

55. Zieg J. Vesicoureteric reflux in children: many questions still unanswered. Cas. Lek. Cesk. 2016; 155 (3): 31–34.

56. Parmaksız G, Noyan A, Dursun H, Ince E, Anarat R, Cengiz N. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. Pediatr. Nephrol. 2016; 31 (1): 97–103.

57. Chertin B, Abu Arafah W, Kocherov S. Endoscopic correction of complex cases of vesicoureteral reflux utilizing Vantris as a new non-biodegradable tissue-augmenting substance. Pediatr. Surg. Int. 2014; 30 (4): 445–448.

© Николаев В.В., Солонцов Ю.Н., 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-112-117  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-112-117>

В.В. Николаев<sup>1,2</sup>, Ю.Н. Солонцов<sup>1,2</sup>

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ РОСТА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГИПОСПАДИИ

<sup>1</sup>Кафедра детской хирургии ФГБОУ ВО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>ФГБУ РДКБ МЗ РФ г. Москва, РФ



При гипоспадии вопросы эпидемиологии и происхождения тесно взаимосвязаны. В 1999 г. опубликованы данные о значительном увеличении частоты встречаемости заболевания с 60-го по 90-й годы прошлого столетия в ряде стран Америки, Европы и Азии. Поиск причин роста заболеваемости ведется в нескольких направлениях. Особое внимание исследователей обращено на лекарственные причины, вспомогательные репродуктивные технологии, а также экополлютанты.

**Ключевые слова:** эпидемиология гипоспадии, диэтилстилбэстрол, прогестины, вспомогательные репродуктивные технологии, экополлютанты.

**Цит.:** В.В. Николаев, Ю.Н. Солонцов. Эпидемиология и причины роста распространенности гипоспадии. Педиатрия. 2018; 97 (5): 112–117.

V.V. Nikolaev<sup>1,2</sup>, Yu.N. Solontsov<sup>1,2</sup>

## EPIDEMIOLOGY AND CAUSES OF INCREASED PREVALENCE OF HYPOSPADIAS

<sup>1</sup>Pediatric Surgery Department, Pirogov Russian National Research Medical University;  
<sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

With hypospadias, issues of epidemiology and origin are closely interrelated. In 1999, data on a significant increase in the disease incidence from 60<sup>th</sup> to 90<sup>th</sup> years of the last century in a number of countries in America, Europe and Asia were published. The search for the causes of the disease incidence increase is conducted in several directions. Particular attention of researchers is drawn to medicinal causes, assisted reproductive technologies, as well as eco-pollutants.

**Keywords:** epidemiology of hypospadias, diethylstilbestrol, progestins, assisted reproductive technologies, eco-pollutants.

**Quote:** V.V. Nikolaev, Yu.N. Solontsov. Epidemiology and causes of increased prevalence of hypospadias. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 112–117.

### Контактная информация:

Николаев Василий Викторович – д.м.н., проф.  
каф. детской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
МЗ РФ

Адрес: Россия, 119571, г. Москва,

Ленинский пр-кт, 117

Тел.: (916) 585-90-97,

Е-mail: profnikolaev@yandex.ru

Статья поступила 25.12.17,

принята к печати 20.06.18.

### Contact Information:

Nikolaev Vasilij Victorovich – MD., prof. of  
Pediatric Surgery Department, Pirogov Russian  
National Research Medical University

Address: Russia, 119571, Moscow,

Leninsky Prospect, 117

Tel.: (916) 585-90-97,

E-mail: profnikolaev@yandex.ru

Received on Dec. 25, 2017,

submitted for publication on Jun. 20, 2018.

Гипоспадия – одно из проявлений нарушения дифференцировки генитального пола, чаще всего характеризующееся недоразвитием валярной поверхности уретры и крайней плоти, дистопией меатуса в проксимальном направлении и искривлением полового члена книзу. Заболевание является второй по частоте патологией после крипторхизма среди врожденных аномалий мужских гениталий. Гипоспадия, по данным L.J. Paulozzi (1999), встречается с частотой от 1:270 (США, Израиль) до 1:3330 (Япония) [1]. Встречаемость патологии носит этнозависимый характер, наиболее часто обнаруживается у представителей европеоидной расы, редко среди негроидов и еще реже среди американоидов [2]. Частота встречаемости гипоспадии также имеет субпопуляционные различия и в некоторых группах превышает среднестатистические значения [3]. К примеру, среди однояйцевых близнецов гипоспадия встречается в 8,5 раз чаще, чем среди мальчиков из одноплодной беременности и разнойяйцевых близнецов [2]. У недоношенных мальчиков с дефицитом веса (<10-го центиля) заболевание встречается в 10 раз чаще, чем в общей популяции [4]. Из этого следует, что к росту заболеваемости может приводить как повышение численности однояйцевых близнецов, так и увеличение выживаемости маловесных новорожденных и др. Поэтому внимание исследователей, изучающих причины увеличения числа пациентов с гипоспадией в 1,4–2,5 раза за 30 лет [1], сосредоточено на поиске субпопуляций (групп) мальчиков, обеспечивших данный прирост.

В этой работе проанализированы данные по вопросу эпидемиологии и причинам роста распространения гипоспадии для выбора приоритетного направления дальнейших исследований, конечной целью которых является разработка мер профилактики заболевания.

Поиск причин роста распространения гипоспадии, по данным литературы, ведется в нескольких направлениях. Основу составляют активно развивающиеся представления об эндокринных дизрупторах («endocrine disruptors»). Этот собирательный термин, предложенный Theo Colborn в 1991 г. [5], объединяет продукты экзогенного происхождения, обладающие свойствами женских половых гормонов или антиандрогенов. Эндокринные дизрупторы бывают природного (фитоэстрогены, фитоантиандрогены) и синтетического происхождения. Синтетические ксеноэстрогены и антиандрогены можно условно разделить на соединения медицинского (эстрогены [6–8], прогестины [9–12] и др.) и промышленного или бытового назначения (пестициды, пластмассы и соединения, входящие в состав моющих средств [9]). По мнению исследователей, возникновение «новых» случаев гипоспадии связано с воздействием на плод ряда лекарственных средств, экополлютантов, а также вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

## Лекарственные причины гипоспадии

Существует немало примеров эндокринных дизрупторов, классическим из которых является диэтилstilбэстрол. Диэтилstilбэстрол (DES) – синтетический нестероидный препарат с выраженными эстрогенными свойствами, примененный у 5–10 млн женщин во время беременности с 1945 по 1971 гг. с целью предотвращения самопроизвольного выкидыша и профилактики осложнений беременности [13]. В результате у новорожденных мальчиков чрезвычайно часто наблюдались тестикулярные аномалии (крипторхизм, гипоплазия тестикул) [9], а впоследствии снижение фертильности [14] и рак тестикул [14], а также микрофалия [15], проблемы с мочеиспусканием (12,9% vs. 1,8%;  $p=0,003$ ) [6] и аномалии пениальной уретры (гипоспадия) (4,4% vs. 0%;  $p=0,017$ ) [6].

Негативные последствия, несмотря на запрет применения DES в акушерстве в 1971 г., выявляются вплоть до настоящего времени. Причина этого заключается в трансгенерационных свойствах препарата, в соответствии с которыми спровоцированные DES-отклонения передаются по наследству. Данная закономерность была установлена R.R. Newbold и соавт. (1998, 2000) при воспроизведении опухолей репродуктивных органов у мышей – аналогичные опухоли были выявлены у второго после воздействия DES поколения грызунов [16, 17].

Проверкой распространения трансгенерационных свойств DES на происхождение гипоспадии у человека занялись нескольких групп исследователей. По данным исследования «случай–контроль» J.C. Pons и соавт. (2005), риск возникновения гипоспадии у внуков повышен почти в 5 раз [2]. Развивая эту идею, M.M. Brouwers и соавт. (2006) был проведен анализ частоты встречаемости патологии в зависимости от пола родителей. Передача заболевания была прослежена только по линии матерей [18]. В свою очередь, в когортном исследовании H. Klip и соавт. (2002) риск возникновения гипоспадии был повышен в 21,3 раза [7]. Одной из причин столь значительного повышения риска наряду с трансгенерационными свойствами DES оказалось бесплодие участниц исследования. Тем самым, женское бесплодие, являясь серьезным смущающим фактором, может быть связано с происхождением гипоспадии.

Разнообразию и высокой частоте осложнений свидетельствуют о серьезности проблемы, порожденной практикой применения DES в акушерстве. В настоящее время тератогенные, канцерогенные, трансгенерационные последствия назначения DES при беременности называют DES-синдромом.

Прогестины (гестагены) – группа лекарственных препаратов натурального прогестерона и его синтетических аналогов, занимающих одно из ведущих мест в акушерско-гинекологической практике. Данные препараты одно время были маркированы предупреждением о риске

возникновения врожденных аномалий [19]. Опубликованы сообщения о пороках развития верхней губы и нёба, органов сердечно-сосудистой и мочевой системы, а также гениталий. Материал по вопросу влияния прогестинов на возникновение гипоспадии представлен данными эпидемиологических исследований и экспериментов.

Экспериментальными животными в основном были крысы и мыши. Первоначально К. Junkmann и F. Neumann (1964) была дана оценка применению у крыс 30 мг прогестерона (первая группа) или «хлорированного» прогестина (вторая группа). В первой группе гипоспадия была зарегистрирована у 3%, а во второй – у 100% [10]. А. De Souza и соавт. (2004) на примере медроксипрогестерона был выявлен дозозависимый эффект. После введения препарата в дозе 50, 100 или 200 мг/кг гипоспадия была зарегистрирована у 50,6, 53,3 и 58,2% самцов соответственно [9]. Тем не менее G. Pointis и соавт. (1987), основываясь на результатах эксперимента на мышах, уверяют, что прогестерон в фармакологических дозах не влияет на развитие гениталий у плода [20].

Исследователями были выдвинуты разные точки зрения о механизме возникновения гипоспадии под действием прогестинов:

- прямое (A.S. Goldman и A.M. Bongiovanni, 1967) [21] или опосредованное хорионическим гонадотропином (D. Aarskog, 1970) [22] подавление активности одного из фетальных ферментов биосинтеза тестостерона ( $3\beta$ -энзима);
- существенное и длительное снижение уровня одного из компонентов гонадотропинов (лютеинизирующий гормон – ЛГ) под действием оральных контрацептивов (P. Franchimont, 1970) [23];
- торможение образования как тестостерона, так и его активного метаболита – дигидротестостерона (F. Wright и соавт., 1983) [24].

Дизайн эпидемиологических исследований варьирует от наблюдений до мета-анализов. Наблюдения Н. Kupperman (1961) [11] и А.Ж. Masnab и S. Zouves (1991) [25] касались препаратов натурального прогестерона, а другие работы – его синтетических форм.

По данным Н. Kupperman (1961) [11] и А.Ж. Masnab и S. Zouves (1991) [25], частота встречаемости гипоспадии после применения прогестерона серьезно превышала среднестатистические значения. В первом исследовании после терапии угрозы самопроизвольного выкидыша у 38 мальчиков гипоспадия была выявлена в 2 случаях, как после 1000 мг прогестерона, так и 200 мг ацетоксипрогестерона [11]. Во втором исследовании прогестерон назначался для профилактики самопроизвольного выкидыша в группе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по 50 мг внутримышечно через день – до наступления беременности, а затем 25 мг внутривагинально дважды в день до 8-й недели гестации. Из 53

мальчиков гипоспадия была выявлена в 2 случаях [24].

Работы по изучению значения синтетических форм прогестинов были выполнены в дизайне «случай–контроль» [15, 26–34] и исследование случаев [2, 15]. Случаи гипоспадий, как правило, были отобраны из регистров новорожденных детей или регистров врожденных пороков развития.

Анализ случаев навел D. Aarskog (1979) на мысль об ассоциации формы гипоспадии с назначением прогестинов в зависимости от срока беременности и разновидности действующего вещества [34]. Еще одна интересная закономерность была выявлена Th.A. Angerpointner (1984). Из 515 случаев после терапии прогестинами угрозы самопроизвольного выкидыша или маточно-кровоотечения форма гипоспадии в 3% была головчатой, в 9% – стволовой, в 13% – мошоночной и в 18% – промежуточной [35].

Если результаты наблюдений и анализов случаев показывают заинтересованность прогестинов в происхождении гипоспадии, то в исследованиях «случай–контроль» получены неречивые данные. В одних исследованиях зарегистрировано умеренное повышение риска возникновения гипоспадии (в 2–3 раза) [14, 20, 29, 32], в то время как в других исследованиях, иногда выполненных той же группой исследователей, отчетливого повышения риска не выявлено [28, 30, 31, 33].

Из мета-анализов была обнаружена только работа L. Raman-Wilms и соавт. (1995) [36] под названием «Последствия назначения половых гормонов в первом триместре для гениталий плода». По данным с 1966 по 1992 гг., риск возникновения гипоспадии после приема оральных контрацептивов, а также применения в I триместре препаратов половых гормонов не повышен. В настоящее время эта работа имеет хороший индекс цитируемости. Однако достоверность результатов вызывает сомнения, поскольку авторами была оценена не вся совокупность данных. Из анализа были исключены статьи, в которых речь заходит о «тератогенном воздействии» или «самопроизвольном выкидыше».

Применение прогестинов перед и/или после наступления беременности, несмотря на данные о безопасности их назначения, продолжается до настоящего времени. По-видимому, расцениваемая медицинским сообществом польза от их применения перевешивает риски возникновения гипоспадии.

### ВРТ как причина гипоспадии

ВРТ занимают ведущее место в терапии бесплодного брака [36]. Среди методов ВРТ наиболее часто прибегают к ЭКО и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). С момента рождения первого младенца, зачатого с помощью ЭКО, прошло более 30 лет и более 20 лет после ИКСИ. С самого начала существовало

опасение, что внедрение в деликатный процесс гаметогенеза, зачатия и внутриутробного развития сопряжено с риском развития пороков у потомства. Повышение риска связывали с такими процедурами, как стимуляция суперовуляции, забор гамет, их искусственное оплодотворение после разрушения мембраны ооцита, культивирование эмбрионов в химических средах и др. В настоящее время субпопуляция детей после ВРТ, например, в Европе ежегодно пополняется на 300 000 новорожденных [37].

Частота встречаемости гипоспадии в данной субпопуляции варьирует в зависимости от дизайна исследования, места проведения, а также метода ВРТ. Исходной точкой для работ в этом направлении стали результаты наблюдений А.Ж. Маснаб и S. Zouves (1991) за группой ЭКО в Канаде, в которой женщины получали прогестерон для профилактики самопроизвольного выкидыша. Выявление 2 случаев гипоспадии из 53 мальчиков [25] указывало на превышение почти на порядок среднестатистических значений. Затем R.I. Silver и соавт. (1999) [38] в ретроспективном исследовании «случай–контроль» в группе ЭКО гипоспадия была выявлена в 5 раз чаще, чем в контрольной группе (1,5% vs 0,3%). Различия заключались в более частом применении прогестерона в группе ЭКО. Вместе с тем, вероятными причинами гипоспадии авторы называют женское бесплодие и/или эндокринные отклонения, имевшиеся у матерей или приобретенные ими во время беременности.

В большом когортном исследовании, проведенном в Швеции (2000), частота встречаемости гипоспадии в группе ЭКО оказалась лишь незначительно повышена ~1:209 (13 случаев у 5446 детей) в отличие от группы ИКСИ, в которой она была беспрецедентно высокой ~1:72 (7 случаев у 1008 детей) [39]. При ИКСИ вероятность возникновения пороков развития еще выше за счет присоединения дополнительных факторов [40], таких как риск использования спермы с генетическими отклонениями или морфологическими дефектами, отсутствие факторов естественного отбора [41]. Одной из причин гипоспадии при ИКСИ, по мнению U.V. Wennerholm и соавт. (2000), может быть субфертильность отцов

[39]. Другой вероятной причиной, по мнению А. Ericson и В. Källén (2001), является наследование аномалий половой хромосомы [42].

Данные о встречаемости гипоспадии после ВРТ в Австралии, Норвегии, Швеции и Бельгии представлены в таблице.

Как видно из таблицы, заболеваемость гипоспадией у мальчиков, зачатых после ВРТ, устойчиво повышена от умеренных до значительных цифр. В группе ЭКО гипоспадия встречается с частотой от 1:52 (Австралия) до 1:209 (Швеция), в группе ИКСИ – с частотой от 1:82 (Швеция) до 1:167 (Бельгия). Таким образом, риск возникновения гипоспадии при ЭКО повышен в 1,3–2,5 раза, а при ИКСИ – в 1,2–1,7 раза.

#### Экополлютанты как причина гипоспадии

Распространение пестицидов, пластмасс и соединений, входящих в состав моющих средств, в окружающей среде активно продолжается с момента окончания Второй мировой войны [12]. В результате многие из них, по данным Т. Colborn и соавт. (1993), стали обнаруживаться повсюду – в дождевой и родниковой воде, озерах, океанах, а также в морских и сельскохозяйственных продуктах [5]. Появились богатые по содержанию ксеноэстрогенов и антиандроенов районы, где сначала были исследованы представители дикой природы. К примеру, у аллигаторов озера Апопка, загрязненного дикофолом, ДДТ<sup>1</sup> и его производными, были выявлены снижение концентрации тестостерона в 3 раза и частое возникновение эквивалента гипоспадии – микрофалии, по сравнению с аналогичными рептилиями из контрольного озера Вудруфф [47]. У флоридских пантер под воздействием ДДЕ<sup>2</sup>, а также полихлорированных бифенилов развиваются олиго- и патоспермия, крипторхизм и бесплодие [48].

У людей, проживающих в районах Рагузы (Сицилия), где в сельском хозяйстве очень активно применяются пестициды, выявлено значительное повышение риска возникновения гипоспадии (p=0,003) [49]. Также риск возникновения гипоспадии (PRR), по данным мета-анализа С.М. Rocheleau и соавт. (2009), повышен у мальчиков, родители которых контактируют с пестицидами по роду своей специальности. По

Таблица

Частота встречаемости гипоспадии после ЭКО и ИКСИ, по данным проспективных исследований (из мета-анализа данных R.T. Lie и соавт. (2005) [43] с изм. и доп.)

Авторы	Дети (n)		Гипоспадия (n)	
	ЭКО	ИКСИ	ЭКО	ИКСИ
Ericson (2001) [42] (Швеция)	7523	1652	18 (~1:209)	10 (~1:82)
Bonduelle (2002) [44] (Бельгия)	2995 (1540*)	2889 (1338*)	15 (1:103)	8 (1:167)
Hansen (2002) [45] (Австралия)	837	301	8 (~1:52)	1 (~1:150)
Oldereid (2003) [46] (Норвегия)	1731	553	5 (~1:173)	3 (~1:92)

\*Число мальчиков.

<sup>1</sup>трихлорметилди (п-хлорфенил) метан, <sup>2</sup>дихлордифенилдихлорэтилен (производное трихлорметилди (п-хлорфенил) метана).

линии матерей PRR составляет 1,36 (CI 1,04–1,77), а по линии отцов – 1,19 (CI 1–1,41) [50].

Механизм возникновения гипоспадии по причине загрязнения окружающей среды ксеноэстрогенами, по данным литературы, бывает двух разновидностей. Одной из моделей, по мнению Т. Colborn и соавт. (1993), является DES-синдром [5]. В свою очередь, N.E. Skakkebaek и соавт. (2001) утверждают, что развивается «приобретенный» синдром дисгенезии тестикул, который наряду с негенетической гипоспадией может проявляться также снижением качества спермы, крипторхизмом и раком тестикул. При обосновании этой точки зрения авторы ссылаются на синхронность роста частоты встречаемости данных заболеваний [51]. Идея N.E. Skakkebaek и соавт. (2001), несмотря на достаточную условность, была с интересом воспринята среди исследователей и многократно процитирована в последующих работах.

В настоящее время ограничены производство и применение ряда пестицидов в хозяйстве и ведется уничтожение запасов некоторых из них.

Проанализировав данные литературы, необходимо отметить, что авторы работ едины во мнении о причинах увеличения числа пациентов с гипоспадией, объясняя их ростом влияния на плод повреждающих негенетических факторов, таких как диэтилстилбэстрол, прогестины, экополлутанты, а также ЭКО и ИКСИ.

Меры по запрету применения диэтилстилбэстрола в акушерстве в 1971 г., замене препаратов натурального прогестерона на более биодоступные синтетические формы, по ограничению производства и использованию ряда пестицидов в хозяйстве и уничтожению запасов некоторых из них не остановили роста распространенности гипоспадии. В связи с необходимостью поиска

более действенных мер профилактики заболевания наше внимание привлекает субпопуляция мальчиков, матери которых имели «отягощенный» акушерский анамнез. Ведь такие проблемы, как угроза самопроизвольного выкидыша, вагинальное кровотечение, аномальное прикрепление или преждевременная отслойка плаценты, невынашивание достаточно часто возникают при беременности и успешно корректируются. Вышеперечисленная патология беременности и часть негенетических гипоспадий могут быть взаимосвязаны и иметь единое происхождение, являясь маркерами (симптомами) субфертильности у женщин.

### Заключение

Таким образом, терапия вышеперечисленной патологии беременности в контексте происхождения гипоспадии может быть проблемой, лежащей в отдельной плоскости. В частности, сама беременность, протекающая в первой половине с отклонениями, несет в себе риск возникновения гипоспадии. Ее пролонгирование, например, препаратами половых гормонов в еще большей степени способствует ее формированию. Поэтому «новые» случаи гипоспадии могли распределиться среди мальчиков, матери которых получали лечение по поводу симптомов субфертильности. Следовательно, изменение тактики ведения беременности и/или разработка новых подходов к коррекции субфертильности у женщин могут стать действенной мерой профилактики гипоспадии. Но данное предположение нуждается в дальнейших исследованиях и доказательствах.

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Paulozzi L.J. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ. Health Perspect.* 1999; 107 (4): 297–302.
2. Centers for Disease Control. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981–1986. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1988; 37: 17–24.
3. Roberts CJ, Lloyd S. Observations on the epidemiology of simple hypospadias. *BMJ.* 1973; 1: 768–770.
4. Gatti JM, Kirsch AJ, Troyer WA, Perez-Brayfield MR, Smith EA, Scherz HC. Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit. *BJU. International.* 2001; 87: 548–550.
5. Colborn T, Saal FSV, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.* 1993; 101: 378–384.
6. Henderson BE, Benton B, Cosgrove M, Baptista J, Aldrich J, Townsend D, Hart W, Mack TM. Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol. *Pediatrics.* 1976; 58 (4): 505–507.
7. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW van Leeuwen FE. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet.* 2002; 359: 1102–1107.
8. Pons JC, Papiernik E, Billon A, Hessabi M, Duyne M. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Prenat. Diagn.* 2005; 25: 418–419.
9. De Souza A, Yucel S, Konijeti R, Elliot SP, Baskin L. Genital anomalies with maternal exposure to progesterone in mice. *American Urological Society Annual Meeting*, 2004.
10. Junkmann K, Neumann F. The mechanism of action of progestational hormones in the anti-masculine effect on fetal rats. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1964; 45 (Suppl. 90): 139–153.
11. Kupperman H. Progesterone and Related Steroids in the Management of Abortion. *Brook Lodge Symposium: Progesterone.* Augusta, Mich: Brook Lodge Press, 1961.
12. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwerzman A, Grandjean P, Guillette LJJr, Jegou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Müller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Perspect.* 1996; 104 (Suppl. 4): 741–803.
13. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284: 878–881.
14. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH<sup>2nd</sup>, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J. Urol.* 1979; 122 (1): 36–39.
15. Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive

performance and male and female offspring. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 142 (7): 905–921.

16. *Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J, McLachlan JA.* Increased tumors but uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis.* 1998; 19: 1655–1663.

17. *Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J, McLachlan JA.* Proliferative lesions and reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis.* 2000; 21: 1355–1363.

18. *Brouwers MM, Feitz WFJ, Roelofs LAJ, Kiemeny LALM, de Gier RPE, Roeleveld N.* Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Human. Reproduction.* 2006; 21 (3): 666–669.

19. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Progestational drug products for human use: requirements for labeling directed to the patient. Available at: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/111699a.txt>. Accessed August 11, 2004.

20. *Pointis G, Latreille MT, Richard MO, D'Athis P, Cedard L.* Effect of natural progesterone treatment during pregnancy on fetal testosterone and sexual behavior of the male offspring in the mouse. *Dev. Pharmacol. Ther.* 1987; 10 (5): 385–392.

21. *Goldman AS, Bongiovanni AM.* Induced genital anomalies. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1967; 142: 755–767.

22. *Aarskog D.* Clinical and cytogenetic studies in hypospadias. *Acta Paediatrica Scandinavica.* 1970; 203 (Suppl.): 1–62.

23. *Franchimont P.* In *Reproductive Endocrinology*. W.J. Irvine, ed. Edinburgh: Livingstone, 1970.

24. *Wright F, Giacomini M, Riahi M, Mowszowicz I.* Antihormone activity of progesterone and progestins. In: *Bardin C.W., ed. Progesterone and Progestins.* New York: Raven Press, 1983: 109–134.

25. *Macnab AJ, Zowes S.* Hypospadias after assisted reproduction incorporating in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil. Steril.* 1991; 56 (5): 918–922.

26. *Calzolari E, Contiero MR, Roncarati E, et al.* Aetiological factors in hypospadias. *J. Med. Genet.* 1986; 23: 333–337.

27. *Carmichael SL, Shaw GM, Laurent S, Croughan MS, Olney RS, Lammer EJ,* for the National Birth Defects Prevention Study. Maternal Progestin Intake and Risk of Hypospadias. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005; 159: 957–962.

28. *Czeizel A, Toth J.* Correlation between the birth prevalence of isolated hypospadias and parental subfertility. *Teratology.* 1990; 41 (2): 167–172.

29. *Czeizel A, Toth J, Erosi E.* Aetiological studies of hypospadias in Hungary. *Hum. Hered.* 1979; 29 (3): 166–171.

30. *Kallen B, Mastroiacovo P, Lancaster PA, Mutchinich O, Kringelbach M, Martines-Frias ML, Robert E, Castilla EE.* Oral contraceptives in etiology of isolated hypospadias. *Contraception.* 1991; 44 (2): 173–182.

31. *Katz Z, Lancet M, Skornik J, Chemke J, Mogilner BM, Klinberg M.* Teratogenicity of progestogens given during the first trimester of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1985; 65 (6): 775–780.

32. *Mau G.* Progestins during pregnancy and hypospadias. *Teratol.* 1981; 24 (3): 285–287.

33. *Polednak AP, Janerich DT.* Maternal characteristics and hypospadias: a case-control study. *Teratology.* 1983; 28 (1): 67–73.

34. *Aarskog D.* Current concepts: maternal progestins as

a possible cause of hypospadias. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 75–78.

35. *Angerpointner ThA.* Hypospadias — genetics, epidemiology and other possible aetiological influences. *Z. Kinderchir.* 1984; 39: 112–118.

36. *Raman-Wilms L, Tsen AL, Wighardt S, Einarsen TR, Koren G.* Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85 (1): 141–149.

37. *Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Felberbaum R, deMaizon J, Nygren KG.* Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 1158–1176.

38. *Silver RI, Rodriguez R, Chang TS, Gearhart JP.* In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J. Urol.* 1999; 161 (6): 1954–1957.

39. *Wennerholm U-B, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Källén B.* Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 944–948.

40. *Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC.* Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992; 340: 17–18.

41. *Kurinczuk J, Bower C.* Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. *Br. Med. J.* 1997; 315: 1260–1265.

42. *Ericson A, Källén B.* Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum. Reprod.* 2001; 16 (3): 504–509.

43. *Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T.* Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF methods; a meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2005; 34: 696–701.

44. *Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Marie-Paule Derde, M. Camus, Paul Devroey, Andr Van Steirteghem.* Neonatal data a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). *Hum. Reprod.* 2002; 17: 671–694.

45. *Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S.* The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 725–730.

46. *Oldereid NB, Abyholm T, Tango T, Engelng IE, Irgens LM.* Congenital malformations in children born after assisted fertilizations in Norway. (In Norwegian) *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2003; 123: 2696–2699.

47. *Guillette LJJ, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR.* Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ. Health. Perspect.* 1994; 102: 680–688.

48. *Facemire CF, Gross TS, Guillette LJJ.* Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture. *Environ. Health. Perspect.* 1995; 103 (Suppl. 4): 79–86.

49. *Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Lauria L, Figa-Talamanca I.* Cryptorchidism and hypospadias Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod. Toxicol.* 2006; 22 (1): 8–12.

50. *Rochelleau CM, Romitti PA, Dennis LK.* Pesticides and hypospadias: A meta-analysis. *J. Pediatr. Urol.* 2009; 5 (1): 17–24.

51. *Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM.* Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 972–978.