

## СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РАЗВИТИИ И ПАТОЛОГИИ ЯИЧЕК ПЛОДА (ОБЗОР)

**Г. Н. Маслякова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, профессор, доктор медицинских наук; **Т. В. Палатова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, аспирант; **А. А. Серкова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры патологической анатомии

## THE ACTUAL CONCEPTION OF DEVELOPMENT AND PATHOLOGY OF FETAL TESTES (REVIEW)

**G. N. Maslyakova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Director of Scientific Research Institute of Basic and Clinical Urology, Professor, Doctor of Medical Science; **T. V. Palatova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Post-graduate, Scientific Research Institute of Basic and Clinical Urology, Research Assistant; **A. A. Serkova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Anatomy, Assistant.

Дата поступления — 10.09.2015 г.

Дата принятия в печать — 10.12.2015 г.

**Маслякова Г. Н., Палатова Т. В., Серкова А. А.** Современное представление о развитии и патологии яичек плода (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (4): 511–514.

В последнее время нарушение репродуктивной функции у мужчин приобрело особую актуальность. Бесплодие у мужчин возникает в результате разнообразных патологических процессов в организме. Известно, что в пренатальном онтогенезе развивается большинство аномалий строения органов половой системы. В обзоре приведены сведения об эмбриогенезе яичек плода и факторах, которые могут привести к нарушению формирования тестикул и мужскому бесплодию.

**Ключевые слова:** яички плода, мужское бесплодие, иммуногистохимические маркеры.

**Maslyakova GN, Palatova TV, Serkova AA.** The actual conception of development and pathology of fetal testes (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2015; 11 (4): 511–514.

The actual problem recently determined is concerned with the reproductive disorders in men. Male infertility results from a variety of pathological processes in the body. It is known that most anomalies of organs of reproductive system develop in the period of prenatal ontogenesis. The review provides the data on embryogenesis of fetal testes and factors that can lead to disturbances in the formation of the testes and male infertility.

**Key words:** fetal testes, male infertility, immunohistochemical markers.

В последнее время нарушение репродуктивной функции у мужчин приобрело особую актуальность. Во многих странах мира бесплодными являются от 8 до 29% супружеских пар, на территории России доля таких браков составляет от 8 до 17,5%, причем в 40–60% причиной отсутствия детей является бесплодие мужчин [1, 2]. Бесплодие как социальная проблема часто является причиной семейных конфликтов, потери интереса к жизни, работе, развития эмоциональных расстройств [3].

Бесплодие у мужчин возникает в результате разнообразных патологических процессов в организме: аномалий развития, генетических факторов, воспалительных заболеваний [1, 2]. По некоторым данным, доля идиопатического бесплодия у мужчин со-

ставляет 30% случаев [3]. Известно, что именно в пренатальном онтогенезе закладываются основные варианты нормы и развивается большинство аномалий строения органов половой системы [4].

Эмбриональная дифференцировка пола является результатом целого ряда гормональных и генетических изменений, которые происходят в строго лимитированные сроки эмбриогенеза. С 4-й недели в индифферентную гонаду начинают активно проникать примордиальные герминативные клетки — гонциты, или первичные половые клетки (ППК). ППК имеют крупное округлое ядро с ядрышком больших размеров и высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. ППК располагаются в центральных отделах половых тяжей и не контактируют с их базальной мембраной. ППК можно идентифицировать гистохимически (ШИК-реакция и реакция на щелочную фосфатазу), а также эти клетки экспрессируют белки ОСТ4 и С-KIT (маркеры ППК) [5, 6].

На 7–10-й неделе происходит формирование тестикула, или яичника из первичной гонады. Под действием таких специфических генов, как SRY и SOX9, дифференцируются клетки Сертоли и Лейдига, что приводит к повышению секреции тестостерона [7–9].

На 9–14-й неделе происходит формирование внутренних и наружных гениталий плода. Под влиянием антимюллерового фактора, который секретируют клетки Сертоли, происходит регресс мюллеровых протоков. Клетки Лейдига секретируют гормон тестостерон, концентрация которого у плода к 14-й неделе развития достигает пубертатных значений. Под контролем тестостерона, который действует опосредованно через андрогеновый рецептор, вольфовы протоки дифференцируются в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придаток тестикула. Активный метаболит тестостерона дигидротестостерон активирует андрогеновый рецептор простаты и наружных гениталий, запускает процесс их маскулинизации [10–13].

Таким образом, дефицит тестостерона во внутриутробный период до 14-й недели будет приводить к нарушению формирования пола различной степени выраженности (гипоспадия различной степени тяжести, женское строение наружных гениталий).

Дефицит тестостерона, развившийся после 14-й недели эмбрионального периода, будет приводить к недоразвитию наружных половых органов, часто в сочетании с крипторхизмом [14].

Онтогенез органов репродуктивной системы представляет собой многозвеньевой процесс, крайне чувствительный к действию мутагенных и тератогенных факторов, обуславливающих появление наследственных и врожденных заболеваний, нарушений репродуктивной функции [9].

Самой частой причиной неблагополучия зародыша, плода и новорожденного является кислородное голодание. Эффекты пренатальной гипоксии на организм зависят от таких факторов, как тяжесть ее воздействия, индивидуальная толерантность организма и срок внутриутробного развития. Кислородное голодание плода наблюдается при экстрагенитальной и генитальной патологии беременной женщины, сопровождает большинство акушерских осложнений [15, 16].

Некоторые авторы полагают, что антенатально поврежденные системы и органы в последующем онтогенезе не смогут давать необходимой амплитуды морфофункционального состояния, и это может проявиться в дальнейшем ранним атеросклерозом, миокардиопатиями, эндокринопатиями, иммунодефицитными состояниями, а также половыми расстройствами [17–19].

Внутриутробное развитие плода в условиях длительной гипоксии проявляется изменением гемодинамики, нарушениями сердечной и дыхательной деятельности, двигательной активности, изменением химического состава околоплодных вод [20].

При гипоксии плода в его крови и в околоплодных водах выявлено увеличение концентрации катехоламинов и других биологически активных веществ, критические уровни которых обуславливают развитие метаболического ацидоза [21].

Особое значение уделяется антенатальному повреждению фетальных яичек (особенно при длительном действии повреждающего фактора), так как последствия этих повреждений могут иметь необратимый характер и привести в постнатальном периоде

к нарушению как инкреторной, так и сперматогенной функции яичек.

Среди аномалий развития яичек практически врач чаще всего встречается с гипоплазией, клинически выражающейся гипогонадизмом. К гипогонадизму относят комплекс симптомов, отражающих тестикулярную недостаточность. Вместе с тем клиническая картина гормональной недостаточности яичек может быть при нормальном синтезе андрогенов, но при нарушенной их рецепции. Сюда относят аплазию герминативных клеток, анорхизм, крипторхизм, синдромы Клайнфельтера, Тернера, Свайера и другие [9, 22].

В литературе мало работ, посвященных изучению изменений в органах репродуктивной системы плода под действием гипоксии на различных периодах развития. Морфологическое исследование семенников пренатального периода онтогенеза у плодов с аномалиями полового развития позволило установить, что структуры, обеспечивающие генеративную и эндокринную функции, характеризуются негармоничным развитием, так как строение сперматогенного эпителия плодов в возрасте 20 недель и старше соответствовало организации, характерной для 14–16-недельного возраста [23].

В развивающемся организме соединительная ткань регулирует и оказывает влияние на процессы пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток, на формирование структур органов в постнатальном периоде.

Патоморфологическое изучение семенных желез детей, умерших в возрасте до шести месяцев с серологически подтвержденной ВИЧ-инфекцией, выявило отек и массивное разрастание коллагеновых волокон в междольковой и межканальцевой соединительной ткани. Это может быть проявлением адаптации в ответ на воздействие внутриутробной и постнатальной гипоксии, поскольку атрофия и фиброз в столь раннем возрасте зачастую связаны с влиянием именно этого патологического фактора [24].

Морфофункциональное состояние яичек на момент рождения ребенка позволяет судить о тяжести и длительности его внутриутробного кислородного голодания, чувствительности плода мужского пола к гипоксии, а также отражает уровень его неспецифической резистентности.

Из функциональных методов исследования врожденных аномалий репродуктивной системы широко применяется УЗИ-оценка, которая включает биометрические исследования и детальное изучение половых органов плода [25–27]. Иногда применяется МРТ-исследование, правда чаще всего его используют для диагностики аномалий центральной нервной системы [28, 29].

Морфометрические методы являются наиболее информативными и объективными, поскольку позволяют уже на начальных стадиях адаптации организма к изменяющимся условиям среды идентифицировать изменения в структуре органов, зачастую невидимые глазом человека [30].

По результатам иммуногистохимических исследований в семенниках плодов определяются три популяции клеток. Клетки 1-й популяции экспрессируют белки OCT4 и SKIT (маркеры первичных половых клеток), у клеток 2-й популяции они отсутствуют (промежуточные клетки), а клетки 3-й популяции начинают экспрессию MAGE-A4 (один из маркеров сперматогоний) и расцениваются как пресперматогонии [31].

Oct-4 (Octamer-binding-4) — маркер плюрипотентности. Данный белок участвует в самообновлении недифференцированных эмбриональных стволовых клеток. Широко используется как маркер для стволовых клеток [32, 33].

К числу маркеров ППК на ранних стадиях также относится фактор роста стволовых клеток — лиганд к тирозинкиназному рецептору C-kit (Kit).

СКИТ (рецептор фактора стволовых клеток) обнаружен в сперматогониях и клетках Лейдига, а также в клетках кровотоковой системы, желудочно-кишечного тракта, в меланоцитах [34].

Белок MAGE-A4 экспрессируется в таких опухолях, как меланома, плоскоклеточный рак, раке легких и молочной железы, а также в ткани семенников и плаценты [35].

Несомненным является тот факт, что количественный подход в морфологической оценке созревания гамет и выявление наиболее уязвимых генераций сперматогенного эпителия позволяют уточнить некоторые стороны патогенеза нарушения репродуктивной функции при воздействии любого повреждающего фактора, в том числе и гипоксии [36].

В настоящее время имеются иммуногистохимические маркеры, позволяющие оценить степень выраженности гипоксии в тканях. Однако либо использовались они при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, либо оценивалась выраженность гипоксии в опухолях [37–39].

Сведений о применении данных маркеров для определения степени выраженности гипоксии в тканях яичка в доступной нам литературе мы не встретили.

Известно, что гипоксия оказывает влияние на уровень половых гормонов в организме плода, что не может не влиять на развитие гонад. Показателем гормональной активности и физиологического созревания яичек служит уровень в сыворотке крови основного андрогенного гормона — тестостерона. Имеются сведения об изменении уровня половых гормонов (тестостерона, хорионального гонадотропина) в сыворотке крови новорожденных у матерей с гипоксией [40–42].

В настоящее время важное значение придается иммуногистохимическим методам исследования различных маркеров, в том числе андрогенового рецептора (АР) для выявления репродуктивных нарушений, и в частности функциональных основ мужского бесплодия [43–45].

Очевидными андрогензависимыми органами являются мужские гонады и придатки, наружные гениталии, предстательная железа, семенные пузырьки, мышцы, кожа.

В эмбриональный период андрогены определяют дифференцировку наружных гениталий. В яичках АР экспрессируются в клетках Лейдига, клетках Сертоли, перитубулярных клетках. Экспериментальные исследования показали, что связь андрогенов с АР клеток Сертоли необходима для созревания сперматозоидов [8].

Патоморфологическое исследование клеток Лейдига в семенниках плодов с аномалиями развития показало, что строение и гистохимические характеристики не соответствуют их сроку гестации (20 недель) и проявляют низкие уровни дифференцировки и функционирования [23, 46].

К сожалению, данные об изменении экспрессии маркеров гипоксии и рецепторов андрогенов в яич-

ках плода при наличии гипоксии в анамнезе отсутствуют в литературе.

Таким образом, проведенный обзор литературы по данной тематике показал, что сведений по изучению морфофункционального состояния яичек плодов при действии гипоксии в антенатальном периоде крайне мало, а морфологические работы в этом направлении вообще отсутствуют. Поэтому любое исследование в данной области будет актуальным и поможет решить такую важную проблему, как мужское бесплодие.

## References (Литература)

1. Danilova TI, Tikhomirova VYu, Melnikova EA, et al. Undescended testis and the modern approach to prophyllaxis of male infertility. *Pacific Medical Journal* 2006; (4): 59–60. Russian (Данилова Т.И., Тихомирова В.Ю., Мельникова Е.А., Хлудев В.Н. Крипторхизм и современный подход к профилактике мужского бесплодия. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2006; (4): 59–60).
2. Tavokina LV. Male infertility: Genetic aspects. *Kidneys* 2014; 2 (8): 9–13. Russian (Тавокина Л.В. Мужское бесплодие: генетические аспекты. *Почки* 2014; 2 (8): 9–13).
3. Goncharova NN, Martyshkina EYu, Kaznacheyeva TV, et al. Medico-genetic aspects of infertility. *Obstetrics, gynecology and reproduction* 2012; 6 (2): 35–40. Russian (Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В. и др. Медико-генетические аспекты бесплодия. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2012; 6 (2): 35–40).
4. Gerasimovich GI. Ontogenesis and congenital anomalies of the female genital organs. Minsk: BGMU, 2010; 60 p. Russian (Герасимович Г.И. Онтогенез и врожденные аномалии женских половых органов. Минск: БГМУ, 2010; 60 с.).
5. Gaskell TL, Esnal A, Robinson LLL, et al. Immunohistochemical profiling of germ cells within the human fetal testis: identification of three subpopulations. *Biology of reproduction* 2005; 71 (6): 2012–2021.
6. Kozhukhar VG. Mammalian and human primordial germ cells: Differentiation, identification, migration. *Cell and Tissue Biology* 2011; 5 (3): 203–213. Russian (Кожухарь В.Г. Первичные половые клетки млекопитающих и человека. Происхождение, идентификация, миграция. *Цитология* 2011; 53 (3): 211–220).
7. Kozhukhar VG. SRY AND SOX9: The main genetic factors of mammalian sex determination. *Cell and Tissue Biology* 2012; 54 (5): 390–404. Russian (Кожухарь В.Г. SRY и SOX9 — главные факторы генетической детерминации пола у млекопитающих. *Цитология* 2012; 54 (5): 390–404).
8. Raigorodskaya NYu. Physiological periods of development of the reproductive system of boys (review). *Bulletin of Medical Internet Conferences* 2014; 4 (1): 76–80. Russian (Райгородская Н.Ю. Физиологические периоды развития половой системы мальчиков (обзор). *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2014; 4 (1): 76–80).
9. Mutovin GR, Ivanova OG, Zhilina SS. Genes and ontogeny of the reproductive system. *Pediatrics journal* 2009; 88 (6): 40–47. Russian (Мутовин Г.Р., Иванова О.Г., Жилина С.С. Гены и онтогенез репродуктивной системы; основные нарушения дифференцировки пола. *Педиатрия: Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2009; 88 (6): 40–47).
10. Dedov II, Semicheva TV, Peterkova VA. Sexual development of children: norm and pathology. M.: Meditsina, 2002; 232 p. Russian (Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Медицина, 2002; 232 с.).
11. Darakhovich IV, Darakhovich NP. Development of human testis morphology during the embryonic and fetal periods. *Medical journal* 2014; 1 (47): 61–64. Russian (Дорохович И.В., Дорохович Г.П. Морфология мужской половой железы у зародышей и плодов человека. *Медицинский журнал* 2014; 1 (47): 61–64).
12. Chernykh AM, Selyutina M Yu, Goryainova IL. Monitoring of congenital malformations in children in the Kursk region. *Hygiene and sanitation* 2012; (5): 54–55. Russian (Черных А.М., Селютина М.Ю., Горяинова И.Л. Мониторинг врожденных пороков развития у детей в Курской области. *Гигиена и санитария* 2012; (5): 54–55).



13. Palermo GD, Kocent J, Monahan D, et al. Treatment of male infertility. *Methods Mol Biol* 2014; (1154): 385–405.
14. Uvarova EV, Trifonova EV. Hypogonadotropic hypogonadism (review). *Pediatric pharmacology* 2008; 5 (4): 45–53. Russian (Уварова Е.В., Трифонова Е.В. Гипогонадотропный гипогонадизм (обзор литературы). Педиатрическая фармакология 2008; 5 (4): 45–53).
15. Markovskiy VD, Sorokina IV, Miroshnichenko MS, et al. Influence of different variants of hypoxia on amount of rats in dungand on their somatometric indexes (experimental research). *Experimental and Clinical Medicine* 2014; 3 (64): 91–94. Russian (Марковский В.Д., Сорокина И.Д., Мирошниченко М.С. и др. Влияние различных вариантов гипоксии на количество крысят в помете и их соматометрические показатели (экспериментальное исследование). Экспериментальная и клиническая медицина 2014; 3 (64): 91–94).
16. Hutter D, Kingdom J, Jaeggi E. Causes and Mechanisms of Intrauterine Hypoxia and Its Impact on the Fetal Cardiovascular System: a review. *International Journal of Pediatrics* 2010; (2010): 1–9
17. Akira M, Yoshiyuki S. Placental circulation, fetal growth, and stiffness of the abdominal aorta in newborn infants. *J Pediatr* 2006; 148 (1): 49–53.
18. Ertan AK, He JP, Hendrik HJ, et al. Reverse flow in fetal vessels and perinatal events. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2004; 208 (4): 141–149.
19. Louey S, Cock ML, Stevenson KM, et al. Placental insufficiency and fetal growth restriction lead to postnatal hypotension and altered postnatal growth in sheep. *Pediatr Res* 2000; 48 (66): 808–814
20. Saveliyeva GM, Fedorova MV, Klimentenko PA, et al. Placental insufficiency. M.: Meditsina, 1991; 272 p. Russian (Савельева Г.М., Федорова М.В., Климентенко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. М.: Медицина, 1991. 272 с.)
21. Dodchoev DS. The mechanisms of intrauterine development of the child with chronic placental insufficiency: DSc diss. Dushanbe, 2009; 181 p. Russian (Додхоев Д.С. Механизмы задержки внутриутробного развития ребенка при хронической плацентарной недостаточности: дис.... д-ра мед. наук. Душанбе, 2009; 181 с.)
22. Pozdnyak AO. Clinical variants of congenital primary hypogonadism at boys. *Practical medicine* 2010; 4 (43): 109–111. Russian (Поздняк А.О. Клинические варианты врожденного первичного гипогонадизма у мальчиков. Практическая медицина 2010; 4 (43): 109–111).
23. Artifeksova MS, Artifeksov SB, Chaletskaya OV, et al. Principles of prevention of sexual boys. *Andrology and genital surgery* 2009; w/n: 93–94. Russian (Артифексова М.С., Артифексов С.Б., Халецкая О.В., Артифексова А.А. Принципы профилактики полового развития у мальчиков. Андрология и генитальная хирургия 2009; б/н: 93–94).
24. Sherstiuk SA. Morphological features of testes of children who died before the age of 6 months from HIV-infected mothers. *The world of medicine and biology* 2012; 1 (8): 166–170. Russian (Шерстюк С.А. Морфологические особенности семенных желез детей умерших в возрасте до 6 месяцев от ВИЧ-инфицированных матерей. Мир медицины и биологии 2012; 1 (8): 166–170).
25. Fait G, Yaron Y, Shenhar D, et al. Sonographic detection of undescended testes in the third trimester. *J Ultrasound Med* 2002; (21): 15–18.
26. GavriloVA TV. Possibilities of ultrasound in the diagnosis of congenital malformations of the fetus. *Bulletin of Medical Internet Conferences* 2013; 3 (3): 661. Russian (Гаврилова Т.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике врожденных пороков развития плода. Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2013; 3 (3): 661).
27. Pertseva GM, Borshcheva AA. Made ultrasonic diagnosis of fetal malformation: Reality and perspective. *Medical bulletin of the south of Russia*; (3): 69–72. Russian (Перцева Г.М., Борщева А.А. Ультразвуковая диагностика пороков развития плода. Реальности и перспективы. Медицинский вестник юга России 2013; (3): 69–72).
28. Korostyshevskaya AM, Makagon AV. Fetal MRI: a new tool for prenatal diagnosis. *Medical imaging* 2009; (1): 132–140. Russian (Коростышевская А.М., Макагон А.В. МРТ плода: новое слово в пренатальной диагностике. Медицинская визуализация 2009; (1): 132–140).
29. Solopova AE, Sinityn VE, Huisman T. Fetal magnetic resonance imaging in evaluation of central nervous system anomalies. *Russian electronic journal of radiology* 2011; 1 (3): 32–43. Russian (Солопова А.Е., Ситин В.Е., Хуисман Т. Возможности МРТ в антенатальной диагностике аномалий развития центральной нервной системы плода. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2011; 1 (3): 32–43).
30. Bun'kov KV, Kuz'menkov Alu, Savchenkov AL. Comparative morphometric study of the fetal testicles in the antenatal period. *Problems of reproduction* 2013; (6): 66–71. Russian (Буньков К.В., Кузьменков А.Ю., Савченков А.Л. Сравнительные морфометрические исследования яичек у плодов антенатального периода. Проблемы репродукции 2013 (6): 66–71).
31. Kerr CL, Hill CM, Blumenthal PD, et al. Expression of pluripotent stem cell markers in the human fetal testis. *Stem Cells* 2008; 26 (2): 412–421.
32. Zayed AE, Abd-Elnaeim MM, Abd-Elghaffar SKh, et al. Prenatal development of murine gonads with special reference to germ cell differentiation: a morphological and immunohistochemical study. *Andrologia* 2007; 39 (3): 93–100.
33. Molyneaux KA, Zinszner H, Kunwar PS, et al. The chemokine SDF1/CXCL12 and its receptor CXCR4 regulate mouse germ cell migration and survival. *Development* 2003; (130): 4279–4286.
34. Grewal N, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, et al. Bicuspid aortic valve: phosphorylation of c-Kit and downstream targets are prognostic for future aortopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46 (5): 831–839.
35. Schneider F, Redmann K, Wistuba J, et al. Comparison of enzymatic digestion and mechanical dissociation of human testicular tissues. *Fertil Steril* 2015; 104 (2): 302–311.
36. Kuznetsova SV. Disturbance of spermatogenesis in acute hypobaric hypoxia: PhD diss. Nizhny Novgorod, 2006; 131 p. Russian (Кузнецова С.В. Нарушение сперматогенеза при острой гипобарической гипоксии: дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2006; 131 с.)
37. Semenza GL, Nejfelt MK, Chi SM, et al. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; (88): 5680–5684.
38. Richard J Young, Andreas Möller. Immunohistochemical Detection of Tumour Hypoxia. *Histology Protocols* 2009; (611): 151–159
39. Sadlecki P, Bodnar M, Grabiec M, et al. The Role of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ , Glucose Transporter-1, (GLUT-1) and Carbon Anhydrase IX in Endometrial Cancer Patients. *BioMed Research International* 2014 (2014): 1–11
40. Rae MT, Rhind SM, Fowler PA. Effect of maternal undernutrition on fetal testicular steroidogenesis during the CNS androgen-responsive period in male sheep fetuses. *Reproduction* 2002; (124): 33–39.
41. Steier JA, Ulstein M, Myking OL. Human chorionic gonadotropin and Testosterone in Normal and Preeclamptic Pregnancies in Relation to Fetal sex. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (3): 552–556.
42. Liu JX, Du JZ. Hypoxia alters testis development in neonatal rats. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 (3): 231–237.
43. Rey RA1, Musse M, Venara M, et al. Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: Its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis. *Microsc Res Tech* 2009; 72 (11): 787–795.
44. Arenas MI1, Royuela M, Lobo MV, et al. Androgen receptor (AR), estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and estrogen receptor-beta (ER-beta) expression in the testis of the newt, *Triturus marmoratus marmoratus* during the annual cycle. *J Anat* 2001; 199 (4): 465–472.
45. Connolly F, Rae MT, Bittner L, et al. Excess Androgens in Utero Alters Fetal Testis Development. *Endocrinology* 2013; 154 (5): 1921–1933.
46. Borday C, Merlet J, Racine C, et al. Expression and localization of aromatase during fetal mouse testis development. *Basic Clin Androl* 2013; 1 (23): 12.