



Фундаментальная медицина

Оригинальное исследование

УДК 616.453.+616.145.118.547.661.4-053.1-092.5.001.8

<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-6>

ВЛИЯНИЕ ДИОКСИДИНА НА АКТИВНОСТЬ 3-БЕТА-ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ В КЛЕТКАХ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ЭПЕНДИМОЦИТАХ СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ МОЗГА КРЫС В МОЛОЧНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Борис Яковлевич Рыжавский^{1✉}, Дмитрий Игоревич Жильников²

^{1,2}Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

¹19151943@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4320-8341>

²aesius@zhilnikov.com, <https://orcid.org/0000-0002-8376-9813>

Аннотация. Проведено экспериментальное исследование крыс в возрасте 21–22 суток, которым в течение 5 суток ежедневно вводили внутривбрюшинно 1 % раствор диоксида. В качестве контроля использовали животных, которым вводили физиологический раствор, а также интактных крыс. Методом цитофотометрии определяли показатели активности 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы в клетках коры надпочечников и эпендимоцитах 4-го желудочка мозга. В работе выявлено, что введение диоксида животным приводило к снижению массы тела и головного мозга и повышению массы надпочечников. При гистохимическом исследовании активности фермента отмечалось ее снижение во всех зонах коркового вещества надпочечника, которое было резко выражено в сетчатой зоне. Изучение фермента в эпендимоцитах мозга экспериментальных животных не выявило достоверных отличий активности от показателей у контрольных животных ($p > 0,05$). Таким образом, введение диоксида экспериментальным животным оказывает различное по интенсивности действие на активность 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы в клетках разных зон коры надпочечников, продуцирующих кортикостероиды, и в эпендимоцитах, вырабатывающих нейростероиды.

Ключевые слова: 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, диоксидин, кора надпочечников, эпендимоциты

Для цитирования: Рыжавский Б.Я. Влияние диоксида на активность 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы в клетках коры надпочечников и эпендимоцитах сосудистого сплетения мозга крыс в молочном периоде онтогенеза / Б.Я. Рыжавский, Д.И. Жильников // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 37-41. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-6>.

INFLUENCE OF DIOXIDINE ON THE ACTIVITY OF 3BETA-HYDROXISTEROID DEHYDROGENASE IN CELLS OF THE ADRENAL CORTEX AND EPENDYMOCYTES OF THE CHOROID PLEXUS OF THE BRAIN OF RATS IN THE MILK PERIOD OF ONTOGENESIS

Boris Ya. Ryzhavskii^{1✉}, Dmitrii I. Zhilnikov²

^{1,2}Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

¹19151943@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4320-8341>

²aesius@zhilnikov.com, <https://orcid.org/0000-0002-8376-9813>



Abstract. Histochemical method was used to study the activity of 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the cells of the adrenal cortex and ependymocytes of the 4th ventricle of the rat brain. Animals aged 21–22 days were intraperitoneally injected daily with 1 % dioxidine solution at a rate of 200 mg/kg of body weight for 5 days. As a control, the activity of the enzyme in these cells was studied in animals that were injected with saline, as well as in intact animals. Animals were slaughtered 3 days after the end of dioxidine administration. A cytophotometric study showed that the animals of the experimental group have a decrease in the activity of 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase. In the reticular zone, it was approximately fivefold when compared with both the control group and the group of intact animals ($p < 0,05$). In the zona glomeruli, the activity of the enzyme in rats treated with dioxidine was 61 % of that in control rats ($p < 0,05$). In the middle part of the fascicular zone of the adrenal cortex, as well as in the ependymocytes of the choroid plexus, the administration of dioxidine did not lead to a statistically significant change in the activity of the enzyme. Thus, the effect of dioxidine on the activity of 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase differs significantly in steroid-producing cells of different localizations.

Keywords: 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, dioxidin, adrenal cortex, ependymocytes

For citation: Ryzhavskii B.Ya. Influence of dioxidine on the activity of 3beta-hydroxisteroid dehydrogenase in cells of the adrenal cortex and ependymocytes of the choroid plexus of the brain of rats in the milk period of ontogenesis / B.Ya. Ryzhavskii, Dmitrii I. Zhilnikov // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 1. – P. 37-41. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-6>.

3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа (3 β -ГСДГ) является ключевым ферментом, участвующим в синтезе разных групп стероидных гормонов [1, 5, 10-13, 16]. Она выявляется в стероидпродуцирующих клетках надпочечников, яичников, семенников, плаценты, а также в клетках, секретирующих нейростероиды [1, 4, 9, 11, 14]. Установлено несколько видов этого фермента, имеющих различную локализацию [7, 8, 10, 12, 16]. Показано, что активность 3 β -ГСДГ может подавляться целым рядом химических агентов: в том числе промышленных соединений (фталаты, бисфенолы и перфторалкильные вещества), инсектицидов, пищевых добавок (бутилгидроксанизол, ресвератрол, госсипол, флавоны и изофлавоны), и лекарственных препаратов (этомидат, троглитазон, медроксипрогестерона ацетат и кетоконазол) [1, 7, 13, 16]. Установлено также, что снижение активности 3 β -ГСДГ может нарушать эндокринные функции стероидпродуцирующих органов [7, 8, 12, 13]. К таким веществам относится диоксидин, лекарственный антибактериальный препарат, обладающий способностью приводить к снижению секреции кортикостероидов, альтерации клеток коркового вещества надпочечников, нарушению его онтогенетического развития [2, 6].

3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа выявлена также в клетках, синтезирующих нейростероиды: нейронах и глиоцитах различных локализаций [1, 4, 9, 11, 14]. Исследования синтеза нейростероидов, проводившиеся биохимическими, иммуноцитохимическими и гистохимическими методами, методом гибридизации *in situ*, привели к результатам, которые не были противоречивыми [1, 4, 7-14, 16]. При этом была выявлена высокая активность 3 β -ГСДГ в клетках Пуркинье, эпендимocyтах [1, 11, 14]. В эпендимocyтах желудочков мозга была установлена зависимость активности 3 β -ГСДГ от возраста животных [12].

В то же время не было найдено работ, в которых проведено сопоставление влияния ингибиторов 3 β -ГСДГ на ее активность в различных клетках стероидпродуцирующих эндокринных желез, с одной стороны, и клеток, секретирующих нейростероиды, с другой. В связи с этим целью настоящей работы явилось сравнительное гистохимическое изучение влияния диоксидаина, препарата, способного вызывать альтерацию клеток коры надпочечников и гипофункцию железы [2, 6], на активность 3 β -ГСДГ в стероидкортикоцитах разных зон коркового вещества надпочечников и эпендимocyтах сосудистых сплетений головного мозга животных.

Материалы и методы

Гистохимическим методом исследована активность 3 β -ГСДГ в коре надпочечников и эпендимocyтах сосудистого сплетения 4-го желудочка мозга крыс (n=19) линии Вистар. Все животные были из 2 пометов, каждый из которых методом случайной выборки разделен на 3 группы: экспериментальную, контрольную и интактную. Животным экспериментальной группы (n=8), начиная с возраста 21–22 суток, в течение 5 суток ежедневно внутривентриально вводили 1 % раствор диоксидаина (ампульный препарат) из расчета 200 мг/кг массы тела. Животным контрольной группы (n=6) вводили эквивалентное количество

физиологического раствора (ампульный препарат). В 3-ю группу вошли интактные животные (n=5). Забой животных (декапитация) осуществлялся через 3 суток после окончания введения диоксидаина. Все животные содержались одновременно, в условиях одного вивария, с соблюдением документа ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», получали в свободном доступе воду и корм *ad libitum*. Определялись масса тела, надпочечников, головного мозга. Для гистохимического изучения активности 3 β -ГСДГ на криостате фирмы Leica готовились срезы толщиной 20 мкм из



центральной части надпочечников, проходящие через корковое и мозговое вещество, и из области 4-го желудочка головного мозга [15]. Их инкубация осуществлялась на покровных стеклах в течение 30 минут при 37 °С в растворе, приготовленном по прописи [3]. Инкубационный раствор состоял из 0,1М фосфатного буфера (рН 7,4) – 2 мл, 2 мг никотинамиддинуклеотида (НАД), 0,2 мг дегидроэпиандростерона (ДГЭА), 1 мг нитросинего тетразолия (реактивы фирмы Sigma). После инкубации препараты заключали в глицерин-желатину и монтировали на предметные стекла. Препараты надпочечников и мозга инкубировались в одних растворах, одновременно. Контрольные срезы инкубировались в среде без субстрата (ДГЭА) или без НАД. Проводилось обзорное изучение препаратов, затем они фотографировались на микроскопе фирмы ЛОМО цифровой фотокамерой при увеличении микроскопа 15×40, при $\lambda=560-580$ нм, и импортировались в компьютер. Измерения интенсивности реак-

ции проведено в цитоплазме клеток коры надпочечников (стероидкортикоцитах) и эндодимокитах сосудистых сплетений 4-го желудочка в программе ВидеоТесТ-Морфология 5. В коре надпочечников интенсивность реакции, отражающей активность фермента, измеряли в каждом случае в 25 стероидкортикоцитах клубочковой, пучковой (в средней ее части) и сетчатой зон. В головном мозге у каждого животного измерения проводили в 25 эндодимокитах сосудистого сплетения. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Statistica10 (StatSoft, Inc.2011), с применением опции «дескриптивная статистика». Определялись средняя арифметическая и ее ошибка ($M \pm m$). Оценивались различия показателей, характеризующих активность 3 β -ГСДГ в исследованных клетках у животных экспериментальной группы, контрольной группы и группы интактных животных. Межгрупповые различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Введение диоксида отражалось на массе тела и головного мозга животных экспериментальной группы. Масса тела была статистически достоверно меньше ($47 \pm 0,9$ г, $p < 0,05$), чем у животных контрольной группы ($55 \pm 2,7$ г) и значимо не различалась по сравнению с группой интактных животных ($52 \pm 2,3$ г, $p > 0,05$).

Сравнительный анализ массы головного мозга у животных экспериментальной группы выявил более низкие показатели, чем у животных контрольной группы ($1\,304 \pm 13,3$ мг и $1\,370 \pm 27,3$ мг, $p < 0,05$ соответственно). Значимых различий по сравнению с группой интактных животных выявлено не было ($1\,329 \pm 14$ мг, $p > 0,05$).

Следовательно, введение диоксида оказывает значимое влияние на показатели общесоматического развития и онтогенетического развития головного мозга у животных экспериментальной группы.

В то же время, масса надпочечников у животных в экспериментальной группе была достоверно выше ($8,4 \pm 0,39$ мг, $p < 0,05$), чем у животных контрольной группы ($7,2 \pm 0,13$ мг) и в группе интактных животных ($6,2 \pm 0,21$ мг), что согласуется с имеющимися данными [6].

Обзорное микроскопическое изучение препаратов показало, что во всех зонах коры надпочечников в группе интактных животных и у животных контрольной группы в корковом веществе наблюдалась интенсивная реакция на 3 β -ГСДГ, что свидетельствовало о высокой активности фермента в стероидпродуцирующих клетках железы (рис. 1). В отличие от этого, во внутренней части пучковой зоны и в сетчатой зоне интенсивность реакции в группе экспериментальных животных была значительно снижена. Граница между зоной интенсивной и крайне слабой окраски среза у таких животных располагалась на разном расстоянии от клубочковой зоны. Эта граница и в пределах одного среза надпочечника не была ровной, а переход из зоны

высокой активности к зоне низкой активности был постепенным (рис. 2).

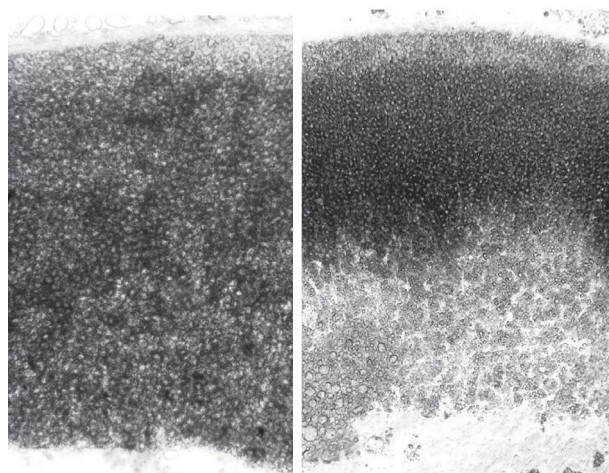


Рис. 1

Реакция на 3 β -ГСДГ в коре надпочечника интактной крысы (рис. 1) и крысы, подвергшейся введению диоксида (рис. 2). Увеличение 15×40

Рис. 2

Дальнейший цитофотометрический анализ продемонстрировал, что показатели активности 3 β -ГСДГ в клубочковой зоне в группе интактных животных были ниже ($p < 0,05$), чем в пучковой и сетчатой зонах (таблица). Статистически достоверных различий между показателями активности фермента в пучковой и сетчатой зонах как у интактных крыс, так и у животных контрольной группы не выявлялось ($p > 0,05$).

В экспериментальной группе животных было выявлено снижение активности фермента во всех зонах коркового вещества. В клубочковой зоне показатели были значимо ниже, в 1,64 раза и в 1,34 раза соответственно ($p < 0,05$), чем у животных контрольной группы и группы интактных животных. В пучковой зоне (в средней ее части) показатели активности фермента значимо не изменялись по сравнению с показателями у животных контрольной группы

и группы интактных животных ($p > 0,05$). В сетчатой зоне снижение активности фермента было более чем пятикратным по сравнению с контрольной группой и группой интактных животных ($p < 0,05$ соответственно).

Таблица – Влияние введения диоксидина на активность 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы в клетках коры надпочечников и эндимодицах 4-го желудочка головного мозга в исследуемых группах животных (усл. ед.)

Характеристики	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Группа интактных животных
Клубочковая зона	$0,133 \pm 0,020$, $p_{1-2} < 0,05$	$0,218 \pm 0,029$	$0,179 \pm 0,021$
Пучковая зона	$0,203 \pm 0,032$, $p_{1-2} > 0,05$	$0,237 \pm 0,042$	$0,274 \pm 0,035$
Сетчатая зона	$0,062 \pm 0,009$, $p_{1-2} < 0,05$	$0,324 \pm 0,058$	$0,305 \pm 0,042$
Эндимодицы сосудистых сплетений	$0,082 \pm 0,009$, $p_{1-2} > 0,05$	$0,100 \pm 0,007$	$0,093 \pm 0,006$

Примечание. p_1 – достоверность различий между животными экспериментальной и контрольной групп, p_2 – достоверность различий между животными экспериментальной группы и группой интактных животных.

Таким образом, клетки различных зон коры надпочечников, несмотря на общий источник происхождения и синтез близких по химическому строению стероидных гормонов [5], по-разному реагируют на действие диоксидина.

Изучение срезов мозга, проходящих через 4-й желудочек, показало, что у животных исследуемых групп цитоплазма эндимодиц ворсинок сосудистого сплетения была окрашена продуктом реакции на 3β-ГСДГ. При этом ядра эндимодиц, а также строма ворсинок, не содержали продукта реакции (рис. 3, 4).

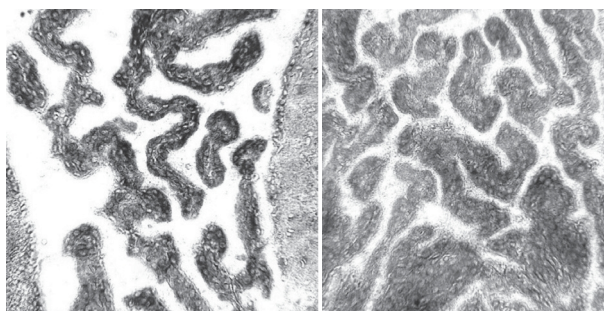


Рис. 3

Реакция на 3β-ГСДГ в эндимодицах сосудистого сплетения 4-го желудочка мозга контрольной крысы (рис. 3) и крысы, подвергшейся введению диоксидина (рис. 4). Увеличение 15×40

Рис. 4

При цитофотометрическом анализе активности фермента в исследуемых группах животных статистически значимых различий выявлено не было (таблица).

Таким образом, было выявлено, что введение диоксидина приводит к снижению активности 3β-ГСДГ во внутренней части пучковой зоны и в сетчатой зоне коры надпочечников, тогда как в эндимодицах сосудистого сплетения желудочка мозга животных этого не наблюдалось. Одной из причин выявленных закономерностей может являться наличие изоформ фермента в стероид-продуцирующих клетках изученных локализаций [7, 8, 10, 12, 13, 16]. С другой стороны, выявленные изменения могут объясняться различиями кровоснабжения данных клеток, разным количеством поступающего в них диоксидина, а также – особенностями метаболизма стероид-продуцирующих клеток, большей или меньшей их способностью к нейтрализации действия токсиканта.

Учитывая, что нарушения активности 3β-ГСДГ могут быть важным фактором патологии органов и клеток, продуцирующих стероидные гормоны [6, 9, 11], можно полагать, что установление причин, обуславливающих различия их реакции на действие токсикантов, подавляющих активность 3β-ГСДГ, заслуживает дальнейшего изучения.

Список источников

1. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. Нейростероиды и их биологическое значение // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 4. – С. 3-10.
2. Гуськова Т.А., Зеленецкая В.С. Влияние диоксидина на кортикостероидную функцию надпочечников // Химико-фармацевтический журнал. – 1983. – Т. 17, № 10. – С. 1174-1177.
3. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. – М.: Мир, 1982. – 270 с.
4. Ордян Н.Э., Пивина С.Г. Влияние пренатального стресса на активность фермента, участвующего в синтезе нейростероидов в «критический период» половой дифференциации мозга самцов крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 10. – С. 1255-1261.
5. Розен В.Б. Основы эндокринологии. – М.: Изд-во Московского ун-та, 1994. – 383 с.
6. Рыжовский Б.Я., Ивашков Е.А. Влияние химического повреждения коркового вещества надпочечников на его онтогенетическое развитие // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1992. – Т. 114, № 10. – С. 432-434.
7. Alawi A.I., Nordenström A.M., Falhammar A.H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 3β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency // Endocrine. – 2019. – Vol. 63, № 3. – P. 407-421.
8. Majzoub J.A., Swartz L.T. New Model for Adrenarche: Inhibition of 3β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 by Intra-Adrenal Cortisol // Hormone Research in Paediatrics. – 2018. – Vol. 89, № 5. – P. 311-319.
9. Mellon S.H., Griffi n L.D., Compagnone N.A. Biosynthesis and action of neurosteroids. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons // Brain Research Reviews. – 2001. – Vol. 37, № 1-3. – P. 3-12.



10. Podgórski R., Aebischer D., Stompor M., Podgórska D., Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods // *Acta Biochimica Polonica*. – 2018. – Vol. 65, № 1. – P. 25-33.
11. Ryzhavski B.Y., Zadornaya O.V. 3β -hydroxysteroid dehydrogenase in ependymocytes in the pavement of the lateral ventricles and villi of the vascular plexus in rats at different ages // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2013. – Vol. 43, № 7. – P. 860-868.
12. Song Zhang, Jiaying Mo, Yiyan Wang, Chaobo Ni, Xiaoheng Li, Qiqi Zhu, Ren-Shan Ge // *Endocrine disruptors of inhibiting testicular 3β -hydroxysteroid dehydrogenase* // *Chemico-Biological Interactions*. – 2019. – Vol. 25, № 303. – P. 90-97.
13. Stalvey J. R. Inhibition of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase in mouse adrenal cells: a direct effect of testosterone // *Steroids*. – 2002. – Vol. 67, № 8. – P. 721-731.
14. Tsutsui K., Sakamoto H., Ukena K. A novel aspect of the cerebellum: biosynthesis of neurosteroids in the Purkinje cell // *Cerebellum*. – 2003. – Vol. 2, № 3. – P. 215-222.
15. Watson C., Paxinos G. *The Rat Brain in stereotaxis coordinates*. – London, San Diego: Academic Press, 2007. – 400 p.
16. Yasuhiro N., Yewei X., Xiao-Gang H., Yumi K., Katsuhiko O., Tony C., Hironobu S., William E.R. Human adrenal cells that express both 3β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (HSD3B2) and cytochrome b5 (CYB5A) contribute to adrenal androstenedione production // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2011. – Vol. 123, № 3-5. – P. 122-126.

References

1. Goncharov N.P., Katsiya G.V., Nizhnik A.N. Neurosteroids and Their Biological Significance // *Progress in physiological science*. – 2004. – Vol. 35, № 4. – P. 3-10.
2. Guskova T.A., Zelenetskaya V.S. Effect of Dioxidine on Corticosteroid Adrenal Function // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1983. – Vol. 17, № 10. – P. 1174-1177.
3. Loyda Z., Gossrau R., Shibley T. *Histochemistry of enzymes*. – M.: Mir, 1982. – 270 p.
4. Ordyan N.E., Pivina S.G. The effect of prenatal stress on the activity of an enzyme involved in the synthesis of neurosteroids during the «critical period» of sexual differentiation in the brain of male rats // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2004. – Vol. 90, № 10. – P. 1255-1261.
5. Rozen V.B. *Fundamentals of endocrinology*. – M.: Publishing House of Moscow University, 1994. – 383 p.
6. Ryzhavsky B.Ya., Ivashkov E.A. Effect of chemical damage to the adrenal cortex on its ontogenetic development // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 1992. – Vol. 114, № 10. – P. 432-434.
7. Alawi Al., Nordenström A.M., Falhammar A.H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 3β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency // *Endocrine*. – 2019. – Vol. 63, № 3. – P. 407-421.
8. Majzoub J.A., Swartz L.T. New Model for Adrenarche: Inhibition of 3β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 by Intra-Adrenal Cortisol // *Hormone Research in Paediatrics*. – 2018. – Vol. 89, № 5. – P. 311-319.
9. Mellon S.H., Griffin L.D., Compagnone N.A. Biosynthesis and action of neurosteroids. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons // *Brain Research Reviews*. – 2001. – Vol. 37, № 1-3. – P. 3-12.
10. Podgórski R., Aebischer D., Stompor M., Podgórska D., Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods // *Acta Biochimica Polonica*. – 2018. – Vol. 65, № 1. – P. 25-33.
11. Ryzhavski B.Y., Zadornaya O.V. 3β -hydroxysteroid dehydrogenase in ependymocytes in the pavement of the lateral ventricles and villi of the vascular plexus in rats at different ages // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2013. – Vol. 43, № 7. – P. 860-868.
12. Song Zhang, Jiaying Mo, Yiyan Wang, Chaobo Ni, Xiaoheng Li, Qiqi Zhu, Ren-Shan Ge // *Endocrine disruptors of inhibiting testicular 3β -hydroxysteroid dehydrogenase* // *Chemico-Biological Interactions*. – 2019. – Vol. 25, № 303. – P. 90-97.
13. Stalvey J. R. Inhibition of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase in mouse adrenal cells: a direct effect of testosterone // *Steroids*. – 2002. – Vol. 67, № 8. – P. 721-731.
14. Tsutsui K., Sakamoto H., Ukena K. A novel aspect of the cerebellum: biosynthesis of neurosteroids in the Purkinje cell // *Cerebellum*. – 2003. – Vol. 2, № 3. – P. 215-222.
15. Watson C., Paxinos G. *The Rat Brain in stereotaxis coordinates*. – London, San Diego: Academic Press, 2007. – 400 p.
16. Yasuhiro N., Yewei X., Xiao-Gang H., Yumi K., Katsuhiko O., Tony C., Hironobu S., William E. R. Human adrenal cells that express both 3β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (HSD3B2) and cytochrome b5 (CYB5A) contribute to adrenal androstenedione production // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2011. – Vol. 123, № 3-5. – P. 122-126.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.12.2022.

The article was accepted for publication 10.12.2022.