



19
2e.
Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios
Profesionales Zaragoza

Efectos de la Administración de Propionato
de Testosterona o Benzoato de Estradiol al
Nacimiento, Sobre el Desarrollo del Túbulo
Seminífero de la Rata.

T E S I S

Que para obtener el
TÍTULO de BIÓLOGO
Presenta.

CAROLINA MENESES VELAZQUEZ

México, D. F.

**TESIS CON
SALA DE ORIGEN**

1989.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN	-----	1
INTRODUCCION	-----	4
HIPOTESIS	-----	15
OBJETIVOS	-----	15
MATERIALES Y METODOS	-----	16
RESULTADOS	-----	18
DISCUSION	-----	26
CONCLUSIONES	-----	29
BIBLIOGRAFIA	-----	30

RESUMEN

En el presente trabajo se estudiaron los efectos de la administración al nacimiento de una única dosis de propionato de testosterona o benzoato de estradiol, sobre el desarrollo del tubulo seminifero, el peso de los testiculos, la próstata y las vesiculas seminales de la rata, a los 5, 10, 16, 30, 40, 45 o 60 dias de edad.

Comparado con los grupos testigo, el peso de los testiculos de los animales androgenizados disminuyo significativamente a partir de los 10 dias de edad (16.3 ± 0.6 vs 21.4 ± 0.5 , $P < 0.05$), mientras que en los animales estrogenizados, el descenso del peso testicular se observó a partir de los 30 dias de edad (66.2 ± 3.9 vs 65.9 ± 1.8 , $P < 0.05$). El peso de la próstata disminuyó de manera significativa, tanto en los animales tratados con testosterona como en los tratados con estradiol, sobre todo a partir de los 45 dias de edad (51.8 ± 5.0 ; 38.6 ± 3.5 vs 63.5 ± 3.9 , $P < 0.05$). El peso de las vesiculas seminales mostró el mismo comportamiento que la próstata (48.4 ± 4.1 ; 38.5 ± 2.2 vs 65.2 ± 3.5 , $P < 0.05$).

Los cambios en la superficie tubular no mostraron un modelo permanente durante las edades estudiadas, excepto a los 60 dias de edad, en la que se observó disminución en los animales tratados con testosterona o estradiol (674 ± 18 ; 778 ± 17 vs $913 \pm 19 \mu\text{m}^2 \times 10^3$, $P < 0.05$). La aparición de espermatidas en madu-

ración se retrasó en los animales androgenizados y estrogenizados; a los 30 días, 12% de los tubulos de los animales testigo presentaban espermátidas vs 0.0% de los tratados ($P < 0.05$), lo que se acompañó del aumento de la presencia de células anormales en los animales tratados. A los 60 días de edad, los animales tratados con andrógenos presentaron disminución de la espermatocitogénesis, de la espermiogénesis y aumento de la presencia de células anormales. En cambio, el tubulo seminifero de los animales estrogenizados fue similar al del grupo testigo, a pesar de la disminución del peso testicular.

Nuestros resultados demuestran que la administración al nacimiento, tanto de propionato de testosterona como de benzoato de estradiol, provocaron disminución de la secreción de andrógenos, la cual se reflejó en el peso de la próstata y las vesículas seminales.

Se puede inferir que los efectos provocados por el propionato de testosterona sobre la espermatogénesis, fueron más drásticos que los provocados por los estrógenos, lo que sugiere que la androgenización al inicio de la vida, provoca cambios graves en el proceso de formación de gametos. Es posible que estas alteraciones estén vinculadas tanto a las modificaciones del modelo de secreción de gonadotropinas, como a cambios en el propio testículo.

INTRODUCCION

Resultados experimentales obtenidos en diversas especies, indican que los centros hipotalámicos que participan en la regulación de la secreción de las gonadotropinas [especialmente la liberación de la hormona luteinizante (LH)] son diferentes en el macho y en la hembra. Esta diferencia no parece tener bases genéticas, sino que estaría vinculada a los efectos que los andrógenos secretados por el testículo fetal o del animal recién nacido, ejercen sobre el hipotálamo indiferenciado (21, 42).

El injerto de testículo de animales recién nacidos en ratas hembras de la misma edad induce la aparición postpuberal de un cuadro caracterizado por estro vaginal persistente, ovario poli-quístico, falta de ovulación y esterilidad permanente. Resultados similares se obtienen por la administración de testosterona, androstenediona o gonadotropina coriónica humana, entre otras (9).

Con base a los resultados anteriores y a la demostración de la secreción cíclica de las gonadotropinas, especialmente la LH, se propone la existencia de dos centros hipotalámicos que regulan de manera diferente la secreción de las gonadotropinas, un centro de regulación "tónica" y otra "fásica" (2, 3, 16, 17)

Durante el desarrollo temprano, en la rata y el criceto macho, la falta de andrógenos testiculares sea por castración o por la administración de antiandrógenos, resulta en el modelo de secreción cíclica "fásica" de las gonadotropinas. Esto se demuestra porque si se injerta un ovario y un trozo de vagina cuando el

animal alcanza la vida adulta, el injerto de ovario presenta signos de ovulación y el epitelio vaginal presenta cambios semejantes a los de una hembra entera durante su ciclo estral. Si se castra una rata hembra al nacimiento, el injerto de ovario realizado en el animal adulto presenta signos de ovulación y el epitelio vaginal muestra los cambios típicos del ciclo estral (9).

Diversos autores han mostrado que la administración de testosterona o estradiol a la rata hembra recién nacida, provoca la "masculinización" o la "desfeminización" de los mecanismos que regulan el eje hipotálamo-hipofisis-ovario, mientras que en el macho provoca disminución de la capacidad de secreción de andrógenos en la vida adulta (18). La androgenización o la estrogenización de la rata hembra recién nacida, provoca cambios del crecimiento folicular y de la masa ovárica (13, 29, 30), aun antes de que se observen modificaciones de los niveles circulantes de la hormona estimulante del folículo (FSH) (44), lo que apunta a los posibles efectos directos de los andrógenos y los estrógenos sobre la gónada.

Poco se sabe de la evolución temporal de los efectos del aumento de las concentraciones plasmáticas de andrógenos o estrógenos en la rata recién nacida, sobre la estructura tubular y la espermatogénesis.

EL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

El aparato reproductor masculino está constituido por los

siguientes Organos:

1. - Los testiculos, que producen los espermatozoides y las hormonas.

2. - El epididimo, el conducto deferente y la uretra, que constituyen un sistema de conductos por donde transitan los espermatozoides que son eyaculados. Los espermatozoides son almacenados en el epididimo y el conducto deferente hasta la eyaculacion.

3. - Un sistema glandular formado por la prostata, las vesiculas seminales, las glandulas bulbouretrales (de Cowper) y las glandulas uretrales (de Littre) cuyas secreciones aportan elementos primordiales en el metabolismo y la maduracion del espermatozoide y el medio liquido en el que estos se mueven.

4. - El organo copulador, el pene, posibilita que el semen (mezcla de las secreciones glandulares y los espermatozoides) sea depositado en la vagina de la hembra (5, 18, 37).

El testiculo

Los testiculos son estructuras bilaterales de forma ovoide, que se encuentran suspendidos en el escroto por los cordones espermaticos. El escroto es un saco pendulo de pared delgada, compuesto de piel, una capa incompleta de musculo liso (dartos) y escaso tejido subcutaneo (19).

El testiculo está cubierto por la tunica albuginea, (cápsula fibrosa compuesta de fibras de colágeno entrelazadas). El parén-

quima testicular está constituido por los túbulos seminíferos y el tejido intersticial. En los roedores, los túbulos seminíferos muestran un patrón complicado de convoluciones no anastomosadas, que consisten de dos terminales que desembocan en los tubos rectos y se comunican a la red de testis, por medio de la cual los espermatozoides pasan de los conductos eferentes hacia el epidídimo (19, 36, 39, 45).

El tejido intersticial es una red irregular de tejido conectivo laxo, que ocupa el espacio que hay entre los túbulos seminíferos. En dicho tejido se encuentra la glándula intersticial formada por las células de Leydig, nervios, vasos sanguíneos y linfáticos. El resto del tejido intersticial está formado por células del tejido conectivo especialmente fibroblastos y macrófagos.

Las células de Leydig.

Son células de forma ovoide o poligonal, con núcleo esférico y casi siempre excéntrico. En el citoplasma se observan granuleciones densas cerca del núcleo y vacuolas en la periferia. En general, se les encuentra alrededor de los vasos sanguíneos, a través de los cuales obtienen los sustratos necesarios para la síntesis hormonal (6, 19, 36, 39, 45).

Las células de Sertoli.

Son células grandes y complejas que tienen forma de columna alargada y su núcleo es grande y pálido. Se extienden desde la lámina basal del túbulo hasta la luz y están unidas entre sí por

medio de desmosomas y uniones estrechas (10, 11, 15, 19, 36).

Las espermatogonias.

Con base a sus características morfológicas y su capacidad de división, las espermatogonias se clasifican en dos tipos: las espermatogonias tipo A, son células con núcleo grande y cromatina dispuesta en forma de granulos muy finos y las espermatogonias tipo B, son células más pequeñas que las de tipo A, su núcleo es de menor tamaño y la cromatina está dispuesta en la periferia en forma de masas (19, 45).

Las espermatogonias tipo A se dividen varias veces y dan origen a células intermediarias y las espermatogonias B son el resultado de la división de éstas.

Los espermatocitos

Las espermatogonias de tipo B se dividen por mitosis y originan espermatocitos primarios los cuales se encuentran inmediatamente sobre las espermatogonias. Son células de mayor volumen que las espermatogonias de tipo B y se les reconoce fácilmente por el aspecto de sus núcleos (condensación y formación de fibras cromatínicas). Además, son las células que más se observan en el epitelio germinal, ya que durante la primera división meiótica, la profase es prolongada. Esta primera división origina dos espermatocitos secundarios cuyo núcleo es de menor tamaño que el de los espermatocitos primarios. En general, los espermatocitos secundarios se observan con poca frecuencia, ya que se dividen rápidamente después de una interfase muy breve.

Las espermátidas

De la segunda división meiótica, se producen cuatro espermátidas haploides localizadas cerca de la luz tubular. Las espermátidas, son células más o menos redondas con núcleos esféricos de localización central (fig. 1a) (1, 19, 24).

La espermiogénesis

Durante la espermiogénesis, en las espermátidas se producen cambios morfológicos, funcionales y la adquisición de nuevos organelos (10), proceso que por las características de las asociaciones celulares, ha sido dividido en 19 etapas (39, 45).

La división citoplasmática (citocinesis) de las células germinales es incompleta, de modo que todas las células hijas, excepto las espermatogonias menos diferenciadas, se mantienen unidas por puentes citoplasmáticos, formando así un sincitio. Estos puentes permanecen hasta el final de la diferenciación de los espermatozoides, lo que explica el que los espermatozoides maduros aparezcan sincrónicamente en cualquier área de un tubo seminífero (fig. 1a) (1, 11, 19, 24).

Las espermátidas están en contacto estrecho con las células de Sertoli y durante la espermiogénesis, pierden la mayor parte de su citoplasma lo que da origen a los cuerpos residuales, los que son fagocitados por las células de Sertoli y reutilizados. Al parecer, este es un paso fundamental en la regulación local del ciclo espermatogénico (7, 8, 10, 11, 23, 39, 40).

En la rata, el contenido lipídico de las células de Sertoli

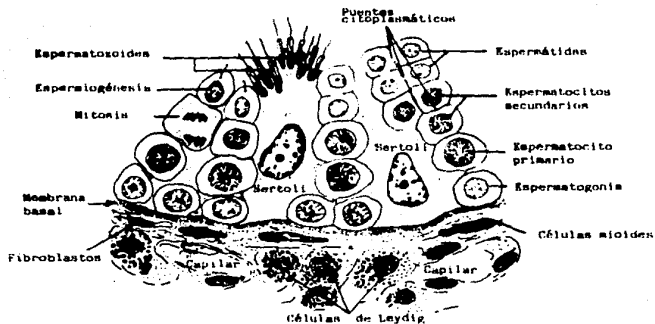


Fig. 1a.- Representación esquemática de un túbulo seminífero, donde se muestra el proceso de espermatogénesis.

TOMADA DE GANONG, d. (1960).

presenta cambios cíclicos (11). La cantidad máxima se observa inmediatamente después de la liberación de los espermatozoides y disminuye lentamente en las etapas subsiguientes del ciclo espermatogénico. Así, la célula se provee de material para la síntesis de una o más hormonas esteroideas, las que actúan como hormonas locales y estimulan la meiosis en los espermatoцитos I, de manera que se inicie el siguiente ciclo de la espermatogénesis (7). Finalmente los espermatozoides son liberados a la luz tubular y transportados en la corriente del líquido tubular (1, 10).

La barrera hematotesticular

Las espermatogonias y las células de Sertoli se apoyan en una membrana basal. Adyacente a esta, hay una membrana de tejido conectivo que contiene una capa de células mioideas contráctiles, unidas entre sí por uniones estrechas continuas. Esta capa peritubular forma la barrera hematotesticular que retarda, pero no previene completamente, el acceso de sustancias al epitelio seminífero (fig. 1a) (11, 19, 36).

Pares de células de Sertoli forman uniones estrechas especializadas, que separan al tubo seminífero longitudinalmente en un compartimiento basal y otro adluminal. En el compartimiento basal, la espermatogonia es bañada por un fluido similar a la linfa y una vez formados los espermatoцитos, migran desde la membrana basal y entran al compartimiento adluminal (10, 11, 15, 24, 34, 35, 39). La barrera hematotesticular forma un componente integral del epitelio germinal, ya que juega un papel esencial en

la creación y el mantenimiento de un ambiente bioquímico altamente especializado que conlleva a la producción y maduración del espermatozoide (7). Dicha barrera impide el paso de proteínas y otras moléculas grandes. En cambio, los andrógenos la atraviesan con gran facilidad, seguidos de los progestágenos, los estrógenos y los corticosteroides, aunque al parecer el colesterol no lo hace (34) (fig. 1b).

Además, la barrera aísla a las células germinales haploides de los anticuerpos y los macrófagos que normalmente se encuentran en la sangre. De esa manera no se genera una respuesta autoinmune que resulte en la producción de antígenos contra las células haploides (11, 19, 34, 39).

La secreción de las gonadotropinas hipofisarias

La secreción de la FSH y la LH es regulada por el hipotálamo por medio de una hormona peptídica denominada hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Histoquímicamente se le localiza en la región preóptica medial y a lo largo del hipotálamo anterior, el núcleo arcuato y la eminencia media (27). El estímulo del núcleo arcuato y la eminencia media regula la secreción tónica de las gonadotropinas y mantiene las concentraciones plasmáticas basales de las mismas (2, 17, 27) (fig. 1b).

La GnRH llega a la adenohipófisis en la sangre circulante de los capilares y vénulas del sistema porta hipotalámico-hipofisario y se une a receptores membranales específicos en los gonadotropos. Esta unión hormona-receptor activa el sistema ade-

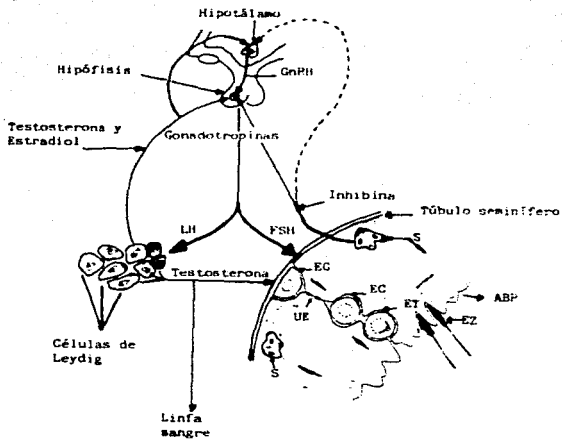


Fig. 1b.- Diagrama que muestra el eje hipotálamo-hipófisis-testículo.

EG, espermatogonía en el compartimiento basal; EC, espermatocito en el compartimiento adluminal; ET, espermatocitosis; EZ, espermatocitosis; S, célula de Sertoli; UE, unión estrecha; ABP, proteína unidora de andrógenos. - FSH, hormona estimulante del folículo y LH, hormona luteinizante.

nilatociclaza y aumenta el nivel de AMP cíclico, lo que induce la síntesis y la secreción de las gonadotropinas.

Las concentraciones plasmáticas de LH dependen de la secreción de GnRH y los niveles de andrógenos (o estrógenos) circulantes. Se sabe que la testosterona actúa sobre el hipotálamo y disminuye la secreción de GnRH, además inhibe el efecto de esta hormona sobre las células de la adenohipofisis. Este mecanismo de retroalimentación inhibitoria controla normalmente los niveles circulantes de andrógenos (15) (fig. 1b).

En la regulación de la secreción de FSH, también existe un sistema de retroalimentación inhibitoria. Después de la castración, las concentraciones de FSH y LH están elevadas. En enfermedades donde hay daño selectivo al epitelio germinal, los niveles de LH son normales, pero están elevados los de la FSH, lo que demuestra la deficiencia de una hormona inhibidora de la FSH de origen testicular. Esta hormona ha sido denominada inhibina y controla de manera independiente la secreción de FSH (14, 15, 36) (fig. 1b).

Los andrógenos

Se define a los andrógenos como un grupo de compuestos esteroideos responsables del desarrollo y el mantenimiento de las características sexuales masculinas, además de que ejercen un importante efecto anabólico proteico como parte de su acción estimulante del crecimiento. Los andrógenos con mayor actividad biológica, son la testosterona, la androstenediona y la dihi-

droxitestosterona. Esta última deriva de la testosterona, la cual es reducida a la forma 5 α -dihidroxitestosterona (DHT). Este es un andrógeno no aromatizable y tiene efectos importantes sobre los órganos sexuales secundarios, como la próstata y las vesículas seminales (5, 12, 19, 20, 25, 46).

En los testículos, las células de Leydig son la fuente principal de síntesis y secreción de andrógenos. Los esteroides producidos por la corteza adrenal poco contribuyen en la cantidad total de andrógenos (12, 15, 25, 26).

La testosterona es transportada en el plasma ligada a proteínas, como la globulina transportadora de esteroides sexuales y la albúmina. Esta unión es de tipo no-covalente, lo que explica su rápida disociación y facilita su penetración por difusión a la célula blanco, aunque se describe que estas poseen un sistema de transporte activo para la testosterona. En el tubo seminífero se encuentra la proteína unidora de andrógenos (ABP), que posee alta afinidad por la testosterona (26, 46).

Después de ser sintetizados, los andrógenos son secretados al fluido intersticial del que son tomados por los tubos seminíferos y transportados de los conductos eferentes al epidídimo o llevados a las venas capilares y a la linfa (20) (fig. 1b).

Efectos de las gonadotropinas en el testículo

La LH y la PSH llegan a los testículos por medio del torrente sanguíneo y son reconocidas por receptores específicos presen-

tes en las membranas de las células de Leydig (en el intersticio) y de las células de Sertoli (dentro del tubo seminífero). Su mecanismo de acción es similar al de la GnRH, pero el sistema adenilatociclasa-AMPC incrementa en las células intersticiales la conversión de colesterol a testosterona. En la membrana de la célula de Sertoli, el sistema adenilatociclasa-AMPC aumenta la actividad del complejo de aromatasas lo que resulta en el aumento en la capacidad de conversión de testosterona a estradiol (5, 19, 25, 26, 28).

La célula de Sertoli es el blanco primario de la FSH, la cual es importante en el desarrollo de los tubos seminíferos ya que produce aumento del peso testicular y estimula el crecimiento del tubo seminífero, así como el desarrollo de las células de Sertoli. También parece aumentar la acción esteroidogénica de la LH (15, 40). La FSH estimula la síntesis de ABP, la cual es retenida dentro del tubo seminífero por la barrera hemato-testicular. La DHT se une a la ABP con una afinidad 2 o 3 veces mayor que la de la testosterona. Este proceso mantiene una concentración alta y estable de andrógenos en el líquido tubular, lo que podría ser particularmente importante para la iniciación de la espermatogénesis en la pubertad, cuando la producción de testosterona aún no ha alcanzado niveles adultos. La ABP también incrementa la cantidad de andrógenos transportados al epidídimo.

La testosterona es llevada hacia las células epididimales, donde por efectos de una 5 α -reducción, se forma DHT la que se

une a receptores citoplasmáticos. Los complejos receptores androgénicos en testículo y epidídimo son translocados dentro del núcleo y se unen a la cromatina para iniciar los procesos metabólicos necesarios para la espermatogénesis y la maduración del espermatozoide (10, 11, 15, 20, 26, 34, 36).

En la estimulación de las células de Leydig, la prolactina actúa sinérgicamente con la LH y es requerida para la función óptima de los testículos y los órganos sexuales secundarios (26, 33, 41).

En la rata inmadura, la iniciación de la espermatogénesis es un fenómeno hormono-dependiente y se ha demostrado que las gonadotropinas y la testosterona están involucradas en su regulación (6, 20, 36). La LH ejerce sus efectos sobre la espermatogénesis por intermedio de los andrógenos. La FSH es necesaria para mantener el proceso espermatogénico pero sus efectos pueden ser imitados por andrógenos y bloqueados por antiandrógenos como el acetato de ciproterona, lo que indica que su acción está ligada o mediada a través de los andrógenos (20). Estudios experimentales han mostrado, que la administración de este antiandrógeno provoca modificaciones histológicas en los testículos y en las glándulas accesorias sexuales de el hombre y de varias especies animales. Steinbeck y Neumann (37), han demostrado que el acetato de ciproterona inhibe los efectos de la testosterona que causa disminución en el peso testicular y decremento en la maduración del epitelio germinal.

En la rata, el proceso inicial y subsiguiente de la espermatogénesis difiere en sus requerimientos hormonales (40). Se ha demostrado que la neutralización selectiva de la FSH, provoca la disminución en la producción de las espermatogonias de tipo A a espermatocitos preleptoténicos, lo que demuestra que la FSH está involucrada en una o más de las etapas que median la transformación de las espermatogonias a los espermatocitos preleptoténicos (6, 28). Sin embargo, no se le considera necesaria para la evolución de la meiosis. Steinberger y Duckett (36), han mostrado que la FSH es requerida en las etapas tardías de maduración de las espermatidas durante la primera onda espermática, ya que se observó que, el número de espermatidas en etapas 7 y 8 se redujo en un 93% en animales tratados con anti-FSH, lo que indica, que la falta de esta gonadotropina en ratas inmaduras provoca severa disminución de la espermatogénesis (6, 40).

La administración del suero anti-LH, provoca disminución de la espermatogénesis con disminución de los espermatocitos en paquiteno y presencia de figuras degenerativas, ausencia de espermatidas y falta de luz tubular en la mayoría de los túbulos. Estos hechos confirman el requerimiento de la LH y la testosterona para que se complete la meiosis (6, 36, 40).

Se ha demostrado que la maduración de las espermatidas requiere del estímulo de la LH, la testosterona y la FSH, mientras que la espermiación (liberación de los espermatozoides de la pared tubular), solo necesita los efectos de la LH.

La información anterior indica que la estructura y la función testicular son reguladas por sistemas hormonales complejos, cuya forma de secreción es importante para que se lleven a cabo las diversas funciones testiculares. Además, en el animal adulto entero, la administración de testosterona o de estrógenos provocan alteraciones reversibles de la estructura tubular, las cuales son explicadas por los efectos que ambos esteroides tienen sobre la secreción de las gonadotropinas.

Con base a estos antecedentes, y a la poca información existente sobre los efectos que la administración neonatal de hormonas sexuales esteroides tiene sobre el desarrollo del tubo seminífero, se decidió estudiar las consecuencias de la elevación brusca de los niveles de testosterona o estradiol al nacimiento, sobre el desarrollo testicular, en aquellas edades críticas donde se producen cambios en los tipos de FSH hipofisiaria (43).

HIPOTESIS

La elevación de los niveles circulantes de androgenos o estrógenos al nacimiento, provocan diferentes modificaciones en el desarrollo del tubulo seminifero.

OBJETIVOS

Estudiar los efectos de una unica dosis de Propionato de Testosterona (PT) o Benzoato de Estradiol (EE) administrada al nacimiento, sobre:

- Desarrollo del tubulo seminifero
- Peso de los testiculos, la próstata y las vesiculas seminales.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron ratas machos recién nacidas de la cepa CII Z-V, mantenidas en condiciones de iluminación controlada (14 h luz/10h oscuridad), con libre acceso a la madre hasta el destete y luego al alimento y al agua.

Las camadas de animales, formadas por machos y hembras, fueron divididas al azar en diferentes grupos, e inyectadas (s.c.) al nacimiento con:

- 1.- Vehículo (aceite de maíz) (Vh)..... 0.05 ml.
- 2.- Propionato de Testosterona (PT)..... 100 µg
- 3.- Benzoato de Estradiol (BE)..... 10 µg

PROCEDIMIENTO DE AUTOPSIA

Los animales fueron sacrificados por decapitación, a los 5, 10, 15, 30, 40, 45 o 60 días de edad. A la autopsia se diseccionaron los testículos, la próstata, las vesículas seminales, las adrenales y la hipófisis y se pesaron en balanza de precisión. El peso de los órganos de animales de 5 a 30 días fue expresado en miligramos por diez gramos de peso corporal (mg/10g p. c.) y en los animales de 40 a 60 días de edad, en miligramos por cien gramos de peso corporal (mg/100g p. c.).

Los testículos izquierdos fueron fijados en solución de Bouin y se incluyeron en parafina para su estudio histológico. Se tomaron al azar 5 testículos por tratamiento, se hicieron cortes

histológicos a 10 μm y fueron teñidos con ácido peryódico-Schiff hematoxilina (PAS).

ANALISIS MORFOMETRICO

El estudio morfométrico testicular se realizó cada 50 μm . Con un ocular micrométrico se midieron los diámetros máximos perpendiculares en 100 túbulos tomados al azar por tratamiento. La superficie tubular fue calculada con la siguiente fórmula (35)

$$\text{Area} = r^2 \pi$$

Considerando al radio como: $r = (d_1 + d_2) / 4$ $d =$ diámetro

ANALISIS DE LA ESPERMATOGÉNESIS

En los mismos túbulos que se midieron los diámetros, se buscó la presencia de los siguientes tipos celulares:

- Mitosis en espermatocitos I y II
- Espermatidas recién formadas
- Espermatidas en maduración
- Espermatozoides
- Células anormales

y los resultados fueron expresados como el porcentaje de túbulos que presentaron los diferentes parámetros.

ANALISIS ESTADÍSTICO

El tratamiento estadístico de los resultados, se realizó por análisis de varianza (ANDEVA) y prueba de "t" de Student, para el

peso de los órganos y la superficie tubular o por prueba de Chi-cuadrada para el análisis de los resultados obtenidos en la clasificación de los tabulos según el tipo de células presentes. Sólo se aceptaron como estadísticamente significativas aquellas diferencias en las que la probabilidad fue igual o menor al 5%.

RESULTADOS

Peso corporal

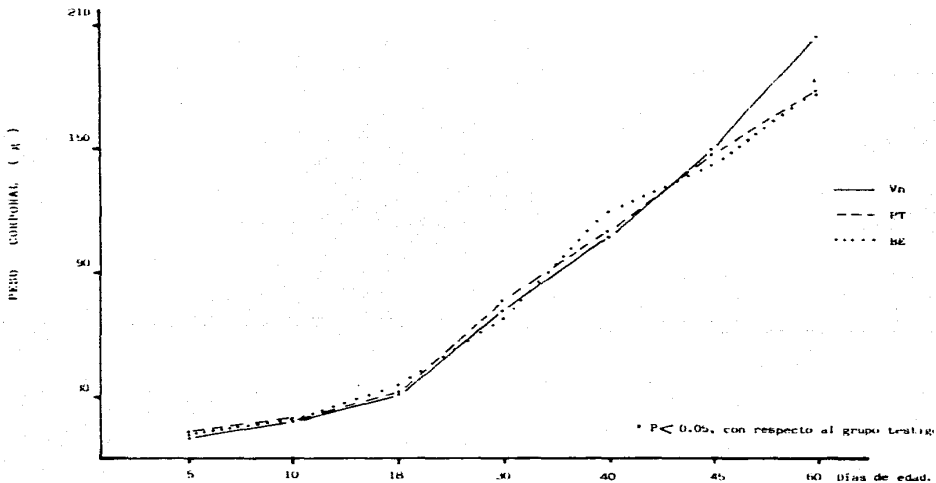
El peso corporal de los animales tratados con PT o BE, no presentó diferencias significativas con respecto a los animales testigo en las edades estudiadas, excepto a los 60 días de edad, donde se observó disminución del peso corporal de los animales tratados con PT o BE, con respecto a los animales testigo (fig. 2)

Pesos absolutos y relativos de la próstata y las vesículas seminales

A los 5 días de edad, no se observaron diferencias en los pesos absolutos y relativos de la próstata y las vesículas seminales de los animales androgenizados o estrogenizados con respecto a los animales testigo. En cambio, en los animales tratados con PT o BE autopsiados a los 10 días de edad, se observó disminución del peso de la próstata, mientras que el peso de las vesículas seminales disminuyó significativamente sólo en los animales tratados con PT (figs. 3 y 5).

A los 16 días, en los animales androgenizados se observó

Fig. 2 MEDIA DEL PESO CORPORAL DE LOS ANIMALES TRATADOS AL NACIMIENTO, CON VEHICULO (Vn), PROPIONATO DE TESTOSTERONA (PT) O BENZOATO DE ESTRADIOL (BE) Y SACRIFICADOS A LOS 5, 10, 18, 30, 40, 45 ó 60 DIAS DE EDAD.



disminución en el peso de la próstata y las vesículas seminales, mientras que en los animales estrogenizados no se encontraron diferencias con respecto a los animales testigo (figs. 3 y 5).

A los 30 días de edad, el peso de la próstata y las vesículas seminales disminuyó significativamente en los animales tratados con BE, no así en los tratados con PT (figs. 3 y 5), mientras que a los 40 días de edad, los resultados de los animales tratados fueron similares a los del grupo testigo (figs. 4 y 6).

Los animales autopsiados a los 45 y 60 días de edad, presentaron descenso significativo del peso de la próstata y las vesículas seminales en ambos tratamientos (figs. 4 y 6).

Pesos absolutos y relativos de los testículos

Los animales autopsiados a los 5 días de edad, mostraron aumento significativo en el peso absoluto y relativo de los testículos, tanto en los animales inyectados con PT como en los inyectados con BE. En los animales de 10, 18 y 30 días de edad tratados con testosterona, el peso testicular fue menor que en los testigos, mientras que en los estrogenizados sólo en los animales de 30 días se observó descenso del peso testicular. En cambio, a los 40 días de edad no se observaron diferencias, independientemente del tratamiento inicial. A los 45 y 60 días de edad, tanto la administración de PT como de BE, provocaron disminución significativa del peso testicular. Sin embargo, en los animales androgenizados, el peso testicular relativo fue mayor que en los testigos, lo que se explica por las diferencias

Fig. 3 MEDIA ± e.e.m. DEL PESO DE LA PROSTATA DE LOS ANIMALES TRATADOS AL NACIMIENTO, CON VEHICULO (Vh), PROPIONATO DE TESTOSTERONA (PT) O BENZOATO DE ESTRADIOL (BE) Y SACRIFICADOS A LOS 5, 10, 15, 6 30 DIAS DE EDAD.

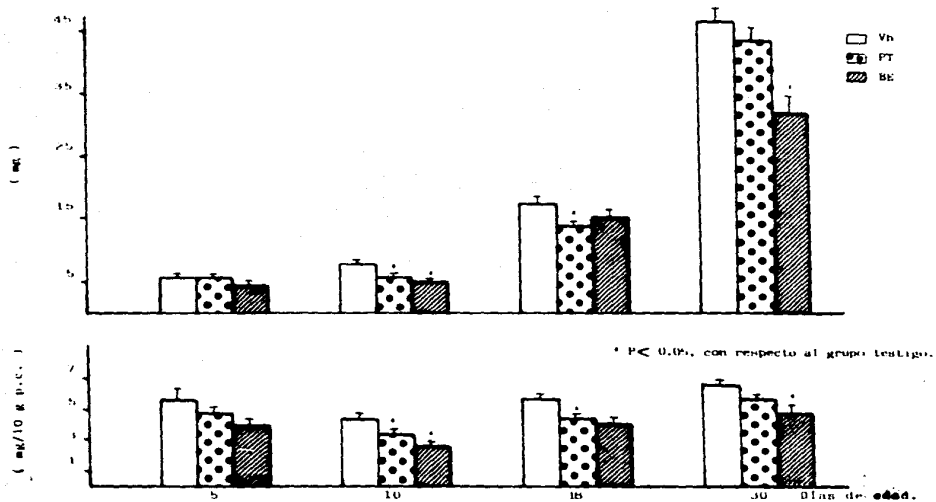
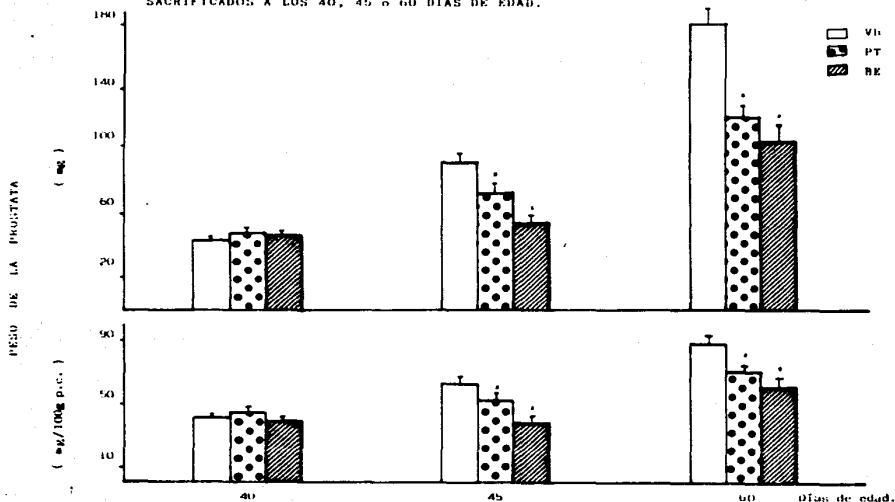


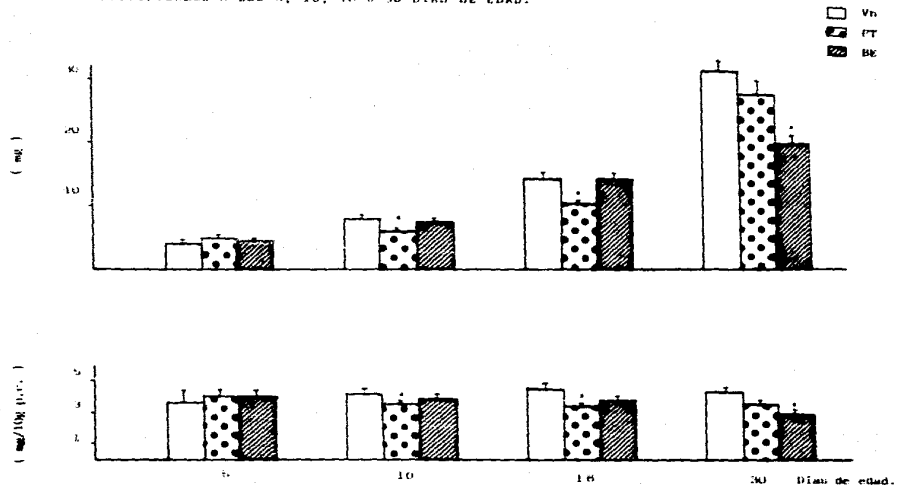
Fig. 4 MEDIA \pm e.e.m. DEL PESO DE LA PROSTATA DE LOS ANIMALES TRATADOS AL NACIMIENTO, CON VEHICULO (Vh), PROPIONATO DE TESTOSTERONA (PT) O BENZOATO DE ESTRADIOL (BE) Y SACRIFICADOS A LOS 40, 45 ó 60 DIAS DE EDAD.



* $P < 0.05$, con respecto al grupo testigo.

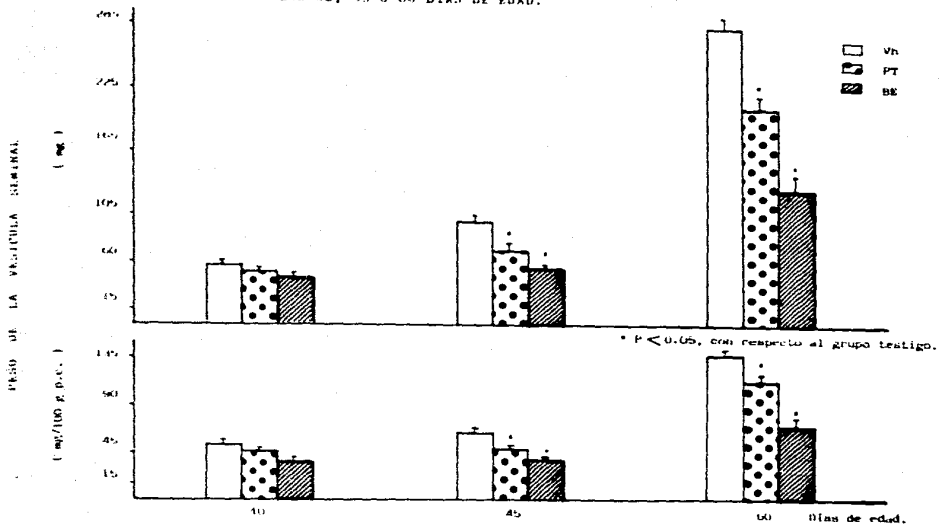
PESO DE LA VESICULA SEMINAL

FIG. 5 MEDIA ± P.E.M. DEL PESO DE LA VESICULA SEMINAL DE LOS ANIMALES TRATADOS AL NACIMIENTO, CON VEHICULO (Vh), PROPIONATO DE TESTOSTERONA (PT) O BENZUATO DE ESTRADIOL (BE) Y SACRIFICADOS A LOS 5, 10, 16 O 30 DIAS DE EDAD.



* P < 0.05, con respecto al grupo testigo.

Fig. 6 MEDIA \pm e.e.m. DEL PESO DE LA VESÍCULA SEMINAL DE LOS ANIMALES TRATADOS AL NACIMIENTO, CON VEHICULO (Vh), PROPIONATO DE TESTOSTERONA (PT) O BENZOATO DE ESTADIOL (BE) Y SACRIFICADOS A LOS 40, 45 ó 60 DÍAS DE EDAD.



significativas en el peso corporal de los animales (figs. 7-10).

Superficie tubular

A los 5 días de edad, la superficie tubular en los animales androgenizados fue similar a la del grupo testigo, mientras que en los animales estrogenizados aumentó significativamente. A los 10 días de edad, el aumento de la superficie tubular se observó en los dos grupo tratados (figs. 9 y 10, tabla 1).

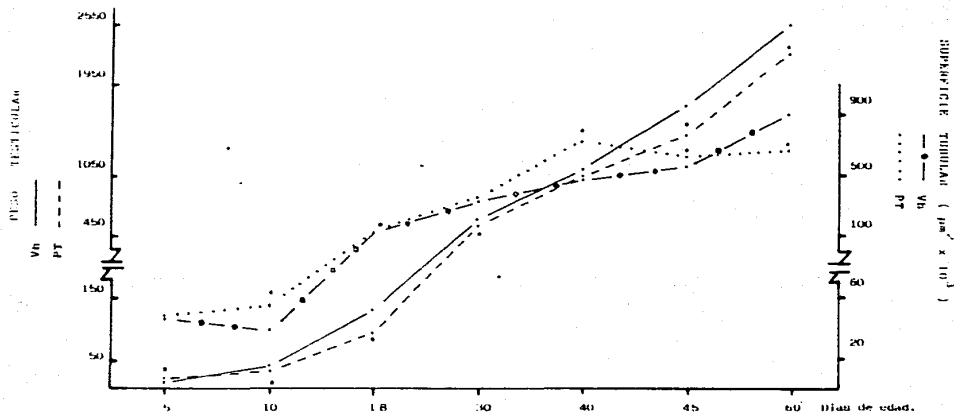
Ocho días más tarde, se registró reducción de los diámetros tubulares en los animales tratados con PT, mientras que en los tratados con BE no hubo diferencias. Las diferencias observadas entre los animales tratados y los testigo, desaparecieron a los 30 días de edad (tabla 1).

En los testículos de los animales de 40 y 45 días de edad, la superficie tubular fue mayor en los animales tratados con PT o BE, comparada con la del grupo testigo. En cambio, los animales autopsiados a los 60 días de edad, mostraron disminución significativa de la superficie tubular tanto en los animales androgenizados como en los estrogenizados (figs. 9 y 10 y tabla 2)

Análisis de la espermatogénesis

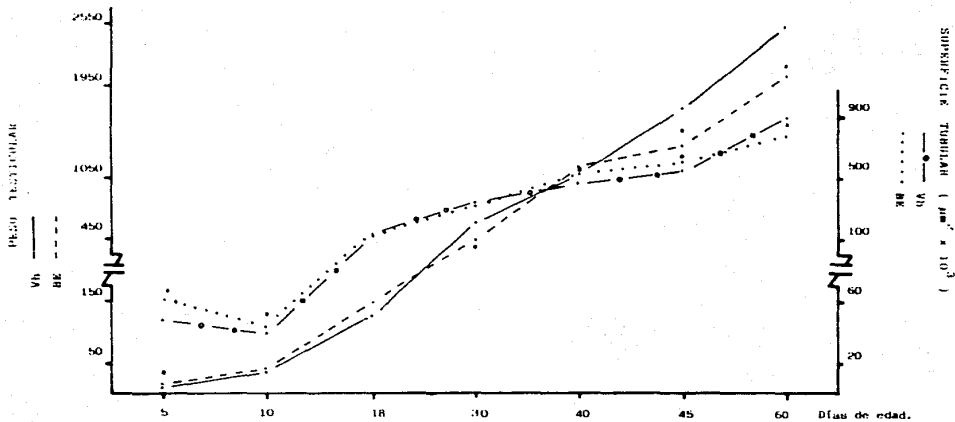
A los 5 y 10 días de edad, no se observaron modificaciones del proceso de espermatogénesis en los animales tratados con PT o BE. En el interior de estos tubulos se observaron células de

Fig. 7 MEDIA DEL PESO TESTICULAR ABSOLUTO Y LA SUPERFICIE TUBULAR DE LOS ANIMALES TRATADOS AL NACIMIENTO, CON VEHICULO (Vh) & PROPIONATO DE TESTOSTERONA (PT) Y AUTOPSIADOS A DIFERENTES EDADES.



* $P < 0.05$, con respecto al grupo testigo.

Fig. 8 MEDIA DEL PESO TESTICULAR ABSOLUTO Y LA SUPERFICIE TUBULAR DE LOS ANIMALES TRATADOS AL NACIMIENTO, CON VEHICULO (Vh) & BENZOATO DE ESTRADIOL (BE) Y AUTOPSIADOS A DIFERENTES EDADES.



* P < 0.05, con respecto al grupo testigo.

Fig. 9 MEDIA DEL PESO TESTICULAR RELATIVO Y LA SUPERFICIE TUBULAR DE LOS ANIMALES TRATADOS AL NACIMIENTO, CON VEHICULO (Vh) Ó PROPIONATO DE TESTOSTERONA (PT) Y AUTOPSIADOS A DIFERENTES EDADES.

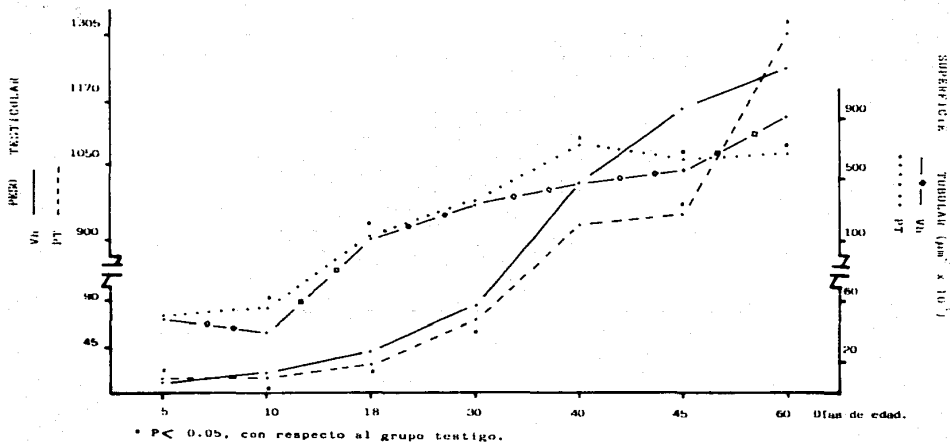
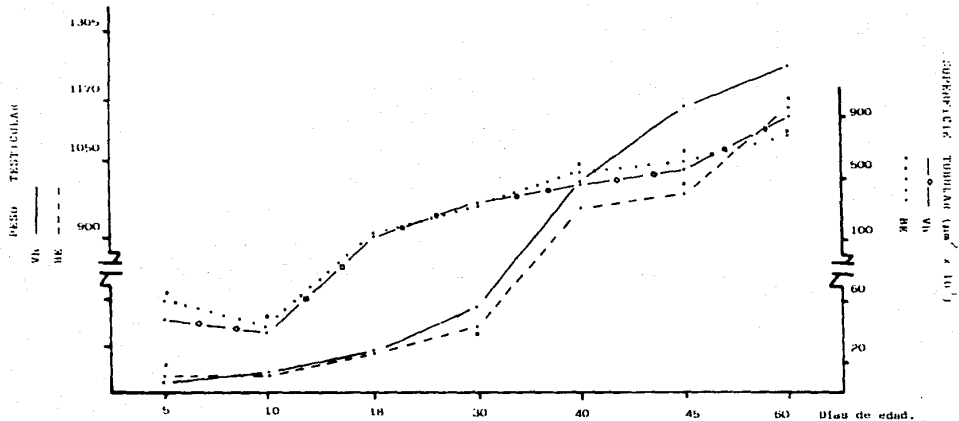


Fig. 10 MEDIA DEL PESO TESTICULAR RELATIVO Y LA SUPERFICIE TUBULAR DE LOS ANIMALES TRATADOS AL NACIMIENTO, CON VEHICULO (VH) & BENZOATO DE ESTRADIOL (BE) Y AUTOPSIADOS A DIFERENTES EDADES.



* $P < 0.05$, con respecto al grupo testigo.

Tabla 1. Media \pm e. e. m. de la superficie tubular (micras² x 10³) y porcentaje de túbulo seminíferos que presentaron: mitosis en los espermatocitos I y II [M], espermatidas en maduración [EM], espermatozoides [E] y células anormales [CA] de ratas tratadas al nacimiento con vehículo (0.05 ml) [Vh], propionato de testosterona (100 μ g) [PT] o benzoato de estradiol (10 μ g) [BE] y autopsiadas a los 5, 10, 18 o 30 días de edad.

<u>edad</u>	<u>tratamiento</u>	<u>superficie tubular</u>	<u>M</u>	<u>EM</u>	<u>E</u>	<u>CA</u>
5 d	Vh	48.6 \pm 1.2	0	0	0	0
	PT	49.4 \pm 1.3	0	0	0	0
	BE	61.4 \pm 1.6*	0	0	0	0
10 d	Vh	40.3 \pm 0.7	0	0	0	0
	PT	56.0 \pm 1.3*	0	0	0	0
	BE	44.3 \pm 0.8*	0	0	0	0
18 d	Vh	138.4 \pm 4.0	0	0	0	0
	PT	127.3 \pm 3.4*	0	0	0	15**
	BE	139.7 \pm 3.1	0	0	0	14**
30 d	Vh	343.7 \pm 5.7	12	12	0	28
	PT	355.9 \pm 6.1	13	0**	0	19
	BE	333.2 \pm 5.5	11	0**	0	59**

* P < 0.05, con respecto al grupo testigo, ("t" de Student, luego de ANDEVA).

** P < 0.05, con respecto al grupo testigo (Chi-Cuadrada).

Sertoli y espermatogonias, algunas de las cuales presentaban figuras de mitosis. A los 18 días de edad, aparecen células anormales en los túbulos de los animales tratados con PT o BE. Los animales autopsiados a los 30 días de edad, presentaron enlentecimiento de la espermatogénesis, ya que el 12% de los túbulos de los animales testigo presentaron espermatidas en maduración, mientras que en los animales tratados estas no se observaron. Además, un alto porcentaje de túbulos presentaron células anormales tanto en los animales tratados como en los animales testigo, aumento que sólo fue significativo en los animales estrogenizados (tabla 1 y fig. 11 a y b)

A los 40 días de edad, en los animales estrogenizados aumentó el porcentaje de túbulos con células anormales. A partir de los 45 días de edad no se observaron células anormales en los animales tratados con BE, pero sí en los tratados con PT. A los 60 días, en estos últimos animales se observó un claro retroceso de la espermatogénesis, ya que disminuyeron significativamente el número de túbulos con mitosis en espermatocitos I y II, así como el porcentaje de túbulos con espermatozoides, mientras que el porcentaje de túbulos con presencia de espermatidas en maduración y células anormales fue mayor con respecto a los animales testigo (tabla 2).

Pesos de las adrenales y la hipófisis

A los 5 días de edad, no se observaron diferencias en el peso de las adrenales de los animales tratados con PT o BE,



FIG. 11 a. SECCION TRANSVERSAL DE TESTICULO DE ANIMALES TESTIGO DE 30 DIAS DE EDAD. EN EL TUBULO DE LA PARTE SUPERIOR SE OBSERVAN VARIAS FIGURAS DE MITOSIS. EN EL TUBULO DE LA PARTE INFERIOR SE MUESTRA UNA CELULA MULTINUCLEADA (ANORMAL) x 1000.

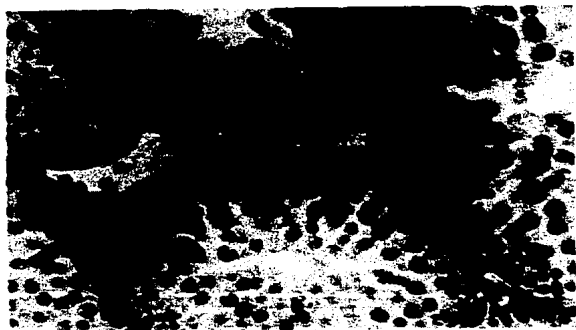


FIG. 11 b. SECCION TRANSVERSAL DE TESTICULO DE ANIMALES TRATADOS CON BENZOATO DE ESTRADIOL. LA MAYORIA DE LOS TUBULOS PRESENTAN CELULAS G (ANORMALES) x 1000.

Tabla 2. Media \pm e. s. m. de la superficie tubular ($\mu\text{micras}^2 \times 10^3$) y porcentaje de túbulo seminífero que presentaron: mitosis en los espermatocitos I y II [M], espermatidas en maduración [EM], espermatozoides [E] y células anormales [CA] de ratas tratadas al nacimiento con vehículo (0.05 ml) [Vh], propionato de testosterona (100 μg) [PT] o benzoato de estradiol (10 μg) [BE] y autopsiadas a los 40, 45 o 60 días de edad.

<u>edad</u>	<u>tratamiento</u>	<u>superficie tubular</u>	<u>M</u>	<u>EM</u>	<u>E</u>	<u>CA</u>
40 d	Vh	479.9 \pm 11.3	7	91	0	9
	PT	730.9 \pm 21.2*	7	89	0	4
	BE	543.3 \pm 12.3*	10	76	0	16*
45 d	Vh	566.7 \pm 11.0	11	96	9	0
	PT	635.2 \pm 14.3*	5	91	4	2
	BE	614.8 \pm 16.2*	8	87	0	0
60 d	Vh	913.4 \pm 18.8	10	56	42	0
	PT	873.5 \pm 18.0*	2**	71**	8**	7**
	BE	787.7 \pm 17.0*	11	62	38	0

* P < 0.05, con respecto al grupo testigo (*t* de Student, luego de ANDEVA).

** P < 0.05, con respecto al grupo testigo (Chi-Cuadrada).

mientras que el peso de la hipófisis fue mayor en ambos tratamientos con respecto al grupo testigo (tabla 3).

Tabla 3. Media \pm e.e.m. del peso de las adrenales y de la hipófisis (mg/10 g p.c.) de ratas tratadas al nacimiento con vehículo (0.05 ml) (Vh), propionato de testosterona (100 μ g) [PT], o benzoato de estradiol (10 μ g) [BE] y autopsiadas a los 5, 10, 18 ó 30 días de edad.

<u>edad</u>	<u>tratamiento</u>	<u>adrenal</u>	<u>hipófisis</u>
5 d	. Vh	5.1 \pm 0.4	1.7 \pm 0.2
	. PT	5.3 \pm 0.3	2.3 \pm 0.1*
	. BE	5.3 \pm 0.4	2.3 \pm 0.3*
10 d	. Vh	4.4 \pm 0.2	1.5 \pm 0.1
	. PT	4.3 \pm 0.2	1.5 \pm 0.1
	. BE	4.2 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1
18 d	. Vh	4.7 \pm 0.2	1.0 \pm 0.1
	. PT	4.4 \pm 0.2	1.0 \pm 0.1
	. BE	4.2 \pm 0.2	1.0 \pm 0.1
30 d	. Vh	4.0 \pm 0.1	1.0 \pm 0.04
	. PT	3.1 \pm 0.1*	1.0 \pm 0.04
	. BE	3.3 \pm 0.1*	1.0 \pm 0.1

* P < 0.05, con respecto al grupo testigo.

A los 10 y 18 días de edad, el peso de las adrenales y el peso de la hipófisis de los animales tratados, fue similar a la del grupo testigo. El peso de las adrenales en los animales androgenizados o estrogenizados a los 30 días de edad, disminuyó de manera significativa. El peso de la hipófisis no mostró diferencias en los dos grupos tratados (tabla 3).

A los 40 días de edad, el peso de las adrenales fue mayor solo en los animales androgenizados, mientras que en el grupo estrogenizado no se registraron diferencias significativas. Asimismo, el peso de la hipófisis, tanto de animales androgenizados como estrogenizados, no registró diferencias con respecto al grupo testigo (tabla 4).

Tabla 4. Media \pm e.e.m. del peso de las adrenales y de la hipófisis (mg/100 g p.c.) de ratas tratadas al nacimiento con vehículo (0.05 ml) [Vh], propionato de testosterona (100 μ g) [PT] o benzoato de estradiol (10 μ g) [BE] y autopsiadas a los 40, 45 o 60 días de edad.

<u>edad</u>	<u>tratamiento</u>	<u>adrenal</u>	<u>hipófisis</u>
40 d	. Vh	22.1 \pm 1.0	6.0 \pm 0.3
	. PT	27.6 \pm 1.0*	6.6 \pm 0.3
	. BE	20.7 \pm 1.2	5.1 \pm 0.3
45 d	. Vh	22.0 \pm 0.6	5.5 \pm 0.3
	. PT	19.3 \pm 0.6*	4.5 \pm 0.2
	. BE	19.0 \pm 0.8*	5.0 \pm 0.3
60 d	. Vh	18.0 \pm 0.8	5.4 \pm 0.3
	. PT	20.5 \pm 0.8	5.3 \pm 0.3
	. BE	15.4 \pm 0.5*	4.4 \pm 0.2

* P < 0.05, con respecto al grupo testigo.

Los animales tratados con PT o BE, a los 45 días de edad, presentaron un descenso significativo del peso de las adrenales.

No se modificó el peso de la hipófisis en los dos grupos tratados. Quince días más tarde, los animales estrogenizados registraron menor peso de las adrenales, mientras que en los androgenizados no se observaron diferencias. El peso de la hipófisis en ambos tratamientos fue similar al de los animales testigo (tabla 4).

DISCUSION

Si bien existe mucha información sobre los cambios que suceden en el ovario del animal recién nacido tratado con estrógenos o andrógenos, poco se conoce acerca de los cambios que ocurren en el túbulo seminífero de animales en los que se aumenta bruscamente las concentraciones plasmáticas de andrógenos o estrógenos al inicio de la vida extrauterina.

En la rata inmadura, la iniciación de la espermatogénesis es un fenómeno hormono-dependiente y se ha demostrado que las gonadotropinas y la testosterona están involucradas en su regulación (6, 20, 38).

La administración de dosis elevadas de estrógenos (250ug) — a ratas macho recién nacidas, produce cambios permanentes en la función reproductiva cuando los animales alcanzan la edad adulta. Estos animales muestran atrofia de los testículos, la próstata y las vesículas seminales (4, 22, 31, 32). En el presente estudio, la administración de una dosis 25 veces menor que la utilizada en los estudios antes mencionados, también provocó disminución

del peso de la próstata, las vesículas seminales y los testículos de los animales estrogenizados, pero no la atrofia tubular observada por dichos autores.

Los resultados obtenidos en el presente estudio, muestran que tanto la androgenización como la estrogenización al nacimiento, provocan disminución en la secreción de andrógenos y quizás de LH, lo cual se reflejó en el descenso del peso de la próstata y las vesículas seminales de los animales tratados. Esta disminución fue más drástica a partir de los 45 días de edad, momento en que los animales llegaron a la pubertad.

La disminución del peso testicular observada en los animales androgenizados a partir de los 10 días de edad, y de los 30 días en los estrogenizados, podría indicar que el PT ejerce sus efectos deletéreos en un tiempo más corto que el BE. Sin embargo, a los 18 días de edad hay aumento en el porcentaje de tubulos con células anormales en los dos tratamientos, lo que indicaría una alteración temprana de las células germinales en división. Esto quizás, refleje una influencia directa de ambos esteroides sobre los testículos.

Las modificaciones del peso testicular y la espermiogénesis, observadas en los animales androgenizados, pueden ser reflejo de modificaciones en las concentraciones plasmáticas de FSH y LH o de los modelos de secreción. Si esta interpretación fuese correcta, significaría que los mecanismos de regulación de la secreción gonadotrófica del macho son sensibles a las variaciones

de las hormonas esteroides y no sólo a su presencia o ausencia.

El hecho de que en los animales tratados con BE al nacimiento, la espermatogénesis sea semejante a la del grupo testigo sugiere que las alteraciones inducidas por este tratamiento no fueron tan drásticas como las producidas por los andrógenos.

Dado que tanto la androgenización como la estrogenización temprana disminuyen la secreción de andrógenos y por lo tanto de LH, pero al llegar la pubertad solo los animales androgenizados presentan alteraciones de la espermatogénesis, se puede especular que el aumento de la concentración de testosterona al nacimiento modificó la regulación de la secreción de FSH. Como se señaló anteriormente, la FSH actúa sobre la espermatogénesis por sus efectos sobre la célula de Sertoli y quizás también sobre los espermatocitos.

Si la suposición anterior es correcta, se tendrían nuevas evidencias que apoyan la hipótesis de que los mecanismos de regulación de la secreción de FSH y LH son diferentes.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

- Tanto la administración de testosterona como de estradiol al nacimiento, provocaron cambios en el desarrollo testicular.
- Ambos tratamientos resultaron en la disminución de la secreción de andrógenos, medida por el peso de la próstata y las vesículas seminales.
- Además de las alteraciones de la secreción de andrógenos, el tratamiento con testosterona provocó alteraciones de la espermatogénesis, cuando los animales alcanzaron la pubertad. En los animales estrogenizados, el grado de espermatogénesis alcanzado en la pubertad fue semejante al del grupo testigo.
- A partir de los resultados obtenidos, se puede especular que los mecanismos reguladores de la secreción de gonadotropinas de la rata macho, pueden ser alterados no solamente por la falta de andrógenos o la administración de antiandrógenos, sino también por el aumento brusco de los andrógenos circulantes.

BIBLIOGRAFIA

1. - ALBERTS, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. y Watson, J. (1986). *Biología Molecular de la Celula*. 23a. Ed. Omega, Barcelona, p. 853-855.
2. - BARRACLOUGH, C. A. (1973). Sex steroid regulation of reproductive neuroendocrine processes. En: *Handbook of Physiology*, section 7. R. O. GREEP Y E. B. ASTWOOD eds. Vol. II chapter 2. p. 51. American Physiological Society, Washington, D. C.
3. - BARRACLOUGH, C. A., Lookingland, K. J. y Wise, P. M. (1984). Role of the hypothalamic noradrenergic system in sexual differentiation of the brain. En: *Sexual Differentiation: Basic and Clinical Aspects*. (M. SERIO ET AL ed.). Vol. II. p. 99-106. Raven Press, New York.
4. - BELLIDO, C., Gaytan, F., Aguilar, R., Pinilla, L. y Aguilar, E. (1985). Prepuberal reproductive defects in neonatal estrogenized male rats. *Biology of reproduction* 33: 381-387.
5. - CAVAZOS, L. F. (1975). Fine structure and functional correlates of male accessory sex glands of rodents. En: *Handbook of Physiology*, section 7. R. O. GREEP Y E. B. ASTWOOD eds. Vol. V. chapter 17. p. 353-381. American Physiological Society, Washington, D. C.
6. - CHENES, H. E., Dym, M. y Raj, H. G. M. (1979). The role of gonadotropins and testosterone on initiation of spermatogenesis in the immature rat. *Biology of Reproduction*. 21: 241-249.
7. - CHENES, H. E., Dym, M. y Raj, H. G. M. (1979). Hormonal regulation of Sertoli cell differentiation. *Biology of Reproduction*. 21: 251-262.
8. - CHRISTENSEN, K. A. (1975). Leydig cells. En: *Handbook of Physiology*, section 7. R. O. GREEP Y E. B. ASTWOOD eds. vol. V. chapter 3. p. 57-94. American Physiological Society, Washington, D. C.
9. - DOMINGUEZ, R. (1970). La diferencia sexual del control de las gonadotropinas hipofisarias. Tesis de doctorado. Universidad de la República. Facultad de Medicina, Uruguay, Montevideo.

10. - DORRINGTON, J. H. (1979). Pituitary and placental hormones. En: *Mechanisms of Hormone Action. Reproduction in Mammals.* (C. R. AUSTIN Y R. V. SHORT eds.) Book 7. chapter 2. p. 53-79.
11. - FAWCETT, D. W. (1975). Ultrastructure and function of the Sertoli cell. En: *Handbook of Physiology.* section 7. R. O. GREEP Y E. B. ASTWOOD eds. vol. V. chapter 2. p. 21-55. American Physiological Society. Washington, D.C.
12. - FEDER, H. H. (1981). Essentials of steroid structure, nomenclature, reactions, biosynthesis and measurements. En: *Physiology and Behavior.* N. T. ADLER ed. chapter 3 p. 53. Plenum Press, New York.
13. - FLORES, A., Morales, L., Ayala, M. E. y Dominguez, R. Efecto de la administración de benzoato de estradiol (BE) o propionato de testosterona (PT) a ratas recién nacidas sobre la población folicular estudiada en el día de apertura vaginal (DAV) y a los 60 días de edad. En: *Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.* Jalapa, Veracruz, 1986. D 1.
14. - FRANCHIMONT, P., Proyard, J. V., Hazee-Hagelstein, M. T., Renard, Ch., Demoulin, A., Bourguignon, J. P. y Hustin, J. (1979). Inhibin: From concept to reality. *Vitamins and Hormones.* 37: 243-303.
15. - GAMONG, W. (1986). *Fisiología Médica.* 10a. Ed. El Manual Moderno, México, p. 838-855.
16. - GORSKI, R. A. (1966). Localization and sexual differentiation of the nervous structures which regulate ovulation. *J. Reprod. Fert.* 1: 67-88.
17. - GORSKI, R. A. (1970). Localization of hypothalamic regulation of anterior pituitary function. *Am. J. Anat.*, 129: 219-222.
18. - GORSKI, R. A. (1984). Sexual differentiation of brain structure in rodents. En: *Sexual Differentiation: Basic and Clinical Aspects.* (M. SERIO ET AL. ed.) Vol. II. p. 65-77. Raven Press, New York.
19. - HAN, A. W. (1975). *Tratado de Histología.* 7a. Ed. Interamericana, México, p. 836-857.

20. - HANSSON, V., Ritzén, E. M., French, F. S. y Nayfeh, S. M. (1975). Androgen transport and receptor mechanisms in testis and epididymis. En: Handbook of Physiology. section 7. R. O. GREEP Y E. B. ASTWOOD eds. Vol. V. chapter 7. p. 173-201. American Physiological Society. Washington, D. C.
21. - JOST, A. y Nagre, S. (1984). Testicular development phases and dual hormonal control of sexual organogenesis. En: Sexual Differentiation: Basic and Clinical Aspects. (M. Serio et al. ed.) Vol. II. p. 1-15. Raven Press, New York.
22. - KINCL, F. A. y Haqueo, M. (1972). Neonatal sterilization of rodents with steroid hormones. Endocrinologia Experimentalis. Vol. 6: 11-15.
23. - LACY, D. y Pettit, A. J. (1970). Sites of hormone production in the mammalian testis, and their significance in the control of male fertility. Brit. Med. Bull. 26, No. 1: 87-91.
24. - LEBSON, T. (1983). Atlas de Histologia. Ed. Interamericana, Mexico, p. 237-243.
25. - LIPSHITT, H. B. (1977). Regulation of androgen secretion. En: Androgens and Antiandrogens. L. MARTINI Y M. NOTTA eds. p. 11-15. Raven Press, New York.
26. - MAINWARING, W. I. P. (1979). The androgens. En: Mechanisms of Hormone Action. Reproduction in Mammals. (C. E. AUSTIN Y R. V. SHORT eds.) Book 7. chapter 2. p. 117-156.
27. - MCCANN, S. M., Ojeda, S. M., Vijayan, E. y Moss, R. L. (1978). LH - releasing hormone (LHRH), its localization, mechanism of release and action in the anterior pituitary and CNS. En: Clinical Psychoneuroendocrinology in Reproduction. L. CARENZA, P. PANCHERI Y L. ZICHELLA eds. Vol. XXII. p. 57-69. Academic Press New York.
28. - MEARS, E. A. (1975). Biochemical effects of follicle-stimulating hormone on the testis. En: Handbook of Physiology. section 7. R. O. GREEP Y E. B. ASTWOOD eds. Vol. V. chapter 8. p. 203-205. American Physiological Society. Washington, D. C.

29. - **MORALES, L., Ayala, M. E., Flores, A. y Dominguez, R.** Respuesta a la administración de andrógenos o estrógenos a ratas hembra recién nacidas sobre la pubertad y la masa ovarica. En: XIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Gto., Gto. 1986. 54.
30. - **MORALES, L., Ayala, M. E., Flores, A. y Dominguez, R.** Variaciones en el crecimiento y la diferenciación folicular, inducidas por la administración de propionato de testosterona (PT) al nacimiento. En: XXXI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Gro., Gro. 1986. C 92.a
31. - **PATAKELI, D. J.** (1969). Suppression of fertility in the male. En: Handbook of Physiology. section 7. R. O. GREEP Y E. B. ASTWOOD eds. Vol. V. chapter 12. p. 245-247. American Physiological Society. Washington, D. C.
32. - **PINILLA, L., Aguilar, R., Bellido, C. y Aguilar, E.** (1985). LH response to LH-RH neonatally estrogenized male rats. Andrologia, 17 (3): 254-256.
33. - **PRICE, D. y Williams-Ashman, H. G.** (1961). The accessory reproductive glands of mammals. En: Sex & Internal Secretions. Williams and Wilkins eds. chapter 6. p. 366-446. Baltimore.
34. - **PURVIS, E., Calandra, R. y Hansson, V.** (1977). Intratesticular transport of androgens. En: Androgens and Antiandrogens. L. MARTINI Y M. NOTTA eds. p. 37-41. Raven Press, New York.
35. - **REVILLA, E. y Dominguez R.** (1984). Testicular changes in the rat by prepuberal administration of a synthetic antiandrogen. Archives of Andrology. 13: 59-62
36. - **SETCHELL, B. P. y Waites, G. M. H.** (1969). The blood-testis barrier. En: Handbook of Physiology. section 7. R. O. GREEP Y E. B. ASTWOOD eds. Vol. V. chapter 6. p. 143-172. American Physiological Society. Washington, D. C.
37. - **STEINBECK, H. y Neumann, F.** (1970). Influence of the antiandrogen cyproterone and its acetate on testicular function, onset of puberty and bone growth and maturation. Excerpta Medica International Congress Series. No. 219: 1007-1015.
38. - **STEINBERGER, E. y Duckett, G. E.** (1967). Hormonal Control of spermatogenesis. J. Reprod. Fert., Suppl. 2: 75-87.

39. - STEINBERGER, E. y Steinberger, A. (1975). Spermatogenic function of the testis. En: Handbook of Physiology. section 7. R. O. GREEP Y E. B. ASTWOOD eds. Vol. V. chapter 1. p. 1-19. American Physiological Society. Washington, D. C.
40. - STEINBERGER, E. y Steinberger, A. (1975). Hormonal control of testicular function in mammals. En: Handbook of Physiology. section 7. R. O. GREEP Y E. B. ASTWOOD eds. Vol. V. chapter 34. p. 325-345. American Physiological Society. Washington, D. C.
41. - STROUD, CH. M., Hoden, P. F. y Whitsett, J. M. (1985). Bromocryptine decreases serum prolactin and delays sexual maturation in male golden hamsters. Biology of Reproduction. 32: 1191-1199.
42. - SWANSON, H. H. (1970). Determination of the sex role in hamsters by the action of sex hormones in infancy. Influence of hormones on the nervous system. Proc. Int. Soc. Psychoneuroendocrinology: 424-440.
43. - ULLOA-AQUIRRE, A., Mejia, J. J., Dominguez, E., Guevara-Aguirre, J., Diaz-Sanchez, V. y Larrea, F. (1985). Microheterogeneity of anterior pituitary FSH in the male rat: isoelectric focusing pattern throughout sexual maturation. J. Endocr. 110: 539-549.
44. - ULLOA-AQUIRRE, A., Espinoza, R., Damian-Matsumura, P., Dominguez, E., Flores, A. y Morales, L. Charge heterogeneity of anterior pituitary (AP) follicle-stimulating hormone (FSH) in the androgenized female rat. En: 8th International Congress of Endocrinology. Kyoto, Japan. 1988. 09-18-014.
45. - UNDERDAHL, A. U. (1961). The mammalian testis. En: Sex & Internal Secretions. Williams and Wilkins eds. chapter 5. p. 305-364. Baltimore.
46. - VIDA, J. A. (1969). Androgens and anabolic agents. En: Chemistry and Pharmacology. chapter 1. p. 1-19. Academic Press, New York and London.