

A
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"

MODIFICACIONES DE LA OVULACION EN LA
RATA ADULTA CON SECCION UNILATERAL O
BILATERAL DEL NERVIO OVARICO SUPERIOR.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G O
P R E S E N T A :
CARRIZOSA ESPINOSA LETICIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1988



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.

I N D I C E

RESUMEN	1
INTRODUCCION	1
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	14
MATERIALES Y METODOS	15
RESULTADOS	17
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFIA	36

RESUMEN

En el presente trabajo se estudiaron los efectos de la sección unilateral o bilateral del nervio ovárico superior, realizada en los distintos días del ciclo estral, sobre la ovulación, la duración del ciclo estral y el peso de las gónadas.

Los resultados muestran que la sección unilateral (izquierda o derecha) del nervio ovárico superior modificó la duración del ciclo estral hasta en un 70% de los animales. Los efectos más severos se presentaron en el grupo con sección bilateral realizada en el día del estro.

Los animales sometidos a operación simulada o sección del nervio ovárico izquierdo ovularon, en cambio en los que se seccionó el nervio derecho o ambos nervios, sólo el 75% lo hicieron. El número total de ovocitos liberados por animal ovulante fue estadísticamente menor cuando la sección fue bilateral o sólo del nervio ovárico izquierdo.

Cuando los datos fueron analizados en relación al número de ovocitos que libera el ovario izquierdo o el derecho se observó que la sección del nervio ovárico izquierdo provocó disminución significativa del número de ovocitos liberados en ambos ovarios, mientras que la sección del nervio ovárico derecho o bilateral sólo provocaron efectos sobre el número de ovocitos liberados por el ovario derecho. Las modificaciones dependieron del día del ciclo en el cual se realizó la sección del nervio.

Los resultados indican que la información que transcurre por

el nervio ovárico superior contribuye a la regulación de la función del ovario, que ésta depende del día del ciclo en que se realizan las manipulaciones experimentales y apoya la idea de una vía nerviosa entre el sistema Nervioso Central y el ovario, la que al parecer es lateralizada.

INTRODUCCION

El ovario de los mamíferos es una glándula par situada en la parte superior de la cavidad pélvica, cuyas funciones son la producción de ovocitos y hormonas (estrógenos, progesterona, andrógenos e inhibina). Presenta una zona periférica o corteza y la médula. La corteza está formada por tejido conjuntivo, folículos en diferentes etapas de crecimiento, cuerpo(s) lúteo(s), y glándula intersticial, mientras que en la médula o porción central hay tejido conectivo y algunos componentes de la glándula intersticial. En ambas zonas se encuentran vasos y nervios (20, 22, 35).

Con base a la disposición anatómo-funcional de sus componentes, en el ovario se distinguen tres compartimientos: el foliular, el luteal y el intersticial (fig.1) (22, 24, 35):

Compartimiento foliular: está formado por los folículos en sus diferentes etapas de desarrollo. El folículo es la unidad anatómo-funcional del ovario; está compuesto por el ovocito, las células foliulares, la membrana basal y las tecas interna y externa (21, 35).

Compartimiento Luteal o cuerpo lúteo: es una estructura glandular que se desarrolla después de la ovulación a partir de las células de la granulosa y de la teca interna del folículo que ha expulsado el ovocito. En los primates secreta principalmente progesterona y estrógenos. Dependiendo de la especie, al mismo tiempo pueden existir uno o varios cuerpos lúteos, como resulta-

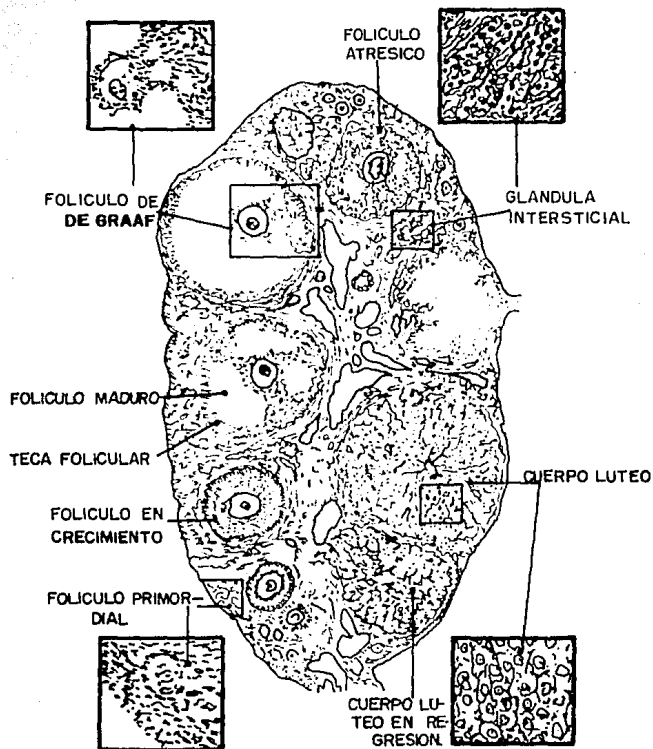


FIG.1 COMPARTIMENTOS DEL OVARIO DE MAMIFERO. TOMADA DE TURNER (1960) EN FEDER (22).

do de que el animal sea mono o poliovulante y de la rapidez del proceso de luteolisis (21, 35).

Compartimiento Intersticial o Glándula Intersticial: este compartimiento está constituido por las células de la teca interna de los folículos que no alcanzaron la etapa preovulatoria y presentaron atresia, secreta hormonas esteroideas (22).

Durante su crecimiento y maduración, el folículo pasa por diferentes etapas (fig.2) (21):

a) folículo primordial. -está formado por un ovocito primario rodeado por una capa de células foliculares planas.

b) folículo primario. -el primer signo que lo distingue del folículo primordial es el aumento de tamaño del ovocito, lo que es seguido por el crecimiento y la proliferación de las células foliculares las que forman un epitelio columnar. Otro evento importante que ocurre en esta etapa es la formación de la membrana basal entre las células de la granulosa y las de la teca interna.

c) folículo preantral. -por divisiones sucesivas las células foliculares forman varias capas compactas e inducen la diferenciación de la teca interna y externa. La primera está formada por capilares y células glandulares alargadas y la teca externa por tejido conectivo fibroso, vasos sanguíneos, linfáticos y no posee elementos glandulares. A medida que el folículo se desarrolla, las células foliculares secretan proteínas, esteroides, carbohidratos y mucopolisacáridos los que junto con agua, sales y proteínas provenientes del plasma sanguíneo conforman el licor

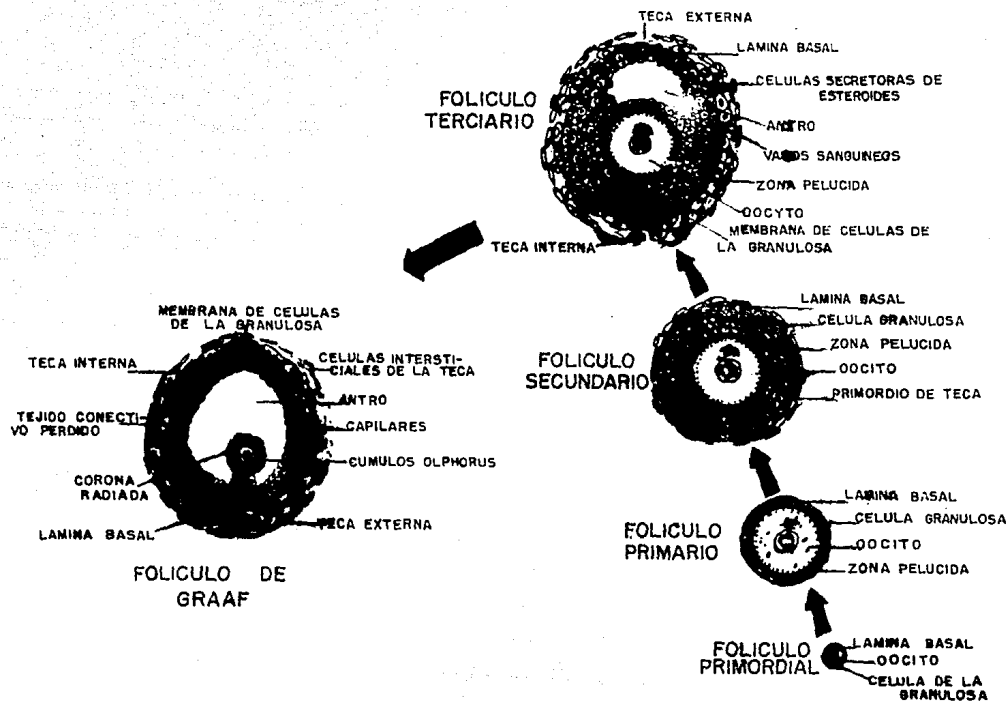


FIG. 2. CLASIFICACION DE LOS FOLICULOS OVARIICOS DURANTE SU CRECIMIENTO Y DESARROLLO. TOMADA DE ERICKSON (21)

folicular. La acumulación del licor folicular provoca la separación de las células foliculares y la formación del antro folicular.

d) foliculo preovulatorio.- en esta etapa, el foliculo alcanza su máximo desarrollo, la pared presenta de 8 a 18 capas de células foliculares y el ovocito está rodeado por un grupo de células de la granulosa al cual se le denomina cumulus ooforus; el proceso de liberación del ovulo de un foliculo preovulatorio recibe el nombre de ovulación (10, 22, 39).

No todos los foliculos alcanzan la etapa de preovulatorio, ni todos los que llegan a ésta ovulan. La mayoría de los foliculos culminan su desarrollo en el proceso de atresia, el cual puede iniciarse en cualquier etapa de desarrollo. La atresia folicular se caracteriza por la detención de la división de las células de la granulosa, la aparición de núcleos picnóticos en estas células, la invasión del foliculo por tejido conectivo vascularizado y la dispersión dentro de los componentes del foliculo. La capacidad de síntesis hormonal del foliculo se modifica, ya que disminuye la síntesis de estradiol y se presenta hipertrofia de la teca interna y quizás aumento de la síntesis de progesterona (10, 35, 41).

Los mecanismos que regulan las funciones del ovario dependen de la interacción de eventos neuroendócrinos, en donde están involucrados el sistema nervioso central (particularmente el hipotálamo), la hipófisis y el propio ovario (10, 28).

La hipófisis es una glándula situada en la silla turca en la base del cerebro, unida al hipotálamo por el tallo hipofisiario. Anatómicamente se le divide en dos grandes porciones: la Adenohipófisis y la Neurohipófisis. La primera es una glándula vascularizada con amplios senos entre las células glandulares y secreta varias hormonas, entre ellas las tres gonadotropinas: la hormona folículo estimulante (FSH) que estimula el reclutamiento de folículos y que participa en la regulación del crecimiento y la diferenciación de los mismos; la hormona luteinizante (LH) que junto con la FSH promueve la ovulación, el desarrollo del cuerpo lúteo y estimula las últimas etapas de desarrollo folicular y la Prolactina (PRL) que en los mamíferos estimula la secreción de leche (24, 31, 38, 41).

La secreción de las hormonas gonadotrópicas está regulada por un polipéptido de origen hipotalámico, que recibe el nombre de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH o LHRH). La liberación de GnRH o LHRH es modulada por dos centros hipotalámicos: un centro tónico que regula su liberación más o menos continua y que se halla localizado en los núcleos ventromedial y arcuato y un centro fásico responsable de la elevación brusca de los niveles de las gonadotropinas a la mitad del ciclo, localizado en el área preóptica y el núcleo supraquiasmático. El GnRH o LHRH es transportado a la hipófisis a través del sistema porta hipotálamo-hipofisiario (7, 33, 39).

Tanto la FSH como la LH participan en la regulación de la secreción de los estrógenos (secretados por las células tecales

y las células de la granulosa) y de la progesterona (sintetizada por el cuerpo lúteo). En los animales de ovulación espontánea, la liberación cíclica de gonadotropinas y la ovulación provocan que la secreción de estrógenos y progesterona también sea cíclica (8, 38). La Progesterona además de sus efectos generales es un intermediario en la biosíntesis de corticoides, andrógenos y estrógenos. Tanto la progesterona como los estrógenos regulan de manera estimulante o inhibitoria la secreción de las hormonas gonadotrópicas, lo que constituye una cadena de eventos que regulan la ciclicidad reproductiva de los animales (19, 37). En los mamíferos esta secuencia de eventos hormonales y conductuales recibe el nombre de ciclo estral. La duración del ciclo estral es diferente según la especie en estudio: en la cobaya dura de 16 a 20 días, mientras que en la rata varía entre 4 y 5 días: 2 o 3 corresponden al diestro (D), otro al proestro (P) y el restante al estro (E) (7, 9, 37).

En la rata, la secuencia de los eventos hormonales que ocurren durante el ciclo estral es la siguiente (fig.3): durante el diestro los niveles circulantes de LH, FSH y los estrógenos son bajos. Durante este periodo se produce el crecimiento acelerado de los folículos destinados a ovular en el siguiente estro; la citología vaginal se caracteriza por la presencia de células nucleadas y leucocitos. Durante el proestro entre las 09:00 y 11:00 hrs aumenta rápidamente la secreción y concentración plasmática de estrógenos la cual disminuye de igual manera. Los folículos a ovular culminan su desarrollo y maduración y cuando

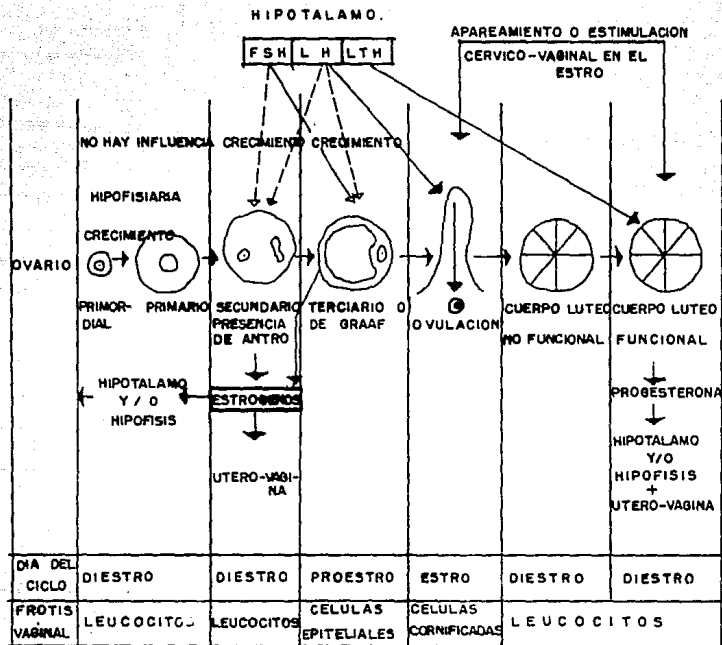


FIG. 3 EVENTOS OVARICOS QUE OCURREN DURANTE EL CICLO ESTRAL DE LA RATA, COMPARADOS CON LOS CAMBIOS EN EL FROTIS VAGINAL Y ASOCIADOS A LOS NIVELES DE FSH, LH Y LTH. TOMADA DE BARRACLOUGH (7)

tienen un diámetro mayor de 450 μm se les denomina folículos preovulatorios. Este tipo de folículos se encuentran en el ovario desde la mañana del proestro. En la tarde del proestro, como consecuencia del aumento y descenso brusco de estrógenos, aumenta y disminuye de manera brusca la secreción de LH y FSH. En el frotis vaginal se observa la presencia de células nucleadas. En el día del estro la secreción de LH y estrógenos son bajos en comparación con los niveles del día del proestro, mientras que se produce un nuevo aumento en la concentración de FSH que estimula el desarrollo de los folículos en crecimiento; en la mañana de este día se produce la ovulación; la citología vaginal se caracteriza por la presencia de células en forma de escama (7, 22, 26, 33).

Diversos autores señalan que los nervios adrenérgicos participan en la regulación de la función del ovario. Los estudios sobre el papel fisiológico de los nervios ováricos se han enfocado sobre su posible influencia en la actividad cíclica del ovario, la secreción de hormonas esteroideas y en el proceso de ovulación (5, 12, 15).

Estudios anatómicos e histoquímicos describen que la inervación del ovario en los mamíferos es de tipo adrenérgico y colinérgico. La inervación adrenérgica se origina en la región torácica baja de la médula espinal, probablemente a nivel de T10 y T11, pasa al plexo celíaco y al ganglio ovárico y penetra al ovario por la región hiliar, en tanto que las fibras parasimpáticas derivan probablemente del nervio vago (5, 12, 25).

La inervación simpática del ovario es esencialmente de tipo noradrenérgico e inerva tanto a la glándula intersticial como a la teca externa. Stefenson y col. (36) describen que el patrón de distribución de fibras noradrenérgicas en el ovario de doce especies de mamíferos estudiadas es similar, aunque el número de fibras varía entre ellas. Se menciona además, que la mayor proporción de las fibras adrenérgicas que inervan al ovario llegan a través del nervio ovárico superior. Estudios realizados en animales prepòberes en este nervio muestran la presencia de substancia P y del péptido intestinal vasoactivo (3, 6, 12, 14, 27, 30).

El nervio ovárico superior es una rama del plexo celíaco; corre por el borde superior del ligamento susensorio, ligamento muscular que ocupa un pliegue en el peritoneo, que se inserta cranealmente cerca del lado ventral de la última costilla y continúa caudalmente uniendo al ovario y al oviducto y más caudalmente se continúa con la musculatura del útero (fig.4) (14, 32).

Resultados obtenidos por Weiss y col.(40) en ratas adultas estudiadas en el día del diestro, muestran que la estimulación eléctrica del nervio ovárico superior provoca disminución de la secreción de progesterona 30 minutos después de la estimulación. El bloqueo alfa adrenérgico por la administración de fentolamina antes de la estimulación, eliminó dicho efecto. Estos y otros resultados (29, 40), sugieren la existencia de un control neural directo sobre el proceso de esteroidogénesis ovárica.

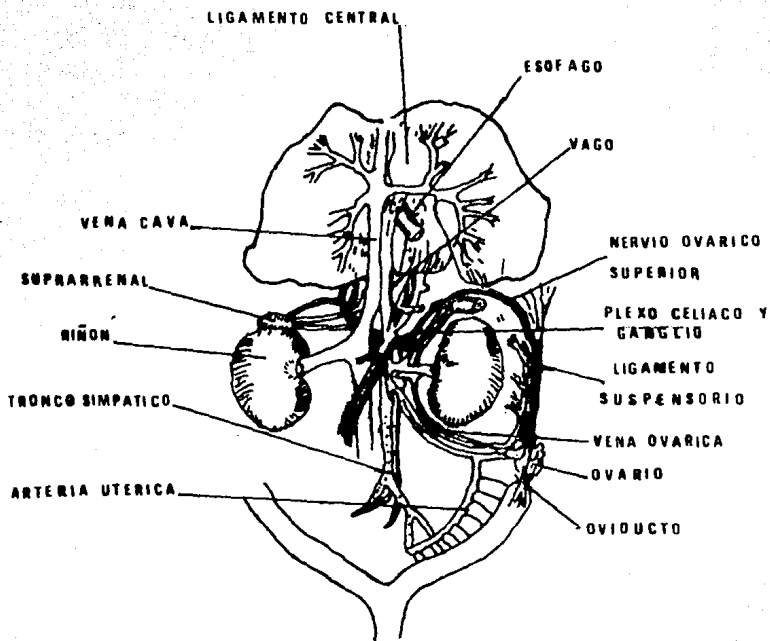


FIG.4 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL CURSO DEL NERVO OVARICO SUPERIOR EN EL LIGAMENTO SUSPENSORIO. TOMADA DE BURDEN (14).

En ratas prep beres, la cauterización bilateral del nervio ovárico superior provocó reducción del contenido de noradrenalina ovárica (> 60%) y aumento del número de receptores adrenérgicos en las células de la granulosa, aunque no se observaron modificaciones en la edad de apertura vaginal, de la primera ovulación o de los niveles circulantes de hormona de crecimiento (GH), PRL, FSH, LH (2, 34).

Resultados semejantes sobre el contenido de noradrenalina fueron obtenidos por Burden y Lawrence (14) trabajando con ratas adultas. En este mismo tipo de animales, la sección bilateral del nervio ovárico superior en los días del proestro y estro provocó modificaciones en la secreción de progesterona y estradiol que dependieron de la hora y del día en que se tomaron las muestras (1).

Diversos autores han postulado la existencia de una vía directa entre el sistema nervioso central y el ovario y que los mecanismos neuroendócrinos que regulan su función presentan cierto grado de lateralización, la cual se presenta tanto a nivel central como periférico (16, 18, 23). Estudios realizados por Nance y col. (29) muestran que las lesiones unilaterales a nivel hipot lamico producen efectos endócrinos diferentes dependiendo del lado en que se realiza la lesión. Por otra parte resultados de Cruz y col. (15) han mostrado que la sección unilateral del nervio vago provoca alteraciones de la ciclicidad y de la tasa ovulatoria que dependen del nervio vago seccionado. Asimismo en animal hemicastrado se ha mostrado, que en los mecanismos hipota-

lámicos que regulan la hipertrofia compensadora del ovario presentan cierto grado de lateralización (23).

Con base a estos antecedentes, en el presente trabajo se estudiaron los efectos de la sección unilateral o bilateral del Nervio Ovárico Superior en la rata hembra adulta realizada en los distintos días del ciclo estral, sobre la ovulación, la duración del ciclo estral y el peso de los ovarios.

HIPOTESIS

La inervación que llega al ovario a través del nervio ovárico superior participa en la modulación del crecimiento folicular y su capacidad de liberación del ovocito. En un animal con desnervación unilateral la ovulación dependerá del ovario desnervado (derecho o izquierdo). En el caso de la desnervación bilateral la respuesta será aleatoria.

OBJETIVO

Estudiar los efectos de la sección unilateral o bilateral del Nervio Ovárico superior realizada en D1, D2, P o E sobre:

- a) El ciclo estral
- b) La tasa ovulatoria (número de animales ovulantes
número de animales tratados).
- c) El número de ovocitos liberados por animal ovulante.
- d) El peso de las gónadas.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron ratas hembras de la cepa CII 2-V de 90 a 120 días de edad, mantenidas en condiciones controladas de iluminación (luces encendidas de 05:00 a 19:00h), con libre acceso al agua y al alimento.

Los ciclos estrales se estudiaron por la toma de frotis vaginales diarios entre 08:00 y 09:00h, sólo se utilizaron aquellos animales que presentaron tres ciclos consecutivos de 4 días de duración: (Diestro 1 y 2 (D1,D2), Proestro (P) o Estro (E)).

Todas las intervenciones quirúrgicas se realizaron bajo anestesia con éter entre las 10:00 y 11:30h, la toma de frotis vaginales se reinició un día después de realizada alguna de las intervenciones quirúrgicas. Los animales fueron autopsiados en el día del primer estro vaginal (09:00h) luego de un periodo de 20 días de evolución postoperatoria.

Los animales se dividieron al azar en los siguientes grupos experimentales:

Testigo Absoluto (TA):

Grupos de 10 animales sin tratamiento fueron autopsiados a las 09:00h en E.

Operación Simulada (OS):

A grupos de 10 animales por etapa del ciclo estral, una vez anestesiados con éter, se les colocó en posición ventral y se les practicó una incisión que abarcó piel y músculo, se abrió la cavidad abdominal sin tocar los órganos y se suturó inmedia-

tamente.

Sección del Nervio Ovárico Superior Izquierdo o Derecho:

La sección unilateral del nervio ovárico superior se realizó según la metodología descrita por Weiss (40). A grupos de 10 animales en cada una de las etapas del ciclo estral se les practicó una incisión semejante a la de operación simulada, se exteriorizó el ovario (derecho o izquierdo) se identificó el nervio ovárico superior con ayuda de un microscopio estereoscópico y una vez localizado se le seccionó entre los 5 y 10mm antes de llegar al ovario. Se extrajo la porción del nervio entre ambos cortes y el ovario junto con el mesovario se regresaron a la cavidad abdominal y se suturó la herida.

Sección Bilateral del Nervio Ovárico Superior:

Se realizó de la misma manera que la sección unilateral, pero en este caso se exteriorizaron ambos ovarios (izquierdo y derecho) y se seccionaron ambos nervios ováricos.

PROCEDIMIENTO DE AUTOPSIA

Los animales fueron sacrificados por decapitación y se diseccionaron y pesaron en balanza de precisión los ovarios, el útero, las glándulas suprarrenales y la hipófisis y sus pesos fueron expresados en mg/100 gr de peso corporal.

En los oviductos se buscó la presencia de ovocitos utilizando un microscopio estereoscópico y se les contó siguiendo el método habitual del laboratorio.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos obtenidos fueron analizados por análisis de varianza, chi cuadrada y prueba de "t" de student, sólo se aceptaron como significativos aquellos en los que la probabilidad fue igual o menor al 5%.

RESULTADOS

El 80 % de los animales con operación simulada, mantuvieron su ciclicidad y no se observaron diferencias significativas que dependieran de la etapa del ciclo estral en que se les intervino. En cambio en aquellos en los que se realizó la sección unilateral o bilateral del nervio ovárico superior, el porcentaje de animales cíclicos disminuyó hasta el 30% (tabla 1).

TABLA 1. Porcentaje de animales que mantuvieron su ciclo estral normal luego de ser sometidos a operación simulada o sección izquierda, derecha o bilateral del nervio ovárico superior

grupo	N	% animales cíclicos	% animales no cíclicos
testigo	20	100	0
operación simulada	35	80	20
sección izquierda	43	35	65*
sección derecha	40	35	65*
sección bilateral	43	30	70*

* $P < 0.001$ vs operación simulada (prueba de chi cuadrada)

Los resultados de la sección del nervio ovárico izquierdo, derecho o bilateral realizada en los diferentes días del ciclo fueron semejantes. Los efectos más drásticos se presentaron en los animales con sección bilateral realizada en el día del estro (gráfica 1).

TASA OVULATORIA Y NUMERO DE OVOCITOS

Todos los animales sometidos a operación simulada o sección del nervio ovárico izquierdo ovularon en el día del estro vaginal, mientras que en los grupos de los animales con sección bilateral o sección del nervio derecho sólo el 75% lo hicieron (34/34 vs 28/38 y 28/36 respectivamente, $P < 0.01$). La sección bilateral nervio realizada en el día del estro (E) provocó disminución significativa de la tasa de animales ovulantes hasta el 50% de la esperada (tabla 2).

TABLA 2. Tasa de animales ovulantes con operación simulada (OS) o sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI), derecho (SNOD) o bilateral (SBNO) realizada en cada uno de los días del ciclo estral y autopsiados en el día del primer estro vaginal luego de 20 días de evolución postoperatoria (resultados totales y por día de operación).

Día de operación	testigo absoluto	OS	SNOI	SNOD	SBNO
Total	20/20	34/34	36/40	28/36*	28/38*
Estro	20/20	11/11	8/11	7/9	4/8**
Diestro 1	-----	8/8	9/10	9/9	7/10
Diestro 2	-----	8/8	10/10	6/9	8/10
Proestro	-----	7/7	9/9	6/9	9/10

* $P < 0.05$ comparado con testigo absoluto (prueba de chi cuadrada)

** $P < 0.01$ comparado con operación simulada (prueba de chi cuadrada)

En las ratas sometidas a operación simulada no se modificó el número total de ovocitos liberados por animal ovulante. En cambio, en aquellos con sección del nervio ovárico izquierdo o sección bilateral se observó disminución del número de ovocitos liberados, en comparación con el grupo al que se le realizó operación simulada (gráfica 2).

Cuando los resultados son analizados en relación al número de ovocitos que libera el ovario izquierdo o el ovario derecho se observa que la sección del nervio ovárico izquierdo provocó disminución significativa del número de ovocitos liberados en ambos ovarios, mientras que la sección derecha o bilateral sólo provocaron efectos sobre el número de ovocitos liberados por el ovario derecho (gráfica 3).

Dependiendo del día en que se realizó la operación simulada, el número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo o el derecho fue diferente. Cuando la intervención quirúrgica se realizó en el día del diestro uno (D1) o dos (D2), el número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo disminuyó de manera significativa (5.25 ± 0.60 vs 3.3 ± 0.6 (D1), o 3.1 ± 0.8 (D2) $P < 0.05$) mientras que en el ovario derecho la operación realizada en el D1 provocó aumento del número de ovocitos liberados (4.20 ± 0.45 vs 5.5 ± 0.4 ; $P < 0.05$) (gráfica 4).

Sección del nervio ovárico superior izquierdo

Los efectos de la sección del nervio ovárico superior izquierdo sobre el número de ovocitos liberados dependieron del día

en que ésta se realizó y del ovario desnervado (gráfica 5). Cuando la sección del nervio ovárico izquierdo se realizó en el día del proestro, se observó disminución significativa del número de ovocitos liberados por el ovario ipsilateral a la sección (1.89 ± 0.61 vs 5.40 ± 0.30 ; $P < 0.001$) y no se presentaron modificaciones en el ovario derecho. La gráfica 5 muestra que los resultados del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo, en un animal con sección del nervio ovárico del mismo lado, es inversa a la de los resultados inducidos por la operación simulada.

Sección del nervio ovárico superior derecho

En la gráfica 6 se observan los resultados del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo o el derecho de los animales con sección del nervio ovárico superior realizada en cada uno de los días del ciclo estral. Como se aprecia, la respuesta ovulatoria dependió del día del ciclo en que se intervino al animal y del ovario manipulado. Cuando la intervención se realizó en el día del D2, el número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo fue mayor que en el los animales con operación simulada (6.3 ± 1.4 vs. 3.1 ± 0.8 , $P < 0.01$). La sección de este nervio en los otros días del ciclo no indujo cambios significativos en la respuesta ovulatoria. En el ovario derecho, este tipo de sección no provocó alteraciones en el número de ovocitos liberados independientemente del día del ciclo en que se realizó la intervención.

Sección bilateral del nervio ovárico superior

En la gráfica 7 se muestra el número de ovocitos liberados en el grupo de animales con sección bilateral, la cual provocó resultados diferentes a los obtenidos por la sección del nervio ovárico izquierdo o derecho. En el ovario izquierdo, la sección de ambos nervios en el día del D1 provocó aumento significativo del número de ovocitos liberados por ese ovario (5.86 ± 0.99 vs 3.30 ± 0.60 ; $P < 0.05$) y no se observaron cambios cuando la sección bilateral se realizó en los otros días del ciclo estral. En el ovario derecho, la sección de ambos nervios en el día del D1 provocó disminución del número de ovocitos liberados (1.86 ± 0.91 vs 5.5 ± 0.4 , $P < 0.005$), comportamiento inverso al encontrado en el ovario izquierdo. La sección realizada en el día del proestro arrojó resultados semejantes a los obtenidos por la operación simulada tanto en el ovario izquierdo como en el derecho (gráfica 7).

La gráfica 8 resume los efectos de la sección unilateral (izquierdo o derecho) o bilateral del nervio ovárico superior, realizada en los distintos días del ciclo estral sobre el número de ovocitos liberados por animal ovulante. Como puede observarse, los efectos de la sección fueron diferentes entre sí y dependieron del día del ciclo en el que se realizó la intervención, así como del ovario en el que se analizaron los resultados. Podemos observar que en el ovario izquierdo se presentaron tanto disminuciones como aumentos en el número de ovocitos liberados con respecto a los de los animales con operación simulada, mien-

tras que en el ovario derecho la tendencia general fue la disminución.

PESO DE ORGANOS

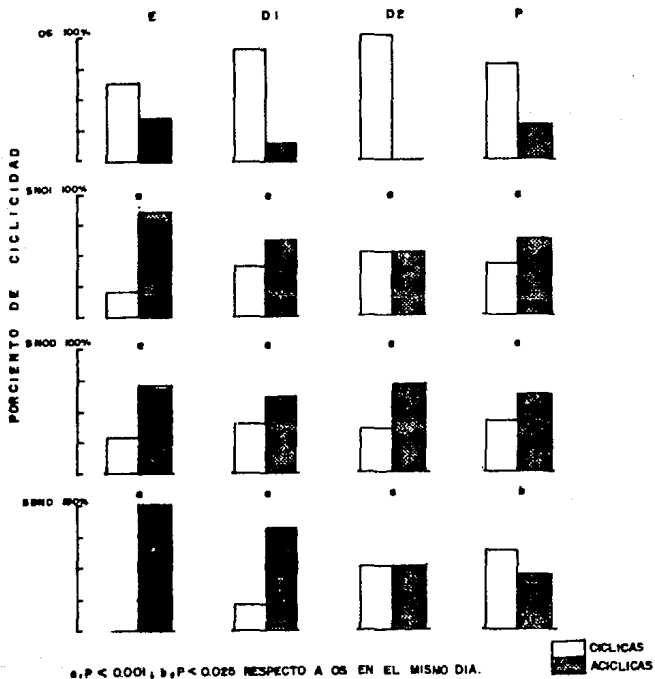
La tabla 3 muestra los resultados del peso de ovarios, el útero y las adrenales de los diferentes grupos experimentales. Como puede observarse, ningún tipo de intervención, ya sea simulada o de sección del nervio ovárico superior, provocó diferencias significativas sobre el peso de éstos órganos, excepto en los animales con sección bilateral, en los que el peso del útero aumentó de manera significativa.

TABLA 3. Media \pm e.e.m. del peso de los ovarios, las adrenales y el útero (mg/100 g) de animales testigo absoluto (TA), con operación simulada (OS) o con sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI), derecho (SNOD) o bilateral (SBNO) autopsiados en el primer día de estro vaginal luego de 20 días de evolución posoperatoria.

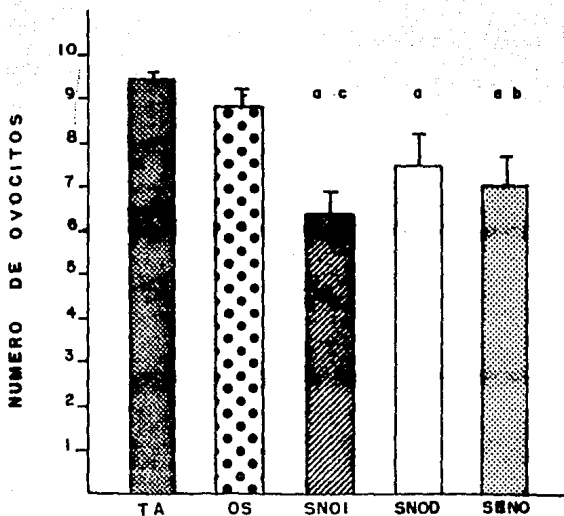
Grupo	Ovarios	Adrenales	Utero
TA	27.72 \pm 1.92	26.64 \pm 2.19	217.96 \pm 12.77
OS	28.96 \pm 0.91	25.20 \pm 1.03	216.52 \pm 6.93
SNOI	28.87 \pm 1.00	25.58 \pm 0.70	229.71 \pm 8.74
SNOD	27.37 \pm 0.75	24.93 \pm 0.67	228.52 \pm 5.86
SBNO	29.07 \pm 0.91	25.98 \pm 0.67	240.78 \pm 9.59*

* $P < 0.05$ comparado con operación simulada (prueba de t , luego de ANDEVA).

GRAFICA I. PORCIENTO DE CICLICIDAD EN ANIMALES (CON SECCION DEL NERVIJO OVARICO SUPERIOR (IZQUIERDO (SNOI), DERECHO (SNOD) O BILATERAL (SNBD), REALIZADA EN CADA UNO DE LOS DIAS DEL CICLO ESTRAL Y AUTOPSIADOS EN EL PRIMER ESTRO VAGINAL LUEGO DE 20 DIAS DE EVOLUCION.



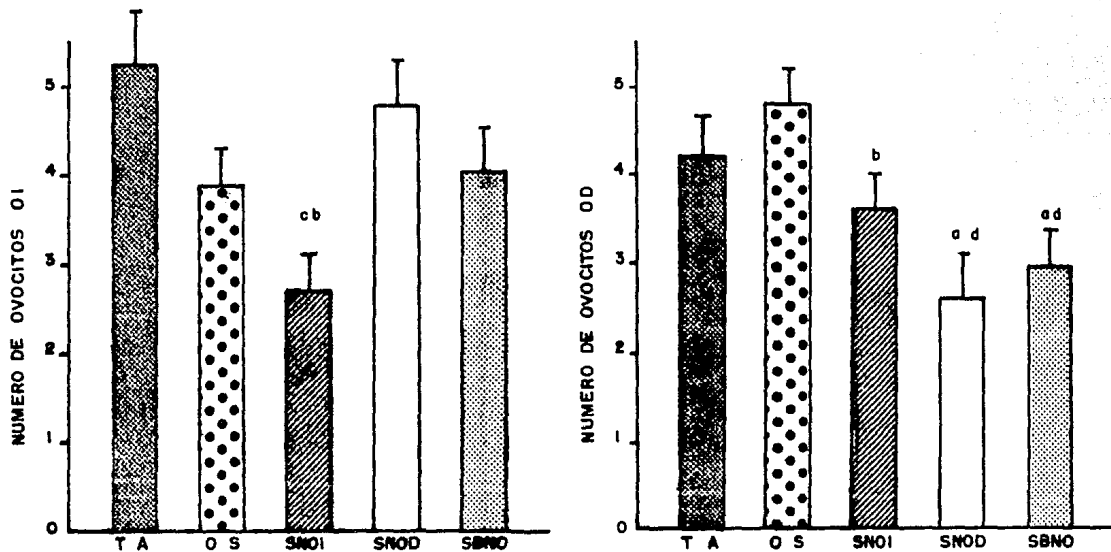
GRAFICA 2. MEDIA \pm e.s.m DEL NUMERO DE OVOCITOS TOTALES EN ANMALES CON SECCION DEL NERVO OVARICO SUPERIOR IZQUIERDO (SNOI), DERECHO (SNOD) O BILATERAL (SBNO), REALIZADA EN CADA UNO DE LOS DIAS DEL CICLO ESTRAL Y AUTOPSIADOS EN EL PRIMER ESTRO VAGINAL LUEGO DE 20 DIAS DE EVOLUCION.



a, $P < 0.005$ vs TA

b, $P < 0.01$; c, $P < 0.001$ vs OS

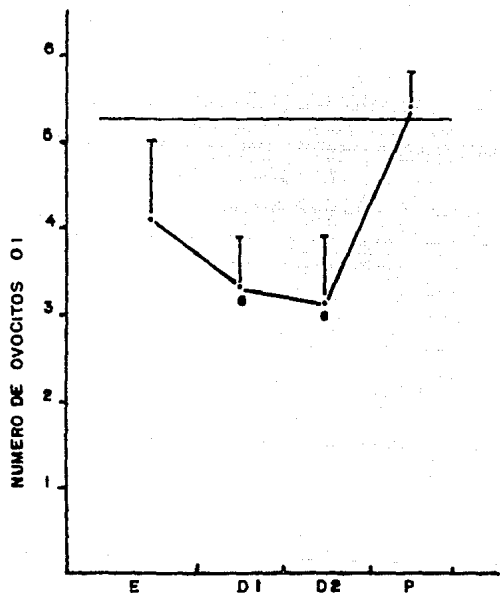
GRAFICA 3 $\bar{X} \pm e.s.$ DEL NUMERO DE OVOCITOS DEL OVARIO IZQUIERDO (OI) O DERECHO CON SECCION DEL NERVIO OVARICO SUPERIOR DERECHO (SNOD), IZQUIERDO (SNOI) O BILATATERAL (SBNO), REALIZADA EN CADA UNO DE LOS DIAS DEL CICLO ESTRAL Y AUTOPSIADO EN EL PRIMER ESTRO VAGINAL LUEGO DE 20 DIAS DE EVOLUCION.



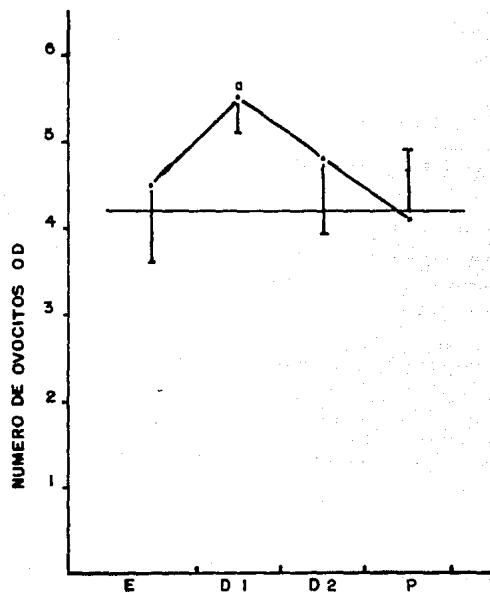
e, P < 0.05; c, P < 0.005 vs TA

b, P < 0.05; d, P < 0.005 vs OS

GRAFICA 4. MEDIA \pm e.s.m. DEL NUMERO DE OVOCITOS LIBERADOS POR EL OVARIO IZQUIERDO (OI) O DERECHO (OD) EN ANIMALES CON OPERACION SIMULADA, REALIZADA EN CADA UNO DE LOS DIAS DEL CICLO ESTRAL Y AUTOPSIADOS EN EL PRIMER ESTRO VAGINAL LUEGO DE 20 DIAS DE EVOLUCION.

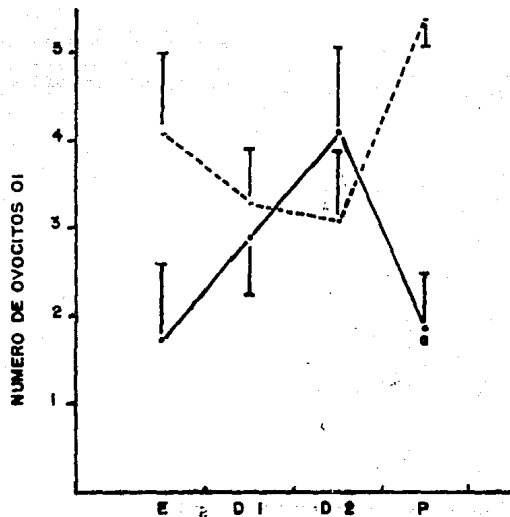


e, $P < 0.05$ vs TA

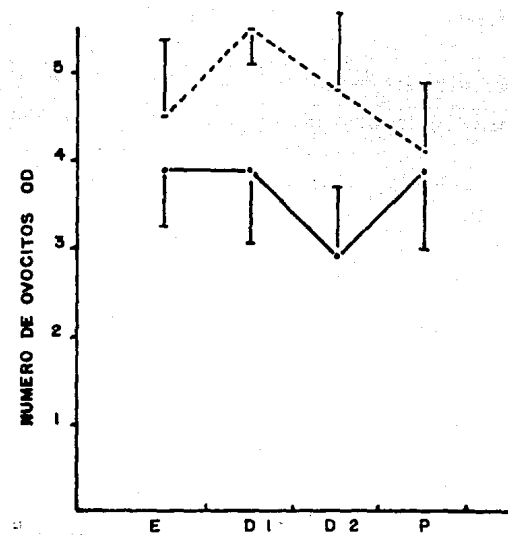


———— TESTIGO ABSOLUTO
 - - - - - OPERACION SIMULADA

GRAFICA 5. MEDIA \pm e.s.m. DEL NUMERO DE OVOCITOS LIBERADOS POR EL OVARIO IZQUIERDO (OI) O DERECHO (OD) EN ANIMALES CON SECCION DEL NERVO OVARICO SUPERIOR IZQUIERDO, REALIZADA EN CADA UNO DE LOS DIAS DEL CICLO ESTRAL Y AUTOPSIADOS EN EL PRIMER ESTRO VAGINAL LUEGO DE 20 DIAS DE EVOLUCION.

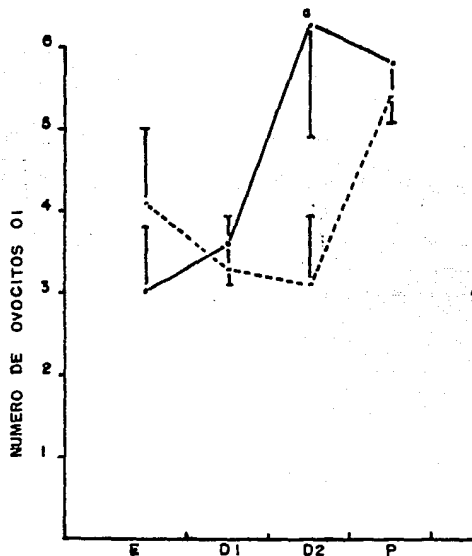


$\alpha, P < 0.001$ vs OS

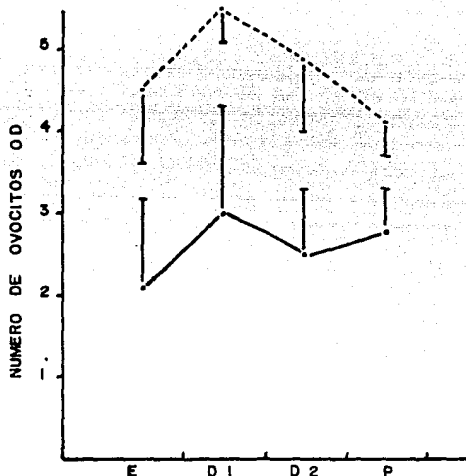


--- OPERACION SIMULADA
 - - - SECCION DEL NERVO OVARICO SUPERIOR IZQUIERDO.

GRAFICA 6. MEDIA \pm e.s.m. DEL NUMERO DE OVOCITOS LIBERADOS POR EL OVARIO IZQUIERDO (OI) O DERECHO. (OD) EN ANIMALES CON SECCION DEL NERVIJO OVARICO SUPERIOR DERECHO, REALIZADA EN CADA UNO DE LOS DIAS DEL CICLO ESTRAL Y AUTOPSIADOS EN EL PRIMER ESTRO VAGINAL LUEGO DE 20 DIAS DE EVOLUCION.

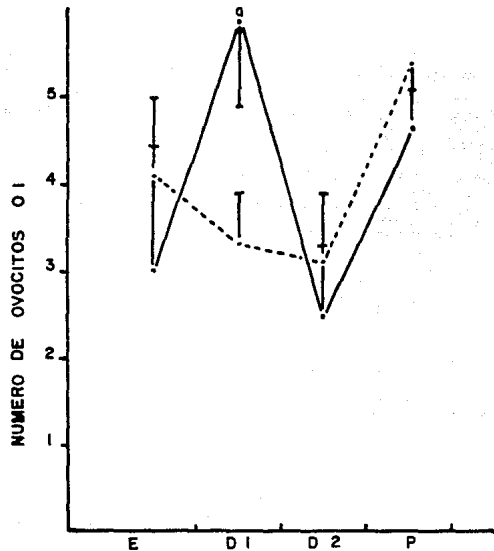


$\alpha, P < 0.01$ vs OS

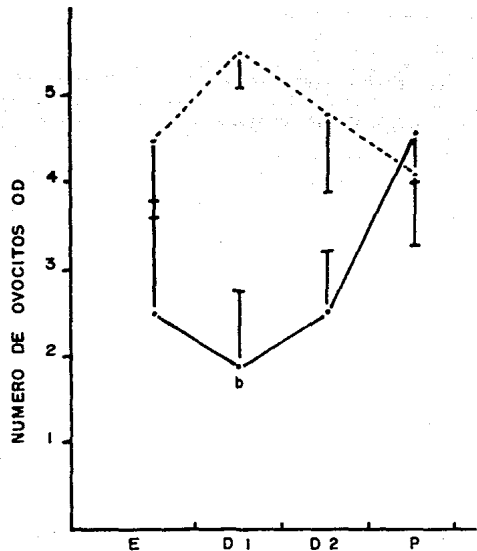


--- OPERACION SIMULADA
 - - - SECCION DEL NERVIJO OVARICO SUPERIOR DERECHO.

GRAFICA 7. MEDIA \pm e.s.m. DEL NUMERO DE OVOCITOS LIBERADOS POR EL OVARIO IZQUIERDO (OI) O DERECHO (OD) EN ANIMALES CON SECCION DEL NERVIU OVARICO SUPERIOR BILATERAL. REALIZADA EN CADA UNO DE LOS DIAS DEL CICLO ESTRAL Y AUTOPSIADOS EN EL PRIMER ESTRO VAGINAL LUEGO DE 20 DIAS DE EVOLUCION.

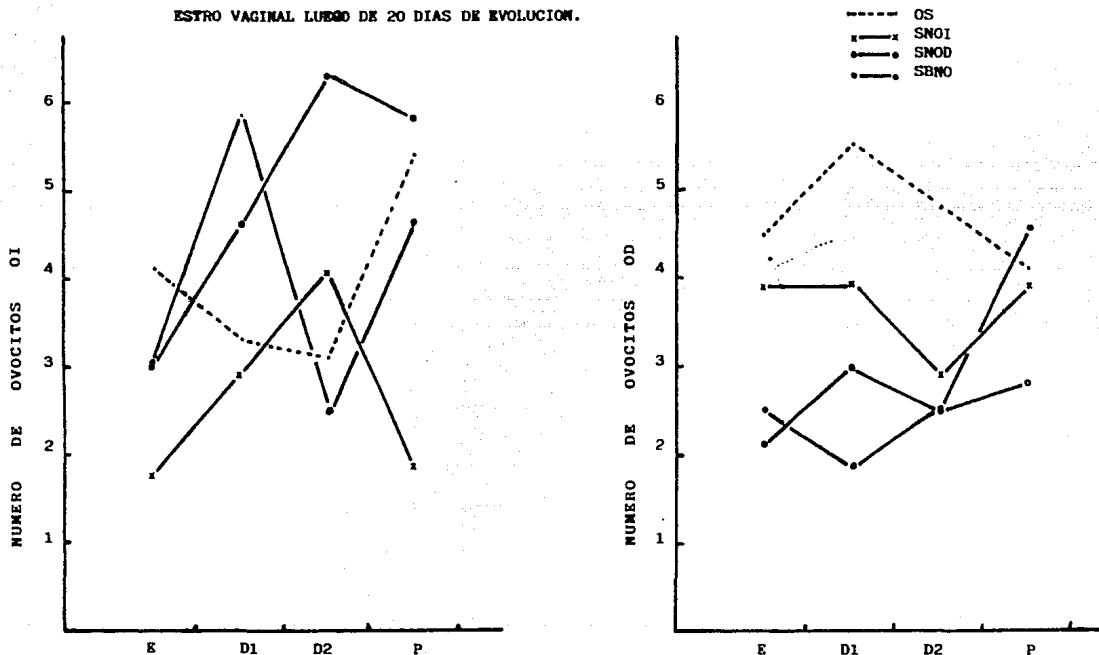


a, P < 0.05, b, P < 0.005 vs OS



----- OPERACION SIMULADA
 - - - - - SECCION DEL NERVIU OVARICO SUPERIOR BILATERAL

GRAFICA 8. MEDIA \pm e.s.m. DEL NUMERO DE OVOCITOS LIBERADOS POR EL OVARIO IZQUIERDO (OI) O DERECHO (OD) EN ANIMALES CON SECCION DEL NERVIO OVARICO SUPERIOR IZQUIERDO (SNOI), DERECHO (SNOD) O BI - LATERAL (SBNO), REALIZADA EN CADA UNO DE LOS DIAS DEL CICLO ESTRAL Y AUTOPSIADOS EN EL PRIMER ESTRO VAGINAL LUEGO DE 20 DIAS DE EVOLUCION.



DISCUSION

Tradicionalmente se ha afirmado que los eventos necesarios para que se lleve a cabo la ovulación son controlados por la interacción hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-gónada; sin embargo, existen resultados experimentales que sugieren la participación de la inervación del ovario en los mecanismos que regulan su función y la existencia de una vinculación neural directa entre el Sistema Nervioso Central y las gónadas (16, 23, 29).

Los resultados de este estudio muestran que la sección uni o bilateral del nervio ovárico superior provoca modificaciones sobre la ciclicidad y el proceso de ovulación en la rata adulta, indicando que la información que transcurre por este nervio contribuye a la regulación de la función del ovario, tal como ha sido sugerido por otros autores al considerar el proceso de esteroidogénesis (1, 2, 40).

Los resultados sobre ciclicidad en los animales operados en diestro son semejantes a los obtenidos por Willye y col. (42) quienes observaron que la sección unilateral o bilateral del nervio ovárico superior en el día del metaestro no provoca modificaciones de la duración del ciclo estral. En cambio cuando la sección se realizó en el día del estro, el 50% de los animales perdió su ciclicidad. Aunque desconocemos los mecanismos por los cuales se provocó el desajuste en la ciclicidad normal de los animales al seccionar el nervio ovárico superior es posible postular que dichos resultados se deben a una alteración en el patrón de secreción de gonadotropinas o de estrógenos (13).

Aguado y col. (2) midieron los niveles de gonadotropinas circulantes en ratas prepúberes, siete días después de realizada la sección del nervio ovárico superior y encontraron que los niveles de FSH ni los de LH fueron modificados, por lo que el supuesto de que los resultados de la modificación de la secreción del ovario se debe a un cambio en los niveles de gonadotropinas, podría descartarse. Sin embargo, habría que considerar que se trata de animales prepúberes y que no existen hasta el momento datos sobre los niveles de gonadotropinas en animales adultos con sección del nervio ovárico superior.

Resultados de Burden y Lawrence (11) en animales adultos hemicastrados con sección del nervio vago muestran que la denervación provocó modificaciones de los niveles plasmáticos de gonadotropinas a las 5 y 12 horas después de realizada la sección y que estos fueron normales a las 24 horas y sugieren que dichos cambios pueden ser importantes en la regulación de la función del ovario.

Por otra parte, la sección bilateral del nervio ovárico superior provoca disminución en la secreción de estrógenos ováricos tanto en el animal adulto como en el prepúber, lo que apoya la idea de que el ovario se halla bajo control hormonal y neural (1, 2).

Cuando a los animales se les seccionó el nervio ovárico superior derecho o la sección fue bilateral, la tasa de animales ovulantes disminuyó de manera significativa. Al parecer, el nervio ovárico superior derecho actuaría de manera estimulatoria

sobre este parámetro, ya que al seccionarlo el número de animales que ovulan disminuye. Los datos obtenidos por la sección bilateral no son aleatorios como se había supuesto al inicio del trabajo, sino que son semejantes a los obtenidos por la sección del nervio ovárico derecho. En el caso de la sección del nervio ovárico izquierdo los cambios sobre el número de animales ovulantes no fueron significativos. Los resultados indican que la falta de información que transcurre por el nervio ovárico superior derecho provoca modificaciones más graves sobre el proceso ovulatorio, expresado por la tasa de animales ovulantes, que las que provocan la sección del nervio ovárico superior izquierdo.

Diversos autores han mostrado que el nervio ovárico superior abastece de inervación adrenérgica al ovario y que su sección provoca disminución del contenido de noradrenalina a menos de la mitad de su contenido normal (14). Nuestros resultados muestran que la sección tanto unilateral como bilateral en la rata adulta normal provoca disminución en el número de ovocitos liberados y es posible sugerir que la disminución del contenido de noradrenalina provocado por la sección del nervio, alteró el o los mecanismos del proceso ovulatorio, en cuya regulación participan las catecolaminas ováricas (4).

Asimismo, la sección unilateral del nervio ovárico superior provocó modificaciones sobre el número de ovocitos liberados por ambos ovarios, sugiriendo la existencia de una vía que inerva directamente a los ovarios y que sería posible que ambos ovarios estuvieran vinculados entre sí por una vía neural. Nuestros

resultados indican que dicha información sería de tipo estimuladora sobre el ovario derecho ya que las respuestas a su sección (tanto unilateral como bilateral), provocó disminución del número de ovocitos liberados. Dichos cambios dependieron del día del ciclo, del nervio ovárico superior seccionado y del ovario analizado.

Los resultados de la sección de los nervios ovárico superior en el animal adulto difieren de los obtenidos al estudiar sus efectos en el animal prepòber, tratado o no con gonadotropinas (2, 34, 40). Es posible que los resultados obtenidos en el animal prepòber sean la respuesta del ovario al sobreestimulo agudo con gonadotropinas y no solamente a la provocada por la sección del nervio.

Los resultados del presente estudio apoyan además, la idea de la posible lateralización periférica en los mecanismos que regulan los procesos neuroendócrinos que regulan al ovario, tal como ha sido sugerido previamente (15, 16, 17, 18, 23). Al parecer, no solò la información que llega a cada ovario a través del nervio ovárico superior es diferente, sino que el ovario derecho y el izquierdo son estructuras que funcionan de manera diferente.

En conjunto, los resultados obtenidos apoyan al idea de la existencia de una vía nerviosa entre el ovario y el sistema Nervioso Central, que la información que transcurre varía a lo largo del ciclo estral y que la regulación de la función del ovario es la resultante del balance entre el ambiente hormonal y neural del animal en estudio.

CONCLUSIONES

El nervio ovárico superior participa en los mecanismos de regulación de la función del ovario, ya que su sección modifica tanto la ciclicidad como el proceso ovulatorio.

Los resultados del número de ovocitos liberados por el ovario derecho o el ovario izquierdo llevan a pensar en la posibilidad de la existencia de un mecanismo de regulación que afecte a cada ovario.

Las modificaciones sobre el proceso ovulatorio dependen del día en que se realice la sección del nervio ovárico superior, del ovario desnervado, del nervio seccionado y del ambiente hormonal del animal.

RIRI.IOGPAFIA

- 1.- AGUADO, L. I. y Ojeda, R. S. (1984). Ovarian adrenergic nerves play on role in maintaining preovulatory steroid secretion. *Endocrinology* 114: 1944-1946.
- 2.- AGUADO, L. I. y Ojeda, R. S. (1984). Prepubertal ovarian function in finely regulated by direct adrenergic influences role of noradrenergic innervation. *Endocrinology* 114: 1845-1853.
- 3.- AHMED, C. E., Dees, W. L. y Ojeda, R. S. (1986). The immature rat ovary is innervated by vasoactive intestinal peptide (VIP) containing fibers and responds to VIP with steroid secretion. *Endocrinology* 118: 1682-1689.
- 4.- BAHR, J.M. y Ben-Jonathan, N. (1981). Preovulatory depletion of ovarian catecholamines in the rat. *Endocrinology*. 108: 1815-1820.
- 5.- BAHR, J. K. y Nalvandov, A. V. (1974). The role of catecholamines and nerves in ovulation. *Biol.Reprod.* 10: 273-290.
- 6.- BALJET, B. y Drukker, J. (1979). The extrinsic innervation of the abdominal organs in the female rat. *Acta Anat.* 104: 243-267.
- 7.- BARRACLOUGH, C. A. (1973). Sex steroid regulation of reproductive neuroendocrine process. En: *Handbook of Physiology*. Greep, R. O. y Astwood, E. B. (eds.) Vol. II American Physiological Society Washington, D. C.
- 8.- BEST, H. CH. y Taylor, B-N. (1961). *The Physiological basis of medical practice*. 7 Ed. The Williams & Wilkin Company.
- 9.- BEYER, C. (1979). *Endocrine control of sexual behavior*. Raven-Press New York.
- 10.- BLOOM, W. y Fawcett, D. W. (1975). *A textbook of Histology*. 10 Ed. Saunders Philadelphia.
- 11.- BURDEN, H. W. y Lawrence, I. E. (1977). The effect of denervation on compensatory ovarian hypertrophy. *Neuroendocrinology* 23: 368-378.
- 12.- BURDEN, H.W. (1978). Ovarian innervation. En *The Vertebrate Ovary. Comparative Biology*. Plenum Press. New York.
- 13.- BURDEN, H. W. (1978). Neural modulation of ovarian function. *TINS* October p. 85-86.

- 14.- BURDEN, H. W. y Lawrence, I. E. (1980). The origin of the extrinsic Adrenergic innervation to the rat ovary. *Anat.Record.* 196: 51-59.
- 15.- CRUZ, Ma. E., Chávez, R. y Domínguez, R. (1985). Effects of unilateral or bilateral section of the vagi nerves on and the reactivity of the ovary to gonadotropins. *AIBIR X*; 52 - 67.
- 16.- CRUZ, B. E., Chávez, G. R. y Domínguez, C. R. (1986). Ovulation, follicular growth and ovarian reactivity to exogenous gonadotropins in adult rats with unilateral or bilateral section of the vagi nerves. *Rev.Invest.Clin.* 39: 167-171.
- 17.- CHAVEZ, R., Cruz, E. y Domínguez, R. (1987). Diferencias en respuesta ovulatoria de ratas hemicastradas del ovario ovario derecho o izquierdo. Papel del nervio vago ipsi y contralateral al ovario remanente. *AIBIR XII*; 173-190.
- 18.- CHAVEZ, R., Sánchez, S. y Domínguez, R. (1986). Respuesta ovulatoria de ratas con sección unilateral del nervio vago. Dependencia del día del ciclo en que se realiza la intervención. Congreso Nacional de Nutrición y Endocrinología XXVI: 90.
- 19.- DORFMAN, R. I. (1973). Biosynthesis of progestogens. En: *Handbook of Physiology*. Greep, R.O. y Astwood, E. B. (eds.) Vol. III American Physiological Society Washington, D. C. p.
- 20.- ECKSTEIN, P. (1977). Endocrine activities of the ovary. En: *The Ovary*. S.Zuckerman (ed) Academic Press Vol II. New York.
- 21.- ERICKSON, F.G., Magofin, A.D., Dyer, A.Ch. y Hofeditz, Ch. (1985) The ovarian androgen producing cells: A review of structure/function relationships. *Endocrin.Rev.* 6: 371-399.
- 22.- FEDER, H. H. (1981). Estrous cyclicity in mammals. En: *Neuroendocrinology of reproduction physiology and behavior*. Adler, N.T. (ed) Dir. Cap. 10 Plenum Press. New York.
- 23.- GERENDAI, I; Marchetti, B., Roxas, M. A. y Scapagnini, U. (1978). Prevention of compensatory ovarian hypertrophy by local treatment of the ovary with 6-OHDA. *Neuroendocrinology* 27: 272-278.
- 24.- GUYTON, A. C. (1971). *Tratado de Fisiología Médica*. 4 Ed. Interamericana. Barcelona.
- 25.- HILL, R. T. (1962). Paradoxical effects of ovarian secretions. En: *The ovary*. L. Zuckerman (ed) Academic Press Vol. 1 New York.

- 26.- HOWLAND, B. E. y Skinner, K. R. (1973). Effect of hemiovariectomy on serum FSH and LH levels during the oestrous cycle of the rat. *J. Reprod. Fert.* 32: 501-503.
- 27.- KUNTZ, A. (1934). The autonomic nervous system. 2 Ed. Philadelphia. Lea & Febiger.
- 28.- MALVEN, P. V. (1970). Interaction between endocrine and nervous systems. *Bioscience* 20: 595-601.
- 29.- NANCE, D. M., White, J. P. y Moger, W. H. (1983). Neural regulation of the ovary: Evidence for hypothalamic asymmetry in endocrine control. *Brain Res. Bull.* 10: 353-365.
- 30.- NETTER, H. F. (1962). The Ciba Collection of Medical Illustrations: A Compilation of Paintings on the Anatomy and Pathophysiology Vol. I, II. USA: Ciba.
- 31.- PRITCHARD, A. T. y Macdonald, C. P. (1980). *Williams Obstetricia*. 2 Ed. Salvat Barcelona.
- 32.- RANSON, W. S. y Clark, L. S. (1963). *Anatomía del sistema Nervioso*. 10 Ed. Interamericana. México.
- 33.- SCHWARTZ, N. B. y Waltz, P. (1970). Role of ovulation in the regulation of the estrous cycle. *Fed. Proc.* 29 : 1907-1912.
- 34.- SELSTAM, G., Noryavaara, E, Tegenfelt, T., Lundberg, S., Sandstrom, C. y Person, S. (1985). Partial denervation of the ovaries by transection of the suspensory ligament does not inhibit ovulation in rats treated with pregnant mare serum gonadotropin. *Anat. Rec.* 213: 392-395.
- 35.- SERRA, G. B. (1983). *The ovary*. 1 Ed. Raven Press New York
- 36.- STEFENSON, A., Duman, Ch., Sjoberg, N., Sporrone, B. y Wallis, B. (1981). Comparative study of the autonomic innervation of the mammalian ovary, with particular regard to the follicular system. *Cell tissue Res* 215 : 47 - 62.
- 37.- STEINETZ, G. B. (1973). Secretion and function of ovarian estrogens. En: *Handbook of physiology*. Greep, R. O. y Astwood, E. B. (eds) Vol. III American Physiological Society Washington, D. C.
- 38.- TEPPERMAN, J. (1975). *Fisiología Metabólica y Endócrina*. 3 Ed. Interamericana México.
- 39.- TOZZINI, R. I., Reeves, G. y Pineda, R. L. (1980). *Endocrine physiopathology of the ovary*. Elsevier/North - Holland Biomedical Press. New York.

- 40.- WEISS, K. G., Dail, G. W. y Ratner, A. (1982). Evidence for direct neural control of ovarian steroidogenesis in rats. *J. Reprod. Fert.* 65 : 507 - 511.
- 41.- WILLIAMS, R. H. (1981). *Tratado de Endocrinología*. 4 Ed. Salvat. Barcelona.
- 42.- WYLIE, N. S., Roche, P. J. y Gibson, W.R. (1985). Ovulation after sympathetic denervation of the rat ovary produced by freezing its nerve supply. *J. Reprod. Fert.* 75: 369-373.