

# Возможности моделирования эндокринопатий на примере заболеваний надпочечников

**Ганцгорн Е. В.<sup>1</sup>**

*к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии,  
ORCID 0000-0003-0627-8372*

**Цхвитава Т. Б.<sup>1</sup>**

*студент лечебно-профилактического факультета,  
ORCID 0009-0004-5369-6053*

**Токова А. З.<sup>1</sup>**

*студентка лечебно-профилактического факультета,  
ORCID 0009-0003-4647-2548*

**Кхан С. Дж.**

*врач по специальности «Лечебное дело»,  
ORCID 0009-0002-6369-6124*

**Папахчян А. Н.<sup>1</sup>**

*студент лечебно-профилактического факультета,  
ORCID 0009-0002-1828-1034*

*1 – ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29*

**Автор для корреспонденции:** Ганцгорн Елена Владимировна; **e-mail:** gantsgorn@inbox.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 18.01.2026

**Принята к печати:** 02.03.2026

## Аннотация

**Актуальность.** Моделирование является неотъемлемой частью экспериментальной медицины, основой для проведения фундаментальных исследований и доклинических испытаний лекарственных средств. Совершенствование возможностей в области моделирования, их валидации и экстраполяции на клинические данные ассоциировано с большими трудностями, но представляется крайне важным. Это в полной мере касается моделирования эндокринопатий. Особенно ограничено число подобных методических подходов в отношении моделирования надпочечниковых дисфункций. **Цель работы** – провести анализ имеющихся экспериментальных методов моделирования эндокринных патологий на примере заболеваний надпочечников для оценки современных возможностей доклинических исследований в эндокринологии и фармакологии, дальнейшего совершенствования фармакотерапии данных патологий. **Материалы и методы.** Выполнен поиск и анализ российских и зарубежных источников литературы за 2005-2025 гг. по ключевым словам: «моделирование эндокринопатий», «патологии надпочечников», «экспериментальная эндокринология», «modeling of endocrinopathies», «adrenal pathology», «experimental endocrinology» в базах данных PubMed, eLIBRARY, Web of Science, Google Scholar. **Результаты и обсуждение.** Современные модели эндокринопатий отходят от стандартных и «грубых» методов подавления секреции надпочечниками большими дозами ГКС, или другими агентами, а также проведения радикальной адреналэктомии. Новые методы, в целом, фокусируются на поисках животных моделей, имеющих морфологическое и функциональное сходство с организмом человека и более подходящих под стандарты человеческих патологий, как, например, мыши *Acomys*, золотистые хомячки. Также выводятся специфические линии с определенной редкой нозологией, не воспроизводимой без методов генной инженерии: мыши H-2W18,

Clcn2R180Q/+. Нельзя не заметить тенденцию к переходу эксперимента в теоретическое поле математического моделирования патологических процессов, что дополняет эксперименты *in vivo*. **Заключение.** Дальнейшее совершенствование методик для моделирования надпочечниковых эндокринопатий способствует как изучению патологии надпочечников, так и коррекции имеющихся тактик применения лекарственных средств, реализующих свою фармакодинамическую активность через гормональные системы адреналовых желез.

**Ключевые слова:** моделирование эндокринопатий, патологии надпочечников, экспериментальная эндокринология

**doi:** 10.29234/2308-9113-2026-14-2-162-175

**Для цитирования:** Ганцгорн Е. В., Цхвитава Т. Б., Токова А. З., Кхан С. Дж., Папахчян А. Н. Возможности моделирования эндокринопатий на примере заболеваний надпочечников. *Медицина* 2026; 14(2): 162-175. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-162-175

## Введение

Впервые надпочечники были описаны в 1564 году в книге Бартоломео Эустахио, который назвал данный парный орган «железой, расположенной около почек». На протяжении нескольких столетий исследования надпочечников ограничивались изучением их анатомической структуры, до тех пор, пока Томас Аддисон в 1855 году не связал соматические и висцеральные симптомы пациентов и дисфункцию надпочечников в единую нозологию, выделенную в отдельный синдром, теперь названный в его честь. Сам орган гетерогенен, что является следствием его эмбрионального развития из разных клеточных источников: корковое вещество развивается из мезодермального зачатка клеток спланхнотома между урогенитальным гребнем и аортой, мозговой - из мигрировавших в эту область клеток нервного гребня [1]. Такая сложность развития морфологического субстрата надпочечников обуславливает их включение в различные функциональные системы, отвечающие за поддержание артериального давления, реализацию половой, иммунной и когнитивной функции, стресс-реакций, контроль метаболизма углеводов, белков, липидов, электролитов. Регуляция деятельности надпочечников также осуществляется различными иерархическими системами. Секреция минералокортикоидов регулируется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, глюкокортикоидов и половых стероидов - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системой, а секреция катехоламинов мозговым слоем зависит от работы симпатoadреналовой системы.

В связи с таким разнообразием функций надпочечников и надорганных систем их регуляции остро стоит вопрос моделирования эндокринопатий, поражающих их, что является довольно непростой задачей, для реализации которой необходим учет большого количества факторов. Как известно, создание подконтрольных систем с множеством переменных – непростая задача, ещё сложнее – экстраполяция на популяцию данных, полученных в ходе такого исследования, из-за высоких рисков погрешности. Однако создание новых лекарственных средств или развитие имеющихся тактик лечения невозможно без проведения доклинических испытаний, основанных на процессах моделирования патологий и апробации способов их лечения. В связи с этим, очевидна необходимость расширения знаний в области патологической физиологии,

экспериментальной эндокринологии и фармакологии и совершенствование, валидация новых методов моделирования патологий адреналовых желез.

Стандартные методы моделирования долгое время были радикальными: для создания условия гипофункции применялась односторонняя или двусторонняя адреналэктомия экспериментальных животных, в то время как для изучения гиперфункции вводились дополнительные супрафизиологические дозы в основном глюкокортикоидных гормонов (ГКГ). Сегодня, учитывая свежие сведения об участии надпочечников в патогенезе ряда нозологий, создаются новые методы более тонкого изучения патологий этих желез. В частности наиболее популярные и доступные методы связаны с генной инженерией и выведением новых линий животных с повреждением в том или ином гене регуляторе функций надпочечников. Более экономичный способ исследовать патологии надпочечников человека заключается в поиске аналогичных нарушений среди «нестандартных» животных моделей, что также нашло свое применение. Тем не менее, в контексте поиска новых методов диагностики и лечения некоторых заболеваний надпочечников сохраняется большой интерес, что обусловлено ограниченностью знаний о внутри- и экстраорганных процессах, начиная с молекулярного уровня.

## Цель исследования

Провести анализ имеющихся экспериментальных методов моделирования эндокринных патологий на примере заболеваний надпочечников для оценки современных возможностей доклинических исследований в эндокринологии и фармакологии, дальнейшего совершенствования фармакотерапии данных патологий.

## Задачи

1. Провести систематический обзор литературных данных о существующих экспериментальных моделях дисфункций надпочечников.
2. Оценить преимущества имеющихся экспериментальных моделей, их ограничения и соответствие ключевым патогенетическим механизмам у человека.
3. Обозначить перспективные направления для разработки новых или усовершенствования существующих моделей, включая использование современных технологий (геномного редактирования, компьютерного моделирования).

## Материалы и методы

Тип исследования – обзор литературы.

Был выполнен анализ актуальных российских и зарубежных исследований. Поиск и отбор литературы проводился по ключевым словам: «моделирование эндокринопатий»,

«патологии надпочечников», «экспериментальная эндокринология», «modeling of endocrinopathies», «adrenal pathology», «experimental endocrinology» в базах данных PubMed, eLIBRARY, Web of Science, Google Scholar. Глубина поиска соответствовала периоду 2005-2025 гг.

Критериями включения в обзор являлись полнотекстовые статьи и монографии на английском или русском языке, представляющие собой оригинальные экспериментальные исследования, патенты, а также метаанализы и систематические обзоры. При обнаружении в литературе противоречивых данных для минимизации субъективности и повышения достоверности выводов приоритет отдавался более крупным исследованиям, работам с высоким уровнем доказательности и публикациям в журналах с высоким импакт-фактором.

После исключения дублирующих публикаций, а также работ, не соответствующих целям обзора, в настоящий обзор были включены 25 наиболее релевантных источников, одобренных всеми авторами публикации.

## Результаты и их обсуждение

Говоря о проявлениях патологии надпочечников, можно глобально выделить: тотальную и частичную надпочечниковую недостаточность (например, болезнь Аддисона и некоторые формы адреногенитального синдрома, соответственно), тотальную и частичную надпочечниковую гиперфункцию (например, синдром Иценко-Кушинга и синдром Конна, соответственно), нейроэндокринные опухоли (феохромочитомы) [2]. В среднем, в мире на 1 миллион населения Земли приходится около 371 пациента с различными видами надпочечниковой недостаточности, а врожденной дисфункцией коры надпочечников страдают 83 ребенка на 1 миллион новорожденных [3, 4]. Что касается феохромоцитомы, то систематический обзор, обобщающий результаты 14 исследований, свидетельствует об её общей распространенности - 19,8 случаев на 1 000 000 человек [5].

Для оказания помощи пациентам с различными видами надпочечниковой недостаточности, по большей части, используется заместительная гормональная терапия. С подбором заместительной терапии при врожденной гипоплазии надпочечников, однако, до сих пор возникают такие трудности, как необходимость учитывать взаимосвязь между действием глюкокортикоидов и минералокортикоидов; склонность надпочечников к повышенной выработке андрогенов, что требует избыточного применения ГКГ; опасные для жизни надпочечниковые кризы с гипогликемией [6]. В свою очередь, введение регулярное экзогенных гормонов ассоциировано с развитием ряда нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, обмена веществ, костно-мышечной системы, иммунитета и т.д. Гормонотерапия представляет собой особую проблему в контексте лечения младенцев и детей младшего возраста [4, 7]. Кроме того, терапевтический режим не позволяет точно воспроизвести сложный физиологический суточный ритм секреции гормонов. Кроме этого, длительное воздействие глюкокортикоидов также может привести к развитию глюкокортико-индуцированной надпочечниковой недостаточности, которая возникает в результате отрицательной обратной связи в отношении высвобождения как кортиколиберина, так и

адренокортикотропного гормона с последующим нарушением секреции кортизола надпочечниками [8, 9, 10].

С целью обхода ограничений по исследованию эндокринопатий и расширения терапевтических возможностей разрабатываются различные способы моделирования, которые будут описаны ниже.

Еще в 1992 году был смоделирован гипокортицизм, что вызвало интерес к дальнейшим попыткам получения ценной информации путем моделирования. Тюленев В.И. с соавт. вводили экспериментальному животному внутрибрюшинно гистоны, выделенные из тимуса телят, в дозе 100-500 мкг на 100 г массы тела однократно. Они выяснили, что это не вызывает гибели животных, а приводит к снижению содержания кортикостероидов в крови за более короткий срок и позволяет получить обратимую модель гипокортицизма [11].

В дальнейшем было показано, что широкий спектр химических и физических факторов стресса окружающей среды изменяет репродуктивные процессы у рыб, вмешиваясь в эндокринную функцию. Нарушения репродуктивной функции у самок были выявлены на основании изменения уровня половых стероидных гормонов, атипичные концентрации гонадотропина и вителлогенина в кровотоке, а также аномальный рост гонад и ооцитов. Указанное иллюстрирует потенциальную пользу данной модели для интерпретации репродуктивных эндокринных биомаркеров, измеренных у рыб, собранных из деградировавших сред [12].

Совсем недавно Bilyalova A. и др. привели подробный анализ гистологической структуры, путей стероидогенеза и генетических характеристик нестандартных животных моделей (рис. 1).

Рис. 1. Сравнительная характеристика «неклассических» животных моделей (адаптировано из [13]).




	ХОРЕК	СОБАКА	МОРСКАЯ СВИНКА	ЗОЛОТИСТЫЙ ХОМЯЧОК	СВИНЬЯ	ПРИМАТЫ	КОЛЮЧАЯ МЫШЬ
Преимущества	- Экспрессия Гена CYP17A1	- Строение надпочечников аналогично человеческому - Экспрессия Гена CYP17A1	- Простота в обращении - Экспрессия Гена CYP17A1	- Строение надпочечников аналогично человеческому - Простота в обращении - Экспрессия Гена CYP17A1	- Строение надпочечников аналогично человеческому - Экспрессия Гена CYP17A1	- Строение надпочечников аналогично человеческому - Экспрессия Гена CYP17A1	- Строение надпочечников аналогично человеческому - Простота в обращении - Экспрессия Гена CYP17A1
Недостатки	- Низкий синтез андрогенов - Ограниченная доступность - Генетическая гетерогенность - Сложные лабораторные манипуляции	- Низкий синтез андрогенов - Отсутствие гена CYP11B1 - Различия в стероидогенезе - Сложные лабораторные манипуляции	- Основным андрогеном является 11 $\beta$ -гидроксиандростендион	- Ограниченный набор генетических инструментов	- Отсутствие гена CYP11B1 - Ограниченная доступность - Сложная операция по прерыванию беременности	- Ограниченная доступность - Сложные лабораторные манипуляции	- Ограниченный набор генетических инструментов

Среди рассматриваемых видов выделяются иглистая (колючая) мышь и золотистый хомяк, имеющие морфологическое и функциональное сходство с надпочечниками человека. Их анатомическое строение, синтез стероидных гормонов, который инициируется острым стероидогенным регуляторным белком, и в дальнейшем зависит от зоны коры надпочечников и экспрессии ферментов реакций гидроксирования, делает их наиболее перспективной моделью для исследований в области этих эндокринопатий [13].

Развитие молекулярных генетических и физиологических исследований мышей *Acomys* и золотистых хомячков могут помочь установить их полное сходство с человеческими надпочечниками и выявить потенциальные сходства и различия в патологиях [14]. Это может привести к разработке «золотого стандарта» модели животных для изучения заболеваний надпочечников человека, что, в свою очередь, способствует более точному пониманию механизмов этих заболеваний и разработке новых методов лечения [13].

Наряду с моделированием тотальных патологий надпочечников, особый интерес представляет биомоделирование состояний частичных гипер- и гипофункций надпочечников, что, в свою очередь, довольно часто бывает связано с врожденными мутациями генов. Экспрессия этих мутантных генов приводит к частичной или полной нехватке ферментов различных зон адреналовых желез, направляющих стероидогенез по цепочкам реакций, приводящих к синтезу определенных гормонов в определенных зонах (рис. 2).

*Рис. 2. Схема строения зон коры надпочечников человека с указанием основных экспрессируемых генов и соответствующих им стероидов (адаптировано из [15]).*

Гены, экспрессирующиеся в соответствующих зонах коры надпочечников	Зоны коры надпочечников	Стероиды, производимые в соответствующей зоне коры надпочечников
<p><i>AT1R</i>     <i>StarR</i>  <i>MC5R</i>     <i>CYP11A1</i>  <i>SF1</i>       <i>CYP21A2</i>  <i>HSD3B2</i>   <i>CYP11B2</i></p>	<p><b>Клубочковая зона</b></p> 	<p>Холестерол → Прегненолон →  → Прогестерон →  → Дезоксикортикостерон →  → Кортикостерон →  → Альдостерон</p>
<p><i>MC5R</i>     <i>CYP11B1</i>  <i>SF1</i>       <i>CYP17A1</i>  <i>StarR</i>     <i>CYP11A1</i>  <i>PKA</i>       <i>CYP21A2</i>  <i>HSD3B2</i>   <i>CYP11B1</i>  <i>CYP11A1</i></p>	<p><b>Пучковая зона</b></p> 	<p>Холестерол → Прегненолон →  → 17α-гидроксиpregненолон →  → 17α-гидроксипрогестерон →  → 11-деоксикортизол →  → Кортизол</p>
<p><i>CYP11A1</i>  <i>CYP17A1</i></p>	<p><b>Сетчатая зона</b></p> 	<p>Холестерол → Прегненолон →  → 17α-гидроксиpregненолон →  → ДГЭА/ДЭАС</p>

Моделирование стероидогенных путей могут помочь преодолеть некоторые ограничения, которые часто сопровождают экспериментальное изучение этих процессов. Так, еще в 1988 году был выведен штамм мышей (H-2W18) с мутацией в гене, кодирующем *Cyp21a1*, гомозиготность по которому приводит к отсутствию активности 21-гидроксилазы,

катализирующей превращение прогестерона в дезоксикортикостерон, что в дальнейшем приводило к остановке синтеза кортикостерона (основной глюкокортикоид грызунов, аналог человеческого кортизола). В дальнейшем штамм этих мышей использовался для проведения доклинических испытаний генно-инженерной терапии с введением в клетки надпочечников аденовирусного вектора с человеческим геном *Cyp21a1*, также исследовались векторы на основе аденоассоциированного вируса, вводимого в мышцу бедра, а также внутривенно. Во всех случаях у мышей наблюдалось снижение прогестерон-дезоксикортикостеронового соотношения, что говорит об успешности проведения терапии [15].

Также известны модели изучения гиперальдостеронизма, в частности семейного гиперальдостеронизма II типа, не связанного с повышенной секрецией ренина. При данной патологии была обнаружена мутация *CLCN2*, кодирующая ClC-2 - хлорные каналы. Такая модификация трансмембранного белка приводит к повышенной проницаемости мембраны для анионов хлора, что в свою очередь повышает концентрацию внутриклеточного кальция клубочковой зоны (ZG) коры надпочечников. Такое изменение ионного состава приводит к индукции *Cyp11b2* (активность альдостерона синтазы). С помощью методов генной инженерии была выведена линия мышей, *Clcn2R180Q/+*, с мутацией в гомологическом локусе, соответствующей человеческой мутации. Такие мыши имеют повышенное содержание альдостерона в крови, повышенное альдостерон-рениновое соотношение, а также отклоняющиеся от нормы показатели артериального давления [16]. Исследования на этой линии мышей позволят подробно изучать первичный гиперальдостеронизм и подбирать методы его лечения и коррекции симптомов.

Для изучения патологий надпочечников используются и более современные методы моделирования, такие как компьютерное моделирование. Хотя анализ системы *in silico* не обязательно устраняет необходимость экспериментальной работы, он может преодолеть разрыв между экспериментальными результатами *in vitro* и динамикой надпочечникового расстройства *in vivo*. Данный подход был продемонстрирован при моделировании гипокортицизма, наблюдаемого у южно-африканской ангорской козы. Этот метод потенциально может быть применен для управления моделями биосинтеза стероидов у человека, в частности, баланса в производстве кортизола и предшественников андрогенов и возможных нарушений [17].

Исследования подтверждают, что системный подход к биомоделированию, в частности гибридное моделирование, демонстрирует высокую эффективность при решении задач современной науки, в том числе при создании моделей высших нервных функций и сложных интегративных процессов. Данная методология, базирующаяся на принципах функциональных систем, рассматривает организм как комплекс нелинейных, вероятностно-детерминированных систем, обладающих обратными связями. Для анализа устойчивости таких биологических систем к различным воздействиям, включая фармакологические, применяется математический аппарат теории автоматического управления. Суть гибридного моделирования заключается в интегративном процессе,

который выходит за рамки решения стандартных уравнений и сочетает в себе формально-логические, математические и экспериментальные методы, применяя полидисциплинарный инструментарий [18].

В данном контексте особый интерес представляет моделирование кодирования сигнала синтеза и секреции глюкокортикоидных гормонов в системе ГГН. В конце 40х Harris G. выдвинул свою нейрогуморальную теорию, согласно которой контроль уровня ГКГ в крови осуществляется непосредственно по иерархической системе от гипоталамуса, секретирующего кортикотропин-рилизинг гормон (кортиколиберин, КЛ). Он, в свою очередь, стимулирует выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ) из переднего гипофиза, что в дальнейшем способствует усилению синтеза и секреции ГКГ корой надпочечников. И гормоны надпочечников оказывают влияние на высший центр регуляции их концентрации - гипоталамус. Однако современные взгляды на реализацию этих сигналов отличаются. Анализ гормонального статуса у людей и грызунов, позволил выделить два ритмичных паттерна секреции ГКГ: циркадный и ультрадианный [19]. За реализацию первого, действительно, отвечает гипоталамус, а точнее мелкоклеточные нейроны супрахиазматического ядра. Но ритмы, период которых составляет меньше суток (примерно час), регулируются субгипоталамически. Предположительно генератором ультрадианных колебаний концентрации ГКГ является передняя доля гипофиза. Это доказывается различными моделями *in vivo* (на моделях мышей, обезьян), а также *in silico*. Было показано, что при физическом разъединении гипоталамуса и гипофиза ультрадианные ритмы все равно сохраняются, более того эти ритмы также имеют место при поддержании сигнала КЛ на постоянном уровне [20].

Для изучения динамики секреции ГКГ и роли их рецепторов проводились эксперименты на мышах линии Спрег-Доули. Животных подвергли билатеральной адреналэктомии для полного устранения эндогенной секреции кортикостерона. Это позволяло контролировать гормональный профиль с помощью заместительной инфузии кортикостерона через подкожно имплантированные помпы, подключенные к автоматизированной системе инфузии. Система была запрограммирована на создание серии импульсов гормона, что точно имитировало естественный ультрадианный ритм. В этих строго контролируемых условиях было установлено: минералокортикоидные рецепторы (МР), благодаря высокому сродству к кортикостерону, постоянно активированы даже в фазу низкой концентрации гормона между импульсами. Через этот механизм МР в нейронах гипоталамуса опосредуют тоническое ингибирование и отвечают за стабильность базового циркадного ритма. В отличие от них, низкоаффинные глюкокортикоидные рецепторы (ГР), преимущественно находящиеся в переднем гипофизе, активируются волнообразно с каждой пульсацией кортикостерона и роста его концентрации, следовательно, они ответственны за ультрадианные ритмы, являющиеся как бы срочным ответом на изменение уровня кортикостерона в крови [21, 22]. Это также было показано в теоретической модели Walker J.J., в которой с помощью метода численного продолжения и построения дифференциальных уравнений удалось охарактеризовать, как поведение системы зависит от ее параметров и выяснить механизмы, вызывающие естественные

колебательные ритмы в ГН оси, путем введения в уравнения динамики ответов ГР [23]. Модель демонстрирует, что именно нелинейность в ответе ГР гипофиза на различные концентрации кортизола является «мотором» ультрадианных пульсаций.

В заключение, следует отметить, что одной из наиболее важных стратегий моделирования в экспериментальной медицине является принцип 3R (*Replacement* - замена, *Reduction* – сокращение и *Refinement* - уточнение), который впервые выдвинули Russell & Burch в 1959 году [24]. 1R (*Replacement*) является сугубо индивидуальным компонентом, так как только определенные животные могут подойти под воссоздание нужной клинической ситуации. 2R (*Reduction*) заключается в снижении до минимума количества используемых экспериментальных животных, однако при слишком жестком подходе может возникнуть ситуация, при которой выборка составит слишком малое количество «первичного материала». И, наконец, 3R (*Refinement*) – это соблюдение благополучия лабораторных животных, проявляющегося в достаточной анальгезии, условиях содержания на время проведения опытов, гуманной эвтаназии. Высокие результаты также демонстрирует дрессировка животных, вследствие чего можно было избежать дополнительного воздействия седативными ЛС [24, 25].

Успешное развитие клинической медицины вне базирования на результатах доклинических исследований невозможно, поэтому совершенствование и расширение возможностей экспериментальных *in vivo* и *in vitro* исследований представляется крайне важным. При этом моделирование ряда состояний ассоциировано с большими трудностями и, в частности, это касается моделирования эндокринопатий. Особенно ограничено число подобных методических подходов в отношении моделирования надпочечниковых дисфункций, что обусловлено, в том числе, и анатомо-физиологическими особенностями самого органа, в частности, гетерогенной и уникальной структурой, разнообразием его функций, сложностью иннервации, а также циркадным ритмом гормональной активности.

## Выводы

1. Моделирование эндокринопатий и, в частности, патологий надпочечников, до сих пор остается ещё не совершенной областью экспериментальной медицины, не теряет своей актуальности и имеет перспективы для дальнейшего развития.
2. Современные модели отходят от стандартных и «грубых» методов подавления секреции надпочечниками большими дозами ГКС, или другими агентами, а также проведения радикальной адреналэктомии.
3. Новые методы, в целом, фокусируются на поисках животных моделей, имеющих морфологическое и функциональное сходство с организмом человека и более подходящих под стандарты человеческих патологий, как, например, мыши *Acomys*, золотистые хомячки.

Также выводятся специфические линии с определенной редкой нозологией, не воспроизводимой без методов генной инженерии: мыши H-2W18, Clcp2R180Q/+. Нельзя не заметить тенденцию к переходу эксперимента в теоретическое поле математического моделирования патологических процессов, однако, на примере модели гипокортицизма у южно-африканской ангорской козы можно отметить, что появление таких возможностей не заменяет эксперименты *in vivo*, но дополняет их, делая исследования более валидными и менее затратными.

4. В ходе множества исследований научный мир нашел близкие к физиологическим способы лечения эндокринных нозологий, однако многие патофизиологические особенности невозможно изучить в связи с ограниченностью экспериментальных исследований.

5. Дальнейшее совершенствование методик для моделирования надпочечниковых эндокринопатий способствует как изучению патологии надпочечников, так и коррекции имеющихся тактик применения лекарственных средств, реализующих свою фармакодинамическую активность через гормональные системы адреналовых желез.

## Список литературы

1. Налобин Д.С., Каримова М.В., Алипкина С.И. Эмбриогенез, регенерация и заболевания надпочечников. *Успехи современной биологии* 2019; 139(3): 292-301. doi: 10.1134/S0042132419030049.
2. Коптева Е.С., Устюгова К.В., Пономаренко Е.В. Нарушения секреции и патологии надпочечников. *Научное обозрение. Педагогические науки* 2019; 5(3): 81-84.
3. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А. Анализ распространенности и заболеваемости надпочечниковой недостаточностью в мире. *Атеросклероз* 2022; 18(4): 426-429. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-426-429.
4. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В. и др. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». *Ожирение и метаболизм* 2021; 18(3): 345-382. doi: 10.14341/omet12787.
5. Vitturi G., Crisafulli S., Alessi Y., et al. Global epidemiology of pheochromocytoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* 2025; 48(12): 2813-2825. doi: 10.1007/s40618-025-02639-9.
6. Mallappa A., Merke D.P. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(6): 337-352. doi: 10.1038/s41574-022-00655-w.
7. Slominski R.M., Tuckey R.C., Manna P.R. et al. Extra-adrenal glucocorticoid biosynthesis: implications for autoimmune and inflammatory disorders. *Genes Immun* 2020; (21): 150-168. doi: 10.1038/s41435-020-0096-6.
8. Leliavski A., Dumbell R., Ott V., Oster H. Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology. *J Biol Rhythms* 2015; 30(1): 20-34. doi: 10.1177/0748730414553971.
9. Improda N., Chioma L., Capalbo D., Bizzarri C., Salerno M. Glucocorticoid treatment and adrenal suppression in children: current view and open issues. *J Endocrinol Invest* 2025; 48(1): 37-52. doi: 10.1007/s40618-024-02461-9.

10. Riedl S., Röhl F.W., Bonfig W., et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr Connect* 2019; 8(2): 86-94. doi: 10.1530/EC-18-0281.
11. Тюленев В. И., Тюленева Г. В., Искренко Н. Я. Способ моделирования гипокортицизма: А. с. 1720076 А1 СССР: МПК G09B 23/28 1992.
12. Murphy C.A., Rose K.A., Thomas P. Modeling vitellogenesis in female fish exposed to environmental stressors: predicting the effects of endocrine disturbance due to exposure to a PCB mixture and cadmium. *Reprod Toxicol* 2005; 19(3): 395-409. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.09.006.
13. Bilyalova A., Bilyalov A., Filatov N., et al. Non-classical animal models for studying adrenal diseases: advantages, limitations, and implications for research. *Lab Anim Res* 2024; 40(1): 25. doi: 10.1186/s42826-024-00212-8.
14. Rystrom T.L., Prawitt R.C., Richter S.H., et al. Repeatability of endocrine traits and dominance rank in female guinea pigs. *Front Zool* 2022; (19): 4. doi: 10.1186/s12983-021-00449-2.
15. Глазова О.В., Воронцова М.В., Шевкова Л.В., Сакр Н., Онянов Н.А., Казиахмедова С.А., Волчков П.Ю. Генная и клеточная терапия функциональных патологий надпочечников: достижения и перспективы. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67(6): 80-89. doi: 10.14341/probl12818.
16. Schewe J., Seidel E., Forslund S., et al. Elevated aldosterone and blood pressure in a mouse model of familial hyperaldosteronism with C11orf95 mutation. *Nat Commun* 2019; 10(1): 5155. doi: 10.1038/s41467-019-13033-4.
17. Louw C., van Schalkwyk E.J., Conradie R., et al. Computational modelling of the  $\Delta 4$  and  $\Delta 5$  adrenal steroidogenic pathways provides insight into hypocortisolism. *Mol Cell Endocrinol* 2021; (526): 111-194. doi: 10.1016/j.mce.2021.111194.
18. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Том 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. М.: Изд-во ВПК, 2007. 320 с.
19. Le Tissier P., Fiordelisio Coll T., Mollard P. The Processes of Anterior Pituitary Hormone Pulse Generation. *Endocrinology* 2018; 159(10): 3524-3535. doi: 10.1210/en.2018-00508.
20. Churilov A.N., Milton J.G. Modeling pulsativity in the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal axis. *Sci Rep* 2022; 12(1): 8480. doi: 10.1038/s41598-022-12513-w.
21. Lightman S.L., Birnie M.T., Conway-Campbell B.L. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev* 2020; 41(3): bnaa002. doi: 10.1210/edrev/bnaa002.
22. Conway-Campbell B.L., George C.L., Pooley J.R., Knight D.M., Norman M.R., Hager G.L., Lightman S.L. The HSP90 molecular chaperone cycle regulates cyclical transcriptional dynamics of the glucocorticoid receptor and its coregulatory molecules CBP/p300 during ultradian ligand treatment. *Mol Endocrinol* 2011; 25(6): 944-54. doi: 10.1210/me.2010-0073.
23. Walker J.J., Terry J.R., Lightman S.L. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc Biol Sci* 2010; 277(1688): 1627-33. doi: 10.1098/rspb.2009.2148.
24. MacArthur Clark J. The 3Rs in research: a contemporary approach to replacement, reduction and refinement. *British Journal of Nutrition* 2018; 120(s1): S1-S7. doi: 10.1017/S0007114517002227.
25. Matilda R.K., Lydia F.D.G., Anna G.R., et al. The use of mice in diabetes research: The impact of experimental protocols. *Diabet Med* 2021; (38): e14705. doi: 10.1111/dme.14705.

## Possibilities of modeling endocrinopathies using adrenal diseases as an example

Gantsgorn E. V.<sup>1</sup>Tskhvitava T. B.<sup>1</sup>Tokova A. Z.<sup>1</sup>

Khan S. J.

Papakhchyan A. N.<sup>1</sup>*1 – Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia***Corresponding Author:** Gantsgorn Elena Vladimirovna; **e-mail:** gantsgorn@inbox.ru**Conflict of interest.** None declared.**Funding.** The study had no sponsorship.**Received:** 18.01.2026**Accepted for publication:** 02.03.2026**Abstract**

**Relevance.** Modeling is an integral part of experimental medicine, the basis for fundamental research and preclinical drug testing. Improving modeling capabilities, their validation, and extrapolation to clinical data poses significant challenges, but is crucial. This is particularly true for modeling endocrinopathies. Similar methodological approaches for modeling adrenal dysfunction are particularly limited. **Objective.** To analyze existing experimental methods for modeling endocrine pathologies using adrenal diseases as an example to assess current capabilities of preclinical research in endocrinology and pharmacology, and further improve pharmacotherapy for these pathologies. **Materials and methods.** A search and analysis of Russian and foreign literature sources for 2005-2025 was performed using the keywords: “modeling of endocrinopathies”, “adrenal pathology”, “experimental endocrinology”, “modeling of endocrinopathies”, “adrenal pathology”, “experimental endocrinology” in the PubMed, eLIBRARY, Web of Science, and Google Scholar databases. **Results and discussion.** Modern models of endocrinopathies move away from standard and “rough” methods of suppressing adrenal secretion with large doses of GCS or other agents, as well as performing radical adrenalectomy. New methods generally focus on finding animal models that are morphologically and functionally similar to the human body and more closely match the standards for human pathologies, such as *Acomys* mice and golden hamsters. Specific strains with specific rare nosologies that cannot be reproduced without genetic engineering are also being developed, such as H-2W18 and *Clcn2R180Q/+* mice. A noticeable trend is toward the transition of experiments into the theoretical field of mathematical modeling of pathological processes, which complements *in vivo* experiments. **Conclusion.** Further improvement of methods for modeling adrenal endocrinopathies facilitates both the study of adrenal pathology and the correction of existing tactics for the use of drugs that realize their pharmacodynamic activity through the hormonal systems of the adrenal glands.

**Key words:** modeling of endocrinopathies, adrenal pathology, experimental endocrinology**References**

1. Nalobin D.S., Karimova M.V., Alipkina S.I. Embriogenez, regeneraciya i zabolevaniya nadpochechnikov. [Embryogenesis, regeneration, and diseases of adrenal glands]. *Uspekhi sovremennoj biologii [Advances in current biology]* 2019; 139(3): 292-301. doi: 10.1134/S0042132419030049. (in Russ.)
2. Kopteva E.S., Ustyugova K.V., Ponomarenko E.V. Narusheniya sekrecii i patologii nadpochechnikov. [Disorders of adrenal secretion and pathology]. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki [Scientific Review. Pedagogical science]* 2019; 5(3): 81-84. (in Russ.)
3. Yukina M.Y., Nuralieva N.F., Troshina E.A. Analiz rasprostranennosti i zabolevaemosti nadpochechnikovoj nedostatochnost'yu v mire. [Analysis of prevalence and morbidity of adrenal insufficiency in the

- world]. *Ateroskleroz [Atherosclerosis]* 2022; 18(4): 426-429. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-426-429. (in Russ.)
4. Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., Adamyan L.V., et al. Klinicheskie rekomendacii «vrozhdennaya disfunkciya kory nadpochechnikov (adrenogenital'nyj sindrom)» [Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia»]. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]* 2021; 18(3): 345-382. doi: 10.14341/omet12787. (in Russ.)
5. Vitturi G., Crisafulli S., Alessi Y., et al. Global epidemiology of pheochromocytoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* 2025; 48(12): 2813-2825. doi: 10.1007/s40618-025-02639-9.
6. Mallappa A., Merke D.P. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(6): 337-352. doi: 10.1038/s41574-022-00655-w.
7. Slominski R.M., Tuckey R.C., Manna P.R. et al. Extra-adrenal glucocorticoid biosynthesis: implications for autoimmune and inflammatory disorders. *Genes Immun* 2020; (21): 150–168. doi: 10.1038/s41435-020-0096-6.
8. Leliavski A., Dumbell R., Ott V., Oster H. Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology. *J Biol Rhythms* 2015; 30(1): 20-34. doi: 10.1177/0748730414553971.
9. Improda N., Chioma L., Capalbo D., Bizzarri C., Salerno M. Glucocorticoid treatment and adrenal suppression in children: current view and open issues. *J Endocrinol Invest* 2025; 48(1): 37-52. doi: 10.1007/s40618-024-02461-9.
10. Riedl S., Röhl F.W., Bonfig W., et al. AQUAPE CAH Study Group. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr Connect* 2019; 8(2): 86-94. doi: 10.1530/EC-18-0281.
11. Tiulenev V. I., Tiuleneva G. V., Iskrenko N. Ya. Sposob modelirovaniia gipokortizizma: Avt. svid. 1720076 A1 SSSR: MPK G09B 23/28 1992. [A method for modeling hypocorticism: Author's certificate 1720076 USSR: IPC G09B 23/28 1992.] (in Russ.)
12. Murphy C.A., Rose K.A., Thomas P. Modeling vitellogenesis in female fish exposed to environmental stressors: predicting the effects of endocrine disturbance due to exposure to a PCB mixture and cadmium. *Reprod Toxicol* 2005; 19(3): 395-409. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.09.006.
13. Bilyalova A., Bilyalov A., Filatov N., et al. Non-classical animal models for studying adrenal diseases: advantages, limitations, and implications for research. *Lab Anim Res* 2024; 40(1): 25. doi: 10.1186/s42826-024-00212-8.
14. Rystrom T.L., Prawitt R.C., Richter S.H., et al. Repeatability of endocrine traits and dominance rank in female guinea pigs. *Front Zool* 2022; (19): 4. doi: 10.1186/s12983-021-00449-2.
15. Glazova O.V., Vorontsova M.V., Shevkova L.V., Sakr N., Onyanov N.A., Kaziakhmedova S.A., Volchkov P.Y. Gennaya i kletochnaya terapiya funktsional'nykh patologiy nadpochechnikov: dostizheniya i perspektivy. [Gene and cell therapy of adrenal pathology: achievements and prospects]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]* 2021; 67(6): 80-89. doi: 10.14341/probl12818. (in Russ.)
16. Schewe J., Seidel E., Forslund S., et al. Elevated aldosterone and blood pressure in a mouse model of familial hyperaldosteronism with CIC-2 mutation. *Nat Commun* 2019; 10(1): 5155. doi: 10.1038/s41467-019-13033-4.
17. Louw C., van Schalkwyk E.J., Conradie R., et al. Computational modelling of the  $\Delta 4$  and  $\Delta 5$  adrenal steroidogenic pathways provides insight into hypocortisolism. *Mol Cell Endocrinol* 2021; (526): 111-194. doi: 10.1016/j.mce.2021.111194.
18. Karkishchenko N.N. Al'ternativy biomeditsiny. Tom 1. Osnovy biomeditsiny i farmakomodelirovaniya [Biomedicine alternatives. Part1. Basic principles of biomedicine and pharmacomodeling]. Moscow: VPK, 2007. (in Russ.)

19. Le Tissier P., Fiordeliso Coll T., Mollard P. The Processes of Anterior Pituitary Hormone Pulse Generation. *Endocrinology* 2018; 159(10): 3524-3535. doi: 10.1210/en.2018-00508.
20. Churilov A.N., Milton J.G. Modeling pulsativity in the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal axis. *Sci Rep* 2022; 12(1): 8480. doi: 10.1038/s41598-022-12513-w.
21. Lightman S.L., Birnie M.T., Conway-Campbell B.L. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev* 2020; 41(3): bnaa002. doi: 10.1210/edrev/bnaa002.
22. Conway-Campbell B.L., George C.L., Pooley J.R., Knight D.M., Norman M.R., Hager G.L., Lightman S.L. The HSP90 molecular chaperone cycle regulates cyclical transcriptional dynamics of the glucocorticoid receptor and its coregulatory molecules CBP/p300 during ultradian ligand treatment. *Mol Endocrinol* 2011; 25(6): 944-54. doi: 10.1210/me.2010-0073.
23. Walker J.J., Terry J.R., Lightman S.L. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc Biol Sci* 2010; 277(1688): 1627-33. doi: 10.1098/rspb.2009.2148.
24. MacArthur Clark J. The 3Rs in research: a contemporary approach to replacement, reduction and refinement. *British Journal of Nutrition* 2018; 120(s1): S1-S7. doi: 10.1017/S0007114517002227.
25. Matilda R.K., Lydia F.D.G., Anna G.R., et al. The use of mice in diabetes research: The impact of experimental protocols. *Diabet Med* 2021; (38): e14705. doi: 10.1111/dme.14705.