

## Concentración cerebral de dopamina durante el ciclo estral de la rata

ANGEL LERDO DE TEJADA  
MERCEDES ESPINOSA  
ALTAGRACIA CASTAÑEDA  
ALFREDO CORTES  
CATALINA WIONCZEK y  
JOSEFINA SANCHEZ-RESENDIZ

*Se estudió la concentración de DA cerebral en 56 ratas Wistar, durante las diferentes fases del ciclo estral. Los valores promedio,  $\pm$  error estándar, fueron los siguientes: proestro  $14.05 \pm 3.25 \mu\text{mol/g}$  ( $2,152 \pm 949 \text{ ng/g}$ ); estro  $7.73 \pm 0.97 \mu\text{mol/g}$  ( $1,185 \pm 148 \text{ ng/g}$ ); diestro I  $18.06 \pm 2.21 \mu\text{mol/g}$  ( $2,767 \pm 339 \text{ ng/g}$ ) y diestro II  $6.02 \pm 0.45 \mu\text{mol/g}$  ( $922 \pm 70 \text{ ng/g}$ ). Los niveles más elevados de DA se observaron poco tiempo después de que los valores de progesterona descienden en la rata. Inversamente las cifras más bajas de DA se presentaron al poco tiempo de que la progesterona alcanza sus niveles máximos. Estos hallazgos son compatibles con la hipótesis de que la DA pudiera estar involucrada en ciertos mecanismos de retroalimentación que regulan el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.*

CLAVES: Dopamina.

La dopamina (DA) parece jugar un importante papel en la regulación de la función ovárica.

Cuando se incuban hipófisis de rata en presencia de trozos de hipotálamo y de DA se observa un aumento notable en la concentración de hormona

luteinizante (HL), lo cual no sucede si las hipófisis se incuban con DA o con hipotálamo solamente.<sup>1</sup>

La administración de DA al tercer ventrículo cerebral de la rata aumenta más de 20 veces la concentración sérica de HL.<sup>2</sup> Si se admite, al menos como hipótesis de trabajo, que la DA es la sustancia capaz de iniciar a nivel hipotalámico la secuencia: aumento de DA  $\Rightarrow$  elevación de factor liberador de hormona luteinizante (FLHL)  $\Rightarrow$  secreción de hormona luteinizante (HL)  $\Rightarrow$  ovulación; cabría esperar que los cambios periféricos en la concentración de progesterona modificaran los niveles hipotalámicos de DA por un mecanismo de retroalimentación.

Durante el ciclo estral de la rata se observan dos descensos en los niveles séricos de progesterona, uno

Recibido: 17 de octubre de 1983.

Aceptado: 5 de abril de 1984.

*Angel Lerdo de Tejada y Josefina Sánchez-Reséndiz.* Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Instituto Politécnico Nacional.

*Angel Lerdo de Tejada y Mercedes Espinosa.* División de Nutrición Unidad de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*Alfredo Cortés,* División de Cirugía Experimental, Unidad de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

en el *estro* y otro en el *diestro tardío*,<sup>3</sup> como a las 48 horas de haberse iniciado esta fase del ciclo.<sup>4</sup> En vista de esto cabría esperar un ascenso en la DA cerebral de la rata en las fases del ciclo que siguen a estos descensos de progesterona.

La información a este respecto es contradictoria; algunos autores han encontrado que la progesterona aumenta la DA cerebral de la rata,<sup>5</sup> mientras que otros sostienen que la disminuye.<sup>6,7</sup> Por este motivo pareció de interés estudiar los cambios en la concentración cerebral de DA en las diferentes fases del ciclo estral de la rata.

#### Material y métodos

Se estudiaron 56 ratas hembras de cepa Wistar cuyos pesos variaron entre 200 y 250 g. Solamente se emplearon ratas que habían tenido tres ciclos regulares previos a la iniciación del experimento. Las fases del ciclo se determinaron por citología vaginal empleando la tinción de Salas.<sup>8</sup> Se sacrificaron 9 animales en *proestro*, 16 en *estro*, 14 en *diestro I* y 19 en *diestro II*. La determinación de dopamina se llevó a cabo por el procedimiento de Carlsson y Waldeck<sup>9</sup> y la de noradrenalina y adrenalina por el de Sourkes y Murphy.<sup>10</sup> Los resultados se expresan en  $\mu\text{mol}$  por gramo de tejido fresco, siguiendo el sistema de unidades, SI, recomendado por la Organización Mundial de la Salud. Como el uso de este sistema es relativamente nuevo en nuestro medio, también se incluyen entre paréntesis las unidades tradicionales (ng/g).

#### Resultados

La concentración promedio de DA durante el *proestro* fue de  $14.05 \mu\text{mol/g}$  con un error estándar de  $\pm 3.25 \mu\text{mol/g}$  ( $2,152 \pm 499 \text{ ng/g}$ ) (Cuadro I). En el *estro* se observó un descenso a  $7.73 \pm 0.97 \mu\text{mol/g}$  ( $1,185 \pm 148 \text{ ng/g}$ ), la diferencia entre estos dos promedios fue estadísticamente significativa con  $p < 0.05$ . En el *diestro I* se encontró el nivel más elevado de todo el ciclo que fue de  $18.06 \pm 2.21 \mu\text{mol/g}$  ( $2,767 \pm 339 \text{ ng/g}$ ), la diferencia entre este valor y el anterior significó  $p < 0.001$ . En el *diestro II* se observaron las cifras más bajas de dopamina cerebral con un promedio de  $6.02 \pm 0.45 \mu\text{mol/g}$  ( $922 \pm 70 \text{ ng/g}$ ) y  $p < 0.001$  en comparación con la fase anterior del ciclo estral.

Comparando los valores del *proestro* con los del *diestro II*, se encontró un valor de  $p < 0.001$ . La noradrenalina cerebral varió poco durante el

CUADRO I  
CONCENTRACION DE DOPAMINA CEREBRAL DURANTE LAS DIFERENTES FASES DEL CICLO ESTRAL DE LA RATA  
 $\mu\text{mol/g}$  (ng/g)

	Núm. de animales	Promedio $\pm$ error estándar	<i>p</i>	
Proestro	9	$14.05 \pm 3.25$ ( $2,152 \pm 499$ )	< 0.05	
Estro	16	$7.73 \pm 0.97$ ( $1,185 \pm 148$ )		
Diestro I	14	$18.06 \pm 2.21$ ( $2,767 \pm 339$ )	< 0.001	< 0.01
Diestro II	19	$6.02 \pm 0.45$ ( $922 \pm 70$ )	< 0.001	

ciclo estral de la rata habiendo presentado su nivel máximo en el *proestro* con un promedio de  $4.13 \pm 0.69 \mu\text{mol/g}$  ( $699 \pm 117 \text{ ng/g}$ ) (Cuadro II). En el *estro* se observó un pequeño des-

CUADRO II  
CONCENTRACION DE NORADRENALINA DURANTE LAS DIFERENTES FASES DEL CICLO ESTRAL DE LA RATA  
 $\mu\text{mol/g}$  (ng/g)

	Núm. de animales	Promedio $\pm$ error estándar	<i>p</i>	
Proestro	9	$4.13 \pm 0.69$ ( $699 \pm 117$ )	> 0.4	
Estro	16	$3.48 \pm 0.39$ ( $589 \pm 66$ )		
Diestro I	14	$3.81 \pm 0.55$ ( $644 \pm 94$ )	> 0.6	> 0.1
Diestro II	19	$3.09 \pm 0.39$ ( $523 \pm 66$ )	> 0.3	

censo  $3.48 \pm 0.39 \mu\text{mol/g}$  ( $589 \pm 66 \text{ ng/g}$ ). En el *diestro I* se presentó un ligero ascenso con promedio de  $3.81 \pm 0.55 \mu\text{mol/g}$  ( $644 \pm 94 \text{ ng/g}$ ) y finalmente durante el *diestro II* se observó una disminución a  $3.09 \pm 0.39 \mu\text{mol/g}$  ( $523 \pm 66 \text{ ng/g}$ ). Las pequeñas variaciones observadas no tuvieron significación estadística.

La concentración de adrenalina cerebral varió poco durante el *proestro*, el *estro* y el *diestro I*, presentando valores de  $0.25 \pm 0.03 \mu\text{mol/g}$  ( $46 \pm 5 \text{ ng/g}$ ),  $0.38 \pm 0.07 \mu\text{mol/g}$  ( $69 \pm 13 \text{ ng/g}$ ) y  $0.39 \pm 0.09 \mu\text{mol/g}$  ( $72 \pm 17 \text{ ng/g}$ ) respectivamente (Cuadro III).

En el *diestro II* se presentó un aumento de cierta importancia, habiéndose observado cifras de  $0.74 \pm 0.10 \mu\text{mol/g}$  ( $135 \pm 18 \text{ ng/g}$ ). La diferencia entre

CUADRO III  
 CONCENTRACION DE ADRENALINA CEREBRAL  
 DURANTE LAS DIFERENTES FASES DEL CICLO  
 ESTRAL DE LA RATA  
 $\mu\text{mol/g}$  ( $\text{ng/g}$ )

	Núm. de animales	Promedio $\pm$ error estándar	p	
Proestro	9	0.25 $\pm$ 0.03 (46 $\pm$ 5)	> 0.2	< 0.01
Estro	16	0.38 $\pm$ 0.07 (69 $\pm$ 13)		
Diestro I	14	0.39 $\pm$ 0.09 (72 $\pm$ 17)	> 0.8	
Diestro II	19	0.74 $\pm$ 0.10 (135 $\pm$ 18)	< 0.05	

el promedio del diestro II y de las otras fases fue estadísticamente significativa con valores de p menores de 0.05 y 0.01.

## DISCUSION

Los dos ascensos observados en la DA cerebral aparecieron un poco después del tiempo en que los niveles de progesterona descienden en la rata.<sup>3</sup> En forma similar los valores más bajos de la DA cerebral se encontraron después de que la progesterona alcanza sus niveles más altos.<sup>3</sup> Estas observaciones parecen estar de acuerdo con los datos de Barthwall<sup>6</sup> y de Greengrass,<sup>7</sup> quienes encontraron que la administración de progesterona disminuye la concentración cerebral de DA en la rata.

Es interesante hacer notar que Hyde y Sawyer<sup>11</sup> encontraron un aumento en la agresividad de la ratona durante el proestro y el diestro I. Estas son las mismas fases del ciclo estral en que se observaron las elevaciones de la DA cerebral en el presente trabajo. Posiblemente esto pudiera guardar relación con el aumento en la concentración cerebral de DA observada en animales agresivos.<sup>12</sup>

Los hallazgos del presente trabajo parecen compatibles con la hipótesis de que la dopamina pudiera estar involucrada en ciertos mecanismos de retroalimentación que regulan el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

## SUMMARY

Brain DA concentration was studied in 56 Wistar rats during the different phases of the estrus cycle. The mean values ( $\pm$  standard error) were the

following: proestro 14.05  $\pm$  3.25  $\mu\text{mol/g}$  (2,152  $\pm$  499 ng/g); estrus 7.73  $\pm$  0.97  $\mu\text{mol/g}$  (1,185  $\pm$  148 ng/g); diestro I 18.06  $\pm$  2.21  $\mu\text{mol/g}$  (2,767  $\pm$  339 ng/g) and diestro II 6.02  $\pm$  0.45  $\mu\text{mol/g}$  (922  $\pm$  70 ng/g). The highest DA levels were observed after the levels of progesterone had decreased. Inversely the lowest figures of DA were found after the two progesterone peaks. These findings are compatible with the hypothesis that DA could be involved in a feedback mechanisms regulating the hypothalamic-pituitary-ovarian axis.

## REFERENCIAS

- SCHNEIDER, H. P. G. y McCANN, S. M.: *Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH releasing factor*. *Endocrinology*, 1969; 85: 121.
- KAMBERI, I. A.; MICAL, R. S. y PORTER, J. C.: *Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines on LH release*. *Endocrinology*, 1970; 87: 1.
- HASHIMOTO, I.; HENRICKS, D. M.; ANDERSON, L. L. y MELAMPY, R. M.: *Progesterone and pregn-4-en-20 $\alpha$ -01-3-one in ovarian venous blood during various reproductive states in the rat*. *Endocrinology*, 1968; 82: 333.
- FOX, R. R. y LAIRD, C. W.: *Sexual cycles*. En: Hafez, E.S.E. (Ed.): *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*, Filadelfia, Ica y Febiger, 1970, Pág. 107.
- DONOSO, A. O. y STEFANO, F. J. E.: *Sex hormones and concentrations of noradrenaline and dopamine in the anterior hypothalamus of castrated rats*. *Experientia*, 1967; 23: 665.
- BARTWALL, J. P.; GUPTA, T. K.; GUPTA, M. L. y BHARGAVA, K. P.: *Role of catecholamines in the central actions of female sex hormones*. *Jap. J. Pharmacol.*, 1971; 21: 1.
- GREENGRASS, P. M. y TONGUE, S. R.: *Effects of oestrogen and progesterone on brain monoamines interactions with psychotropic drugs*. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1972; 24: 149P.
- SALAS, A.: *Una tinción rápida y barata para citología vaginal*. *Arch. Invest. Med.*, 1979; 10: 147.
- CARLSON, A. y WALDECK, A.: *A fluorimetric method for the determination of dopamine (3-hydroxytyramine)*. *Acta Physiol. Scand.*, 1958; 44: 293.
- SOURKES, T. L. y MURPHY, G. F.: *Determination of catecholamines and catecholamino acids by differential spectrophotofluorimetry*. En: Quastel, J. H. (Ed.): *Methods in Medical Research*. Chicago, Year Book Medical Publ., 1961. Vol. 9, Pág. 197.
- HYDE, J. S. y SAWYER, T. F.: *Estrous cycle fluctuation in aggressiveness of house mice*. *Horm. Behav.*, 1977; 9: 290.
- LERDO DE TEJADA, A.; ESPINOSA, M.; FUENTES, J.; CORTES, A. y SANCHEZ RESENDIZ, J.: *Dopamina cerebral en animales de diferente agresividad*. *Gac. Méd. Méx.*, 1984; 120: 25.