кардиологов, согласно которым основным критерием МС является абдоминальное ожирение (окружность талии). Дополнительные критерии (наличие двух и более) включают артериальную гипертензию, повышение уровня триглицеридов (ТГЦ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), гипергликемию натощак, нарушение толерантности к глюкозе [4]. При этом МС не считается самостоятельной нозологической единицей. Патогенез МС включает множество генетических и приобретенных состояний, которые попадают под определение резистентности к инсулину и системного хронического слабовыраженного воспаления. МС в значительной степени связан с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Распространенность МС колеблется от 20 до 25% у взрослого населения и от 0 до 19,2% у детей, у больных СД2 достигает 80% [6]. С возрастом увеличивается вероятность развития метаболических нарушений [7].

Широкое распространение МС и важное клиническое значение обуславливают активное изучение патофизиологических механизмов и патоморфологических проявлений МС. Создано большое число экспериментальных моделей на различных видах животных. СД и ожирение моделируются с помощью высококалорийных диет, химических веществ, модификации генетического аппарата клетки и др. [8, 9]. Особое место среди животных, используемых для изучения патогенеза МС, занимают обезьяны, входящие наряду с человеком в отряд приматов. Это обусловлено близким генетическим родством с человеком и похожими физиологическими изменениями, связанными с ожирением и метаболическими нарушениями, сходными продолжительностью жизни и старением [10, 11].

Модель на лабораторных приматах следует рассматривать как важный трансляционный мост между базовыми исследованиями на моделях у грызунов и клиническими исследованиями у людей. Ранее в подотряд обезьян включали широконосовых (*Platyrrhina*), или обезьян Нового Света, и узконосовых (*Catarrhina*), или обезьян Старого Света, к которым относят человекообразных (*Homoidea*), включающих и людей. В последнее время приматов класси-

фицируют на подотряды мокроносовых (*Strepsirrhini*) и сухоносовых (*Haplorhini*), к последнему относят долгопятов и собственно обезьян [12]. В англоязычной литературе принято использовать термин *Nonhuman Primates*, что следует переводить как «приматы кроме человека», соответственно таксономии отряда, и важно учитывать при анализе научной информации.

Однако возможно ли обобщать столь разнообразный отряд при описании его как биомодели человека? Вероятно, но с определенными ограничениями. Так, показано, что окружность талии положительно коррелирует с систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнем глюкозы, резистентностью к инсулину у шимпанзе обоего пола. Масса тела коррелирует с систолическим и диастолическим артериальным давлением у самок шимпанзе и с уровнем триглицеридов у самцов шимпанзе. При этом окружность талии в большей степени связана с метаболическими факторами риска, нежели масса тела, особенно у самок шимпанзе [13]. В популяциях стареющих взрослых шимпанзе, содержащихся в неволе, был описан СД2 на основании стойкой гипергликемии натощак, наличия глюкозурии и возраста начала заболевания.

Однако кардиальная патология у человека и шимпанзе различается по данным гистопатологических исследований пораженного сердца шимпанзе: внезапная смерть у шимпанзе (а также у горилл и орангутанов) обычно ассоциируется с диффузным интерстициальным фиброзом миокарда неизвестной этиологии, в то время как у человека большинство сердечных заболеваний, как известно, связано с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Типичный инфаркт миокарда у человека, вызванный тромбозом коронарной артерии, у этих видов обезьян встречается редко, несмотря на «человекоподобные» профили липидов крови, потенциально связанные с высоким коронарным риском. Напротив, «сердечные приступы» у шимпанзе, вероятно, связаны с аритмиями, вызванными вышеупомянутым миокардиальным фиброзом [14].

Человекообразные обезьяны в настоящее время практически не используются в биомедицинских исследованиях по этическим соображениям [15]. Поэтому больший интерес представляют другие виды подотряда сухоносовых. У обезьян наблюдается развитие различных возрастных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, нарушение метаболизма глюкозы, перераспределение и общее увеличение количества жира [16]. У многих видов обезьян описано развитие СД и ожирения. Среди представителей Старого Света СД развивается у яванских макак (*Macaca fascicularis*), макак-резус (*Macaca mulatta*), пави-

анов (*Papio* sp.), африканских зеленых мартышек (*Cercopithecus aethiops*) [17]. Среди обезьян Нового Света СД описан у обыкновенных игрунок (*Callithrix jacchus*), белчих обезьян (*Saimiri sciureus*), капуцинов (*Cebus apella*) и тамаринов (*Saquinus* sp.) [18, 19]. Тучные яванские макаки [14] и обыкновенные игрунки обладают рядом метаболических параметров, подобных тем, которые определяют МС у людей [18]. Ниже будет приведено обобщение данных о критериях МС у разных видов низших обезьян.

ОЖИРЕНИЕ, ДИСЛИПИДЕМИЯ

Ожирение может быть вызвано у обезьян при содержании их на гиперкалорийной диете, а также часто наблюдается спонтанно, особенно у макак-резус, яванских макак, африканских зеленых мартышек и белчих обезьян [20]. Характеристика самцов обезьян среднего возраста со спонтанным ожирением была впервые приведена Hamilton и соавт. в начале 1970-х гг. Такие макаки-резус характеризовались гиперинсулинемией, гиперлипидемией, а при длительном или выраженном ожирении наблюдалось развитие инсулин-зависимого СД. Показано, что масса тела не является достоверным показателем определения степени выраженности ожирения, а измерение количества жира в организме животного лучше всего коррелировало с окружностью талии ($r = 0,981$) и толщиной кожной складки на передней грудной стенке ($r = 0,912$). «Очень тучные» макаки-резус обоих полов имеют значительное повышение уровня инсулина в сыворотке крови натощак и повышенные значения инсулина после глюкозной нагрузки, резистентность к инсулину [21].

В другом исследовании у макак-резус окружность талии коррелировала наилучшим образом с содержанием жира в теле ($r = 0,90$). Также наблюдались сильная линейная зависимость между окружностью талии и уровнем инсулина в плазме ($r = 0,66$), нарушением толерантности к глюкозе ($r = -0,53$), но не с уровнем глюкозы крови, фракциями липопротеидов или свободными жирными кислотами [22]. Характер распределения абдоминального жира в теле человека, страдающего ожирением, аналогичен [21].

Поскольку ожирение играет ключевую роль в прогрессировании инсулинорезистентности, метаболического синдрома и СД2, измерение содержания жира в организме животных имеет важное значение [23]. С ожирением связано повышение уровня лептина в крови у яванских макак, макак-резус, а также у павианов. Концентрации лептина часто повышены при СД2 у макак-резус и яванских, значительно коррелируют с массой тела ($r = 0,72$). Причем уровень лептина увеличивался у макак по мере нарастания

резистентности к инсулину и ожирения, но несколько снижался по мере развития СД2 и ассоциированной потери жира [17].

Уровни лептина положительно, а адипонектина отрицательно коррелируют с концентрацией инсулина и процентным содержанием жира в организме [14]. При исследовании популяции зеленых африканских мартышек из 98 самцов и 157 небеременных самок объем талии коррелировал с увеличением концентрации в крови триглицеридов. При этом самки имели более высокую концентрацию триглицеридов, чем самцы, высокий риск центрального ожирения и неблагоприятный липидный профиль [24]. У обезьян с СД с относительной инсулинопенией отмечаются повышенные уровни холестерина и триглицеридов, что связано с нарушением активности липопротеинлипазы, которая является инсулинозависимым ферментом и играет важную роль в катаболизме богатых триглицеридами липопротеидов очень низкой плотности, в меньшей степени липопротеидов низкой плотности. Кроме того, при СД2 увеличивается содержание свободных жирных кислот [17].

Развитие ожирения сопровождается неспецифическим тканевым поражением в виде липидоза и гликогеноза печени, жировой инфильтрации многих органов [25]. В многочисленных работах по изучению атерогенеза у обезьян под воздействием высокожировой гиперхолестериновой диеты были продемонстрированы изменения липидного профиля, аналогичные таковым у человека. Были установлены и значительные индивидуальные различия в развитии дислипидемии и атеросклероза, в частности у некоторых особей практически не наблюдалось атеросклеротических изменений, несмотря на выраженную гиперхолестеринемию [26]. Описан «фатальный синдром голодания» тучных макак, который проявляется внезапной смертью без предшествующих признаков болезни, часто следует за короткими периодами анорексии или потери массы тела на 20–30% в течение периода от нескольких дней до 2 нед. Патогенез данного синдрома полностью не изучен [27].

Павианы рассматриваются в качестве модельного объекта изучения генетики ожирения, в частности проводится генотипирование и фенотипическая характеристика колонии павианов (более 16 тыс. особей прослежено в семи поколениях) Юго-Западного национального приматологического центра США [28]. С увеличением массы у животных отмечалось увеличение жировых отложений, окружности талии и концентрации лептина в крови. Анализ состава тела, проведенный биоимпедансным методом, показал, что при достижении самками павианов 20 кг (средний вес взрослой особи 19 кг), а самцами 38 кг

(средний вес взрослой особи 31 кг), количество жира в теле составляет 20%. Многие показатели углеводного обмена и ожирения (масса тела, инсулин, глюкоза, С-пептид, триглицериды, адипонектин) в значительной степени имеют наследственную природу [28, 29].

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК, НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ, СД₂

Как и у людей, у макак-резус, яванских макак, павианов имеется связь СД 2-го типа с возрастом и массой тела в основном из-за ожирения. Около 30% яванских макак старше 15 лет имеют базальную и (или) постпрандиальную гиперинсулинемию [17]. У макак-резус чувствительность к инсулину снижается с возрастом [30]. Однако только ожирения недостаточно для прогнозирования развития СД₂, который является прогрессирующим заболеванием у макак. Изначально оно характеризуется нормальной толерантностью к глюкозе и резистентностью к инсулину с компенсаторной гиперинсулинемией. У всех обезьян с прогрессирующим развитием СД₂ было ожирение, но некоторые обезьяны с ожирением сохраняли нормальную толерантность к глюкозе [31].

Яванские и макаки-резус в течение длительного времени до развития явного СД имеют инсулинорезистентность и гиперинсулинемию [32]. Впоследствии происходит отложение амилоида и уменьшение количества β -клеток в островках поджелудочной железы. Секретция инсулина не может поддерживаться на повышенном уровне, концентрация циркулирующего инсулина снижается, развивается нарушение толерантности к глюкозе. Механизмы идентичны таковым у людей [33]. По мере прогрессирования ожирения, резистентности к инсулину и развития СД₂ постпрандиальные концентрации глюкозы повышаются раньше, чем концентрация глюкозы натощак [17]. Увеличивается гликирование за счет неферментативного присоединения глюкозы к аминокислотным группам белков. Как у людей, у обезьян с гипергликемией увеличивается содержание в крови

фруктозамина (продукт гликирования альбумина) и гликированного гемоглобина [10, 34].

Наконец, при истощении эндокринной функции поджелудочной железы у животных с СД₂ может быть повышен уровень инсулина натощак, но при этом они не могут адекватно реагировать на введение глюкозы, происходит повышение уровня глюкозы натощак. Ограничение калорийности диеты и применение пероральных сахароснижающих препаратов в течение некоторого времени являются эффективными методами лечения, но со временем часто требуется введение экзогенного инсулина [35]. Африканские зеленые мартышки подвержены развитию ожирения, СД при содержании вне воли. Особенно риску центрального ожирения и неблагоприятного липидного профиля подвержены самки. Самки с повышенным уровнем гликированного гемоглобина имели нарушение толерантности к глюкозе, но не резистентности к инсулину, и центральное ожирение. Был обнаружен сильный наследственный паттерн, свидетельствующий о наличии моногенной формы диабета, например такой, как сахарный диабет MODY, или митохондриальный диабет [36].

Важным вопросом остается определение референтных значений биохимических показателей для всех видов обезьян (табл. 1–3), используемых в биомедицинских исследованиях. Например, на концентрацию глюкозы в крови могут влиять статус животного перед взятием крови, сама процедура (стресс, седация, наркоз), обращение с пробамми крови (длительность и температура хранения, бактериальная контаминация) и надежность используемого метода определения. В таблицах приведены данные, отражающие различия и частичную регистрацию показателей в разных исследованиях. У обезьян концентрация глюкозы натощак ниже на 20–30 мг/дл (пересчет: 1,1–1,7 ммоль/л), чем у людей, а концентрация глюкозы натощак в диапазоне 100–126 мг/дл (пересчет: 5,6–7,0 ммоль/л) явно свидетельствует о диабете [17, 34]. Концентрация глюкозы натощак отличается в зависимости от стадии развития нарушения углеводного обмена и значимо повышается при явном СД₂.

Таблица 1

Некоторые антропометрические и биохимические показатели обезьян *M. mulatta* с метаболическими нарушениями

Диета	Число и характеристика животных	Глюкоза натощак, ммоль/л	HbA1c	ХС, ммоль/л	ТГЦ, ммоль/л	Инсулин, μ U/мл	Окружность талии, см	Ссылка
Стандартная*	4 самца с ожирением	3,5 \pm 0,2	–	3,67 \pm 0,34	0,99 \pm 0,17	164,7 \pm 37,9**	74,9 \pm 5,4	[21]
	4 самки с ожирением	3,3 \pm 0,2	–	4,09 \pm 0,23	0,91 \pm 0,02	109,7 \pm 16,3**	58,4 \pm 3,1	
	3 самца без ожирения	3,2 \pm 0,2	–	2,61 \pm 0,36	0,42 \pm 0,05	26,2 \pm 11,8**	36,5 \pm 1,6	
	3 самки без ожирения	2,9 \pm 0,1	–	3,49 \pm 0,62	0,52 \pm 0,08	48,2 \pm 11,5**	36,3 \pm 4,2	
Стандартная	18 самцов с МС	4,46 \pm 0,21	–	3,31 \pm 0,19	1,04 \pm 0,15	58,9 \pm 15,8	52,14 \pm 2,35	[37]
	17 контрольных самцов	3,90 \pm 0,10	–	3,50 \pm 0,16	0,58 \pm 0,05	18,5 \pm 3,6	41,97 \pm 2,49	

Оконсание табл. 1

Диета	Число и характеристика животных	Глюкоза натощак, ммоль/л	HbA1c	ХС, ммоль/л	ТГЦ, ммоль/л	Инсулин, $\mu\text{U}/\text{мл}$	Окружность талии, см	Ссылка
Стандартная***	Стадия «полного здоровья». 12 самцов, 3,0–8,9 лет	$3,7 \pm 0,1$	–	–	–	$42,0 \pm 3,0$	– (4–16% жира от массы тела)	[31]
	Стадия «выраженной гиперинсулинемии». 6 самцов, 14,3–19,6 лет, с ожирением	$4,4 \pm 0,2$	–	–	–	$415,0 \pm 84,2$	– (25–44% жира от массы тела)	
	Стадия «явного диабета». 7 самцов, 14,8–21,3 лет, с ожирением	$10,8 \pm 1,1$	–	–	–	$45,0 \pm 5,1$	– (18–30% жира от массы тела)	

* масса тела у тучных самцов превышала на 207% и у самок на 173% массу тела животных без ожирения. ** пересчитано из $\mu\text{моль}/\text{л}$ (1 $\mu\text{моль}/\text{л} = 0,144 \mu\text{U}/\text{мл}$). *** среди 42 самцов возрастом 3–28 лет, весом 5,0–31,7 кг (28 исходно с ожирением) были выделены восемь стадий нарушения углеводно-жирового обмена от полностью «здоровых» до фазы «явного диабета», последняя характеризовалась потерей веса и выраженной глюкозурией.

Таблица 2

Некоторые антропометрические и биохимические показатели обезьян <i>M. fascicularis</i> с метаболическими нарушениями								
Диета	Число и характеристика животных	Глюкоза натощак, ммоль/л	HbA1c, %	ХС, ммоль/л	ТГЦ, ммоль/л	Инсулин, $\mu\text{U}/\text{мл}$	Окружность талии, см	Ссылка
С высоким содержанием углеводов и низким содержанием холестерина	Контроль – 7 самцов и 5 самок	$3,06 \pm 0,13^*$	–	$3,52 \pm 0,18^*$	$2,22 \pm 0,31^*$	$12,8 \pm 2,2$	–	[17]
	5 самцов и 3 самки с гиперинсулинемией	$3,83 \pm 0,25^*$	–	$3,65 \pm 0,33^*$	$1,76 \pm 0,16^*$	$56,5 \pm 10,4$	–	
	3 самца и 7 самок с нарушением толерантности к глюкозе	$3,44 \pm 0,22^*$	–	$3,91 \pm 0,77^*$	$1,89 \pm 0,33^*$	$15,1 \pm 1,6$	–	
	4 самца, 1 самка с гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе**	$4,95 \pm 0,57^*$	–	$3,36 \pm 0,528$	$5,69 \pm 1,71^*$	$62,7 \pm 13,5$	–	
Стандартная	24 контрольных самца	$3,19 \pm 0,09^*$	$3,8 \pm 0,3$	$2,77 \pm 0,1^*$	$0,80 \pm 0,10^*$	$11,4 \pm 0,9$	–	[17]
	17 самцов и 8 самок с СД2	$14,44 \pm 1,21^*$	$10,7 \pm 1,4$	$4,24 \pm 0,39^*$	$9,13 \pm 1,24^*$	$90,6 \pm 18,5$	–	

* пересчитано из $\text{мг}/\text{дл}$ (глюкоза: 1 ммоль/л = 18,018 $\text{мг}/\text{дл}$; ХС: 1 ммоль/л = 38,66 $\text{мг}/\text{дл}$, ТГЦ: 1 ммоль/л = 88,5 $\text{мг}/\text{дл}$). ** животные этой группы имели ожирение с превышением на 40% средней массы тела животных других групп.

Таблица 3

Некоторые антропометрические и биохимические показатели обезьян <i>Cercopithecus aethiops</i> с метаболическими нарушениями								
Диета	Число и характеристика животных	Глюкоза натощак, ммоль/л	HbA1c, %	ХС, ммоль/л	ТГЦ, ммоль/л	Инсулин, $\mu\text{U}/\text{мл}$	Окружность талии, см	Ссылка
Стандартная	157 самок, общая популяция	$3,35 \pm 0,13^*$	$5,48 \pm 0,15$	$3,96 \pm 0,07^*$	$1,00 \pm 0,05^*$	$27,7 \pm 1,7$	$37,8 \pm 0,39$	[24]
	Контроль, 4 самки	$3,36 \pm 0,26^*$	$5,27 \pm 0,19$	–	$1,27 \pm 0,27^*$	$20,8 \pm 5,2$	$38,37 \pm 0,36$	
	Нарушение толерантности к глюкозе, 3 самки	$5,81 \pm 0,41^*$	$8,30 \pm 0,40$	–	$3,05 \pm 1,04^*$	$26,5 \pm 2,8$	$43,33 \pm 2,17$	

* пересчитано из $\text{мг}/\text{дл}$ (глюкоза: 1 ммоль/л = 18,018 $\text{мг}/\text{дл}$; ХС: 1 ммоль/л = 38,66 $\text{мг}/\text{дл}$, ТГЦ: 1 ммоль/л = 88,5 $\text{мг}/\text{дл}$).

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

Диагностика спонтанной артериальной гипертензии проблематична у обезьян. Бодрствующих животных необходимо фиксировать во время процедуры,

что является стрессогенным фактором, повышающим артериальное давление. Использование седативных препаратов, как правило, сопровождается изменением артериального давления. А применение телеметрических систем ограничено необходимостью хирургической имплантации и сроком эксплуа-

тации самой системы [38]. Спонтанная артериальная гипертензия развивается у макак-резус, африканских зеленых мартышек [39]. При моделировании гипертензии у павианов двумя способами, спустя 13 мес, показано увеличение вдвое количества жировых полосок в абдоминальном отделе аорты, подвздошно-бедренной артерии, плечевой артерии и коронарных артериях вне зависимости от уровня липидов плазмы крови [40].

Поражения магистральных сосудов являются основной смерти людей с СД2, связаны с прогрессированием атеросклероза, ведущего к ишемической болезни сердца и инсульту [41]. Атеросклеротические проявления значительно чаще наблюдаются у обезьян со спонтанным или индуцированным химически диабетом [26]. У яванских макак при прогрессировании от инсулинорезистентности до СД2 наблюдается увеличение артериального давления и маркеров воспаления [19]. Макаки-резус являются одной из многих животных моделей диабетической периферической нейропатии и ретинопатии [42]. В преддиабетической гиперинсулинемической фазе описано расширение клубочков, гломерулосклероз и утолщение базальной мембраны клубочков с гипертрофией [43]. У яванских макак с выраженными дислипидемией, СД и протеинурией выявлены диастолическая дисфункция левого желудочка с сохранением фракции выброса и снижение кардиального резерва в тесте с добутамином, что свидетельствует о высоком трансляционном потенциале этой модели в отношении людей [44]. Это позволяет рассматривать обезьян как модель для изучения роли инсулинорезистентности в развитии и прогрессировании диабетических сосудистых заболеваний.

МОДЕЛИРОВАНИЕ МС

В исследовании китайского коллектива [37] проведен скрининг среди 408 взрослых самцов *Macaca mulatta* из трех питомников Китая. В соответствии с принятыми у людей [3] были выделены следующие критерии предрасположенности к МС (наличие трех из пяти): 1) артериальное давление $\geq 120/75$ мм рт. ст.; 2) окружность талии ≥ 37 см; 3) глюкоза плазмы натощак $\geq 3,8$ ммоль/л; 4) триглицериды плазмы натощак $\geq 0,45$ ммоль/л, а также выше 80-го перцентиля; 5) ХС-ЛПВП $\leq 1,10$ ммоль/л или ниже 20-го перцентиля. В соответствии со способом отбора, животные, предрасположенные к МС, имели значительно более высокое артериальное давление, уровень глюкозы плазмы натощак, окружность талии и массу тела, чем у контрольных. При этом не было различий между этими группами в отношении уровня ТГЦ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, общего ХС или инсулина [37].

Проведя наблюдения за животными с предрасположенностью, авторы исследования предложили следующие критерии установления диагноза МС (наличие ≥ 3 из пяти): 1) объем талии ≥ 40 см и отношение окружности талии к окружности бедер $\geq 0,9$; 2) глюкоза плазмы натощак $\geq 4,40$ ммоль/л; 3) триглицериды плазмы натощак $\geq 0,90$ ммоль/л; 4) ХС-ЛПВП $\leq 1,55$ ммоль/л; 5) артериальное давление $\geq 130/80$ мм рт. ст. Данным критериям удовлетворяли 18 обезьян, среди которых у одной, четырех и 13 сочетались пять, четыре и три критерия МС. Двумя преобладающими критериями были увеличение окружности талии (94%) и артериальная гипертензия (73%). Остальные критерии встречались в различных по частоте сочетаниях [37]. Подобная закономерность аналогична картине, наблюдаемой у людей [45].

МОДЕЛИРОВАНИЕ СД

Исторически наиболее распространенными методами индукции диабета были частичная или тотальная панкреатэктомия или введение аллоксана, который вызывает быструю и полную потерю β -клеток, и вскоре после этого развивается гипергликемия. Основным фактором, сдерживающим использование аллоксана, является сопутствующее повреждение почек, надпочечников, щитовидной железы, гипофиза и печени [25]. Более специфическим токсином в отношении β -клеток является стрептозотоцин, антибиотик, полученный из *Streptomyces aromogenes*.

У обезьян введение стрептозотоцина приводит к выраженной гипергликемии и дислипидемии, которые обладают некоторым сходством как с СД1, так и СД2, однако, изменения островков поджелудочной железы более характерны для СД1 [25]. Степень повреждения островков Лангерганса варьирует, некоторым обезьянам требуется более одной дозы стрептозотоцина для развития гипергликемии. У животных не развивается инсулинорезистентность, если нет сочетания с ожирением или старшим возрастом, дозы инсулина для коррекции составляют 1,0–5,0 ЕД/кг массы тела в сутки [46]. Уровень холестерина и триглицеридов в плазме повышается незначительно при адекватном контроле гипергликемии [47].

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие метаболических нарушений у обезьян имеет много сходных с людьми черт. Яванские макаки с ожирением, инсулинорезистентностью и СД2 имеют такие же изменения в липидном спектре, как и пациенты с СД2: повышение общего холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот,

снижение концентрации ХС-ЛПВП [17]. СД2 является прогрессирующим заболеванием, как и у людей [31]. По мере прогрессирования инсулинорезистентности также увеличивается артериальное давление. Важное значение отводится ассоциации МС и системного воспаления. С-реактивный белок, синтезируемый печенью при воспалительной реакции острой фазы, коррелирует с резистентностью к инсулину и ожирением, а также повышенным риском развития СД2 и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [48].

У яванских макаков увеличение С-реактивного белка носит ступенчатый характер при сопоставлении контрольных, инсулинорезистентных и животных с СД2 [17]. У африканских зеленых мартышек с высоким риском МС происходит постоянная активация иммунитета, связанная с повышением провоспалительного цитокина интерлейкина 6 и опосредованная резидентными грамотрицательными микробными сообществами, формирующимися в висцеральной жировой ткани как у худых особей, так и при ожирении [49].

Кроме совпадения патогенетических характеристик в развитии МС немаловажным является сходство генетических и средовых факторов. Поскольку такие факторы сложно контролировать в клинической практике, модели метаболических нарушений у обезьян становятся уникальными в контексте изучения влияния факторов генетических и окружающей среды (диета, стресс) на развитие ожирения, СД, МС. В условиях контролируемых колоний животных с известной родословной становится возможным изучение ген-средовых взаимодействий [24, 50].

На массу тела у павианов сильное действие оказывает наследственность ($h^2 = 0,9$). Очевидно, имеется набор генов, сцепленных с резистентностью к инсулину, которые влияют на фенотипы, связанные с ожирением, что подтверждает общность генетической основы развития резистентности к инсулину и ожирения [51]. Экспрессия мРНК транспортера глюкозы 4 находится под значительным генетическим влиянием и коррелирует с уровнем инсулина плазмы и массой тела. Это указывает на общность генетической регуляции этих фенотипических признаков [28]. Важным средовым фактором, оказывающим влияние на углеводный обмен, ожирение, является диета. При ограничении калорийности питания у макаков отмечается благоприятное влияние: снижение уровня глюкозы и инсулина, повышение чувствительности к инсулину [52].

При содержании обезьян в неволе рутинной практикой является предоставление корма *ad libitum*. Обезьяны в группах имеют определенную социаль-

ную иерархию (например, доминирующая или подчиненная роль), определяющую различия в пищевом поведении. Имеет значение и состав корма. Во многих стандартных кормах (Purina, Teklad и др.) в качестве весомого источника белка используются соевые бобы, содержащие изофлавоны (генистеин, даидзеин и др.). Изофлавоны относятся к растительным фитоэстрогенным соединениям, оказывающим эстрогенный или антиэстрогенный эффект, влияя на гормональные и метаболические параметры животных. Для обезьян не установлен адекватный уровень потребления изофлавонов [53].

Еще одним средовым фактором является стрессогенность условий содержания обезьян в неволе. Так, африканские зеленые мартышки (*Chlorocebus aethiops*) и красные африканские обезьяны (*Erythrocebus patas*) при содержании в условиях относительной социальной скученности значительно хуже справлялись с глюкозной нагрузкой по сравнению с их собратьями, содержащимися в менее скученных группах [17]. Для обезьян, которые живут большими группами, подобный фактор может не иметь важного значения. Для таких видов (например, макаки-резус) более стрессогенным являются повторные реорганизации сложившейся социальной группы.

Приматологические модели МС являются более адекватными по сравнению с грызунами. Например, ядерные рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, имеют различия в уровне экспрессии и связывании с регуляторными элементами в промоторе аполипопротеина А1 у грызунов и обезьян, что приводит к противоположным эффектам агонистов PPAR α на продукцию ApoA1 и метаболизм ЛПВП [54]. Таким образом, приматологические модели внесли значимый вклад в формирование понимания фундаментальных основ развития МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность использовать обезьян в качестве биомодели человека остается незаменимым ресурсом для изучения патогенеза, оценки эффективности и безопасности новых терапевтических стратегий, направленных на клинически важные метаболические заболевания, включая ожирение, дислипидемию, атеросклероз, СД2 и прочие состояния, ассоциированные с метаболической дисфункцией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cheng T.O. Cardiac syndrome X versus metabolic syndrome X. *Int. J. Cardiol.* 2007;119(2):137–138. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.06.062.
2. Dobrowolski P., Prejbisz A., Kuryłowicz A., Baska A., Burchardt P., Chlebus K. et al. Metabolic syndrome – a new

- definition and management guidelines. A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, “Club 30” Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch. Med. Sci.* 2022;18(5):1133–1156. DOI: 10.5114/aoms/152921.
3. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
 4. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology.* 2018;36(1):14–20. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
 5. Иванов С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Метаболический синдром: от человекообразного примата до человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;143(7):135–140.
 6. Belete R., Ataro Z., Abdu A., Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2021;13(1):25. DOI: 10.1186/s13098-021-00641-8.
 7. Ladabaum U., Mannalithara A., Myer P.A., Singh G. Obesity, abdominal obesity, physical activity, and caloric intake in US adults: 1988 to 2010. *Am. J. Med.* 2014;127(8):717–727.e12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.02.026.
 8. Kennedy A.J., Ellacott K.L.J., King V.L., Hasty A.H. Mouse models of the metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms.* 2010;3(3–4):156–166. DOI: 10.1242/dmm.003467.
 9. Romero-Nava R., García N., Aguayo-Cerón K.A., Sánchez Muñoz F., Huang F., Hong E. et al. Modifications in GPR21 and GPR82 genes expression as a consequence of metabolic syndrome etiology. *J. Recept. Signal Transduct Res.* 2021;41(1):38–44. DOI: 10.1080/10799893.2020.1784228.
 10. Wagner J.D., Bagdade J.D., Litwak K.N., Zhang L., Bell-Farrow A.D., Wang Z.Q. et al. Increased glycation of plasma lipoproteins in diabetic cynomolgus monkeys. *Lab. Anim. Sci.* 1996;46(1):31–35.
 11. Pound L.D., Kievit P., Grove K.L. The nonhuman primate as a model for type 2 diabetes. *Curr Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014;21(2):89–94. DOI: 10.1097/MED.0000000000000043.
 12. Mammal Diversity Database. Zenodo. 2023 [Internet, cited 24 July 2023]. URL: <https://zenodo.org/record/4139722>. DOI: 10.5281/ZENODO.4139722.
 13. Andrade M.C., Higgins P.B., Mattern V.L., Garza M.A.D.L., Brasky K.M., Voruganti V.S. et al. Morphometric variables related to metabolic profile in captive chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Comp. Med.* 2011;61(5):457–461.
 14. Chen Y., Ogawa H., Narita H., Ohtoh K., Yoshida T., Yoshikawa Y. Ratio of leptin to adiponectin as an obesity index of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Exp. Anim.* 2003;52(2):137–143. DOI: 10.1538/expanim.52.137.
 15. Aguilera B., Perez Gomez J., DeGrazia D. Should biomedical research with great apes be restricted? A systematic review of reasons. *BMC Med. Ethics.* 2021;22(1):15. DOI: 10.1186/s12910-021-00580-z.
 16. Chiou K.L., Montague M.J., Goldman E.A., Watowich M.M., Sams S.N., Song J. et al. Rhesus macaques as a tractable physiological model of human ageing. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B, Biol. Sci.* 2020;375(1811):20190612. DOI: 10.1098/rstb.2019.0612.
 17. Wagner J.D., Kavanagh K., Ward G.M., Auerbach B.J., Harwood H.J., Kaplan J.R. Old world nonhuman primate models of type 2 diabetes mellitus. *ILAR Journal.* 2006;47(3):259–271. DOI: 10.1093/ilar.47.3.259.
 18. Tardif S.D., Mansfield K.G., Ratnam R., Ross C.N., Ziegler T.E. The marmoset as a model of aging and age-related diseases. *ILAR Journal.* 2011;52(1):54–65. DOI: 10.1093/ilar.52.1.54.
 19. Harwood H.J., Listrani P., Wagner J.D. Nonhuman primates and other animal models in diabetes research. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012;6(3):503–514.
 20. Vaughan K.L., Mattison J.A. Obesity and aging in humans and nonhuman primates: A mini-review. *Gerontology.* 2016;62(6):611–617. DOI: 10.1159/000445800.
 21. Kemnitz J.W., Goy R.W., Flitsch T.J., Lohmiller J.J., Robinson J.A. Obesity in male and female rhesus monkeys: Fat distribution, glucoregulation, and serum androgen level. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989;69(2):287–293. DOI: 10.1210/jcem-69-2-287.
 22. Bodkin N.L., Hannah J.S., Ortmeyer H.K., Hansen B.C. Central obesity in rhesus monkeys: association with hyperinsulinemia, insulin resistance and hypertriglyceridemia? *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1993;17(1):53–61.
 23. Cefalu W.T., Wagner J.D. Aging and atherosclerosis in human and nonhuman primates. *AGE.* 1997;20(1):15–28. DOI: 10.1007/s11357-997-0002-4.
 24. Kavanagh K., Fairbanks L.A., Bailey J.N., Jorgensen M.J., Wilson M., Zhang L. et al. Characterization and heritability of obesity and associated risk factors in vervet monkeys. *Obesity.* 2007;15(7):1666–1674. DOI: 10.1038/oby.2007.199.
 25. Wagner J.D., Cann J.A., Zhang L., Harwood H.J. Diabetes and obesity research using nonhuman primates. In: Nonhuman primates in biomedical research. Elsevier, 2012:699–732. DOI: 10.1016/B978-0-12-381366-4.00014-6.
 26. Shelton K.A., Clarkson T.B., Kaplan J.R. Nonhuman primate models of atherosclerosis. In: Nonhuman primates in biomedical research. Elsevier, 2012:385–411. DOI: 10.1016/B978-0-12-381366-4.00008-0.
 27. Donnelly T.M. Diagnosis: Fatal fasting syndrome of obese macaques. *Lab. Anim.* 2003;32(7):24–25. DOI: 10.1038/lab-an0803-24.
 28. Cox L.A., Comuzzie A.G., Havill L.M., Karere G.M., Spradling K.D., Mahaney M.C. et al. Baboons as a model to study genetics and epigenetics of human disease. *ILAR J.* 2013;54(2):106–21. DOI: 10.1093/ilar/ilt038.
 29. Tejero M.E., Voruganti V.S., Rodríguez-Sánchez I.P., Proffitt J.M., Blangero J., Cox L.A. et al. Genetics of varia-

- tion in adiponectin in pedigreed baboons: evidence for pleiotropic effects on adipocyte volume and serum adiponectin. *Heredity (Edinb.)*. 2008;100(4):382–389. DOI: 10.1038/sj.hdy.6801089.
30. Tigno X.T., Gerzanich G., Hansen B.C. Age-related changes in metabolic parameters of nonhuman primates. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004;59(11):1081–1088. DOI: 10.1093/gerona/59.11.1081.
31. Hansen B.C., Bodkin N.L. Heterogeneity of insulin responses: phases leading to Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in the rhesus monkey. *Diabetologia*. 1986;29(10):713–719. DOI: 10.1007/BF00870281.
32. Bodkin N.L. The rhesus monkey (*Macaca mulatta*): A unique and valuable model for the study of spontaneous diabetes mellitus and associated conditions. In: Sima A.F., Shafir E., editors. *Animal models in diabetes: A primer*. Singapore: Taylor & Francis, Inc., 2000:309–325.
33. Kahn S.E., Prigeon R.L., Schwartz R.S., Fujimoto W.Y., Knopp R.H., Brunzell J.D. et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet β -cell function as explanations for metabolic diversity. *J. Nutr.* 2001;131(2):354S–360S. DOI: 10.1093/jn/131.2.354S.
34. Cefalu W.T., Wagner J.D., Bell-Farrow A.D. Role of glycosylated proteins in detecting and monitoring diabetes in cynomolgus monkeys. *Lab. Anim. Sci.* 1993;43(1):73–77.
35. Hansen B.C. Investigation and treatment of type 2 diabetes in nonhuman primates. In: Joost H.G., Al-Hasani H., Schürmann A., editors. *Animal models in diabetes research*. Totowa, NJ: Humana Press; 2012:177–185. DOI: 10.1007/978-1-62703-068-7_11.
36. Cann J.A., Kavanagh K., Jorgensen M.J., Mohanan S., Howard T.D., Gray S.B. et al. Clinicopathologic characterization of naturally occurring diabetes mellitus in vervet monkeys. *Vet. Pathol.* 2010;47(4):713–718. DOI: 10.1177/0300985810370011.
37. Zhang X., Zhang R., Raab S., Zheng W., Wang J., Liu N. et al. Rhesus macaques develop metabolic syndrome with reversible vascular dysfunction responsive to pioglitazone. *Circulation*. 2011;124(1):77–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990333.
38. Mitchell A.Z., McMahon C., Beck T.W., Sarazan R.D. Sensitivity of two noninvasive blood pressure measurement techniques compared to telemetry in cynomolgus monkeys and beagle dogs. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2010;62(1):54–63. DOI: 10.1016/j.vascn.2010.04.005.
39. Vemuri R., Ruggiero A., Whitfield J.M., Dugan G.O., Cline J.M., Block M.R. et al. Hypertension promotes microbial translocation and dysbiotic shifts in the fecal microbiome of nonhuman primates. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022;322(3):H474–485. DOI: 10.1152/ajpheart.00530.2021.
40. McGill H.C., Carey K.D., McMahan C.A., Marinez Y.N., Cooper T.E., Mott G.E. et al. Effects of two forms of hypertension on atherosclerosis in the hyperlipidemic baboon. *Arteriosclerosis*. 1985;5(5):481–493. DOI: 10.1161/01.ATV.5.5.481.
41. Danaei G., Lawes C.M.M., Vander Hoorn S., Murray C.J.L., Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet*. 2006;368(9548):1651–1659. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69700-6.
42. Simmons H.A. Age-associated pathology in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Vet. Pathol.* 2016;53(2):399–416. DOI: 10.1177/0300985815620628.
43. Cusumano A.M., Bodkin N.L., Hansen B.C., Iotti R., Owens J., Klotman P.E. et al. Glomerular hypertrophy is associated with hyperinsulinemia and precedes overt diabetes in aging rhesus monkeys. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;40(5):1075–1085. DOI: 10.1053/ajkd.2002.36348.
44. Wikstrom J., Liu Y., Whatling C., Gan L.M., Konings P., Mao B. et al. Diastolic dysfunction and impaired cardiac output reserve in dysmetabolic nonhuman primate with proteinuria. *J. Diabetes Complications*. 2021;35(4):107881. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107881.
45. Franco O.H., Massaro J.M., Civil J., Cobain M.R., O'Malley B., D'Agostino R.B. Trajectories of entering the metabolic syndrome: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;120(20):1943–1950. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.855817.
46. Saisho Y., Butler A.E., Manesso E., Galasso R., Zhang L., Gurlo T. et al. Relationship between fractional pancreatic beta cell area and fasting plasma glucose concentration in monkeys. *Diabetologia*. 2010;53(1):111–114. DOI: 10.1007/s00125-009-1552-z.
47. Wagner J.D., Cline J.M., Shadoan M.K., Bullock B.C., Rankin S.E., Cefalu W.T. Naturally occurring and experimental diabetes in cynomolgus monkeys: a comparison of carbohydrate and lipid metabolism and islet pathology. *Toxicol. Pathol.* 2001;29(1):142–148. DOI: 10.1080/019262301301418955.
48. Lau D.C.W., Dhillon B., Yan H., Szmitko P.E., Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;288(5):H2031–H2041. DOI: 10.1152/ajpheart.01058.2004.
49. Ruggiero A.D., Vemuri R., DeStephanis D., Brock A., Block M.R., Chou J. et al. Visceral adipose microbial and inflammatory signatures in metabolically healthy and unhealthy nonhuman primates. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(10):2543–2556. DOI: 10.1002/oby.23870.
50. Comuzzie A.G., Cole S.A., Martin L., Carey K.D., Mahaney M.C., Blangero J. et al. The baboon as a nonhuman primate model for the study of the genetics of obesity. *Obes. Res.* 2003;11(1):75–80. DOI: 10.1038/oby.2003.12.
51. Cai G., Cole S.A., Tejero M.E., Proffitt J.M., Freeland-Graves J.H., Blangero J. et al. , Comuzzie A.G. Pleiotropic effects of genes for insulin resistance on adiposity in baboons. *Obes. Res.* 2004;12(11):1766–1772. DOI: 10.1038/oby.2004.219.
52. Kemnitz J.W. Calorie restriction and aging in nonhuman primates. *ILAR J.* 2011;52(1):66–77.
53. Power M.L., Toddes B., Koutsos L. Nutrient requirements and dietary husbandry principles for captive nonhuman primates. In: *Nonhuman primates in biomedical research*. Elsevier; 2012:269–286. DOI: 10.1016/B978-0-12-381365-7.00010-8.
54. Willson T.M., Brown P.J., Sternbach D.D., Henke B.R. The PPARs: From orphan receptors to drug discovery. *J. Med. Chem.* 2000;43(4):527–550. DOI: 10.1021/jm990554g.

Вклад авторов

Орлов С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Панченко А.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Панченко А.В., Колесник Ю.А. – составление черновика рукописи. Все авторы осуществляли критический пересмотр, внесение замечаний и утвердили окончательный вариант рукописи для публикации.

Информация об авторах

Орлов Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, член.-корр. РАН, СПбГУ; науч. руководитель, Курчатовский комплекс медицинской приматологии, НИЦ «Курчатовский институт», г. Сочи, Orloff-sv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>

Успенский Юрий Павлович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург, uspenskiy65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Фоминых Юлия Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, СПбГПМУ; зам. декана по учебной и методической работе, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, jaf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>.

Колесник Юлия Анатольевна – науч. сотрудник, СПбГУ; лаборатория патологической анатомии, Курчатовский комплекс медицинской приматологии, НИЦ «Курчатовский институт», г. Сочи, j.kolesnick2010@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9440-5145>

Панченко Андрей Владимирович – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, Курчатовский комплекс медицинской приматологии, НИЦ «Курчатовский институт», г. Сочи, ando_pan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>

(✉) **Панченко Андрей Владимирович**, ando_pan@mail.ru

Поступила в редакцию 11.10.2023;
одобрена после рецензирования 20.10.2023;
принята к публикации 02.11.2023