



8  
2 ej.  
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

ZARAGOZA  
UNAM

MECANISMOS QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO DE  
HIPERTROFIA COMPENSADORA DEL OVARIO

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el Título de:  
B I O L O G O  
P R E S E N T A:

ANGELICA FLORES RAMIREZ

LETICIA MORALES LEDESMA

MEXICO, D. F.

1985.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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

	PAG.
RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	3
HIPOTESIS .....	16
OBJETIVOS .....	16
MATERIAL Y METODOS .....	17
RESULTADOS .....	21
DISCUSION .....	60
CONCLUSIONES .....	70
APENDICE .....	72
BIBLIOGRAFIA .....	73

## RESUMEN

Ratas hembras de la cepa C II Z-V fueron sometidas a operación simulada 1 (estrés quirúrgico y manipulación del ovario derecho), operación simulada 2 (estrés quirúrgico) ó a hemicastración (extirpación del ovario derecho), en cada una de las etapas del ciclo estral y se dejaron evolucionar 5, 12 ó 24 horas postoperación.

En los animales intactos se observó la elevación bifásica de los niveles plasmáticos de FSH (a las 19:00 h en el proestro y a las 07:00 h del estro) y monofásica en los de LH (19:00 h del proestro).

Cuando los animales fueron sometidos a operación simulada ó a hemicastración, los niveles plasmáticos de gonadotropinas se modificaron dependiendo del tipo de intervención quirúrgica, día del ciclo en que se realizó la operación y del período de evolución. Las modificaciones en los niveles plasmáticos de FSH no fueron paralelos a las observadas en los de LH.

Durante el diestro 2, los mecanismos de regulación de la secreción de FSH y LH son muy sensibles a las variaciones de las hormonas ováricas ó a la información neural proveniente de los ovarios ó a ambas, dado que en ese día se observaron cambios bruscos en los niveles circulantes de FSH y LH inducidos por la hemicastración.

Sólo en el grupo intervenido en el día del diestro 2 cuya evolución postoperatoria fué de 12 horas, se observó el aumento del peso del ovario in situ (16%).

En los animales hemicastrados en el día del proestro con evolución postoperatoria de 24 horas, se observó aumen

to en el número de ovocitos liberados por el ovario in situ sin que se alcanzara el grado de ovulación compensadora completa.

La distribución de la población folicular mostró cam bios que dependieron del tipo de intervención quirúrgica, de la etapa de operación y del período de evolución. Estos cambios no fueron paralelos a las modificaciones en los ni veles plasmáticos de las gonadotropinas.

Nuestros resultados sugieren que el fenómeno de hipertrofia y ovulación compensadora del ovario remanente en los animales hemicastrados puede ser mediado por componentes de tipo hormonal y neural.

El control de la liberación de FSH y LH está regulado por hormonas hipotalámicas y la información que proviene del ovario, lo cual varía dependiendo de la etapa del ciclo estral.

## INTRODUCCION

La regulación de la actividad hormonal de la gónada y de su función reproductora se realiza a través de un complejo sistema de interrelaciones y autorregulaciones entre el sistema nervioso central (SNC), la hipófisis y el ovario (20, 54, 55).

La adenohipófisis sintetiza y secreta tres hormonas glucoproteicas. Dos de éstas, la FSH y la LH, ejercen diferentes efectos sobre las gónadas donde regulan y mantienen los procesos reproductivos esenciales como son la gametogénesis, la esteroidogénesis y la ovulación (21, 54, 55).

Al parecer ambas gonadotropinas pueden ser sintetizadas por un mismo tipo de células de la adenohipófisis, de tal forma que los procesos de biosíntesis y secreción estarían influenciados por una misma hormona hipotalámica (21).

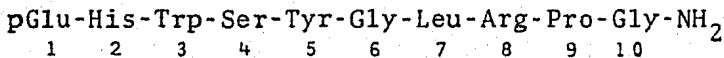
Las gonadotropinas son glucoproteínas de peso molecular de aproximadamente 30 a 35,000 daltons, cuya molécula está formada por dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ , unidas por enlaces no covalentes. La cadena  $\alpha$  es común, lo que le confiere a las hormonas cierta reactividad inmunológica cruzada. En cambio, la diferencia en la composición de la cadena  $\beta$  les da las características biológicas específicas (21, 33).

Además de los aminoácidos que forman las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , ambas gonadotropinas poseen cantidades variables de carbohidratos, cuya presencia parece ser fundamental para la acción biológica y vida media de ambas gonadotropinas (20, 21, 33).

En el hipotálamo del animal adulto existen dos centros que participan de manera primordial en la regulación de la secreción de las gonadotropinas: el centro tónico y el centro cíclico (20, 54).

El primero se localiza en la eminencia media y los núcleos ventromedial y arcuato y regula la secreción continua de gonadotropinas, manteniendo niveles basales de las mismas (20, 54). El centro fásico, localizado en el área preóptica y núcleo supraquiasmático, regula la elevación cíclica de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hacia la mitad del ciclo ovulatorio, lo cual induce la ovulación (20, 54). Ambos centros están sujetos a los sistemas de retroalimentación ejercidos por los estrógenos.

La secreción de las gonadotropinas es regulada por el hipotálamo por medio de una hormona peptídica denominada LHRH (54, 64) ó GnRH (2, 12, 21), sintetizada por neuronas localizadas en el hipotálamo y en otras regiones del SNC, cuya secuencia de aminoácidos es la siguiente (33, 82):



Para la mayoría de los autores existe únicamente una hormona hipotalámica que regula la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH). Por ello muchos autores la denominan como hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) (12, 21). Dado que los estudios iniciales fueron realizados sobre la regulación de la secreción de la LH, algunos autores mantienen el nombre inicial de hormona liberadora de la hormona luteini-

zante (LHRH) (50, 54, 64). Sin embargo, otros autores plantean la existencia de dos hormonas hipotalámicas, una que regula la secreción de FSH (FSHRH) y otra la de LH (LHRH) (89, 98). En éste trabajo se utilizará el término GnRH para referirse a la (s) hormona (s) hipotalámica (s) que regula (n) la secreción de FSH y LH.

La liberación del GnRH está regulada por varios sistemas de neurotransmisores tanto hipotalámicos como extra-hipotalámicos. De éstos, se ha demostrado que la serotonina, la dopamina, la noradrenalina y la acetilcolina participan en la regulación de la secreción de la GnRH (20).

La GnRH llega a la adenohipófisis a través de los capilares y vénulas del sistema porta hipotalámico-hipofisario. En la hipófisis, la hormona hipotalámica se une a receptores membranales específicos en los gonadotropos, estimula el sistema adenilciclase y en consecuencia la síntesis de AMPc e induce la secreción de las gonadotropinas (12, 33, 54, 55).

Las gonadotropinas llegan al ovario a través del torrente sanguíneo y son reconocidas por receptores específicos presentes en la membrana de las células de la granulosa, de la teca interna y de la glándula intersticial. El mecanismo de acción de la FSH y de la LH es similar al de la GnRH a través del sistema de la adenilciclase-AMPc. Las variaciones cíclicas que se observan en la estructura y función del aparato reproductor femenino, dependen de las variaciones que se producen en la secreción de las gonadotropinas (3, 20, 33, 43, 54, 55).



El ovario es el órgano reproductor femenino primario y cumple con dos funciones:

- 1) La producción de gametos y
- 2) la síntesis y liberación de hormonas de naturaleza esteroidea y polipeptídica, que actúan sobre los órganos reproductores secundarios (las trompas, el útero, la vagina, la vulva y las glándulas mamarias) y participan en los mecanismos de regulación del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario (11, 20, 54, 55).

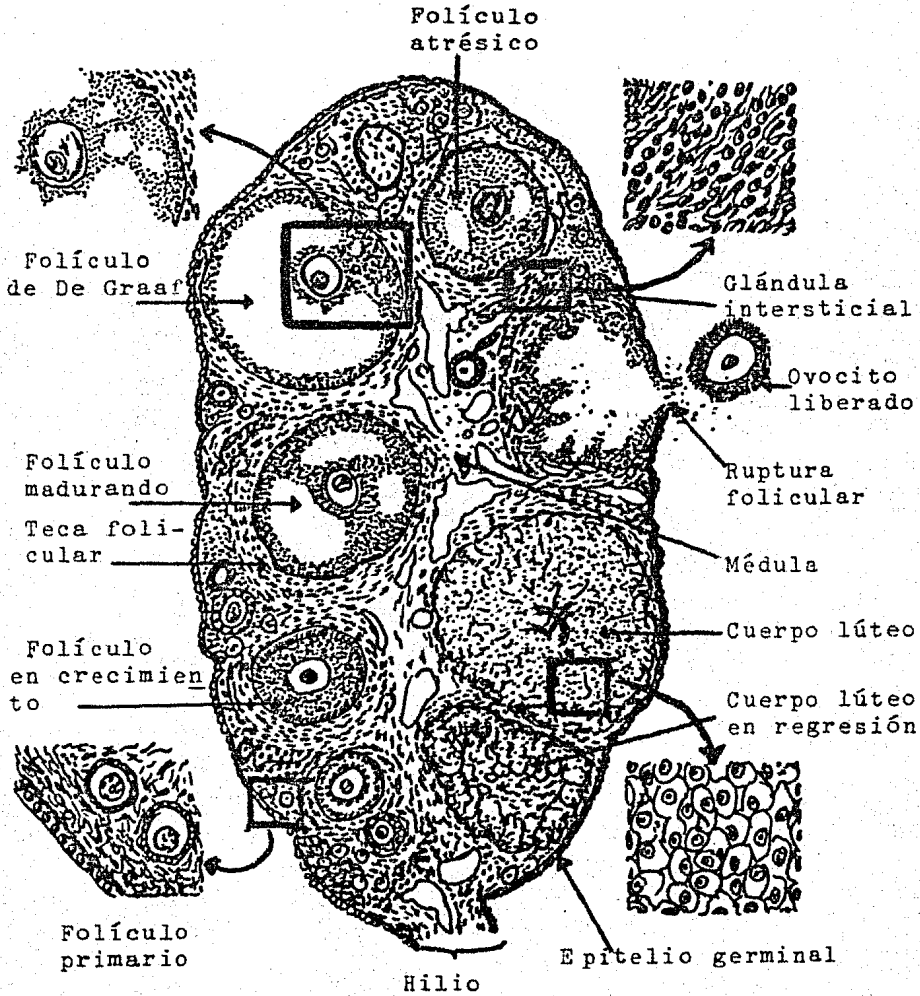
Los ovarios son glándulas endócrinas complejas constituidos por los siguientes compartimientos (Fig. 1):

- 1) Compartimiento folicular.- Formado por los folículos en todas las etapas de desarrollo (desde el primordial hasta los preovulatorios).
- 2) Compartimiento luteal ó cuerpo lúteo.- Estructura glandular que se forma a partir del folículo que ha ovulado.
- 3) Compartimiento intersticial.- La glándula intersticial deriva de la teca interna de los folículos en desarrollo que sufren el proceso de atresia (11, 43).

No se conoce con exactitud la forma por la cual se inicia el crecimiento del folículo, ni la de selección del crecimiento de éstos, ni de los mecanismos que provocan la detención del crecimiento del folículo y el inicio del proceso de atresia (11, 42, 58, 59).

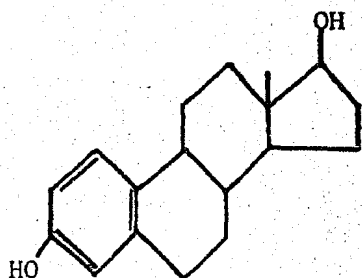
El ovario secreta estrógenos, progesterona, andrógenos, inhibina y gonadocrininas. Los estrógenos (Fig. 2) son

Fig. 1 COMPARTIMIENTOS DEL OVARIO DE MAMIFERO

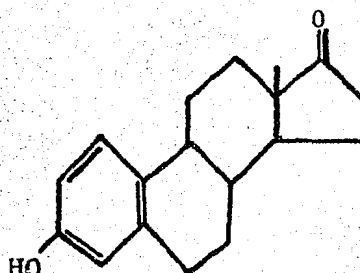


Tomada de Turner (1966) en: Feder, H.H. (1981)

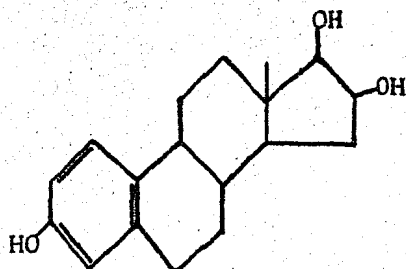
Fig. 2 FORMULAS QUIMICAS DE LAS PRINCIPALES HORMONAS ESTEROIDEAS



Estradiol-17β



Estrona



Estriol

Tomada de Cabeza de Flores, A. (1982)

el estradiol, la estrona y el estriol. De ellos, el primero es el que tiene mayor actividad biológica (3, 11, 20, 46).

Los estrógenos son producidos principalmente por los folículos en crecimiento, mientras que, la progesterona es secretada por el cuerpo lúteo y la glándula intersticial. En los mamíferos, los estrógenos estimulan el crecimiento y desarrollo del aparato reproductor de la hembra, mientras que la progesterona, estimula la secreción de las glándulas del endometrio y lo prepara para la nidación del huevo fecundado (11, 20, 54, 55).

Las células de la granulosa de los folículos en crecimiento contienen receptores para la FSH. A medida que crece el folículo se induce el desarrollo de las tecas, interna y externa, las cuáles se organizan alrededor del folículo. Cuando el folículo alcanza un tamaño y maduración determinado comienza a formarse el líquido folicular, el cual es secretado por las células de la granulosa. Su acumulación lleva a la separación de las células foliculares y a la formación de una cavidad llena por el líquido que recibe el nombre de antro. La formación del antro es estimulada por la FSH (11, 33).

La fase rápida de crecimiento folicular hasta que alcanza el estado preovulatorio, es estimulada por la acción de los estrógenos y de la FSH. En éste período, la FSH induce la aparición de los receptores a la LH en las células de la granulosa. Esto se acompaña del aumento en la liberación de los estrógenos. En las últimas etapas del crecimiento folicular se produce el aumento brusco de la secreción

de estrógenos, el cual es fundamental para la inducción del incremento brusco de la liberación de la LH (2, 33, 39, 60, 66, 67, 68, 71, 98).

Los estrógenos actúan tanto a nivel hipotalámico como hipofisiario, donde estimulan la aparición de receptores a GnRH. Inmediatamente después del aumento brusco de los niveles de estrógenos, y su declinación también rápida, se observa aumento de los niveles circulantes de progesterona, antes que haya ocurrido la ovulación (15, 16, 30, 50).

La progesterona actúa a nivel hipotalámico y aumenta el pulso de liberación de GnRH, el cual a su vez induce el aumento brusco de secreción de LH. Posteriormente, a medida que los niveles circulantes de progesterona aumentan, ésta hormona provoca un fenómeno inverso sobre la secreción de las gonadotropinas, es decir, descenso de la liberación de FSH y LH (50, 66, 67, 69, 71, 98, 99).

Se ha postulado que aparte de las hormonas esteroideas, los ovarios secretan otras hormonas de las cuáles, la más conocida es la inhibina. Esta es secretada por las células de la granulosa de los folículos antrales y ejerce efecto inhibitorio sobre la liberación de FSH. La inhibición de la liberación de la FSH producida por la inhibina, disminuye en la tarde del proestro y en la mañana del estro, lo que explicaría en parte la liberación bifásica de la hormona (13, 22, 29, 46, 56, 97).

En los mamíferos de ovulación espontánea (la cobaya,

la oveja, la rata y la mujer), la liberación de las hormonas hipofisarias y ováricas muestran fluctuaciones cíclicas (3). Durante la etapa reproductora se producen cambios rítmicos en los niveles plasmáticos de las hormonas hipofisarias y ováricas, las que inducen cambios cíclicos en los órganos sexuales. El conjunto de estos fenómenos recibe el nombre de ciclo sexual femenino o menos correctamente el de "ciclo menstrual" (11, 54, 55).

En los mamíferos no primates, el ciclo sexual femenino es denominado "ciclo estral" y está regulado de manera semejante al de los primates. Los cambios periódicos (comportamiento sexual y la citología vaginal) son utilizados como indicadores biológicos de las fluctuaciones en la liberación de las hormonas ováricas como reflejo de las variaciones de la secreción de las gonadotropinas. Otros indicadores biológicos lo constituyen los cambios periódicos en el peso uterino y su distensión a lo largo del ciclo (43, 60, 67).

En la rata, la duración del ciclo estral es de 4 ó 5 días. Los primeros dos o tres días del ciclo corresponden al período conocido como diestro y los dos últimos como proestro y estro (3, 43, 86).

En la rata intacta con ciclos regulares de 4 días de duración, se observan las siguientes características:

En el diestro 1 (D1), los niveles circulantes de estrógenos se mantienen bajos al igual que los niveles plasmáticos de FSH y LH (1, 27, 60, 62, 66, 67, 74, 85, 89). El frotis vaginal se caracteriza por la presencia de leucocitos y células nucleadas (3, 43, 86). En el ovario se obser

van folículos en crecimiento con antro pequeño (43, 77).

En el diestro 2 (D2), la secreción de estrógenos es mayor sobre todo por la tarde (60, 66, 67, 74), mientras que, la concentración plasmática de FSH y LH es semejante a la del D1 (1, 11, 27, 62, 85, 89). En el frotis vaginal se observa predominancia de leucocitos en relación al de las células nucleadas. En el ovario, los folículos continúan su proceso de desarrollo y aumenta el número de folículos con antro grande (3, 43, 77, 86).

Es durante la mañana del proestro (P) que la concentración plasmática de estrógenos aumenta bruscamente, permanece elevada por algunas horas, y declina rápidamente. El incremento en los niveles circulantes de estrógenos, provoca aumento en el peso del útero (60, 66, 67). La concentración plasmática de FSH se incrementa durante el P (14:00-16:00 h) y alcanza su máxima liberación en la noche (19:00-21:00 h). Esta liberación brusca de FSH se produce varias horas antes de la ovulación (27, 62, 89). En la mañana del P la concentración plasmática de LH es relativamente baja, se incrementa significativamente entre las 14:00 y 15:00 h, alcanza su máxima concentración entre las 17:00 y las 18:00 h y disminuye drásticamente a partir de las 23:00 h (1, 27, 66, 74, 85, 89).

En la citología vaginal se observa la presencia de células epiteliales nucleadas y en ocasiones células anucleadas denominadas escamas (3, 43, 86). En el ovario la mayor parte de los folículos en crecimiento con capacidad de ovular han alcanzado su tamaño máximo y se les denomi-

na folículos preovulatorios (77).

En el día del estro (E), la concentración plasmática de estrógenos es baja (60, 66, 67, 74). Los niveles circulantes de FSH presentan una segunda descarga brusca (04:00-05:00 h), que es aún mayor a la que se presentó en la noche del P. A partir de éste momento, se observa el descenso gradual en la concentración de la hormona (27, 62, 89). La concentración plasmática de LH durante esta etapa es muy baja (1, 27, 66, 74, 85, 89). En el frotis vaginal se observan células anucleadas (escamas) y en el ovario ya ocurrió la ovulación (3, 43, 86).

En el estudio de los mecanismos de regulación del complejo hipotálamo-hipófisis-ovario se han utilizado diversos modelos experimentales. De los más usados son la rata castrada (eliminación de las gónadas) y la hemicastrada (eliminación de una gónada). En ambos, se han estudiado tanto los cambios que se producen a nivel hormonal como en otros parámetros de los órganos involucrados.

La extirpación de un órgano par, provoca el aumento de peso y compensación de la capacidad funcional en el órgano remanente. A éste fenómeno se le conoce como hipertrofia compensadora (6, 18, 53). Entre los órganos en los cuales se produce hipertrofia compensadora, están las suprarrenales (8, 37, 40, 41), los testículos (7), la tiroides (72) y los ovarios (4, 76, 93).

La hemicastración en la rata (18, 78, 80, 93), el



ratón (90, 91), el criceto (4, 10, 51, 52), la oveja (45) y la cobaya (26), provoca que la gónada remanente aumente de peso (hipertrofia compensadora del ovario) y ovule tan tos ovocitos como lo hace un animal intacto (ovulación compensadora).

Los factores que pueden modificar el grado de hipertrofia del ovario son: la edad en la cual se realiza la o peración (35, 36), la disponibilidad del alimento (23, 61), la disponibilidad del agua (73), el fotoperíodo al que son mantenidos (87), lesiones hipotalámicas (70), la vagotomía (18) y la administración de algunas hormonas tales como los estrógenos (44), la melatonina (84, 90, 91) y la testosterona (36).

Para explicar la interacción entre el hipotálamo, la hipófisis y el ovario en el proceso de hipertrofia com pensadora del ovario (HCO) varios autores plantean las si güentes hipótesis:

- 1) La secreción de gonadotropinas (FSH y probablemente LH), no cambian después de una hemicastración, pero la cantidad de hormonas que pueden actuar sobre el ovario re manente y estimular el crecimiento folicular, es el do ble que en el animal intacto (79).
- 2) La extirpación de un ovario, elimina una fuente significativa de esteroides y altera el balance hormonal en tre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. En respuesta a éste fenómeno, la hipófisis libera mayor cantidad de gonadotropinas, las cuales estimulan al ovario remanen te e inducen el crecimiento folicular y la liberación

de un número de ovocitos semejante al liberado por ambos ovarios (6, 38, 53, 93).

- 3) Además de los cambios en los niveles de gonadotropinas secretados por la hipófisis, existe un mecanismo neural directo sobre el órgano remanente que regula el proceso de HCO (17, 26, 49, 75).

En los animales hemicastrados se han cuantificado los niveles circulantes de FSH y LH utilizando bioanálisis (38, 52, 66, 79, 85). Si bien los resultados obtenidos permitieron realizar la descripción general de los cambios que se producen en esta situación, la poca sensibilidad de esta metodología, no permitió estudiar las modificaciones inmediatas que se presentan en el animal hemicastrado. El desarrollo del radioinmunoanálisis (RIA), ha permitido realizar medidas más precisas de los niveles de gonadotropinas plasmáticas durante el ciclo reproductor de muchos mamíferos, debido a la gran sensibilidad del método (5, 27, 83).

La mayoría de los trabajos que estudian las variaciones en los niveles de FSH y LH circulantes después de la hemicastración, se han realizado al comienzo del ciclo estral de la rata [estro (18, 62, 79, 96) y diestro 1 (19, 29, 76, 83)]. Poco se conoce sobre la reactividad del sistema a la hemicastración a lo largo del ciclo estral, sobre todo en períodos de evolución relativamente cortos. Por ello, se decidió estudiar si la hipertrofia compensadora del ovario y las liberaciones bruscas en los niveles de las gonadotropinas plasmáticas que se producen luego de la hemicastración, varían dependiendo del día del ciclo en el que se realiza la intervención.

## HIPOTESIS

La hipertrofia compensadora del ovario y las elevaciones bruscas iniciales de los niveles plasmáticos de la hormona folículo estimulante y la hormona luteinizante, que se producen inmediatamente después de la hemicastración, dependen del día del ciclo en el que ésta se realiza.

## OBJETIVOS

- Estudiar el grado de hipertrofia compensadora del ovario posthemicastración, cuando ésta se realiza en los distintos días del ciclo estral de la rata.
- Estudiar las modificaciones en los niveles plasmáticos de la hormona folículo estimulante y la hormona luteinizante, en hembras hemicastradas en diferentes días del ciclo estral.
- Analizar el desarrollo folicular del ovario en relación con el día del ciclo estral y los niveles plasmáticos de la hormona folículo estimulante y la hormona luteinizante y sus modificaciones en el animal hemicastrado.

## MATERIAL Y METODO

Se utilizaron ratas hembras vírgenes de la cepa C II Z-V de 90 a 120 días de edad, mantenidas en grupos de seis animales por caja y en condiciones controladas de iluminación, 14 h luz y 10 h oscuridad (luces encendidas de 05:00 a 19:00 h), con libre acceso al agua y alimento.

El ciclo estral se estudió por medio de la citología vaginal. Se tomaron frotis vaginales diarios entre las 07:00 y las 09:00 h y se tiñeron con hematoxilina-eosina (H-E) (31). Sólo se utilizaron aquellos animales que presentaron tres ciclos consecutivos de 4 días de duración (D1, D2, P y E).

Los animales fueron divididos al azar en los diferentes grupos experimentales; en aquellos donde se realizó algún tipo de intervención quirúrgica, ésta se llevó a cabo bajo anestesia con éter, entre las 07:00 y 09:00 h.

### Grupo testigo

Grupos de cinco animales intactos fueron sacrificados a las 07:00, 12:00 ó 19:00 h, en cada una de las etapas del ciclo estral.

### Grupo con operación simulada 1 (OS1)

A grupos de cinco animales por etapa del ciclo estral, se les practicó una incisión dorsolateral de 2 cm, que abarcó piel y músculo. A través de ésta se exteriorizó

al ovario derecho, se le manipuló e inmediatamente fué regresado a la cavidad abdominal.

#### Grupo con operación simulada 2 (OS2)

Grupos de cinco animales por etapa del ciclo estral, una vez anestesiados, fueron colocados en posición dorso-lateral derecha. Se realizó incisión de piel y músculo y se suturó la herida inmediatamente.

#### Grupo de hemicastrados (H)

A grupos de ocho animales en cada una de las etapas del ciclo estral, se les hizo una incisión similar a la de OS1. Se exteriorizó al ovario derecho, se ligó el pedículo ovárico y se seccionó por delante de la ligadura. Se separó el oviducto del ovario, se buscó la presencia de ovocitos; éstos fueron contados según el método utilizado en el laboratorio (31). El ovario se disecó y pesó en balanza analítica.

Los animales sometidos a los diferentes tratamientos quirúrgicos, fueron autopsiados después de un período de evolución de 5, 12 ó 24 horas.

#### PROCEDIMIENTO DE AUTOPSIA

Todos los animales fueron sacrificados por decapitación. Se recogió sangre del tronco y se dejó coagular a temperatura ambiente durante 40 min.; posteriormente se centrifugó a 1000 x g durante 15 min. El suero obtenido

se almacenó a -20 °C hasta el momento de la cuantificación de las gonadotropinas.

En todos los casos se disecaron y pesaron los ovarios, el útero, la glándula suprarrenal izquierda y la hipófisis, y se buscó la presencia de ovocitos en el oviducto. Dado que no existe diferencia significativa en el peso de una u otra suprarrenal para esta cepa de ratas, el peso de la suprarrenal izquierda fué multiplicado por dos (25). El peso de los órganos se expresó en miligramos por cien gramos de peso corporal (mg/100g p.c.).

#### HIPERTROFIA COMPENSADORA DEL OVARIO

En los animales hemicastrados, la hipertrofia compensadora del ovario (HCO) se calculó a partir de la siguiente fórmula (18):

$$\% \text{ HCO} = \frac{\text{OI} - \text{OD}}{\text{OD}} \times 100$$

en donde: OI= Peso del ovario izquierdo (mg/100g p.c.)

OD= Peso del ovario derecho (mg/100g p.c.)

#### ANALISIS MORFOMETRICO

El ovario izquierdo fué fijado en el líquido de Bouin e incluido en parafina. En éstos se realizaron cortes seriados de 10µm y se tiñeron con H-E. El estudio morfométrico folicular se realizó cada 100µm, según el método de Welschen (95).

#### CUANTIFICACION DE FSH-LH

La cuantificación de los niveles plasmáticos de la hormona folículo estimulante y de la hormona luteinizante, se realizó por la técnica de radioinmunoanálisis con doble anticuerpo (5,24). La concentración de las gonadotropinas circulantes fué expresada en ng/ml en términos de NIAMDD-Rat-FSH-RP-1 y NIAMDD-Rat-LH-RP-1 (Apéndice).

#### ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico de las diferencias en el peso de los órganos, en el número de ovocitos liberados y el de los niveles de FSH y LH circulantes, se realizó utilizando la prueba de "t" de Student. Se aceptaron como diferencias estadísticamente significativas aquellos en los que la probabilidad fué igual o menor al 5%.

## RESULTADOS

### TASA OVULATORIA (Tabla No.1):

En los animales testigo autopsiados en el día del E, el número de ovocitos liberados a las 07:00 h fué de  $9.4 \pm 1.3$ , mientras que, a las 12:00 h fué de  $7.4 \pm 2.3$  (NS).

Quando se realizó la OS1 ó la OS2 en el día del P, el número de ovocitos liberados al día del E no se modificó con respecto al testigo. En cambio, en los animales hemicastrados, se produjo incremento en el número de ovocitos liberados por el ovario remanente ( $4.7 \pm 0.6$  vs  $6.0 \pm 0.4$ ), sin que se obtuviera la ovulación compensadora completa.

### RESULTADOS PONDERALES

#### GRUPO TESTIGO

##### OVARIO:

El peso promedio del ovario derecho (OD) en los animales testigo en el D1 fué de  $11.7 \pm 0.3$  y de  $12.7 \pm 0.4$  en el D2 (Fig. 3).

Del D2 al P a las 07:00 h, se produjo disminución significativa ( $12.7 \pm 0.4$  vs  $11.2 \pm 0.5$ ,  $P < 0.05$ ) que permaneció constante hasta las 12:00 h ( $11.3 \pm 0.2$ ). En cambio, de las 12:00 a las 19:00 h se registró incremento significativo ( $11.3 \pm 0.2$  vs  $13.6 \pm 0.8$ ,  $P < 0.05$ ).

De las 19:00 del P a las 07:00 h del E, el peso del OD nuevamente disminuyó de manera significativa ( $13.6 \pm 0.8$  vs  $10.6 \pm 0.7$ ,  $P < 0.02$ ), sin embargo, de las 07:00 a las 12:00 h del E volvió a incrementarse ( $10.6 \pm 0.7$  vs  $14.2$



+ 1.1,  $P < 0.02$ ). A las 19:00 h, el peso del ovario disminuyó ( $11.4 \pm 1.0$ ). Este último valor es semejante al peso del ovario de un animal en D1.

De tal forma, que el peso más alto para el OD durante el ciclo estral, se registró en el P a las 19:00 h y en el E a las 12:00 h (Fig. 3).

El peso del ovario izquierdo (OI) en las tres primeras etapas del ciclo estral (Fig. 3), no presentó variaciones a lo largo de las diferentes horas de autopsia, registrándose un valor promedio de  $12.7 \pm 0.4$  en el D1,  $12.6 \pm 0.5$  en el D2 y de  $13.2 \pm 0.5$  en el día del P.

En el E a las 07:00 y 12:00 h, el peso del OI fué semejante al del animal en P. A las 19:00 h se observó disminución significativa ( $13.3 \pm 0.9$  vs  $10.3 \pm 0.9$ ,  $P < 0.05$ ) y el valor obtenido es menor que el de OI del animal en D1 ( $12.7 \pm 0.4$  vs  $10.3 \pm 0.9$ ,  $P < 0.05$ ).

Así, el peso del OI durante el ciclo estral, sólo presentó disminución estadísticamente significativa en la etapa del E a las 19:00 h.

Cuando se comparan el peso del OD con el del OI en cada una de las etapas del ciclo estral, se observan diferencias significativas en el P a las 07:00 ( $11.2 \pm 0.5$  vs  $13.2 \pm 0.5$ ,  $P < 0.01$ ) y a las 12:00 h ( $11.3 \pm 0.2$  vs  $13.2 \pm 0.5$ ,  $P < 0.02$ ).

#### MASA OVARICA:

La Fig. 4 representa las variaciones observadas en la masa ovárica en los distintos días del ciclo estral. Estas variaciones se correlacionan con lo observado en el peso de los ovarios por separado.

#### UTERO:

Como se observa en la Fig. 5, el peso del útero es similar durante el D1 ( $116.2 \pm 4.5$ ) y el D2 ( $125.4 \pm 5.5$ ). Aumenta significativamente en el P ( $125.4 \pm 5.5$  vs  $167.1 \pm 6.2$ ,  $P < 0.001$ ) y disminuye en el E ( $150.6 \pm 7.0$ ).

#### GLANDULA SUPRARRENAL:

El peso de la glándula suprarrenal no presentó variaciones a lo largo del ciclo estral y el valor promedio de su peso fué de  $22.4 \pm 0.6$  mg/100g p.c.

#### HIPOFISIS:

Al igual que en la suprarrenal, el peso de la hipófisis en los animales testigo, no presentó diferencias significativas en las cuatro etapas del ciclo estral y el valor promedio de su peso fué de  $6.0 \pm 0.1$  mg/100g p.c.

#### OPERACION SIMULADA 1 Y OPERACION SIMULADA 2

#### OVARIO:

Los animales que fueron sometidos a OS1 no mostraron variaciones en el peso del OD (Tabla No.2), independiente-

mente de la etapa de intervención quirúrgica ó del período de evolución estudiado. En cambio, en los animales con OS2, el peso del OD se incrementó en forma significativa, cuando la intervención quirúrgica se realizó en el día del P con 24 horas de evolución ( $10.6 \pm 0.7$  vs  $14.5 \pm 1.0$ ,  $P < 0.01$ ).

En los animales con OS1, el peso del OI (Tabla No.3) no mostró variaciones, excepto, cuando los animales fueron intervenidos en la etapa del D1 y tuvieron 5 horas de evolución, donde se observó incremento significativo ( $12.7 \pm 0.4$  vs  $14.1 \pm 0.4$ ,  $P < 0.02$ ).

En el grupo de animales con OS2 se observó aumento significativo en el peso del OI (Tabla No.3), cuando fueron operados en el D2 y tuvieron 24 horas de evolución ( $13.2 \pm 0.5$  vs  $16.9 \pm 1.3$ ,  $P < 0.02$ ) y en el P con 5 horas postoperación ( $13.2 \pm 0.5$  vs  $16.2 \pm 1.3$ ,  $P < 0.05$ ).

#### MASA OVARICA (Tabla No.4):

En los animales sometidos a OS1, la masa ovárica incrementó significativamente cuando la intervención se realizó en el D1 y el período de evolución fué de 5 horas ( $24.4 \pm 0.6$  vs  $28.1 \pm 1.4$ ,  $P < 0.05$ ).

En los animales con OS2, el incremento se presentó cuando la intervención se realizó en el D2 y se dejaron evolucionar 24 horas ( $24.7 \pm 1.1$  vs  $30.9 \pm 1.0$ ,  $P < 0.001$ ). En éste mismo grupo de animales, cuando la intervención se realizó en el P, se observó aumento de la masa ovárica en aquellos animales cuya evolución fué de 5 y 24 horas respectu

tivamente ( $23.7 \pm 0.5$  vs  $30.3 \pm 2.1$ ,  $P < 0.02$ ;  $23.1 \pm 1.0$  vs  $29.5 \pm 2.1$ ,  $P < 0.02$ ).

#### UTERO (Tabla No.5):

En el grupo de animales con OS1, se observaron incrementos del peso uterino sólo en los que fueron intervenidos en el D2 y cuya evolución postquirúrgica fué de 12 horas ( $125.4 \pm 5.5$  vs  $157.9 \pm 5.8$ ,  $P < 0.001$ ) y en los operados en el P con 5 y 12 horas de evolución respectivamente ( $167.1 \pm 6.2$  vs  $199.1 \pm 3.8$ ,  $P < 0.001$ ;  $167.1 \pm 6.2$  vs  $214.7 \pm 17.7$ ,  $P < 0.02$ ).

En los animales que fueron sometidos a OS2, se observó disminución significativa en el peso del útero, cuando la intervención se realizó en el D1 con 5 horas de evolución ( $116.2 \pm 4.5$  vs  $96.7 \pm 6.3$ ,  $P < 0.02$ ) y en el D2 ó E con 12 horas de evolución respectivamente ( $125.4 \pm 5.5$  vs  $105.8 \pm 4.5$ ,  $P < 0.02$ ;  $150.6 \pm 7.0$  vs  $101.0 \pm 12.3$ ,  $P < 0.01$ ).

#### GLANDULA SUPRARRENAL (Tabla No.6):

El peso de la suprarrenal en los animales sometidos a OS1, aumentó 12 horas después de la intervención quirúrgica cuando ésta se llevó a cabo en el D1 ( $23.2 \pm 1.2$  vs  $27.6 \pm 1.2$ ,  $P < 0.02$ ) ó en el E ( $24.4 \pm 1.0$  vs  $28.5 \pm 1.0$ ,  $P < 0.01$ ). No se observaron modificaciones significativas en los otros grupos experimentales.

En los animales con OS2, el peso de la suprarrenal incrementó significativamente a las 5 horas después de la intervención, cuando ésta fué realizada en el D2 ( $21.4 \pm$

1.1 vs 27.3  $\pm$  2.5,  $P < 0.05$ ) ó en el P (21.4  $\pm$  1.0 vs 26.2  $\pm$  1.3,  $P < 0.01$ ). En cambio, el peso de la suprarrenal disminuyó en aquellos animales operados en el E y cuya evolución postoperatoria fué de 12 horas (24.4  $\pm$  1.0 vs 18.1  $\pm$  1.2,  $P < 0.001$ ). No se observaron modificaciones significativas del peso de la suprarrenal en los otros grupos experimentales.

#### HIPOFISIS (Tabla No.7):

El peso de la hipófisis en los animales con OS1, no fué diferente al testigo en ninguna etapa del ciclo estral. En cambio, los animales con OS2 presentaron disminución significativa del peso de la hipófisis en el D1 (6.0  $\pm$  0.1 vs 5.0  $\pm$  0.3,  $P < 0.01$ ) y en el E (6.4  $\pm$  0.2 vs 5.5  $\pm$  0.3,  $P < 0.02$ ).

#### HEMICASTRADOS

##### OVARIO (Tabla No.8):

Los animales hemicastrados en cada una de las etapas del ciclo estral, sólo mostraron incremento significativo en el peso del ovario remanente cuando fueron intervenidos en D2 y se les dejó evolucionar 12 horas (12.6  $\pm$  0.5 vs 16.9  $\pm$  1.2,  $P < 0.01$ ).

El peso del ovario in situ, comparado con el extirpado al momento de la intervención quirúrgica, aumentó el 16% en los animales hemicastrados en el D2 que tuvieron 12 horas de evolución.

UTERO (tabla No.9):

El peso del útero sólo se modificó significativamente, en los animales hemicastrados en el D2 cuyo período de evolución fué de 12 horas ( $125.4 \pm 5.5$  vs  $153.9 \pm 11.7$ ,  $P < 0.05$ ).

GLANDULA SUPRARRENAL (Tabla No.10):

El peso de la suprarrenal aumentó significativamente 12 horas después de la operación, cuando ésta se realizó en el D2 ( $21.4 \pm 1.1$  vs  $32.2 \pm 3.2$ ,  $P < 0.01$ ) ó E ( $24.4 \pm 1.0$  vs  $29.3 \pm 1.3$ ,  $P < 0.01$ ). En cambio, a las 24 horas de evolución postintervención, todos los grupos experimentales presentaron aumento del peso de la glándula.

HIPOFISIS (Tabla No.7):

No se observaron diferencias significativas entre los grupos experimentales y sus testigos.

GONADOTROPINAS CIRCULANTES Y ANALISIS MORFOMETRICO

GRUPO TESTIGO

HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH):

Los niveles séricos de la FSH en el grupo de animales testigo, mostraron el siguiente patrón de distribución (Fig. 6).

A las 07:00 del D1 la concentración plasmática de FSH fué de  $124 \pm 13$  ng/ml y ésta disminuyó significativamente a las 12:00 ( $124 \pm 13$  vs  $80 \pm 13$  ng/ml,  $P < 0.05$ ) y 19:00 h ( $80 \pm 13$  vs  $46 \pm 5$  ng/ml,  $P < 0.05$ ).

De las 19:00 h del D1 a las 07:00 del D2, se observó aumento en los niveles circulantes de la hormona ( $69 \pm 9$  ng/ml). A las 12:00 y 19:00 h los niveles se encontraron por debajo de la sensibilidad del método.

A las 07:00 h del P, la concentración de la hormona fué nuevamente detectable y su valor fué de  $91 \pm 3$  ng/ml, ésta concentración disminuyó de manera significativa a las 12:00 h ( $91 \pm 3$  vs  $33 \pm 11$  ng/ml,  $P < 0.01$ ). A las 19:00 h se observó aumento significativo de los niveles circulantes de la hormona ( $33 \pm 11$  vs  $252 \pm 18$  ng/ml,  $P < 0.001$ ).

Los niveles se incrementaron aún más al llegar a las 07:00 h del día del E ( $252 \pm 18$  vs  $383 \pm 35$  ng/ml,  $P < 0.02$ ) y a partir de éste momento los niveles plasmáticos de FSH descienden, alcanzando valores de  $222 \pm 21$  ng/ml a las 12:00 h ( $P < 0.01$ ) y de  $183 \pm 13$  ng/ml a las 19:00 h.

#### HORMONA LUTEINIZANTE (LH):

Los niveles plasmáticos de LH en los animales testigo (Fig. 6), fueron similares desde las 07:00 del D1 hasta las 07:00 h del D2 con un valor promedio de  $59 \pm 3$  ng/ml. Estos niveles se redujeron a las 12:00 h del D2 ( $27 \pm 7$  ng/ml) y aumentaron a las 19:00 h ( $43 \pm 7$  ng/ml).

De las 19:00 h del D2 a las 07:00 del P, los niveles de LH disminuyeron ( $22 \pm 6$  ng/ml), pero ésta disminución fué transitoria, ya que a las 12:00 h del P, se restablecieron ( $42 \pm 7$  ng/ml).

A las 19:00 h del P se observó liberación brusca de LH y los niveles plasmáticos llegaron a  $745 \pm 71$  ng/ml ( $P < 0.001$ ). En cambio, en la etapa del E a cualquier hora de registro de éste estudio, los niveles de LH sérica se encontraron por debajo de la sensibilidad del método.

#### ANALISIS MORFOMETRICO:

El análisis de la población folicular del grupo testigo (Fig. 7), muestra que conforme va transcurriendo el ciclo estral del E al P, el porcentaje de folículos de  $200-499 \times 10^5 \mu\text{m}^3$  (medianos) disminuye. El porcentaje de folículos de  $500-999 \times 10^5 \mu\text{m}^3$  (grandes) aumenta del E al D1 y a partir de ésta etapa se observó disminución conforme transcurre el ciclo estral. En cambio, el de los folículos  $> 1000 \times 10^5 \mu\text{m}^3$  (preovulatorios) aumenta a partir del D1, encontrándose un mayor porcentaje en el día del P.

#### OPERACION SIMULADA 1

##### FSH:

Los animales operados en el D1 (Fig. 8) con período de evolución de 12 horas mostraron incremento significativo en los niveles circulantes de FSH ( $46 \pm 5$  vs  $114 \pm 24$  ng/ml,  $P < 0.05$ ), mientras que los animales intervenidos en el D1 con 5 y 24 horas de evolución respectivamente, no presentaron modificaciones en los niveles de la hormona.

Cuando la operación simulada 1 se realizó en el D2 no se observaron modificaciones en la concentración de FSH en suero en ninguno de los tres períodos de evolución considerados.



Cuando éste tipo de intervención se realizó en el P y los animales tuvieron 12 y 24 horas de evolución respectivamente, los niveles plasmáticos de FSH disminuyeron significativamente ( $252 \pm 18$  vs  $123 \pm 8$  ng/ml,  $P < 0.001$ ;  $383 \pm 35$  vs  $280 \pm 25$  ng/ml,  $P < 0.05$ ).

En los animales intervenidos en el E, los niveles de FSH sérica disminuyeron cuando el período de evolución fué de 5 horas ( $222 \pm 21$  vs  $151 \pm 15$  ng/ml,  $P < 0.05$ ).

LH:

Los niveles circulantes de LH en los animales con OS1 (Fig. 9) realizada en el D1 ó D2, y cuyo período de evolución fué de 5 y 12 horas respectivamente, no presentaron modificaciones significativas. En cambio, cuando el período de evolución fué de 24 horas, en ambos casos (D1 ó D2), los niveles circulantes de la hormona estuvieron por debajo del nivel de sensibilidad del método.

Los animales sometidos a OS1 en P ó E no mostraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de la hormona, independientemente de la evolución estudiada con respecto al grupo testigo.

#### ANALISIS MORFOMETRICO:

Tal como se muestra en las Figs. 10 y 17, los cambios más significativos en la distribución de la población folicular se observaron en los animales intervenidos en el D1 y autopsiados en el D2 (24 horas de evolución), en los intervenidos en el D2 con 5 horas de evolución y en los intervenidos en el E cuyo período de evolución fué de 12 ho-

ras. En todos los casos se observó aumento en el porcentaje de folículos preovulatorios con respecto al testigo. Este aumento se acompañó de modificaciones correlativas de los folículos medianos y grandes.

### OPERACION SIMULADA 2

#### FSH:

Los niveles plasmáticos de FSH de los animales con OS2 en el D1, no se modificaron significativamente en los tres períodos de evolución (Fig. 11).

En el D2 con 5 y 12 horas de evolución respectivamente, la concentración de la hormona aumentó significativamente (ND [No detectables] vs  $75 \pm 6$  ng/ml,  $P < 0.001$ ; ND vs  $62 \pm 5$  ng/ml,  $P < 0.001$ ), en cambio, con 24 horas de evolución se presentó disminución significativa ( $91 \pm 3$  vs  $74 \pm 6$  ng/ml,  $P < 0.05$ ).

En el P con 5 horas de evolución, la concentración de FSH sérica aumentó significativamente ( $33 \pm 11$  vs  $66 \pm 7$  ng/ml,  $P < 0.05$ ), mientras que, con 12 horas de evolución, los niveles circulantes fueron semejantes a los del grupo testigo ( $252 \pm 18$  vs  $261 \pm 98$  ng/ml). No obstante, con un período de evolución de 24 horas, la FSH circulante disminuyó significativamente ( $383 \pm 35$  vs  $287 \pm 18$  ng/ml,  $P < 0.05$ ).

A lo largo del día del E, los niveles plasmáticos de FSH se mantuvieron siempre por debajo de los del grupo testigo y los niveles fueron diferentes significativamente cuando el período de evolución fué de 5 y 12 horas respectivamente ( $222 \pm 21$  vs  $155 \pm 39$  ng/ml,  $P < 0.01$ ;  $183 \pm 13$  vs  $108 \pm 8$  ng/ml,  $P < 0.01$ ).

LH:

Los niveles circulantes de LH en los animales con OS2 (Fig. 12) realizada en el D1 ó D2, y cuyo período de evolución fué de 5 y 24 horas respectivamente, no presentaron modificaciones significativas. En cambio, cuando el período de evolución fué de 12 horas, en ambos casos (D1 ó D2), los niveles circulantes de la hormona estuvieron por debajo del nivel de sensibilidad del método.

En el día del P, si bien los animales presentaron el aumento brusco normal de los niveles circulantes de LH, los valores alcanzados a las 19:00 h (12 horas de evolución) fueron significativamente menores que los del grupo testigo ( $745 \pm 71$  vs  $290 \pm 115$  ng/ml,  $P < 0.02$ ).

Los niveles plasmáticos de LH disminuyeron cuando a los animales con OS2 en E se les dejó evolucionar 24 horas ( $62 \pm 4$  vs  $23 \pm 5$  ng/ml,  $P < 0.001$ ).

#### ANALISIS MORFOMETRICO:

En los animales que fueron sometidos a OS2 (Figs. 13 y 17), los cambios más significativos en la distribución de la población folicular se encontraron cuando fueron operados en el P ó E y se dejaron evolucionar 24 horas, en los intervenidos en el D1 con 5 horas postintervención y en aquellos operados en el E con 12 horas de evolución. En todos los casos, excepto en los operados en el P y autopsiados 24 horas postintervención, se presentó incremento en el porcentaje de folículos preovulatorios, que se acompañó de variaciones correlativas en el porcentaje de folículos medianos y grandes.

## HEMICASTRADOS

### FSH:

Los animales hemicastrados en el D1 (Fig. 14) con 12 horas de evolución, presentaron aumento en los niveles plasmáticos de FSH ( $46 \pm 5$  vs  $114 \pm 15$  ng/ml,  $P < 0.01$ ). La hemicastración realizada en el D2 produjo incremento significativo, independientemente de las horas de evolución.

En el P, con 5 ó 12 horas de evolución respectivamente, se presentó incremento significativo en la concentración de FSH sérica ( $33 \pm 11$  vs  $142 \pm 12$  ng/ml,  $P < 0.001$ ;  $252 \pm 18$  vs  $421 \pm 52$  ng/ml,  $P < 0.02$ ).

En el E, los niveles plasmáticos de la hormona presentaron cambios significativos sólo después de 24 horas de la hemicastración ( $124 \pm 13$  vs  $189 \pm 21$  ng/ml,  $P < 0.05$ ).

### LH:

En los animales hemicastrados en el D1, con período de evolución de 24 horas, los niveles circulantes de LH (Fig. 15) presentaron disminución significativa ( $50 \pm 14$  vs ND ng/ml,  $P < 0.001$ ).

En el D2 la hemicastración incrementó significativamente los niveles circulantes de LH, a las 12 ó 24 horas posteriores a la operación ( $43 \pm 7$  vs  $85 \pm 9$  ng/ml,  $P < 0.01$ ;  $22 \pm 6$  vs  $53 \pm 7$  ng/ml,  $P < 0.01$ ).

En el día del P, el aumento brusco de los niveles circulantes de la hormona observado a las 12 horas de evolución (19:00 h), fué de menor magnitud que lo observado en los animales testigo.

Cuando la intervención se realizó en el E, no se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de LH con respecto al grupo testigo.

#### ANALISIS MORFOMETRICO:

En los animales hemicastrados, los cambios más significativos en la distribución de la población folicular (Fig. 16), se observaron cuando fueron intervenidos en el D1 y se dejaron evolucionar 5 horas, en los que se observó disminución de los folículos medianos y aumento en los folículos grandes y preovulatorios. Cuando el período de evolución fué de 12 horas, la población folicular presentó porcentaje similar en los tres tipos de folículos (medianos, grandes y preovulatorios), mientras que, en los hemicastrados en el P con 5 horas de evolución, se observó reclutamiento de la población folicular en los folículos medianos, y a las 12 horas de evolución, la población folicular se encontró repartida entre los folículos medianos y grandes en porcentajes iguales.

Tabla No.1.- TASA OVULATORIA DE ANIMALES AUTOPSIADOS EN EL DIA DEL ESTRO

Etapa de operación	Período de evolución	Hora de autopsia	No.ovulantes No. total		Media $\pm$ e.e.m. de ovocitos		
					Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	OI + OD
P	24	07:00	9/10	T	4.7 $\pm$ 0.6	4.7 $\pm$ 0.9	9.4 $\pm$ 1.3
			4/ 4	OS1	5.0 $\pm$ 0.4	6.3 $\pm$ 1.2	11.3 $\pm$ 0.9
			5/ 5	OS2	3.8 $\pm$ 1.0	5.0 $\pm$ 0.7	8.8 $\pm$ 1.3
			6/ 8	H	6.0 $\pm$ 0.4 *		

T = testigo

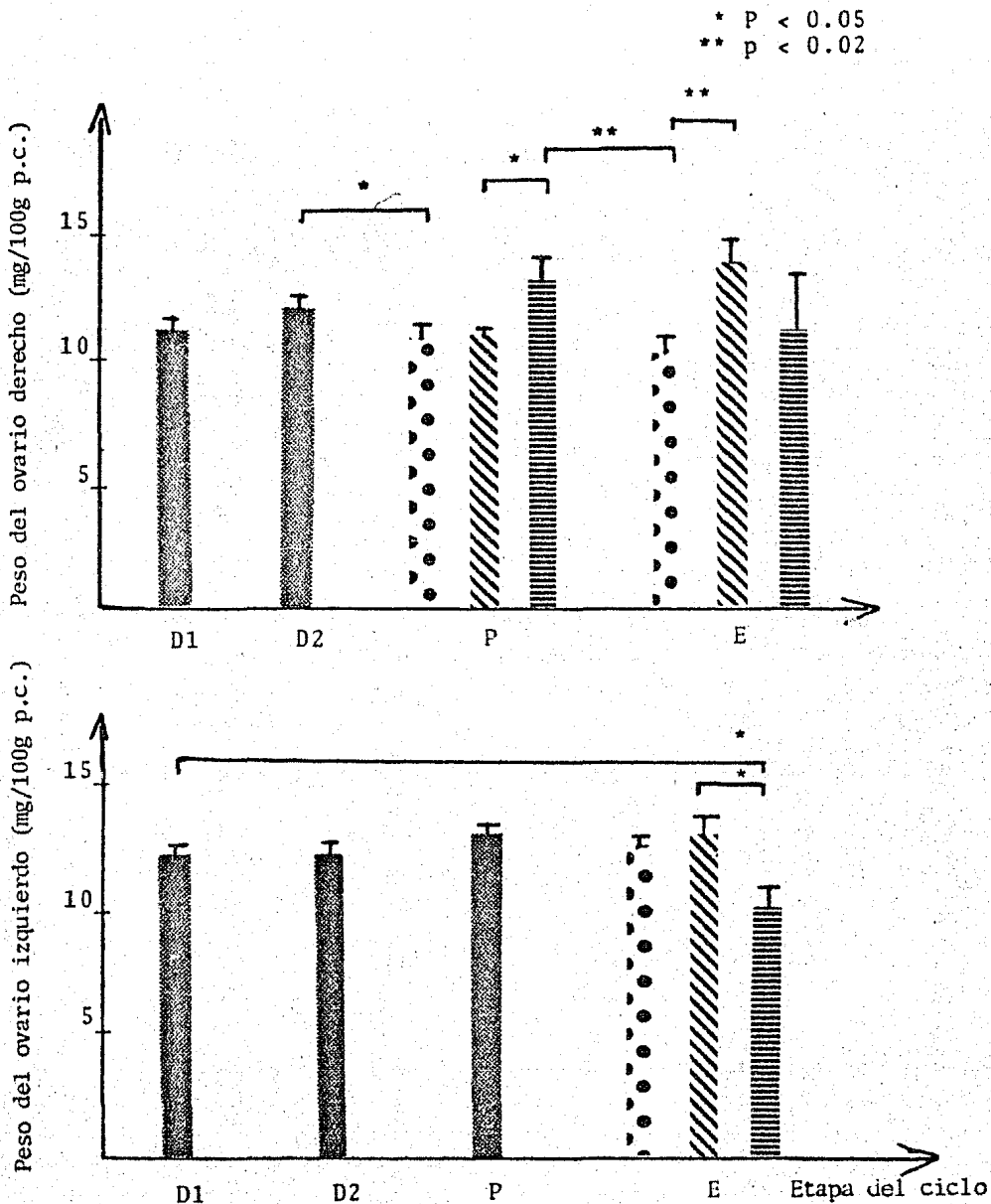
OS1 = operación simulada 1

OS2 = operación simulada 2

H = hemicastrados

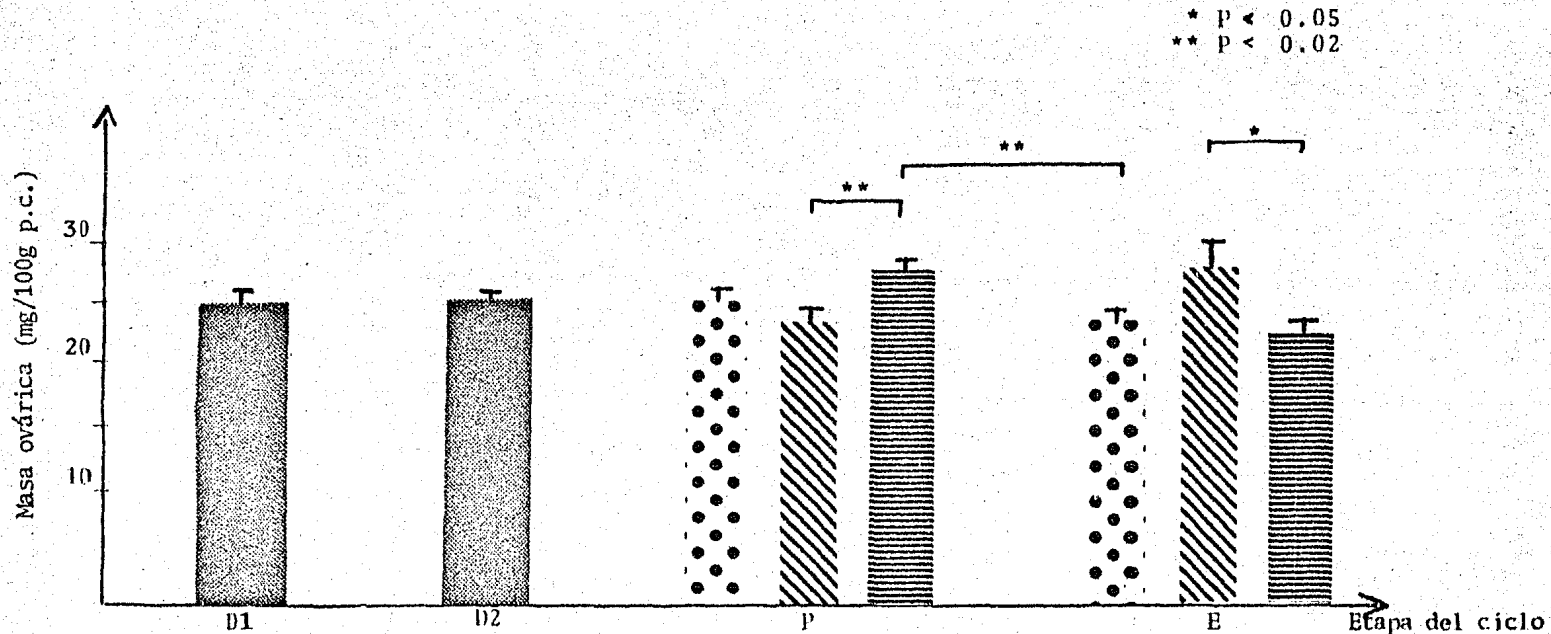
\* P < 0.05 con respecto al número de ovocitos liberados por ambos ovarios en el grupo testigo

Fig. 3 VARIACION DEL PESO (media  $\pm$  e.e.m.) DEL OVARIO DERECHO Y DEL OVARIO IZQUIERDO DE ANIMALES TESTIGO EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL



Quando no se presentaron diferencias en el peso del órgano a lo largo del día, los pesos se promediaron para obtener un valor promedio (▨), de lo contrario, se graficó el peso según la hora del día en que fueron autopsiados los animales (07:00 ●, 12:00 ◐, 19:00 h ▨).

Fig. 4 VARIACION EN EL PESO (media  $\pm$  e.e.m.) DE LA MASA OVÁRICA DE LOS ANIMALES TRASTIGO EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL.



El peso de la masa ovárica no presentó diferencias a lo largo del día en la etapa del D1 y D2 respectivamente, por lo que los pesos fueron promediados y considerados como un sólo valor para cada etapa. En el P y E, el peso varió según la hora del día en que fueron autopsiados los animales ( 07:00 ●, 12:00 ////, 19:00 h ≡ ).



Fig. 5 VARIACION DEL PESO (media  $\pm$  e.e.m.) DEL UTERO DE ANIMALES TESTIGO EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL

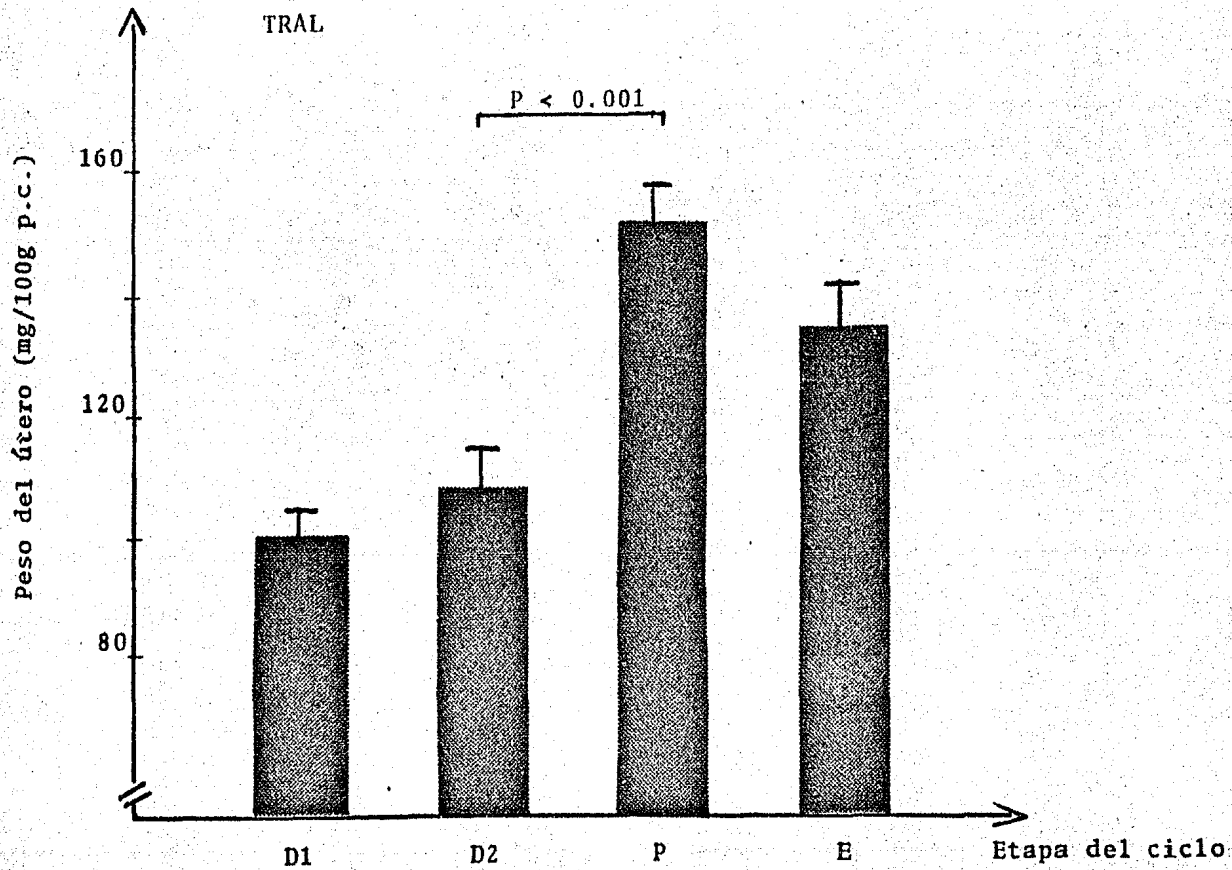


Tabla No.2.- Media  $\pm$  e.e.m. DEL PESO DEL OVARIO DERECHO (mg/100g p.c.) DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

Etapa de intervención		----- Período de evolución (horas) -----		
		5	12	24
D1	T	11.7 $\pm$ 0.3	11.7 $\pm$ 0.3	12.7 $\pm$ 0.4
	OS1	14.1 $\pm$ 1.5	13.7 $\pm$ 1.8	14.0 $\pm$ 1.3
	OS2	12.9 $\pm$ 0.9	11.6 $\pm$ 0.9	14.3 $\pm$ 1.6
D2	T	12.7 $\pm$ 0.4	12.7 $\pm$ 0.4	11.2 $\pm$ 0.5
	OS1	13.5 $\pm$ 1.2	15.0 $\pm$ 1.5	11.1 $\pm$ 1.6
	OS2	15.0 $\pm$ 1.5	13.2 $\pm$ 1.3	14.1 $\pm$ 1.5
P	T	11.3 $\pm$ 0.2	13.6 $\pm$ 0.8	10.6 $\pm$ 0.7
	OS1	14.2 $\pm$ 1.8	15.6 $\pm$ 2.9	13.6 $\pm$ 2.1
	OS2	14.1 $\pm$ 1.3	14.3 $\pm$ 1.4	14.5 $\pm$ 1.0 *
E	T	14.2 $\pm$ 1.1	11.4 $\pm$ 1.0	11.7 $\pm$ 0.3
	OS1	13.5 $\pm$ 0.8	14.5 $\pm$ 1.8	12.2 $\pm$ 0.6
	OS2	16.5 $\pm$ 2.3	12.6 $\pm$ 0.9	12.3 $\pm$ 1.1

T = testigo  
 OS1 = operación simulada 1  
 OS2 = operación simulada 2

\* P < 0.01 con respecto al grupo testigo

Tabla No.3.- Media  $\pm$  e.e.m. DEL PESO DEL OVARIO IZQUIERDO (mg/100g p.c.) DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

Etapa de intervención		----- Período de evolución (horas) -----		
		5	12	24
D1	T	12.7 $\pm$ 0.4	12.7 $\pm$ 0.4	12.6 $\pm$ 0.5
	OS1	14.1 $\pm$ 0.4 **	11.5 $\pm$ 0.9	12.1 $\pm$ 0.7
	OS2	13.8 $\pm$ 1.1	13.1 $\pm$ 2.3	14.1 $\pm$ 1.4
D2	T	12.6 $\pm$ 0.5	12.6 $\pm$ 0.5	13.2 $\pm$ 0.5
	OS1	11.7 $\pm$ 1.0	12.0 $\pm$ 0.4	11.3 $\pm$ 0.9
	OS2	15.9 $\pm$ 1.9	12.0 $\pm$ 1.4	16.9 $\pm$ 1.3 **
P	T	13.2 $\pm$ 0.5	13.2 $\pm$ 0.5	12.5 $\pm$ 0.7
	OS1	13.5 $\pm$ 0.5	12.3 $\pm$ 0.6	10.7 $\pm$ 0.6
	OS2	16.2 $\pm$ 1.3 *	15.2 $\pm$ 1.9	15.0 $\pm$ 1.1
E	T	13.3 $\pm$ 0.9	10.3 $\pm$ 0.9	12.7 $\pm$ 0.4
	OS1	11.9 $\pm$ 1.2	11.1 $\pm$ 0.7	10.4 $\pm$ 1.9
	OS2	15.4 $\pm$ 1.5	11.9 $\pm$ 0.9	13.1 $\pm$ 0.5

T = testigo  
 OS1 = operación simulada 1  
 OS2 = operación simulada 2

\* P < 0.05 con respecto al grupo testigo  
 \*\* P < 0.02 "

Tabla No. 4.- Media  $\pm$  e.e.m. DEL PESO DE LA MASA OVARICA (mg/100g p.c.) DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

Etapa de intervención		----- Período de evolución (horas) -----		
		5	12	24
D1	T	24.4 $\pm$ 0.6	24.4 $\pm$ 0.6	25.3 $\pm$ 0.7
	OS1	28.1 $\pm$ 1.4 *	25.2 $\pm$ 1.7	26.1 $\pm$ 1.0
	OS2	26.7 $\pm$ 1.3	24.8 $\pm$ 3.1	28.4 $\pm$ 2.8
D2	T	25.3 $\pm$ 0.7	25.3 $\pm$ 0.7	24.7 $\pm$ 1.1
	OS1	25.2 $\pm$ 1.7	26.9 $\pm$ 1.3	22.4 $\pm$ 1.5
	OS2	30.8 $\pm$ 2.8	24.4 $\pm$ 1.6	30.9 $\pm$ 1.0 ***
P	T	23.7 $\pm$ 0.5	26.8 $\pm$ 0.8	23.1 $\pm$ 1.0
	OS1	27.6 $\pm$ 2.0	27.9 $\pm$ 2.8	24.2 $\pm$ 2.6
	OS2	30.3 $\pm$ 2.1 **	29.5 $\pm$ 2.9	29.5 $\pm$ 2.1 **
E	T	27.5 $\pm$ 1.9	21.7 $\pm$ 1.4	24.4 $\pm$ 0.6
	OS1	25.4 $\pm$ 1.1	25.6 $\pm$ 2.0	22.6 $\pm$ 2.2
	OS2	31.9 $\pm$ 2.5	24.6 $\pm$ 1.3	25.3 $\pm$ 1.3

T = testigo

\* P < 0.05 con respecto al grupo testigo

OS1 = operación simulada 1

\*\* P < 0.02 "

OS2 = operación simulada 2

\*\*\* P < 0.001 "

Tabla No.5.- Media  $\pm$  e.e.m. DEL PESO DEL UTERO (mg/100g p.c.) DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

Etapa de intervención		Período de evolución (horas)					
		5		12		24	
D1	T	116.2	$\pm$ 4.5	116.2	$\pm$ 4.5	125.4	$\pm$ 5.5
	OS1	132.2	$\pm$ 7.6	142.3	$\pm$ 20.1	128.1	$\pm$ 5.1
	OS2	96.7	$\pm$ 6.3 *	100.5	$\pm$ 19.1	106.4	$\pm$ 12.3
D2	T	125.4	$\pm$ 5.5	125.4	$\pm$ 5.5	167.1	$\pm$ 6.2
	OS1	131.2	$\pm$ 10.1	157.9	$\pm$ 5.8 ***	182.9	$\pm$ 10.6
	OS2	110.8	$\pm$ 7.0	105.8	$\pm$ 4.5 *	153.5	$\pm$ 12.0
P	T	167.1	$\pm$ 6.2	167.1	$\pm$ 6.2	150.6	$\pm$ 7.0
	OS1	199.1	$\pm$ 3.8 ***	214.7	$\pm$ 17.7 *	166.7	$\pm$ 16.5
	OS2	151.1	$\pm$ 13.6	132.2	$\pm$ 16.1	161.4	$\pm$ 10.7
E	T	150.6	$\pm$ 7.0	150.6	$\pm$ 7.0	116.2	$\pm$ 4.5
	OS1	159.6	$\pm$ 17.0	163.1	$\pm$ 9.3	125.6	$\pm$ 15.0
	OS2	143.1	$\pm$ 5.0	101.0	$\pm$ 12.3 **	131.1	$\pm$ 15.2

T = testigo \* P < 0.02 con respecto al grupo testigo

OS1 = operación simulada 1 \*\* P < 0.01 "

OS2 = operación simulada 2 \*\*\* P < 0.001 "

Tabla No.6.- Media  $\pm$  e.e.m. DEL PESO DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL (mg/100g p.c.) DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

Etapa de intervención		----- Período de evolución (horas) -----		
		5	12	24
D1	T	23.2 $\pm$ 1.2	23.2 $\pm$ 1.2	21.4 $\pm$ 1.1
	OS1	22.9 $\pm$ 2.0	27.6 $\pm$ 1.2 **	21.9 $\pm$ 1.9
	OS2	24.9 $\pm$ 1.2	20.3 $\pm$ 1.3	25.0 $\pm$ 2.8
D2	T	21.4 $\pm$ 1.1	21.4 $\pm$ 1.1	21.4 $\pm$ 1.0
	OS1	23.8 $\pm$ 1.3	25.7 $\pm$ 2.7	22.9 $\pm$ 1.9
	OS2	27.3 $\pm$ 2.5 *	25.0 $\pm$ 2.0	24.4 $\pm$ 2.6
P	T	21.4 $\pm$ 1.0	21.4 $\pm$ 1.0	24.4 $\pm$ 1.0
	OS1	23.7 $\pm$ 1.3	22.5 $\pm$ 2.9	25.8 $\pm$ 1.1
	OS2	26.2 $\pm$ 1.3 ***	24.1 $\pm$ 1.2	22.2 $\pm$ 1.7
E	T	24.4 $\pm$ 1.0	24.4 $\pm$ 1.0	23.2 $\pm$ 1.2
	OS1	27.6 $\pm$ 2.2	28.5 $\pm$ 1.0 ***	22.4 $\pm$ 2.0
	OS2	25.4 $\pm$ 1.4	18.1 $\pm$ 1.2 ****	20.0 $\pm$ 2.1

T = testigo  
 OS1 = operación simulada 1  
 OS2 = operación simulada 2

\* P < 0.05 con respecto al grupo testigo  
 \*\* P < 0.02                    "  
 \*\*\* P < 0.01                   "  
 \*\*\*\* P < 0.001                "

Tabla No.7.- Media  $\pm$  e.e.m. DEL PESO DE LA HIPOFISIS (mg/100g p.c.) DE ANIMALES INTERVENIDOS EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL

Etapa de intervención	testigo	T R A T A M I E N T O		
		operación simulada 1	operación simulada 2	hemicas-trados
D1	6.0 $\pm$ 0.1	5.9 $\pm$ 0.2	5.0 $\pm$ 0.3 *	6.2 $\pm$ 0.3
D2	5.7 $\pm$ 0.2	6.1 $\pm$ 0.3	5.2 $\pm$ 0.3	6.0 $\pm$ 0.2
P	5.7 $\pm$ 0.2	6.0 $\pm$ 0.4	5.6 $\pm$ 0.3	5.9 $\pm$ 0.2
E	6.4 $\pm$ 0.2	6.1 $\pm$ 0.3	5.5 $\pm$ 0.3 **	6.2 $\pm$ 0.2

\* P < 0.01 con respecto al grupo testigo

\*\* P < 0.02

Tabla No.8.- Media  $\pm$  e.e.m. DEL PESO DEL OVARIO IZQUIERDO (mg/100g p.c.) DE ANIMALES HEMICASTRADOS EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

Etapa de intervención		----- Período de evolución (horas) -----		
		5	12	24
D1	T	12.7 $\pm$ 0.4	12.7 $\pm$ 0.4	12.6 $\pm$ 0.5
	H	13.3 $\pm$ 0.9	14.1 $\pm$ 0.6	12.8 $\pm$ 0.6
D2	T	12.6 $\pm$ 0.5	12.6 $\pm$ 0.5	13.2 $\pm$ 0.5
	H	12.1 $\pm$ 1.0	16.9 $\pm$ 1.2 *	11.6 $\pm$ 0.7
P	T	13.2 $\pm$ 0.5	13.2 $\pm$ 0.5	12.5 $\pm$ 0.7
	H	12.7 $\pm$ 0.4	14.7 $\pm$ 0.9	12.7 $\pm$ 0.7
E	T	13.3 $\pm$ 0.9	10.3 $\pm$ 0.9	12.7 $\pm$ 0.4
	H	12.9 $\pm$ 1.0	12.6 $\pm$ 1.1	11.9 $\pm$ 0.3

T = testigo

H = hemicastrados

\* P < 0.01 con respecto al grupo testigo



Tabla No.9.- Media  $\pm$  e.e.m. DEL PESO DEL UTERO (mg/100g p.c.) DE ANIMALES HEMICASTRADOS EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

Etapa de intervención		Período de evolución (horas)					
		5		12		24	
D1	T	116.2	$\pm$ 4.5	116.2	$\pm$ 4.5	125.4	$\pm$ 5.5
	H	111.7	$\pm$ 5.3	105.0	$\pm$ 3.5	110.9	$\pm$ 6.2
D2	T	125.4	$\pm$ 5.5	125.4	$\pm$ 5.5	167.1	$\pm$ 6.2
	H	124.7	$\pm$ 9.1	153.9	$\pm$ 11.7 *	151.1	$\pm$ 7.7
P	T	167.1	$\pm$ 6.2	167.1	$\pm$ 6.2	150.6	$\pm$ 7.0
	H	149.9	$\pm$ 9.7	165.3	$\pm$ 9.3	157.7	$\pm$ 11.6
E	T	150.6	$\pm$ 7.0	150.6	$\pm$ 7.0	116.2	$\pm$ 4.5
	H	171.6	$\pm$ 8.7	143.4	$\pm$ 6.9	122.4	$\pm$ 7.4

T = testigo

H = hemicastrados

\* P < 0.05 con respecto al grupo testigo

Tabla No.10.- Media  $\pm$  e.e.m. DEL PESO DE LA GLANDULA SUPRARRENAL (mg/100g p.c.) DE ANIMALES HEMICASTRADOS EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ES- TRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

Etapa de intervención		----- Período de evolución (horas) -----		
		5	12	24
D1	T	23.2 $\pm$ 1.2	23.2 $\pm$ 1.2	21.4 $\pm$ 1.1
	H	24.4 $\pm$ 0.9	24.5 $\pm$ 1.5	28.1 $\pm$ 3.0 *
D2	T	21.4 $\pm$ 1.1	21.4 $\pm$ 1.1	21.4 $\pm$ 1.0
	H	21.3 $\pm$ 1.7	32.2 $\pm$ 3.2 ***	28.7 $\pm$ 1.0 ****
P	T	21.4 $\pm$ 1.0	21.4 $\pm$ 1.0	24.4 $\pm$ 1.0
	H	20.4 $\pm$ 1.6	26.0 $\pm$ 2.5	29.6 $\pm$ 1.2 ***
E	T	24.4 $\pm$ 1.0	24.4 $\pm$ 1.0	23.2 $\pm$ 1.2
	H	25.8 $\pm$ 1.2	29.3 $\pm$ 1.3 ***	26.8 $\pm$ 1.2 *

T = testigo

H = hemicastrados

\* P < 0.05 con respecto al grupo testigo  
 \*\* P < 0.02                   "  
 \*\*\* P < 0.01                   "  
 \*\*\*\* P < 0.001               "

Fig. 6 VARIACION EN LOS NIVELES PLASMATICOS DE FSH Y LH DE LOS ANIMALES TESTIGO EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL.

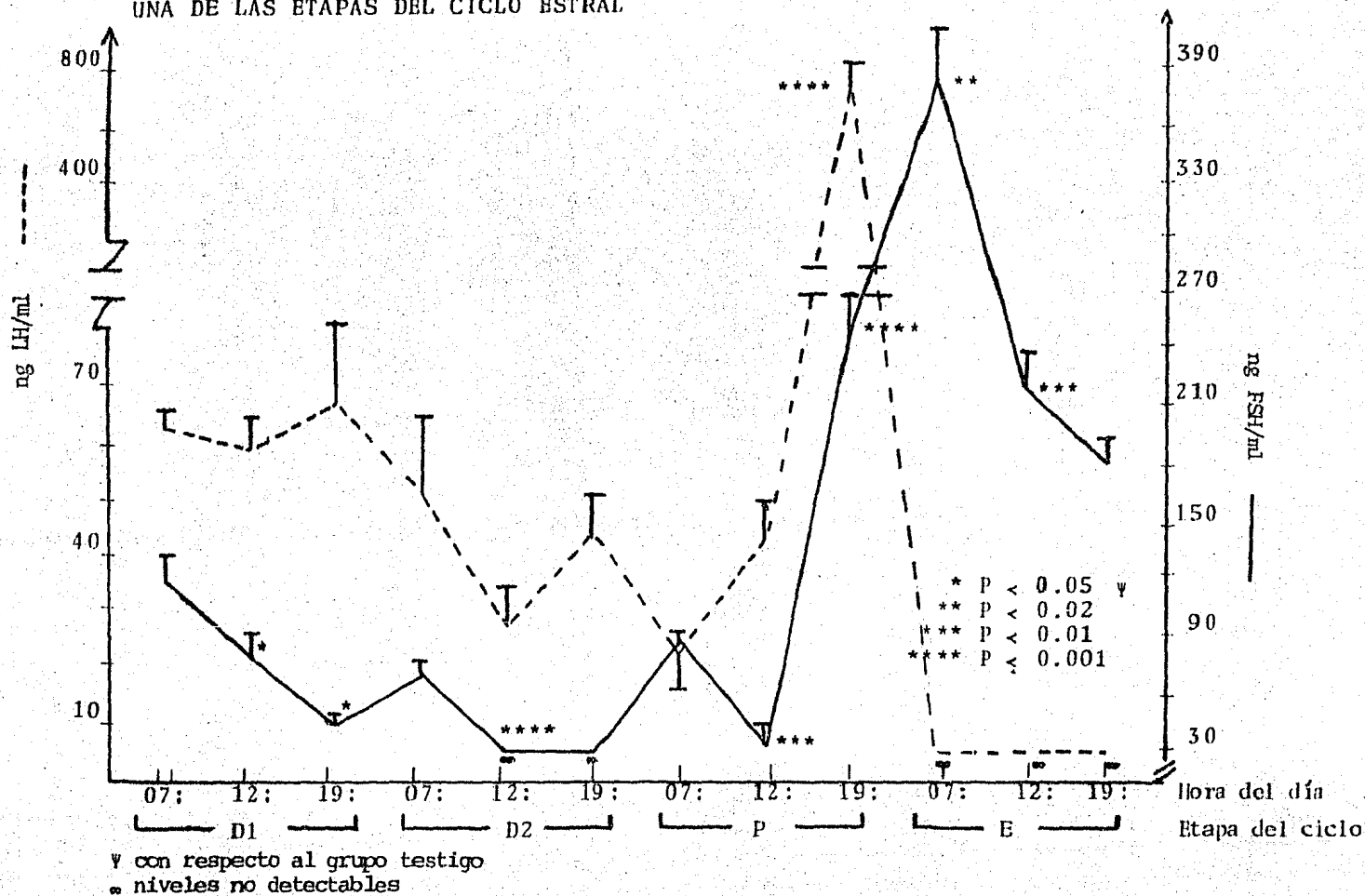


Fig. 7 DISTRIBUCION DE LA POBLACION FOLICULAR DE ANIMALES TESTIGO EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL

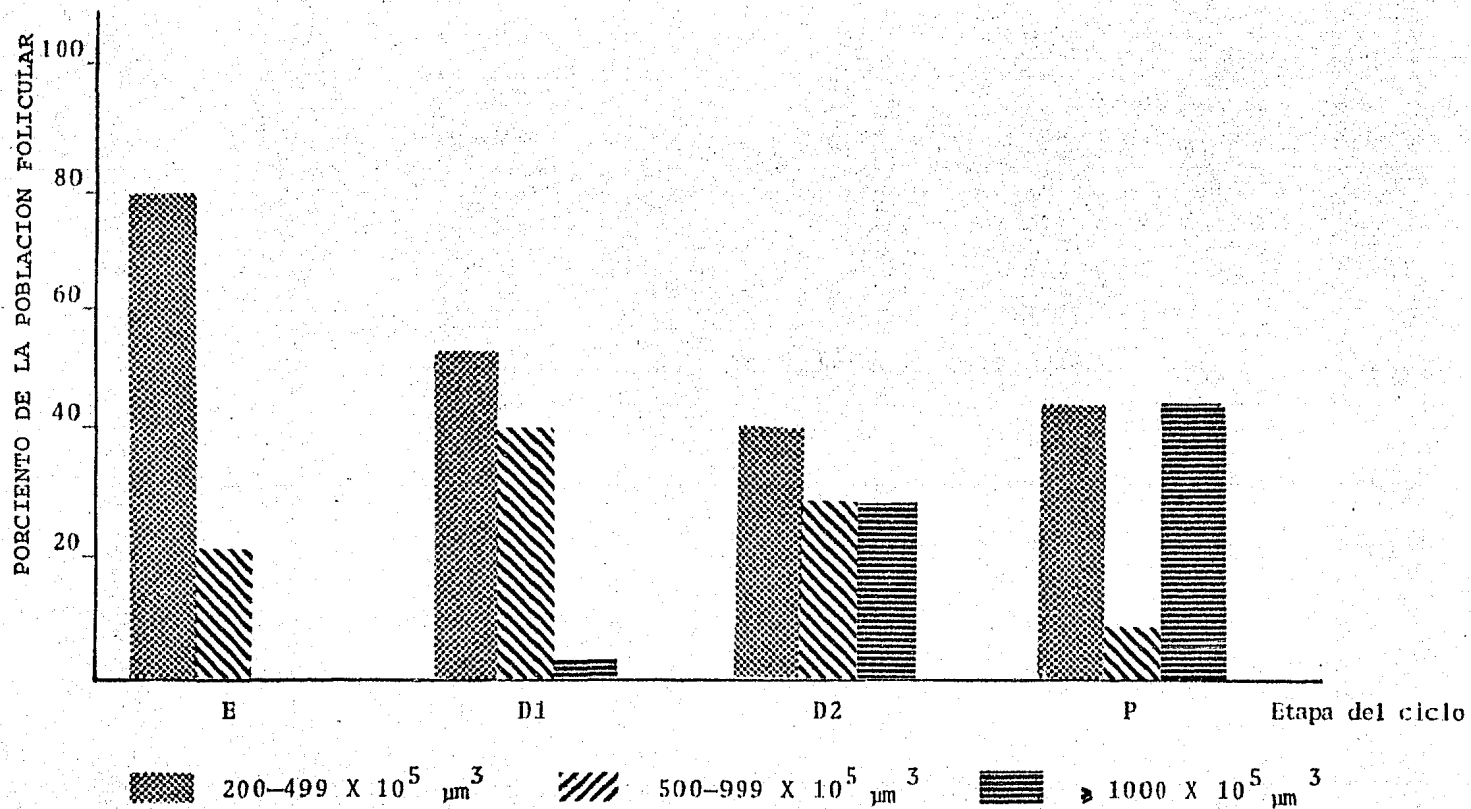


Fig. 8 VARIACION EN LOS NIVELES PLASMATICOS DE FSH DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA 1 EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

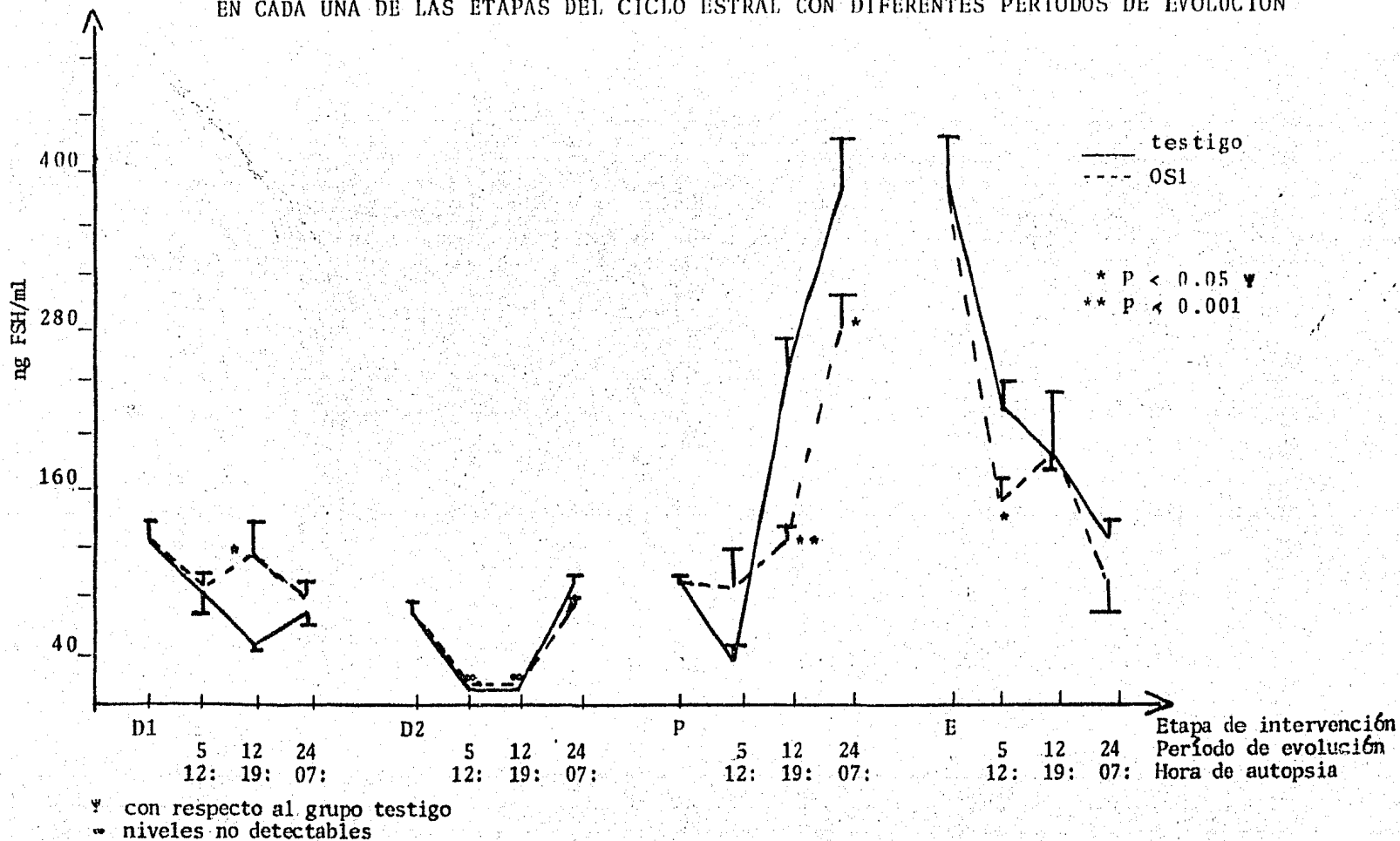


Fig. 9 VARIACION EN LOS NIVELES PLASMATICOS DE LH DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA I EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

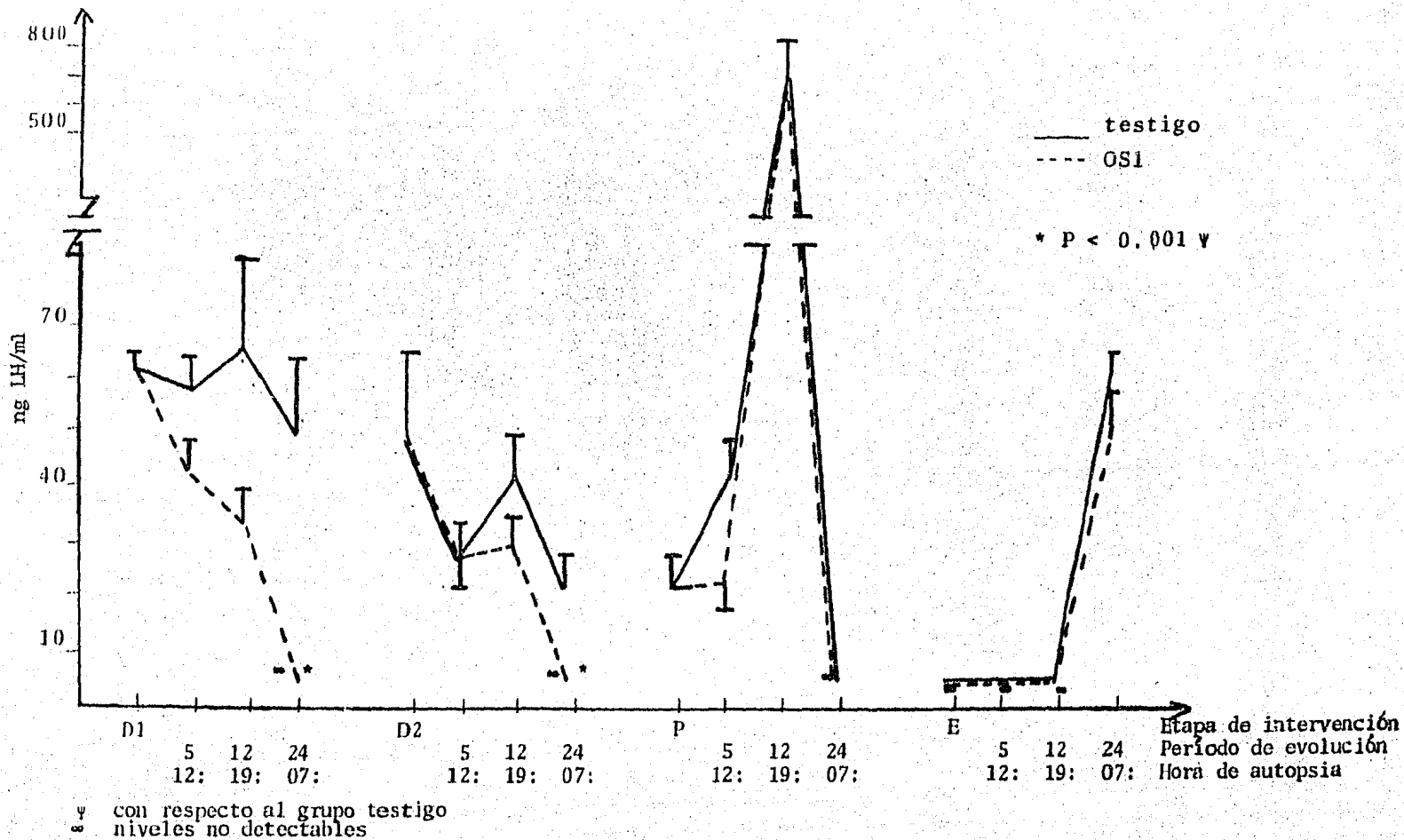


Fig. 10 - DISTRIBUCION DE LA POBLACION FOLICULAR DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA 1 EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

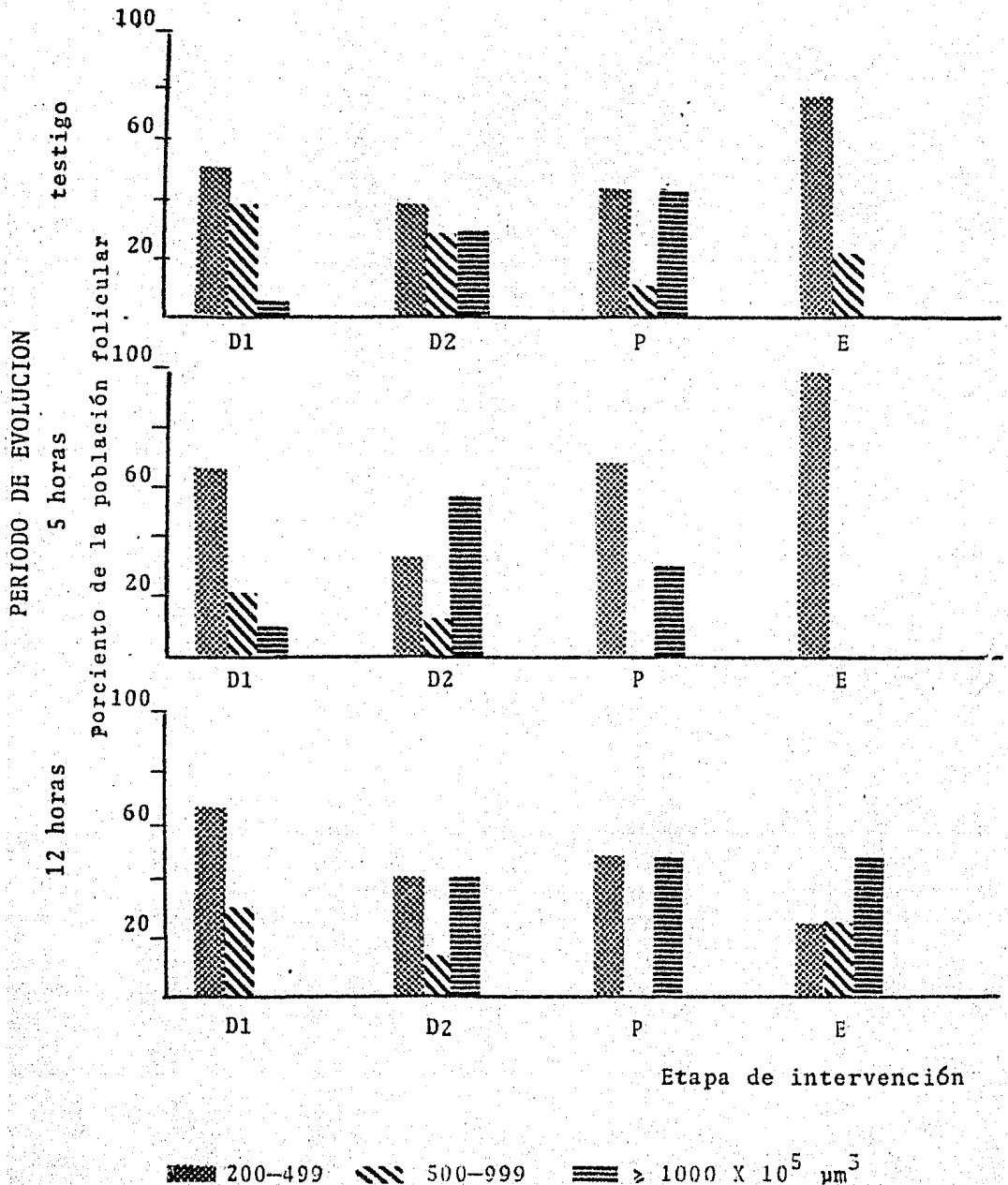


Fig. 11 VARIACION EN LOS NIVELES PLASMATICOS DE FSH DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA 2 EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

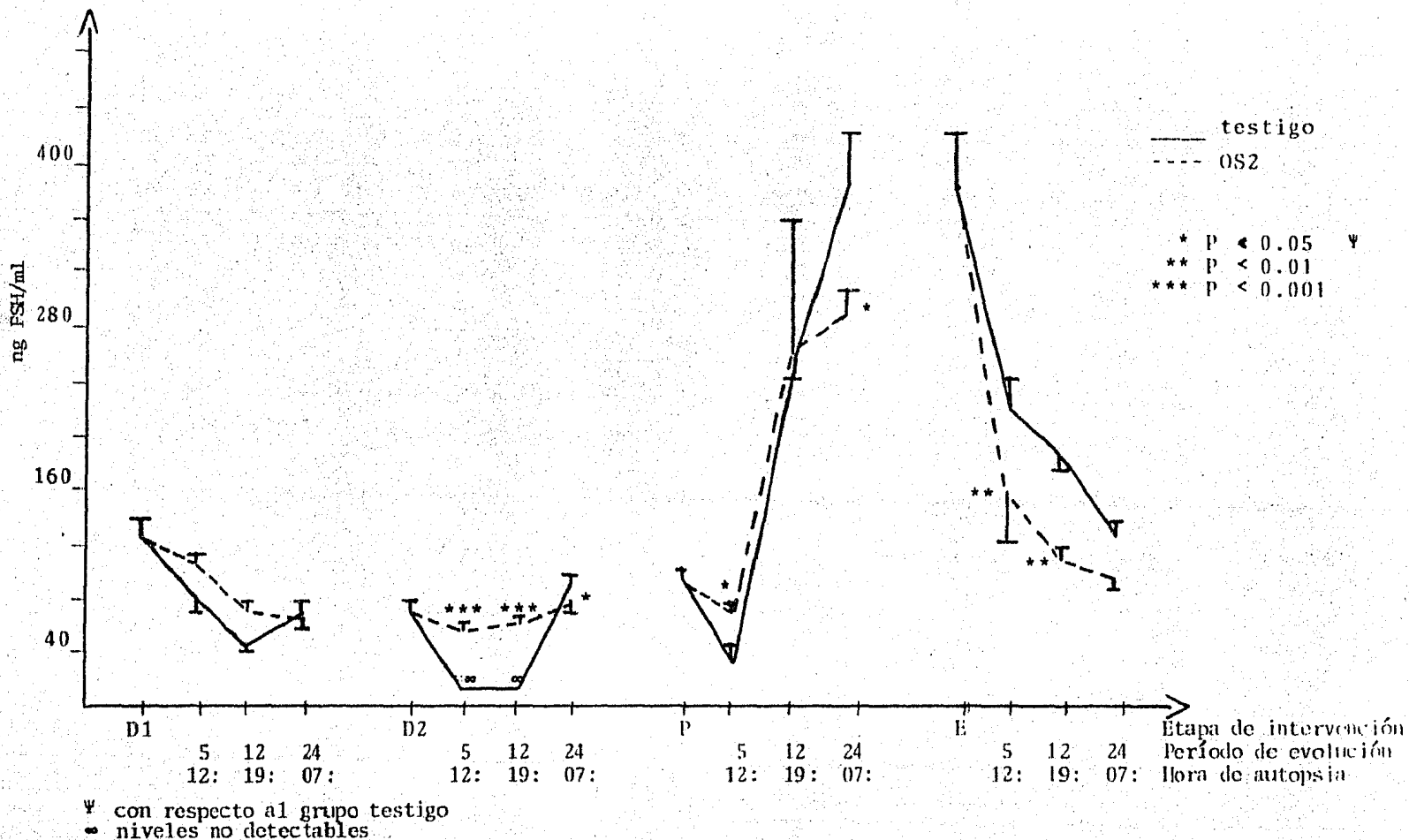




Fig. 12. VARIACION EN LOS NIVELES PLASMATICOS DE LH DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA 2 EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

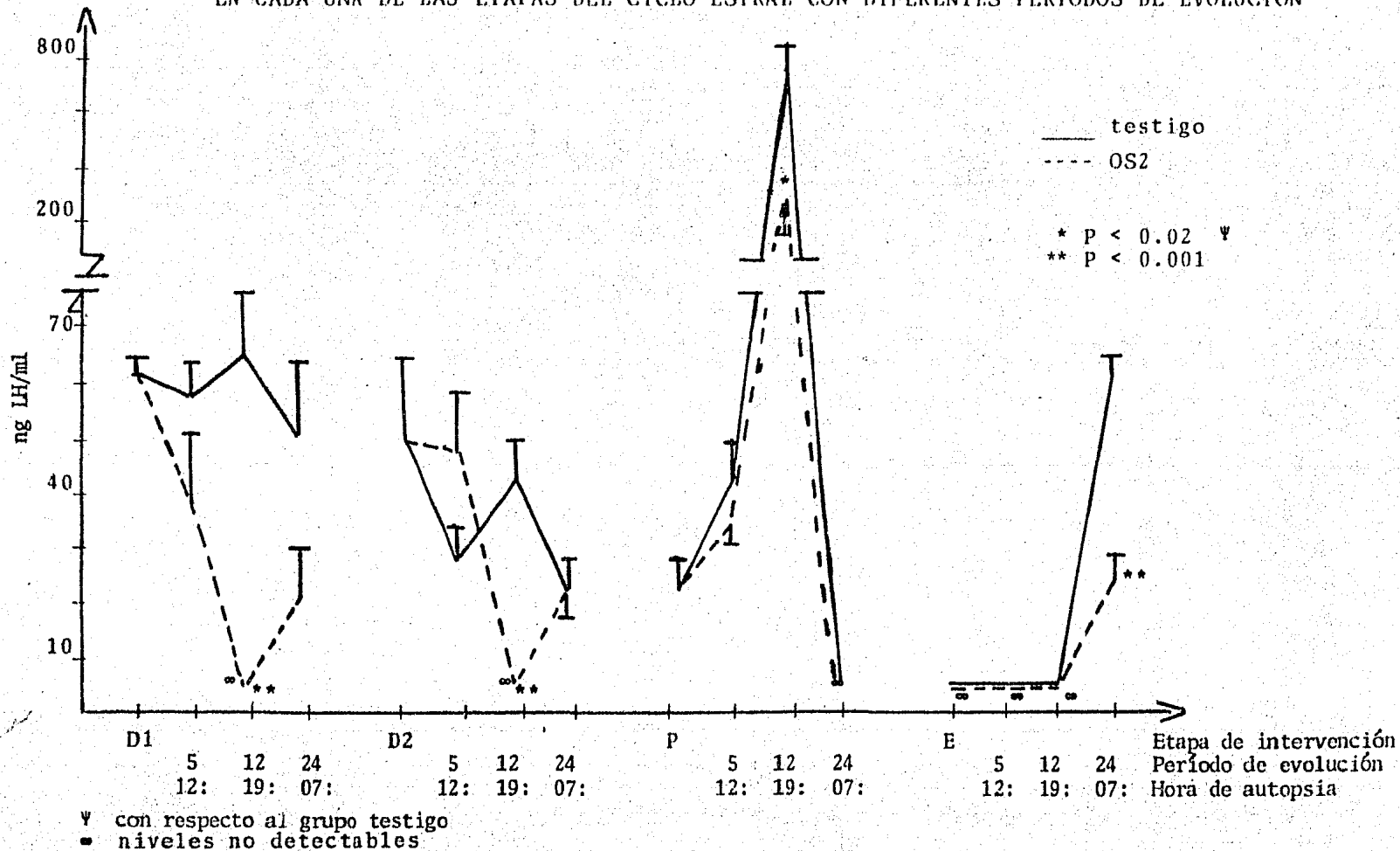
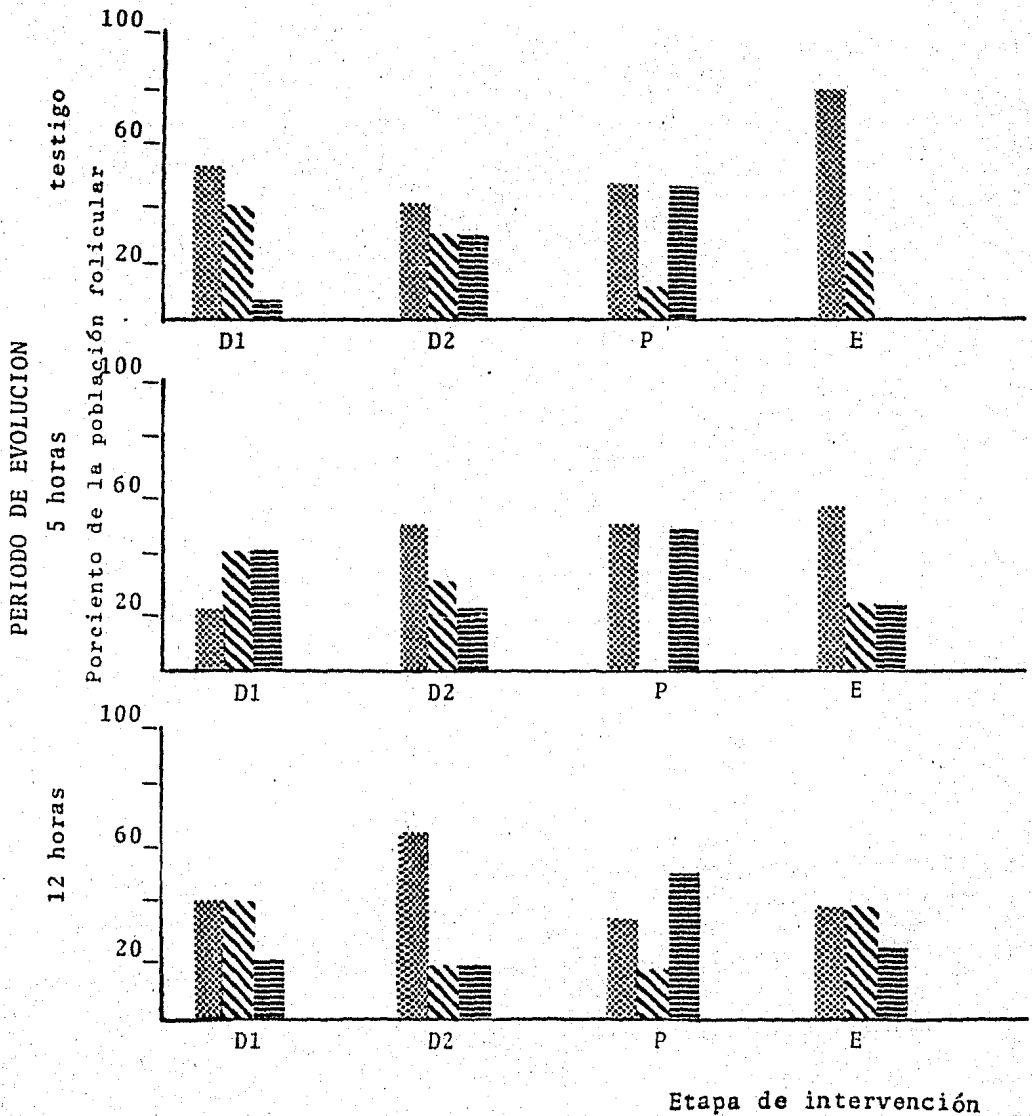


Fig. 13 DISTRIBUCION DE LA POBLACION FOLICULAR DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA 2 EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION



200-499
  500-999
  ≥ 1000 x 10<sup>5</sup> μm<sup>3</sup>

Fig. 14 VARIACION EN LOS NIVELES PLASMATICOS DE FSH DE LOS ANIMALES HEMICASTRADOS EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL Y CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

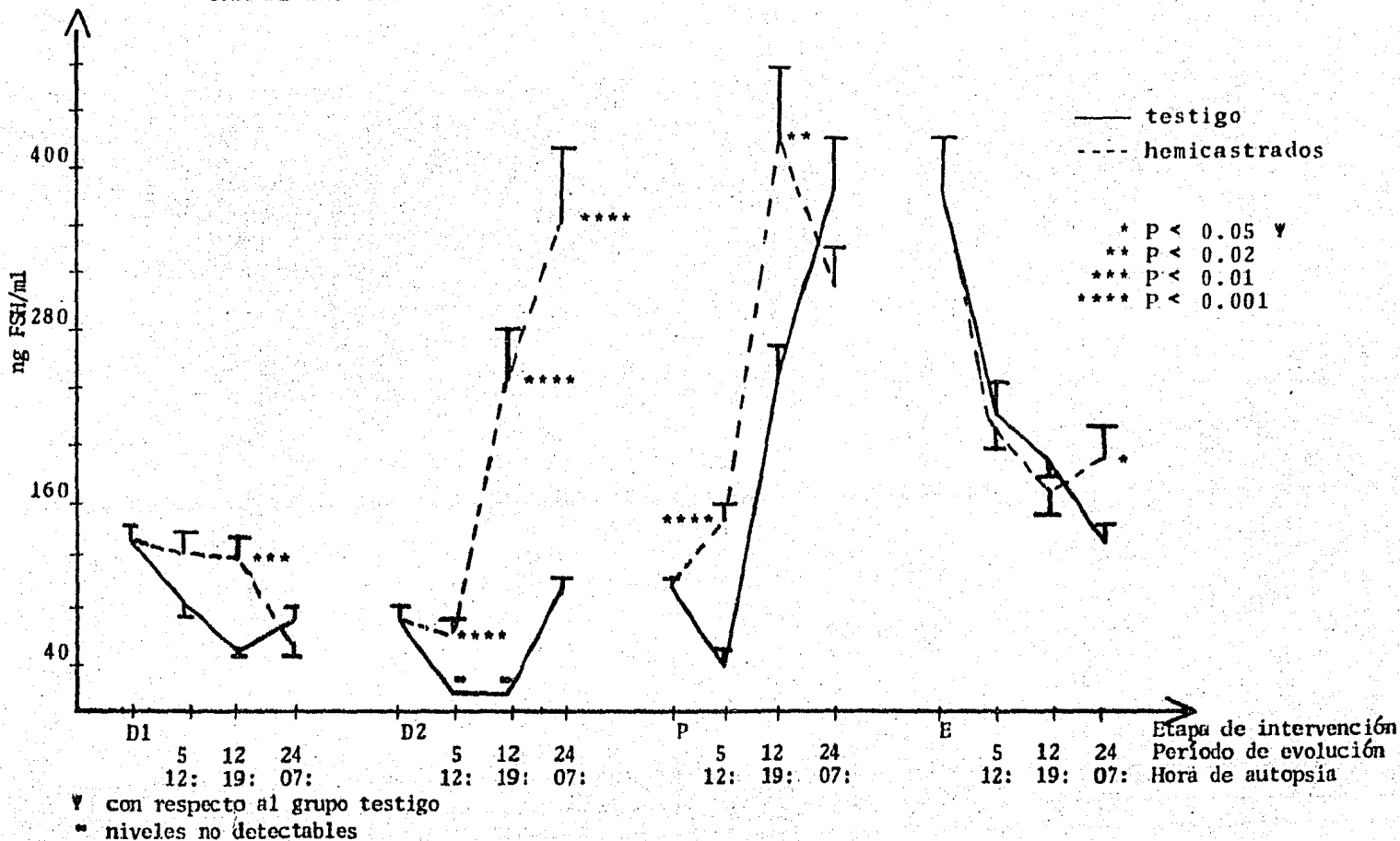


Fig. 15 VARIACION EN LOS NIVELES PLASMATICOS DE LH DE ANIMALES HEMICASTRADOS EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

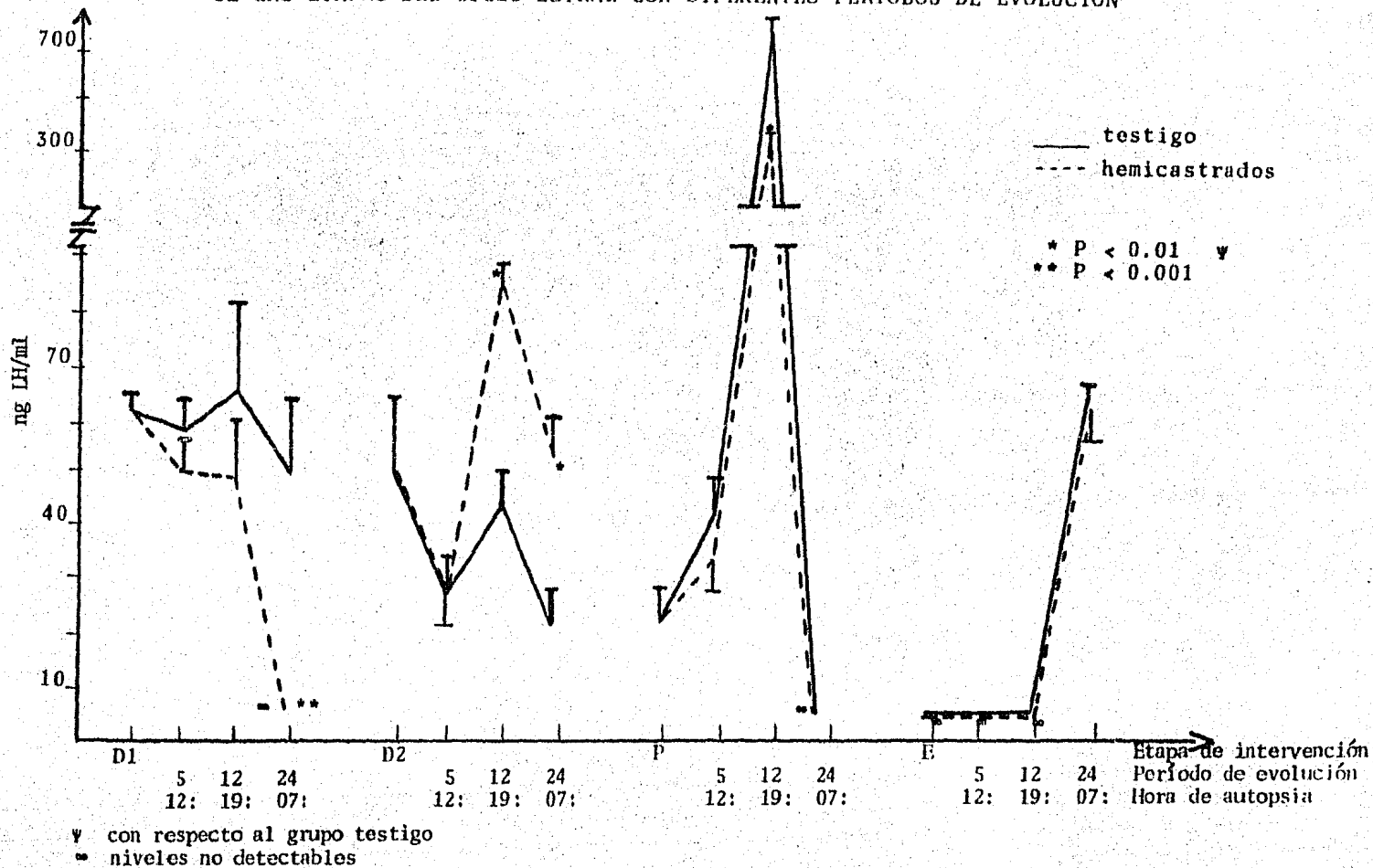


Fig. 16 DISTRIBUCION DE LA POBLACION FOLICULAR DE ANIMALES HEMICASTRADOS EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON DIFERENTES PERIODOS DE EVOLUCION

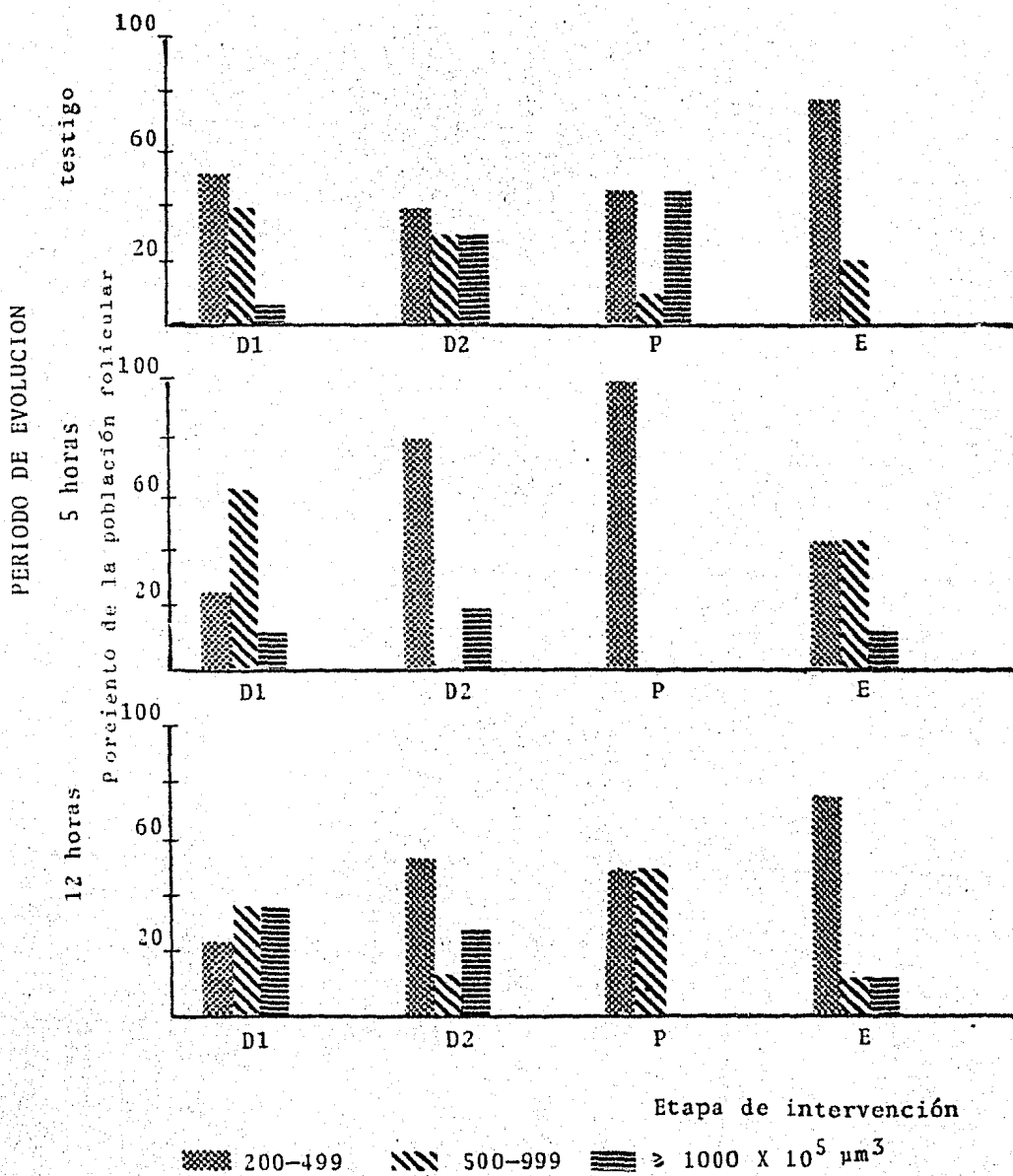
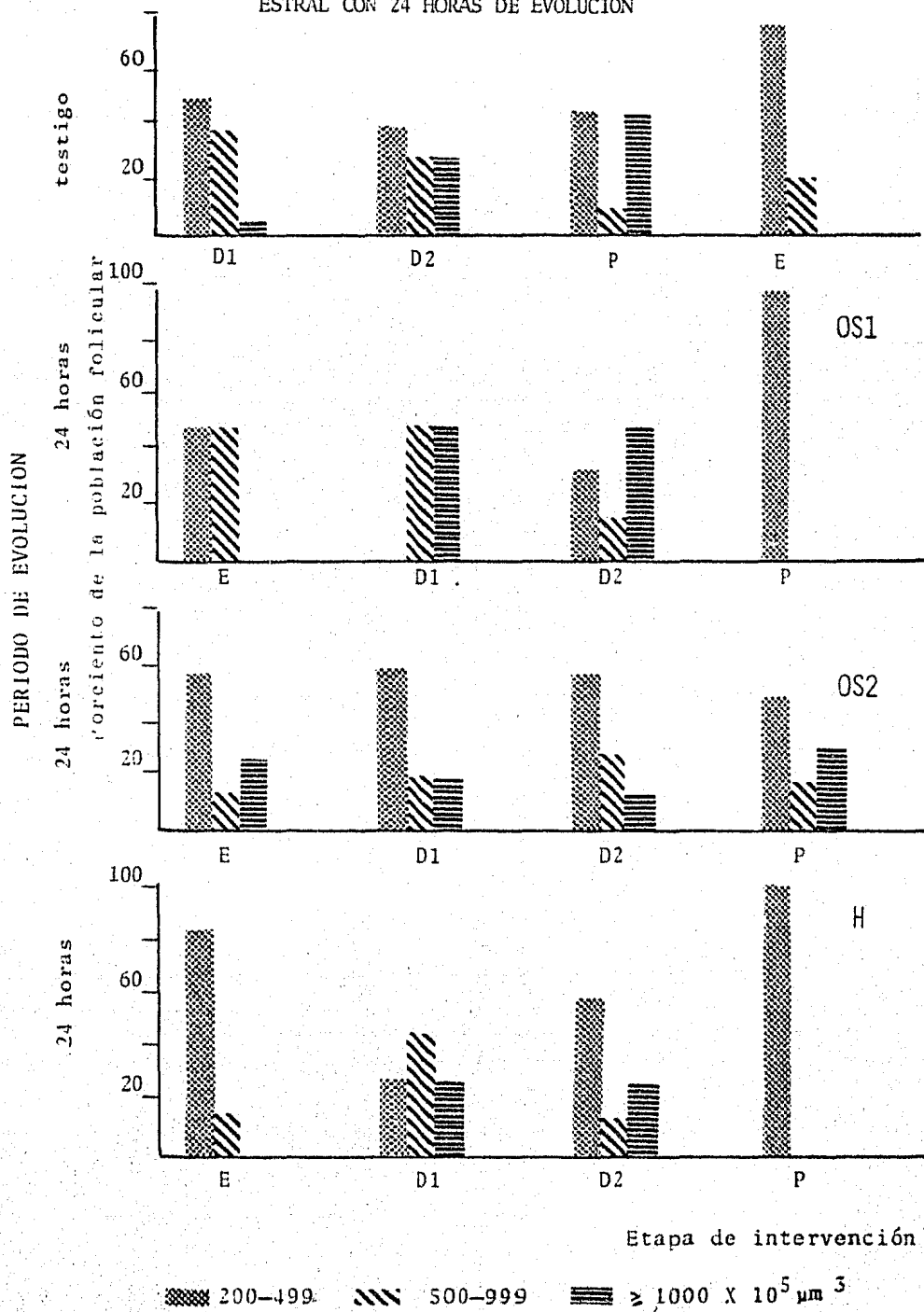


Fig. 17 DISTRIBUCION DE LA POBLACION FOLICULAR DE ANIMALES INTERVENIDOS EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL CON 24 HORAS DE EVOLUCION



## DISCUSION

El fenómeno de hipertrofia compensadora del ovario (HCO) en el animal hemicastrado ha sido explicado a través de la participación de mecanismos exclusivamente de tipo hormonal (6, 38, 53, 79, 93) ó por la integración de fenómenos hormonales y neurales (17, 49, 75).

La mayor parte de los estudios realizados sobre los mecanismos que participan en el proceso de regulación de HCO, tanto hormonales como neurales, se han realizado sin tomar en consideración el día del ciclo estral en el cual el animal ha sido sometido a la hemicastración (6) ó en otros casos, los parámetros que se han utilizado han sido la evolución posthemicastración y no el día del ciclo en el cual se estudian los animales (29).

Los resultados del presente estudio demuestran claramente la necesidad de considerar el día en el cual se realiza la operación y el día en el cual se realiza la autopsia, a fin de interpretar correctamente los resultados.

Los resultados ponderales de los ovarios, el útero, la glándula suprarrenal y la hipófisis obtenidos en este estudio, muestran escasas variaciones en relación con el grupo testigo utilizado. Esto puede ser debido a que los estudios fueron realizados con períodos de evolución muy cortos, lo que no permitió que pudieran expresarse los cambios ponderales que han sido descritos en animales hemicas

trados con evolución más larga (18).

El modelo de liberación de gonadotropinas en la cepa de animales estudiada, es semejante a la que muestran otras cepas. En nuestro caso, también se observó una liberación brusca de FSH en la noche del P y en la mañana del E (27, 62, 89), así como la liberación de LH, la cual coincide con la de FSH en la noche del P (27, 66, 74, 85, 89).

Trabajos realizados por Ramírez y Sawyer (83), Butcher (19), DePaolo y col. (29) y Otani y Sasamoto (76), señalan que la hemicastración realizada en el D1 provoca aumento de los niveles plasmáticos de FSH, 6 y 12 horas después de la intervención quirúrgica. En este estudio, la FSH sólo incrementó después de 12 horas posthemicastración. Las discrepancias observadas pueden ser debidas a las cepas de animales utilizadas.

En el criceto la hemicastración en el D2 provoca aumento en la concentración plasmática de FSH que depende de la hora en que se realiza la hemicastración (4, 10).

Nuestros resultados sugieren que durante el D2 los mecanismos de regulación de la secreción de FSH en la rata, son muy sensibles a las variaciones de las hormonas ováricas, a la información neural proveniente de los ovarios ó a ambas, dado que en este día se observaron cambios bruscos en los niveles circulantes de FSH inducidos por la hemicastración. Los resultados de Welschen y Dullaart (96) y Otani y Sasamoto (76) apoyan ésta sugerencia.



Hasta el presente no hemos obtenido información sobre los efectos de hemicastrar en la etapa del P sobre los niveles circulantes de FSH en la rata.

En el criceto, la hemicastración en P no modifica los niveles plasmáticos de FSH (4). Nuestro hallazgo en relación al aumento en la concentración circulante de FSH después de 5 y 12 horas postoperación, sugiere que en este día del ciclo, la reactividad del sistema es diferente entre la rata y el criceto.

La reactividad del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario a la hemicastración en el día del E, parece depender de la hora del día en que se realiza la operación y de la duración del ciclo estral del animal utilizado. En nuestro caso sólo después de 24 horas posthemicastración, se observó aumento de los niveles plasmáticos de FSH; resultados similares a los obtenidos por Howland y Skinner (62), a pesar de que en su estudio la hemicastración se realizó durante la tarde. En cambio, Welschen y Dullaart (96) y Burden y Lawrence (18) utilizando al mismo tiempo animales con ciclos de 4 y 5 días de duración, y hemicastrando al medio día, encuentran aumento en los niveles de FSH a las 5 horas postoperación. Pepler (79), utilizando ratas de la cepa Holtzman, no observó variaciones en los niveles de la hormona 24 ó 48 horas postintervención.

Las variaciones de los niveles plasmáticos de LH en el animal hemicastrado han sido poco estudiadas. Esto da como resultado, un conocimiento restringido de las modificaciones que sufre la liberación de la hormona en este mo-

delo experimental.

En el D1 la hemicastración provocó disminución en los niveles circulantes de la hormona después de 24 horas de evolución, sin que se presentaran modificaciones a las 5 y 12 horas. Estos resultados no concuerdan con los de otros investigadores, quienes encontraron incrementos en la concentración plasmática de LH a los 30 min. (19) y a las 4 ó 6 horas (19, 29) después de la hemicastración. Las discrepancias observadas pueden ser atribuidas a la cepa de ratas utilizada y quizás a los períodos de evolución utilizados. Los resultados de Butcher (19) apoyan nuestra interpretación, ya que si se hemicastra entre 09:00-11:00 h, no se encuentran modificaciones en los niveles circulantes de la hormona, pero sí cuando se realiza entre 07:30-12:00 h.

En el D2 la hemicastración provocó aumento en los niveles circulantes de la hormona a las 12 y 24 horas de evolución; resultados similares a los obtenidos por otros autores (96). En el criceto, la hemicastración en éste día del ciclo provocó aumento en los niveles circulantes de LH después de 4 ó 6 horas de evolución (4, 10).

Al igual que para la FSH el D2 parece ser un día del ciclo muy especial en cuanto a la regulación de la secreción de LH en el animal hemicastrado. Varios autores han demostrado que en el D2 se producen una serie de eventos neuroendócrinos fundamentales para el desarrollo correcto del ciclo estral (15, 28, 48, 92).

Las variaciones en los niveles plasmáticos de LH en ratas hemicastradas en la etapa del P no han sido estudiadas. En el criceto, Bast y Greenwald (4) encontraron que al realizar la hemicastración a las 03:00 h del día del P, se induce aumento en los niveles circulantes de LH después de 4 horas de evolución. En nuestro caso, la hemicastración realizada a las 07:00 h del mismo día, provocó disminución del 50% de los valores normales en los niveles circulantes de la hormona (12 horas después de realizada la hemicastración). Mientras que en el grupo testigo a la misma hora (19:00 h), se detectaron los valores más altos para la hormona. Es importante señalar que en éste grupo de animales, la ovulación fué normal.

En el día del E la hemicastración no modificó los niveles plasmáticos de LH, independientemente del período de evolución. Nuestros resultados no concuerdan con los de otros investigadores, quienes mencionan que la hemicastración en el día del E, producen incrementos en la concentración de la hormona (18, 62, 79, 96). Las diferencias pueden ser debidas a que las hemicastraciones realizadas por otros autores fueron hechas entre 2 u 8 horas después de la operación, y que las muestras de sangre fueron tomadas en horas del día diferentes a las de nuestro estudio. Por otra parte, varios autores han demostrado la existencia de ciclos ultradianos en la liberación de LH (47).

Los resultados de éste y otros estudios, indican que la hemicastración provoca el adelanto en la liberación de FSH y modificaciones variables en la liberación de LH. Den

tro de éstos fenómenos, la etapa del D2 parece ser el día más sensible a las variaciones neuroendócrinas provocadas por la hemicastración en sus vinculaciones con la regulación de la secreción de gonadotropinas.

Nuestros resultados indican que la hemicastración induce modificaciones diferentes en los mecanismos que regulan la secreción de FSH y los de LH. Esta discrepancia es explicada por algunos autores como el resultado de la existencia de dos hormonas hipotalámicas, una vinculada con la secreción de FSH y otra con la de LH (89, 98). Mientras que otros argumentan, que sólo existe una hormona hipotalámica que regula la secreción de ambas hormonas, y que las diferencias observadas en la liberación de FSH y LH son reflejo de las acciones moduladoras que los estrógenos ejercen sobre la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH (12, 21, 50, 54, 64).

La hipertrofia compensadora del ovario considerada como el aumento de peso de la gónada remanente, aumenta con la evolución que sigue a la hemicastración (18, 78). Nuestros resultados muestran que sólo los animales operados en el D2 y 12 horas de evolución, presentaron aumento en el peso de la gónada remanente del 16%. Estos resultados son el reflejo del corto período de evolución al que fueron sometidos nuestros grupos experimentales.

La ovulación compensadora completa requiere de un período de evolución de 36 a 48 horas, es decir, que la hemi

castración se realice en el D1 ó en la mañana del D2 (80). Nuestros resultados muestran que en los animales hemicastados en P con evolución de 24 horas, el proceso de ovulación compensadora fué parcial, ya que el número de ovocitos liberados fué mayor que el número que libera el ovario izquierdo de los animales testigo, aunque significativamente menor que cuando se toman en cuenta ambos ovarios. Resultados similares fueron obtenidos por Peppler y Greenwald (80) trabajando en el día del P.

El estrés quirúrgico (OS2) provocó modificaciones en los niveles plasmáticos de FSH y LH dependiendo del día del ciclo considerado y del tiempo de evolución. Cuando la evolución fué de 24 horas e independientemente de la etapa de operación, se observa una tendencia a la disminución de los niveles circulantes de ambas gonadotropinas. Se ha demostrado que el estrés quirúrgico provoca incremento en la concentración de progesterona y estrona circulante, 2 horas después de la cirugía (19). Este aumento podría explicar los bajos niveles de LH detectados después de la intervención. Por otra parte, Porter y col. (82) mencionan que las concentraciones altas de progesterona inhiben la liberación de LH pero no actúan sobre la de FSH. En nuestro estudio, ambas hormonas parecen estar influenciadas por las modificaciones neuroendócrinas provocadas por el estrés, quizás a través del aumento en la liberación de corticoides. Varios autores (88) han demostrado que los corticoides inhiben la liberación de hormonas hipofisarias a través del bloqueo de la secreción de la hormona hipotalámica.

Diversos autores han señalado que la inervación puede afectar directamente los componentes del ovario y que es posible que de alguna manera module la sensibilidad de éstos componentes a las hormonas (17, 49, 75). El estrés quirúrgico y la manipulación del ovario derecho (OS1), no provocó modificaciones, o bien disminución de los niveles circulantes de FSH y LH, independientemente del día del ciclo de intervención quirúrgica y del período de evolución. Las diferencias observadas en relación a los grupos con estrés quirúrgico (OS2), apoyan la interpretación que la inervación del ovario participa en la regulación de la secreción de gonadotropinas (64, 65). Un ejemplo claro de esta interpretación, lo constituye el hecho que en los casos en los que la OS2 indujo aumento ó disminución en los niveles plasmáticos de FSH y LH, los cambios fueron anulados o revertidos por la manipulación del ovario.

La distribución de la población folicular en cualquiera de los grupos experimentales mostró que, independientemente del tipo de estímulo al que sea sometido el animal (estrés quirúrgico, estrés quirúrgico y manipulación del ovario ó extirpación de la gónada), el crecimiento folicular es afectado. Este hecho apoyaría la hipótesis que los mecanismos de desarrollo folicular y ovulación están regulados por componentes hormonales y neurales.

Según Peppler y Greenwald (81) en condiciones fisiológicas se necesitan 48 a 72 horas para que los folículos medianos puedan transformarse en folículos grandes ó preovulatorios. Los resultados obtenidos en los animales sometidos a estrés, estrés y manipulación del ovario ó a hemicastración, donde se observó aumento del número de folícu-

los grandes y preovulatorios (dependiendo del día en que se realice la intervención quirúrgica y del período de evolución), indican que la reactividad de los folículos a las gonadotropinas no sólo depende del estímulo hormonal hipofisario (14, 34, 57), sino también del estímulo de otras hormonas (& corticoides?) así como de la inervación.

Los resultados obtenidos en animales hemicastrados en el P con período de evolución de 24 horas, concuerdan con los resultados obtenidos por Welschen (94) al realizar la hemicastración en el D2. Esto explicaría el porqué del aumento en el número de ovocitos liberados por la gónada remanente (en nuestro caso no se observó la presencia de folículos grandes o preovulatorios, que sí aparecen en el grupo testigo).

En los animales hemicastrados o con OS1, los cambios en la concentración de las gonadotropinas circulantes no se correlacionan con cambios inmediatos en la distribución de la población folicular, sugiriendo que la inervación del ovario podría modular la respuesta del ovario a las gonadotropinas (17, 49, 64, 65, 75).

Nuestros resultados apoyan la hipótesis que la hipertrofia compensadora del ovario está modulada tanto por componentes de tipo hormonal como de tipo neural. Asimismo, sugieren que el incremento en el peso de la gónada remanente y las elevaciones bruscas iniciales de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas circulantes, que se producen inmediatamente después de la hemicastración, dependen de la etapa del ciclo en que ésta se realice y del período de evolución al que se someten los animales.

En base a los resultados obtenidos por el estímulo del pedículo ovárico y las modificaciones en la liberación de FSH y LH, podemos argumentar que el ovario envía información tanto hormonal como nerviosa hacia los centros que regulan la secreción de gonadotropinas. Esta interpretación apoya la idea de que la información que envía el ovario es distinta en cada uno de los días del ciclo estral (17, 32, 49, 64, 65, 75).



## CONCLUSIONES

- La hemicastración provocó modificaciones en los niveles plasmáticos de FSH y LH, que dependieron del día del ciclo en que se realizó la operación y del período de evolución.
- El estrés quirúrgico provocó modificaciones en los niveles plasmáticos de FSH y LH, que dependieron del día del ciclo considerado y del período de evolución.
- El estrés quirúrgico y la manipulación del ovario derecho, provocó disminución o no alteración en los niveles plasmáticos de FSH y LH, independientemente del día del ciclo y de la evolución.
- Los cambios en la concentración de las gonadotropinas plasmáticas, no se correlacionaron con cambios inmediatos en la distribución de la población folicular.
- La hipertrofia compensadora del ovario que se produjo luego de la hemicastración, dependió de la etapa del ciclo en que se realizó la intervención quirúrgica y de la evolución.
- La hipertrofia y la ovulación compensadora del ovario pueden ser reguladas por mecanismos de tipo hormonal y neural.
- El control de la liberación de FSH y LH está regulado.

por hormonas hipotalámicas y la información que proviene del ovario, la cual depende de la etapa del ciclo es tral.

- Las modificaciones en los niveles plasmáticos de FSH no fueron paralelos a las modificaciones en los de LH, en cualquiera de los grupos experimentales.

## APENDICE

Las concentraciones plasmáticas de FSH y LH se determinaron utilizando los estuches de reactivos proporcionados por el National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases (NIAMDD) de los E.U.A.

La iodación de FSH se realizó con  $^{125}\text{I}$  por el método de Lactoperoxidasa (9) y la de LH con  $^{125}\text{I}$  por el método de Cloramina T (63).

La curva estándar que se utilizó para el cálculo de los niveles plasmáticos de FSH en las muestras problema, fué realizada con concentraciones entre 4 y 800 ng FSH/tubo. Para el cálculo de los niveles plasmáticos de LH, la curva estándar tenía un rango de concentraciones entre 3.125 y 100 ngLH/tubo.

En ambos radioinmunoanálisis (FSH y LH), como control de calidad se utilizó suero de ratas castradas con período de evolución de 2 meses aproximadamente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- ANDERSON, R.R. y W.H. McShan. (1966). Luteinizing hormone levels in pig, cow and rat blood plasma during the estrous cycle. *Endocrinology* 78: 976-982.
- 2.- BALDWIN, D.M., J.W. Ramey y W.W. Wilfinger. (1983). Characterization of luteinizing hormone response to continuous infusions of gonadotropin releasing hormone using perfused pituitaries from intact, ovariectomized and steroid-treated rats. *Biology of Reproduction* 29: 99-111.
- 3.- BARRACLOUGH, C.A. (1973). Sex steroid regulation of reproductive neuroendocrine process. En: "Handbook of Physiology". Section 7. eds. R.O. Greep y E.B. Astwood. Vol. II. Chapter 2. p. 29-52. American Physiological Society. Washington, D.C.
- 4.- BAST, J.D. y G.S. Greenwald. (1977). Acute and chronic elevations in serum levels of FSH after unilateral ovariectomy in the cycle hamster. *Endocrinology* 100: 955-966.
- 5.- BEDOLLA-TOVAR, N., A. Ulloa-Aguirre, J. Landeros Valdepeña y G. Pérez-Palacios. (1984). Análisis de datos y control de calidad en el radioinmunoanálisis. I. Guía para la evaluación de resultados. *Rev. Invest. Clin.* 36: 179-192.

- 6.- BENSON, B., S. Sorrentino y J.S. Evans. (1969). Increase in serum FSH following unilateral ovariectomy in the rat. *Endocrinology* 84(2): 369-374.
- 7.- BERGH, A., J.E. Damber y S. Lindgren. (1982). Compensatory hypertrophy of the leydig cells in hemi-orchidectomized adults rat. *Experientia* 38: 597-598.
- 8.- BERNSTEIN, D.E. (1964). Autotransplantation of the adrenal to the portal circulation: further evidence for the dependency of adrenal hypertrophy on estrogen. *Endocrinology* 74: 661-663.
- 9.- BEX, F.J. y A. Corbin. (1981). Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH agonist termination of pregnancy in hypophysectomized rats: extrapituitary site of action. *Endocrinology* 108: 273-280.
- 10.- BEX, F.J. y B.D. Goldman. (1975). Serum gonadotropins and follicular development in the syriam hamster *Endocrinology* 96(4): 928-933.
- 11.- BLOOM, W. y D.W. Fawcett. (1975). "A textbook of histology. tenth. Ed. Saunders. Philadelphia. p. 506-535.
- 12.- BOGDANOVE, E.M. (1972). Current knowledge of gonadotrophin releasing factor(s). *MCV QUARTELY* 8(1):5-12

- 13.- BOOTH, J.D. y D.L. Loriaux. (1983). Selective control of follicle-stimulating hormone secretion New Perspectives Recent Advances in Males Reproduction: Molecular Basis and Clinical Implications edited by R.D. Agata Raven Press, N.Y. 269-277.
- 14.- BRINKLEY, H.J. y E.P. Young. (1969). Effects of unilateral ovariectomy or the unilateral destruction of ovarian components on the follicles and corpora lutea of the nonpregnant pig. Endocrinology 84: 1250-1256.
- 15.- BROWN-GRANT, K. (1969). The induction of ovulation by ovarian steroids in the adult rat. J. Endocrinology 43: 553-562.
- 16.- BROWN-GRANT, K. y F. Naftolin. (1972). Facilitation of luteinizing hormone secretion in female rat by progesterone. J. Endocrinology 53: 37-46.
- 17.- BURDEN, H.W. (1978). Ovarian Innervation, En: "The Vertebrate Ovary Comparative Biology". R.E. Jones. Ed. Plenum Press. p. 615-638.
- 18.- BURDEN, H.W. y I.E. Lawrence, Jr. (1977). The effect of denervation on compensatory ovarian hypertrophy. Neuroendocrinology 23: 368-378.
- 19.- BUTCHER, R.L. (1977). Changes in gonadotropins and steroids associated with unilateral ovariectomy of the rat. Endocrinology 101(3): 830-839.

- 20.- CABEZA de Flores, A. (1982). Ovario. "Fundamentos de Endocrinología Clínica". Malacara, J.M., M. García ., C. Valverde-Rodríguez Dir. capítulo 11 p. 205-212. La Prensa Médica Mexicana, S.A. México
- 21.- CHAPPEL, S.C., A. Ulloa-Aguirre y Ch. Coutifaris. (1983) Biosynthesis and secretion of follicle stimulating hormone. The Endocrine Society 4(2): 179-211.
- 22.- CONDON, T.P., R.E. Leipheimer y J.J. Curry. (1983). Preliminary evidence for a CNS site of action for ovarian inhibin. Life Sciences 32: 1691-1698.
- 23.- COOPER, K.J. (1974). Effect of dietary restriction on ovarian compensatory hypertrophy in the rat. J. Reprod. Fert. 37: 417-419.
- 24.- COUTIFARIS, C. y S.C. Chappel. (1982). Intraventricular injection of follicle stimulating hormone (FSH) during proestrus stimulates the rise in serum FSH on estrus in phenobarbital-treated hamsters through a central nervous system-dependent mechanism. Endocrinology 110: 105-113.
- 25.- CRUZ, Ma. E., R. Chávez y R. Martínez. (1984). Efecto agudo de la vagotomía sobre la suprarrenal y la actividad acetilcolinesterasica (Ache) en el hipotálamo de la rata macho. En: Memorias de la XXIV Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. México. p. 8.

- 26.- CURRY, T.E., I.E. Lawrence, Jr. y H.W. Burden. (1984). Effect of ovarian sympathectomy on follicular development during compensatory ovarian hypertrophy in the guinea-pig. *J. Reprod. Fert.* 71: 39-44
- 27.- DAANE, T.A. y A.F. Parlow. (1971). Periovarian patterns of rat serum follicle stimulating hormone and luteinizing hormone during the normal estrous cycle: Effects of pentobarbital. *Endocrinology* 88: 653-663.
- 28.- DAVIDSON, J.M., R.F. Weick, E.R. Smith y R. Domínguez. (1970). Feedback mechanism in relation to ovulation. *Federation Proceedings* 29(6): 1900-1906.
- 29.- DePAOLO, L.V., L.D. Anderson y A.N. Hirshfield. (1981) Possible existence of a long-loop feedback system between FSH and inhibin in female rats. *The American Physiological*: 544-549.
- 30.- DOCKE, F. y G. Dörner. (1969). A possible mechanism by which progesterone facilitates ovulation in the rat. *Neuroendocrinology* 4: 139-149.
- 31.- DOMINGUEZ, R. y E.R. Smith. (1974). Barbiture blockade of ovulation on days other than proestrus in the rat. *Neuroendocrinology* 14: 212-223.



- 32.- DOMINGUEZ, R. y L.Riboni, with the technical assistance of D. Zipitria. (1971). Failure of ovulation in autografted ovary of hemispayed rat. *Neuroendocrinology* 7: 164-170.
- 33.- DORRINGTON, J.H. (1979). Pituitary and placental hormones. En: "Reproduction in Mammals" (Austin, C. R. y R.V. Short. eds.) Book 7. Chapter 2 p.53-79.
- 34.- DUFOUR, J.J. y L.A. Guilbault. (1984). Ovarian follicular population changes with the advance of the breeding season in intact and unilaterally ovariectomized ewes. *J. Reprod. Fert.* 70: 362-368.
- 35.- DUNLAP, J.L. y A.A. Gerall. (1973). Compensatory ovarian hypertrophy can be obtained in neonatal rats *J. Reprod. Fert.* 32: 517-519.
- 36.- DUNLAP, J.L., L.K. Preis y A.A. Gerall. (1972). Compensatory ovarian hypertrophy as a function of age and neonatal androgenization. *Endocrinology* 90: 1309-1314.
- 37.- DUNLAP, N.E. y W.E. Grizzle. (1984). Golden syriam hamsters: A new experimental model for adrenal compensatory hypertrophy. *J. Endocrinology* 114(5): 1490-1495.

- 38.- EDGREN, R.A., A.F. Parlow, D.L. Peterson y R.C. Jones. (1965). On the mechanism of ovarian hypertrophy following hemicastration in rats. *Endocrinology* 76: 97-102.
- 39.- ELY, Ch.A. y N.B. Schwartz. (1970). Elucidation of the role of the luteinizing hormone in estrogen secretion and ovulation by use of antigonadotropic sera. *Endocrinology* 89: 1103-1108.
- 40.- ENGELAND, W.C. y M.F. Dallman. (1976). Neural mediation of compensatory adrenal growth. *Endocrinology* 99: 1659-1662.
- 41.- ENGELAND, W.C., J. Shinsako y M.F. Dallman. (1975). Corticosteroids and ACTH are not required compensatory adrenal growth. *Journal of Physiology* 1(5): 1461-1464.
- 42.- ERICKSON, G.K. (1972). Follicular maturation and atresia. En: "The Gonadotropins: Basis Science and Clinical Aspects in Females", edited by C. Flamigni and J.R. Givens. Academic Press, London and New York: 177-185.
- 43.- FEDER, H.H. (1981). Estrous cyclicity in mammals. En: "Neuroendocrinology of Reproduction Physiology and Behavior". N.T. Adler Dir. Chapter 10 p.279-333. Plenum Press-Nueva York.

- 44.- FENDER, K. y E. Endröczi. (1965-66). Effects of hypothalamic steroid implants on compensatory ovarian hypertrophy of rats. *Neuroendocrinology* 1: 129-137.
- 45.- FINDLAY, J.K. y I.A. Cumming. (1977). The effect of unilateral ovariectomy on plasma gonadotropin levels, estrus and ovulation rate in the sheep. *Biology of Reproduction* 17: 178-183.
- 46.- FRANCHIMONT, P., J.V. Proyard., M.T. Hazez-Hagelstein, Ch. Renard, A. Demoulin, J.P. Bourguignon y J. Hustin. (1979). Inhibin: From concept to reality. *Vitamins and Hormones* 37: 243-303.
- 47.- GALLO, R.V. y P.S. Kalra. (1983). Pulsatile LH release on diestrus 1 in the rat estrous cycle: Relation to Brain catecholamines and ovarian steroid secretion. *Neuroendocrinology* 37: 91-97.
- 48.- GEIGER, J.M., S. Plas-Roser y CL. Aron. (1981). Evidence that a critical period exists for LH release during diestrus in the cyclic female rat. *J. Interdiscipl. Cycle Res.* 12(2): 109-115.
- 49.- GERENDAI, I., B. Marchetti, S. Mauger, M.A. Roxas y V. Scapagnini. (1978). Prevention of compensatory ovarian hypertrophy by local treatment of the ovary with 6-hydroxydopamine. *Neuroendocrinology* 27: 272-278.

- 50.- GOLDMAN, B.D., I.A. Kamberi, P.K. Siiteri y J.C. Porter. (1969). Temporal relationship of progesterin secretion, LH release and ovulation in rats. *Endocrinology* 85(6): 1137-1143.
- 51.- GOLDMAN, B.D., V.B. Mahesh y J.C. Porter. (1971). The role of ovary control of cyclic LH release in the hamster Mesocricetus auratus. *Biol. Reprod.* 4: 57-65.
- 52.- GRADY, K.L. y G.S. Greenwald. (1968). Studies on interactions between the ovary and pituitary follicle-stimulating hormone in the Golden hamster. *J. Endocrinology* 40: 85-90.
- 53.- GREENWALD, G.S. (1968). Influence of one or two ovaries on ovulation and ovarian weight in the hypophysectomized rat. *Endocrinology* 82(3): 591-596.
- 54.- GUYTON, A.C. (1977). *Tratado de Fisiología Médica*. 5a. Ed. Interamericana, Barcelona, p. 1080-1091.
- 55.- HAM, A.W. (1975). *Tratado de Histología*. 7a. Ed. Interamericana, México, p. 790-802.
- 56.- HERMANS, W.P., E.C.M. Vanleeuwen, M.H.M. Debets y F. H. de Jong. (1980). Involvement of inhibin in the regulation of follicle-stimulating hormone concentrations in prepubertal and adult, male and female rats. *J. Endocrinology* 86: 79-92.

- 57.- HIRSHFIELD, A.N. (1983). Compensatory ovarian hypertrophy in the long-term hemicastrate rat: size distribution of growing and atretic follicles. *Biology of Reproduction* 28: 271-278.
- 58.- HIRSHFIELD, A.N. y L.V. DePaolo. (1981). Effect of suppression of surge of follicle-stimulating hormone with porcine follicular fluid on follicular development in the rat. *J. Endocrinology* 88: 66-71.
- 59.- HIRSHFIELD, A.N. y A.R. Midgley, Jr. (1978). Morphometric analysis of follicular development in the rat. *Biology of Reproduction* 19: 597-605.
- 60.- HORI, T., M. Ide y T. Miyake. (1968). Ovarian estrogen secretion during the estrous cycle and under the influence of exogenous gonadotropins in rats *Endocrinologia Japonica* 15(2): 215-222.
- 61.- HOWLAND, B.E. (1972). Ovarian weight and ovarian compensatory hypertrophy in the rat as affected by duration of underfeeding. *J. Reprod. Fert.* 28: 321-323.
- 62.- HOWLAND, B.E. y K.R. Skinner. (1973). Effect of hemiovariectomy on serum FSH and LH levels during the oestrous cycle in the rat. *J. Reprod. Fert.* 32: 501-503.

- 63.- HUNTER, W.M. y F.C. Greenwood. (1962). Preparation of iodine 131 labeled human growth hormone of high specific activity nature 194: 495-496.
- 64.- KAWAKAMI, M., K. Kubo, T. Vemura, M. Nagase y R. Hayashi. (1981). Involvement of ovarian innervation in steroid secretion. *Endocrinology* 109: 135-145.
- 65.- KAWAKAMI, M., M. Nishihara y S. Ohno. (1983). Interactions of spino-medullal ascending neural system and forebrain-hypothalamic structures in regulating gonadotropin release in female rat. *Acta Morphologica Hungarica* 31(1-3): 117-136.
- 66.- KOBAYASHI, F., Hara y T. Miyake. (1968). Luteinizing hormone concentration in pituitary and in blood plasma during the estrous cycle of rat. *Endocrinology* 15(3): 313-319.
- 67.- KOBAYASHI, F., K. Hara y T. Miyake. (1969). Causal relationship between luteinizing hormone release and estrogen secretion in the rat. *Endocrinologia Japonica* 16(2): 261-267.
- 68.- KOBAYASHI, F., K. Hara y T. Miyake. (1969). Inhibitory and facilitatory effects of steroids on the release of luteinizing hormone in the rat. *Endocrinologia Japonica* 16(5): 493-499.

- 69.- KOBAYASHI, F., K. Hara y T. Miyake. (1970). Facilitation of luteinizing hormone release by progesterone in proestrous rats. *Endocrinologia Japonica* 17(2): 149-155.
- 70.- KOVES, K. y B. Halász. (1969). Data on the location of the neural structures indispensable for the occurrence of the ovarian compensatory hypertrophy. *Neuroendocrinology* 4(1): 1-11.
- 71.- LABHSETWAR, A.P. (1970). The role of oestrogens in spontaneous ovulation: Evidence for positive oestrogen feedback in the 4-day oestrous cycle. *J. Endocrinology* 47: 481-493.
- 72.- LEWINSKI, A., A. Bartke y N.K.R. Smith. (1983). Compensatory thyroid hyperplasia in hemithyroidectomized snell dwarf mice. *Endocrinology* 113(6): 2317-2319.
- 73.- LIBERBMANN, I.M., A. Capano, J.T. Otegui y O. Botero-Correa. (1971). Inhibition of ovarian compensatory hypertrophy by water deprivation. *Separatum Experientia* 27: 1478.
- 74.- NAFTOLIN, F., K. Brown-Grant y C.S. Corker. (1972). Plasma and pituitary luteinizing hormone and peripheral plasma oestradiol concentrations in the normal oestrus cycle of the rat and after experimental manipulation of cycle. *J. Endocrinology* 53: 17-30.

- 75.- NANCE, D.M., J.P. White y W.H. Moger. (1983). Neural regulation of the ovary: Evidence for hypothalamic asymmetry in endocrine control. *Brain Research Bulletin* 10: 353-355.
- 76.- OTANI, T. y S. SASAMOTO. (1982). Plasma and pituitary hormone changes and follicular development after unilateral ovariectomy in cyclic rat. *J. Reprod. Fert.* 65: 347-353.
- 77.- PELUSO, J.J. y C. Downey. (1982). Pattern of follicular development during the estrous cycle of aged rats. *Cell Tissue Res.* 225: 229-234.
- 78.- PEPPLER, R.D. (1970). Effects of unilateral ovariectomy on follicular development and ovulation in cycling, aged rats. *Am. J. Anat.*, 132: 423-428.
- 79.- PEPPLER, R.D. (1972). FSH and LH levels in the intact and unilaterally ovariectomized cycling rat. *Acta Endocrinologica* 69: 267-280.
- 80.- PEPPLER, R.D. y G.S. Greenwald. (1970). Effects of unilateral ovariectomy on ovulation and cycle length in 4- and 5 day cycling rats. *American Journal of Anatomy* 127: 1-8.
- 81.- PEPPLER, R.D. y G.S. Greenwald. (1970). Influence of unilateral ovariectomy on follicular development in cycling rats. *American Journal of Anatomy* 127: 9-14.



- 82.- PORTER, J. C., D.D. Nansel, G.A. Gudelsky, M.M. Foreman, N.S. Pilotte, C.R. Parker, Jr., G.H. Burrows, G.M. Bates y J.D. Madden. (1983). Neuroendocrine control of gonadotropin secretion. Federation Proceedings 39(11): 2896-2901.
- 83.- RAMIREZ, V.D. y C.H. Sawyer. (1974). A sex difference in the rat pituitary FSH response to unilateral gonadectomy as revealed in plasma radioimmunoassays. Endocrinology 94: 475-482.
- 84.- RUBIN, B.D. y R.E. Traum. (1971). The effect of melatonin on ovarian compensatory hypertrophy in the rat. J. Endocrinology 50: 179-180.
- 85.- SCHWARTZ, N.B. y D. Caldarelli. (1965). Plasma LH in cyclic female rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119: 16-20.
- 86.- SCHWARTZ, N.B. y P. Waltz. (1970). Role of ovulation in the regulation of the estrous cycle. Federation Proceedings 29(6): 1907-1912.
- 87.- SINGH; K.B. y G.S. Greenwald. (1967). Effects of continuous light on the reproductive cycle of the female rat: Induction of ovulation and pituitary gonadotrophins during persistent oestrus. J. Endocrinology 38: 389-394.

- 88.- SMITH, E.R., J. Johnson, R.F. Weick, S. Levine, J.M. Davidson. (1971). Inhibition of reproductive system in immature rats by intracerebral implantation of cortisol. *Neuroendocrinology* 8: 94-106
- 89.- TAYA, K. y M. Igarashi. (1973). Changes in FSH, LH and prolactin secretion during estrous cycle in rats. *Endocrinologia Japonica* 20(2): 199-205.
- 90.- VAUGHAN, M.K., B. Benson, J.T. Norris y G.M. Vaughan. (1971). Inhibition of compensatory ovarian hypertrophy in mice by melatonin 5-hydroxytryptamine and pineal power. *J. Endocrinology* 50: 171-175.
- 91.- VAUGHAN, M.K., R.J. Reiter y G.M. Vaughan. (1971). Effect of delaying melatonin injections on the inhibition of compensatory ovarian hypertrophy in mice. *J. Endocrinology* 51: 787-788.
- 92.- WEICK, R.F., E.R. Smith, R. Domínguez, A.P.S. Dhariwal y J.M. Davidson. (1971). Mechanism of stimulatory feedback effect of estradiol benzoate on pituitary. *Endocrinology* 88: 293-301.
- 93.- WELSCHEN, R. (1970). Compensatory ovarian growth and compensatory ovulation after unilateral ovariectomy in rats with an ovarian autograft in the region of the portal vein. *Acta Endocrinológica* 65: 509-516.

- 94.- WELSCHEN, R. (1972). Effect of unilateral ovariectomy on follicular growth in hypophysectomized rats treated with pregnant mare serum gonadotrophin. *Endocrinology* 55: 227-228.
- 95.- WELSCHEN, R. (1973). Amounts of gonadotrophins required for normal follicular growth in hypophysectomized adult rats. *Acta Endocrinológica* 72: 137-155.
- 96.- WELSCHEN, R. y Dullaart. (1974). Serum concentrations of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone after unilateral ovariectomy in the adult rat. *Endocrinology* 63: 421-422.
- 97.- WELSCHEN, R., W.P. Hermans y F.H. Jong. (1980). Possible involvement of inhibin in the interrelationship between numbers of antral follicles and peripheral FSH concentrations in female rats. *J. Rep. Fert.* 60: 485-493.
- 98.- YING, S.Y., V.S. Fang y R.O. Greep. (1972). Changes in concentration of serum LH and FSH associated with estrogen-advanced ovulation in 4-days cyclic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 139: 738-740.
- 99.- YING, S.Y. y R.O. Greep. (1971). Effect of age of rat and dose of a single injection of estradiol benzoate (EB) on ovulation by progesterone (P). *Endocrinology* 89: 785-790.