

**Title:** Effects of Direct Infiltration of Dimethyl Sulfoxide into the Ovarian Bursae on Spontaneous Ovulation and the Spontaneous Ovulation and Sternal Cycle in the Rat: Dopaminergic Receptor Type 2 Antagonism

**Authors:** MORÁN-PERALES, José Luis, OLVERA-HERRERA, Jasiel Evani, HANDAL-SILVA, Anabella and GARCÍA-SUÁSTEGUI, Wendy Argelia

Editorial label MARVID: 607-8695

VCICA Control Number: 2023-01

VCICA Classification (2023): 010923-0001

Pages: 25

RNA: 03-2010-032610115700-14

**MARVID - Mexico**

Park Pedregal Business. 3580-  
Adolfo Ruiz Cortines Boulevard –  
CP.01900. San Jerónimo Aculco-  
Álvaro Obregón, Mexico City  
Skype: MARVID-México S.C.  
Phone: +52 | 55 6159 2296  
E-mail: [contact@marvid.org](mailto:contact@marvid.org)  
Facebook: MARVID-México S. C.  
Twitter: @Marvid\_México

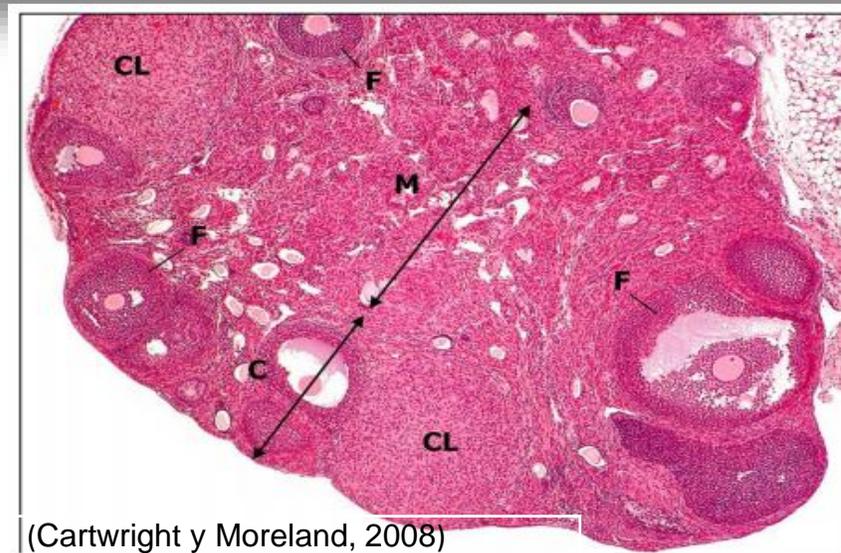
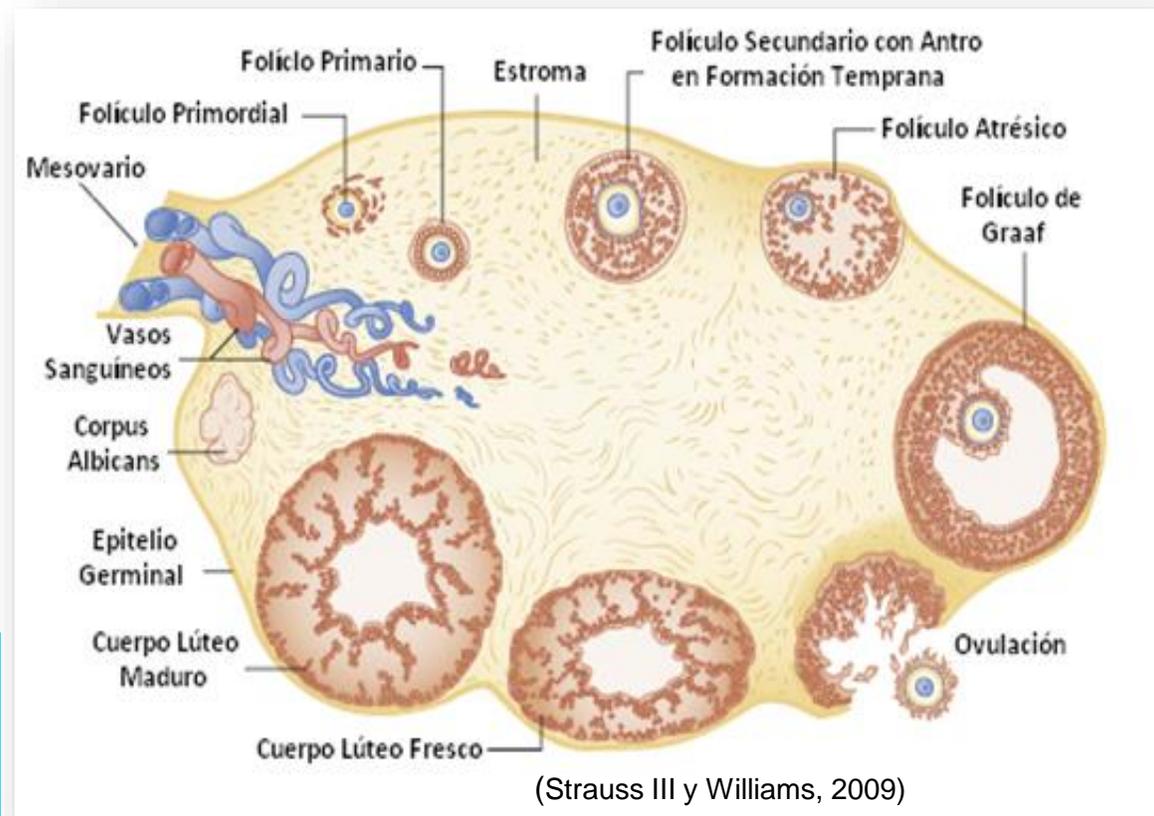
[www.marvid.org](http://www.marvid.org)

**Holdings**

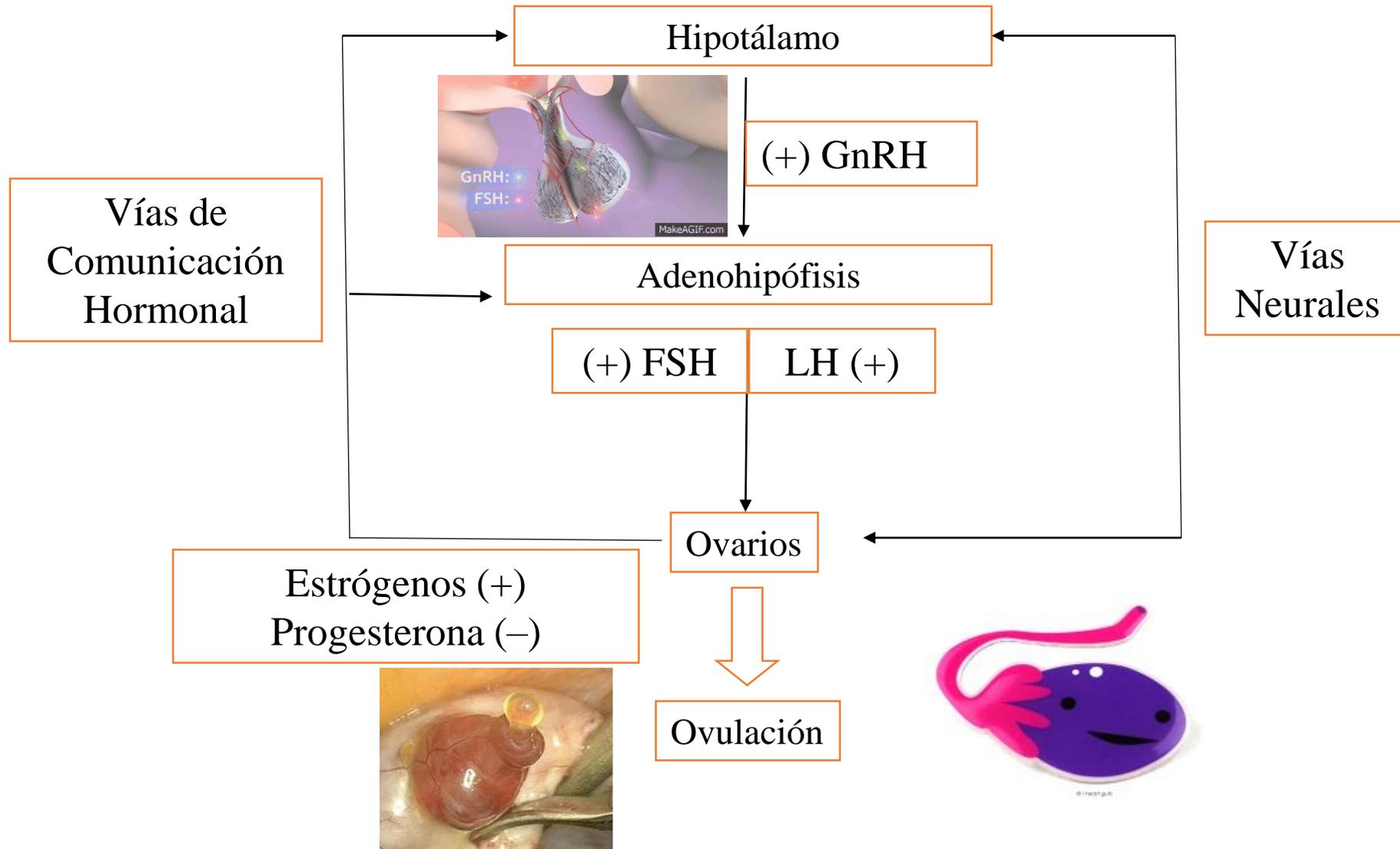
Mexico	Colombia	Guatemala
Bolivia	Cameroon	Democratic
Spain	El Salvador	Republic
Ecuador	Taiwan	of Congo
Peru	Paraguay	Nicaragua

# El ovario

- Producción de gametos
- Secreción de Esteroides Sexuales

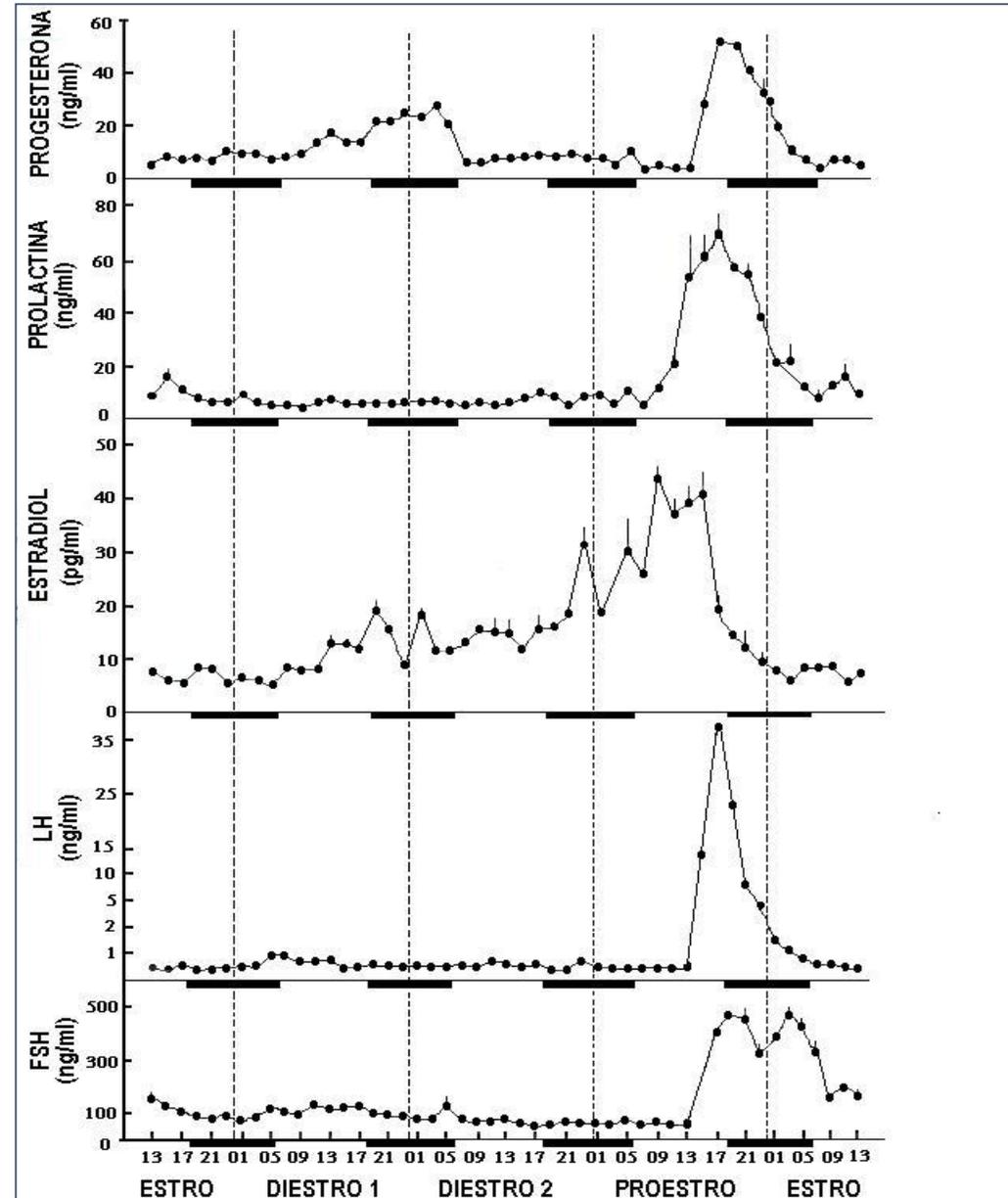


# Eje Hipotálamo - Adenohipófisis - Ovario



# Ciclo Estral de la Rata

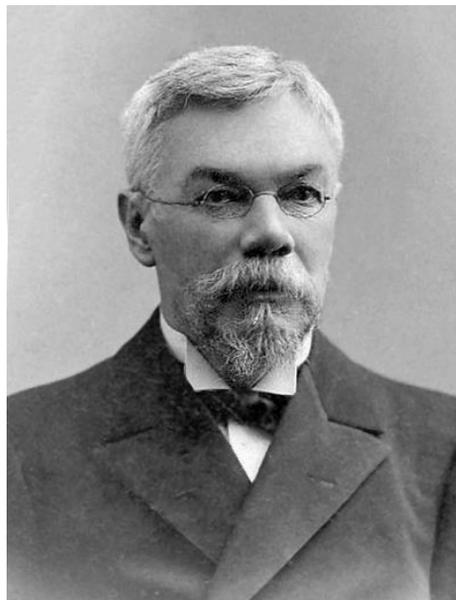
...E D<sub>1</sub> D<sub>2</sub> P E D<sub>1</sub> D<sub>2</sub> P E ...



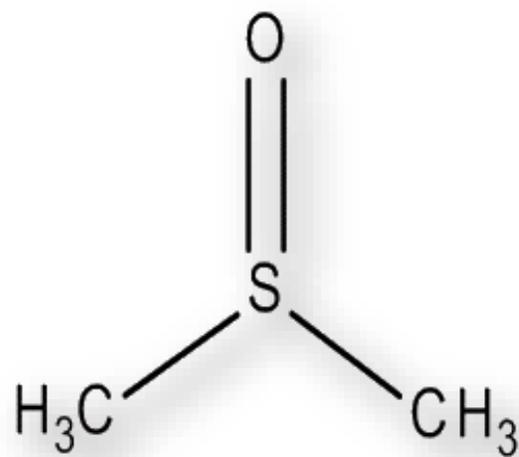
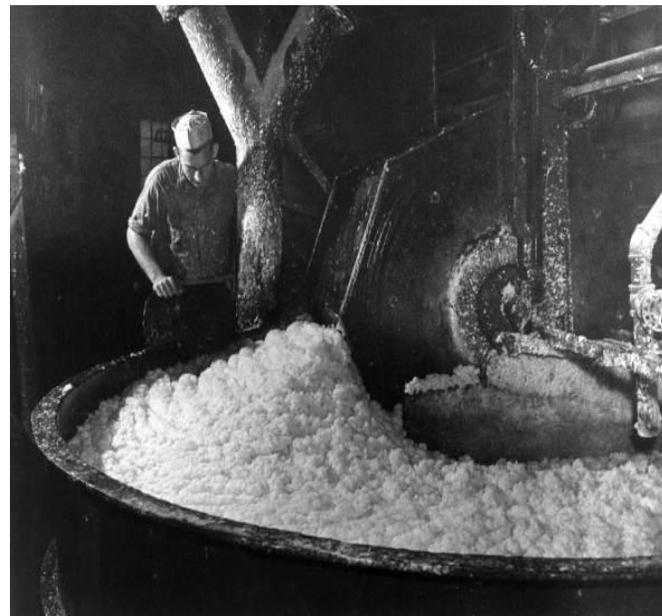
(Smith y cols. 1975; Citado por Freeman, 1988)



# Dimetilsulfóximo (DMSO)



Dr. Aleksandr  
Záitsev, 1866



DMSO

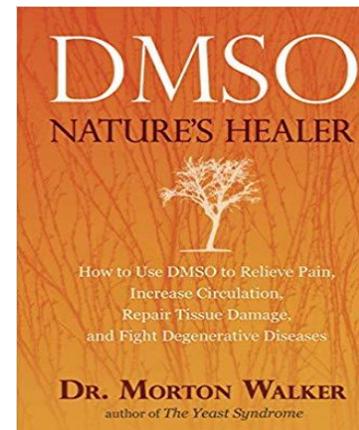
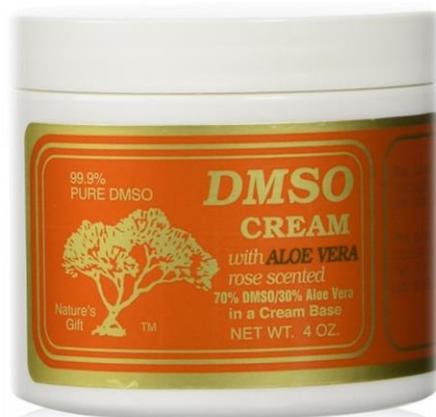




**Dr. Stanley Jacob,  
1960**

## Diferentes acciones biológicas y médicas del DMSO de interés científico:

- |   |  |
|---|--|
| • Penetración de las membranas celulares. | • Vehículo que facilita la acción de medicamentos tópicos. |
| • Acción Antiinflamatoria.                | • Vasodilatación.  |
| • Analgesia.                              | • Relajación muscular.                                     |
| • Diuresis.                               | • ... Entre muchas otras...                                |

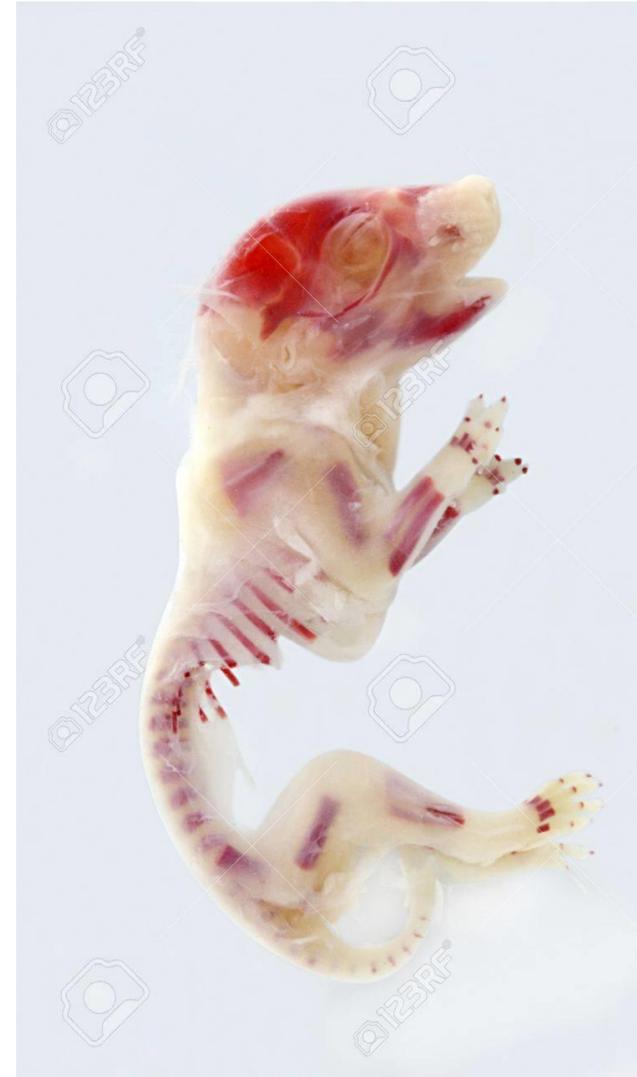


¿Por qué el **DMSO** es infrutilizado respecto a otros disolventes de uso común? Como...

Dimetilacetamida

Dimetilformamida

Existe controversia sobre el aparente papel tóxico del **DMSO**.



# TOXICIDAD DL-50

**TABLE I.**  
**TOXICITY OF DMSO IN SINGLE DOSES TO LABORATORY ANIMALS**

Route	Species	LD-50 (mg./kg.) <sup>*</sup>	Reference
s.c.	Mouse	20,500	5
s.c.	Mouse	13,900	6
s.c.	Mouse	25,640	7
i.p.	Mouse	20,060	2
i.p.	Mouse	14,670	3
i.p.	Rat	5,500	1
i.p.	Rat	10,000	6
i.p.	Rat	13,621	2
i.p.	Guinea pig	5,500	1
i.v.	Mouse	3,820	5
i.v.	Mouse	5,750	8
i.v.	Mouse	10,730	2
i.v.	Mouse	7,180	3
i.v.	Rat	5,250	5
i.v.	Rat	5,360	8
i.v.	Dog	2,500	5
Oral	Mouse	21,400	8
Oral	Mouse	22,000	1
Oral	Mouse	15,000	2
Oral	Mouse	16,500	6
Oral	Rat	28,300	8
Oral	Rat	22,000	1
Oral	Rat	16,000	2
Oral	Rat	19,700	6
Oral	Chicken	12,500	1

<sup>\*</sup>LD-50-median lethal dose.

**TABLE II.**  
**TOXICITY OF DMSO IN REPEATED DOSES TO LABORATORY ANIMALS**

Route	Species	MTD (mg./kg./day x days) <sup>*</sup>	Ref.
s.c.	Rat	10,000 x 15	5
s.c.	Rat	5,000 x 30	5
i.p.	Rat	8,250 x 4	1
i.p.	Mouse	2,500 x 35	2
i.p.	Rat	8,000 x 24	8
i.v.	Monkey	4,000 x 69	4
i.v.	Dog	1,200 x 24	8
Oral	Rat	11,000 x 10	1
Oral	Mouse	2,500 x 35	2
Oral	Monkey	4,000 x 5	4

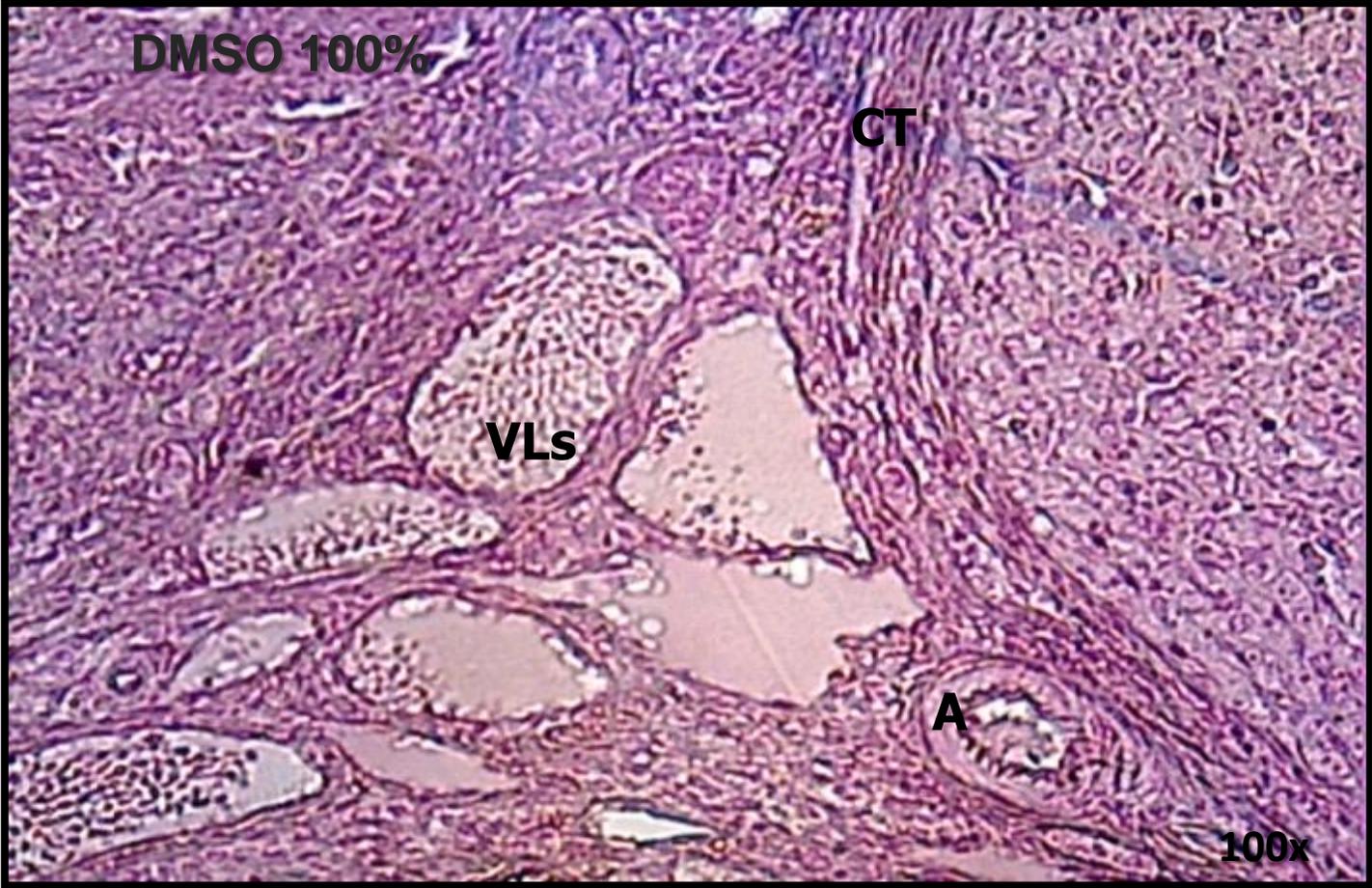
<sup>\*</sup>MTD-Maximum tolerated dose.

**Cuadro 3. Efectos teratogénicos y embriotóxicos en la rata (Smith et al, 1983).**

Dosis/concentración	Vía de administración	Efectos	Referencia
5-10 g/kg/d del 6 <sup>o</sup> -12 <sup>o</sup> día de gestación (50% DMSO)	Po. Ip.	Malformaciones del sistema nervioso, extremidades, mandíbula, y edema.	Caujolle, 1967
10.25 g/kg/d del 8 <sup>o</sup> -10 <sup>o</sup> día de gestación (90% DMSO)	Sc.	Disminuye el número de crías vivas, incremento de resorciones, ningún tipo de malformación grave.	Juma y Staples, 1967
10.25 g/kg/d del 8 <sup>o</sup> -10 <sup>o</sup> día de gestación (90% DMSO)	Ip.	No teratogénico.	Staples y Pecharo, 1973



**Efectos de la inyección de DMSO a través de las bursas ovárica sobre la morfología de los tejidos ováricos.**

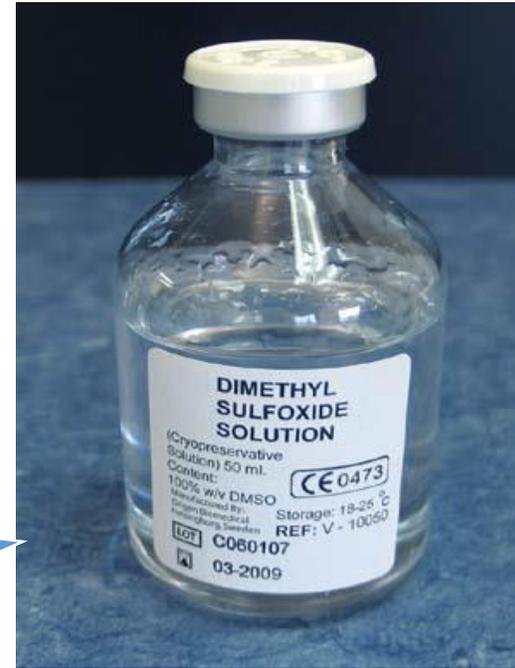


(Morán et al, 2017)



¿Por qué nos interesa analizar las propiedades toxicológicas del **DMSO** aplicado en modelos animales *in vivo*?

¿Podría el DMSO utilizarse como un vehículo seguro y eficaz que transporte fármacos insolubles utilizados en diferentes bioensayos?



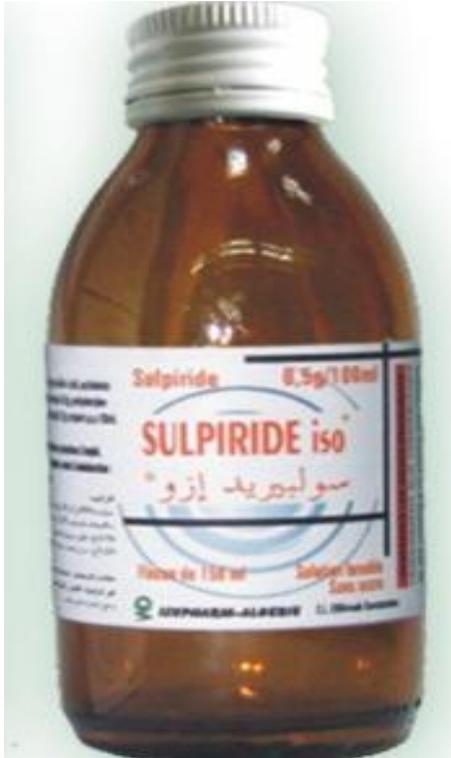
En el presente estudio se analizaron los efectos tóxicos del **DMSO** administrado en las bursas ováricas sobre las funciones principales del ovario en un modelo *in vivo* como lo es la rata de laboratorio.



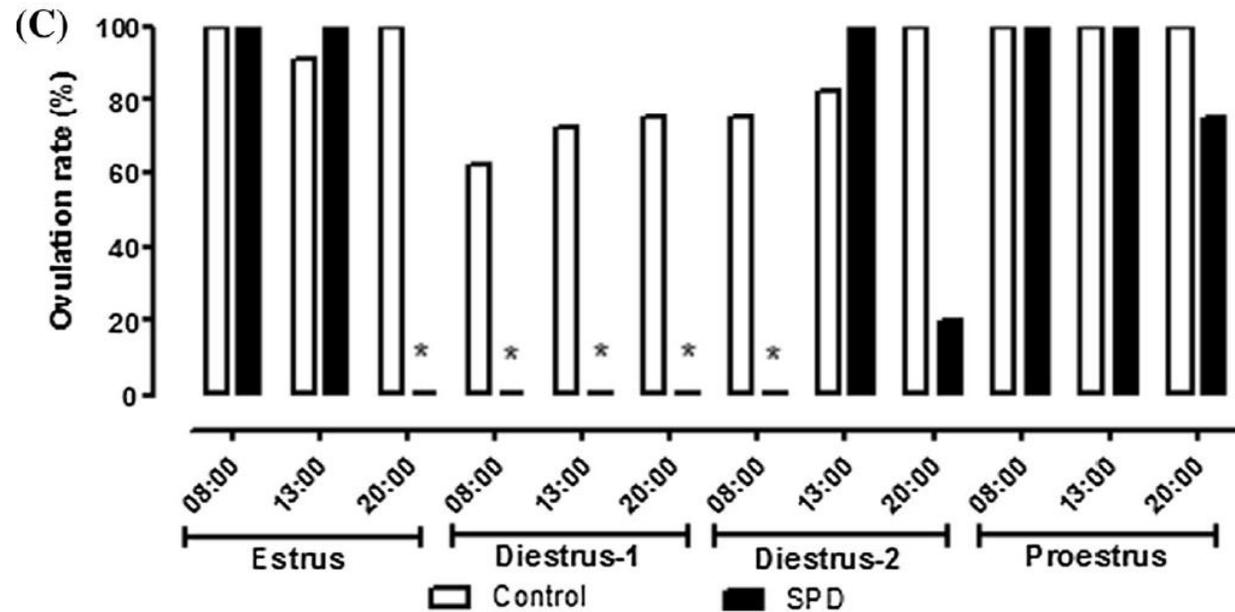
Los antagonistas dopaminérgicos (p. ej. haloperidol, spiperona, sulpirida, SCH23390, entre otros) son prácticamente insolubles en agua.



Efectos de la administración local de **sulpirida** en las bursas ováricas en los diferentes días del ciclo estral sobre la ovulación espontánea y la duración del ciclo estral de la rata (Venegas et al, 2015).



La sulpirida retrasa 24 horas la presencia del estro vaginal y la ovulación (Letras y cols., 2016; Guzmán y cols., 2018).



(Venegas y cols. 2015)



# Objetivo General

Evaluar los efectos del DMSO aplicado localmente en las bursas ováricas de la rata adulta sobre la duración del ciclo estral y la ovulación espontánea.

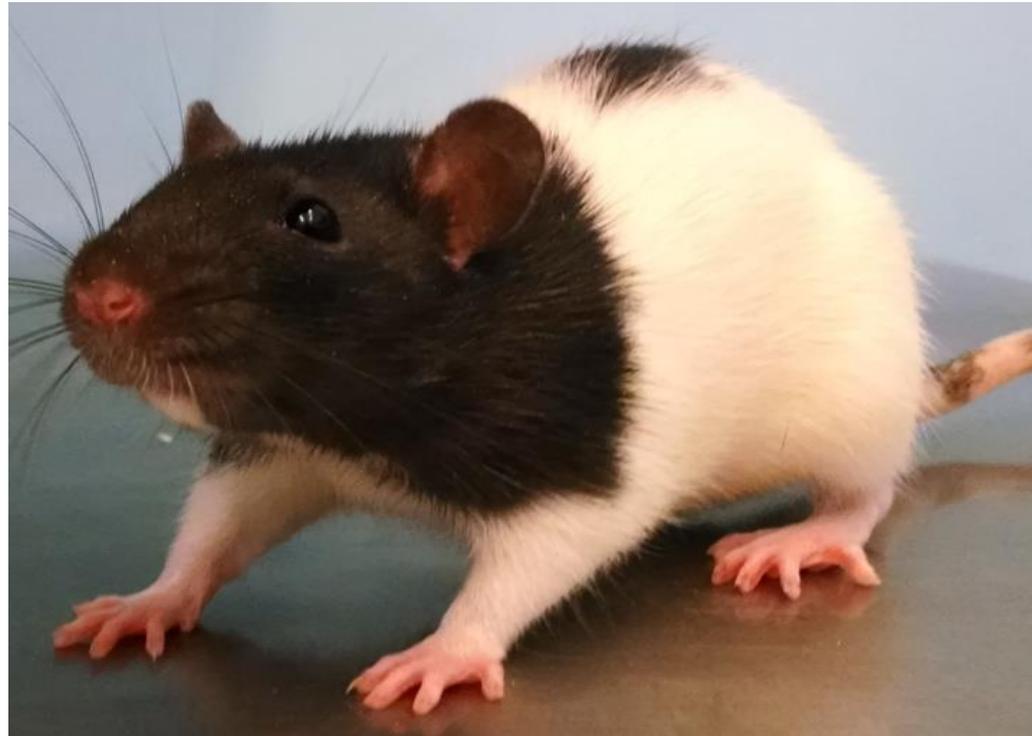
## Objetivos Particulares

1. Evaluar la citotoxicidad del DMSO administrado localmente dentro de las bursas ováricas, en los diferentes días del ciclo estral de la rata adulta, sobre la duración del ciclo estral y la ovulación espontánea.
2. Probar el efecto de DMSO como vehículo del antagonista dopaminérgico sulpirida, administrado localmente dentro de las bursas ováricas en los diferentes días del ciclo estral de la rata adulta, sobre la duración del ciclo y la ovulación espontánea.



# Materiales y Métodos

Se utilizaron ratas hembra adultas de la cepa CII-ZV con edades de 90-120 días y con peso corporal de 200-250 g, mantenidas en condiciones de iluminación controlada (14 h luz/10 h oscuridad) y con alimento y agua *ad libitum*.



# Objetivo 1



Entre las 13:00-14:00 del D1, D2, P y E

Grupos de animales  
cíclicos

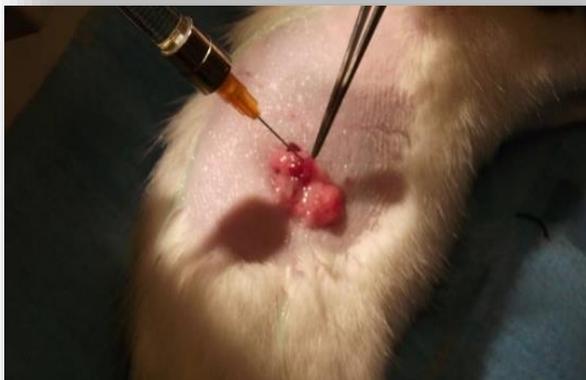


MI de 20µl DMSO 100%  
SHAM: 20µl H<sub>2</sub>O

Grupo de animales  
intactos ( control)

Reanudación de  
citología vaginal

Sacrificio al EO (estro  
observado)



Sacrificio EO



Registro de la duración del ciclo estral

... E D<sub>1</sub> D<sub>2</sub> P E D<sub>1</sub> D<sub>2</sub> P E ...

oviductos

ovarios

Conteo de ovocitos

Análisis histológico

Registro de signos de inflamación, necrosis o daño a los tejidos



# Objetivo 2

Grupo de animales cíclicos

Entre las 13:00-14:00 del D1, D2, P y E



MI de 20µl DMSO 100% +(100 µg/ovario Sulpirida)



Reanudación de la citología vaginal

Registro de duración del ciclo estral

Sacrificio al EO

Análisis histológico

... E D<sub>1</sub> D<sub>2</sub> P E D<sub>1</sub> D<sub>2</sub> P E ...

Conteo de ovocitos liberados



# Resultados

Tabla 1. Duración el ciclo estral (días)  $m \pm e.e.m$  en los animales cíclicos que recibieron una microinyección de agua destilada , DMSO, DMSO + sulpirida o ácido ascórbico + sulpirida dentro de las bursas ováricas a las 13:00h de cada uno de los días del ciclo estral. Los animales fueron sacrificaron en la mañana del siguiente estro vaginal observado.

	Duración del Ciclo Estral			
	Agua Destilada	DMSO	DMSO + Sulpirida	Acido ascórbico + Sulpirida**
<b>Estro</b>	4.0±0.0 (n=4)	4.0±0.0 (n=6)	4.0±0.0 (n=4)	4.0±0.0 (n=6)
<b>Diestro-1</b>	4.0±0.0 (n=4)	4.0±0.0 (n=6)	4.8±0.2* (n=8)	4.9±0.1* (n=8)
<b>Diestro-2</b>	4.0±0.0 (n=4)	4.0±0.0 (n=6)	4.0±0.0 (n=4)	4.0±0.0 (n=6)
<b>Proestro</b>	4.0±0.0 (n=4)	4.0±0.0 (n=6)	4.0±0.0 (n=4)	4.0±0.0 (n=6)

\*\* (Gonzales Quiroz, comunicación personal)

\* $p < 0.05$  comparado con el testigo y los otros grupos (Kruskall-Wallis seguida de la prueba de comparación múltiple de Dunn)



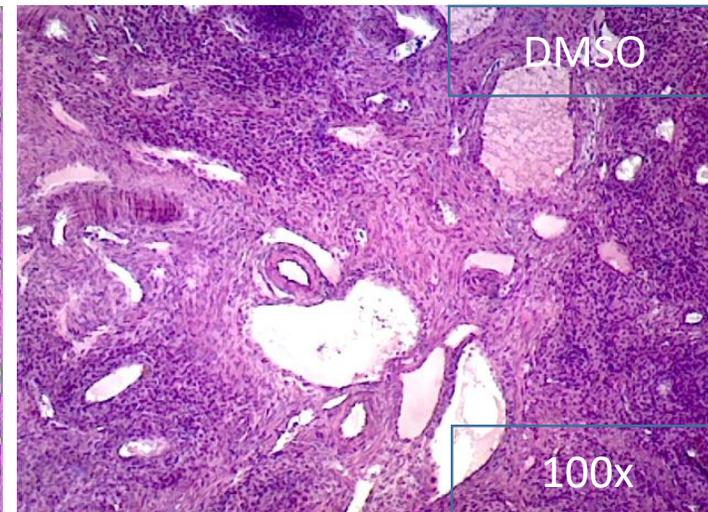
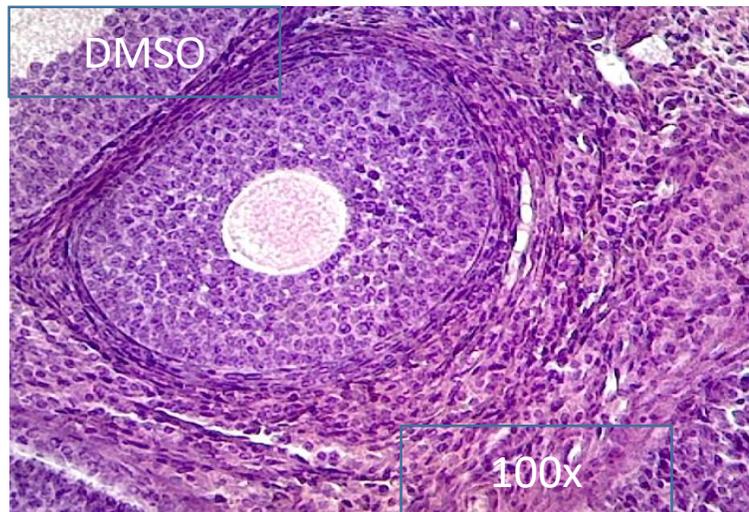
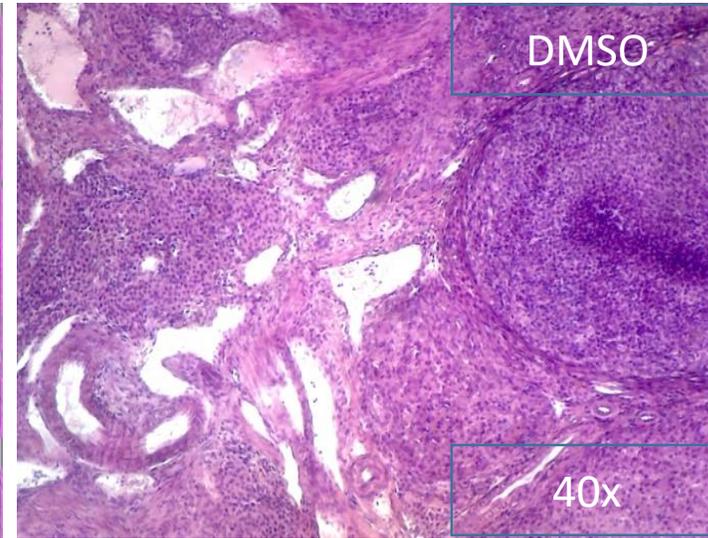
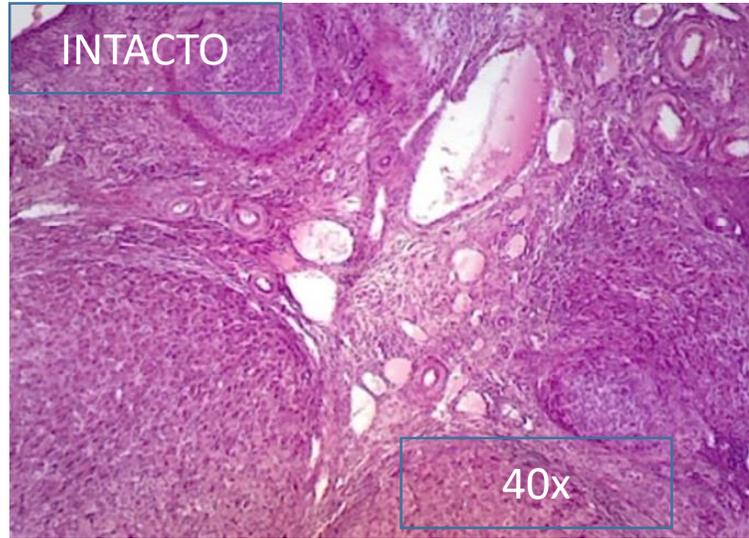
**Tabla 2. Número de ovocitos liberados  $\pm$  e.e.m. en los animales cíclicos que recibieron una microinyección de agua destilada, DMSO, DMSO + sulpirida y ácido ascórbico + sulpirida dentro de las bursas ováricas a las 13:00h de cada uno de los días del ciclo estral. Los animales fueron sacrificados en la mañana del siguiente estro vaginal observado.**

	<b>No. de Ovocitos Liberados</b>				
	Control absoluto	Agua Destilada	DMSO	DMSO + Sulpirida	*Acido ascórbico + Sulpirida
<b>Estro</b>	12.4 $\pm$ 0.1 (n=4)	13.5 $\pm$ 0.9 (n=4)	12.2 $\pm$ 1.4 (n=6)	11.5 $\pm$ 0.5 (n=4)	13.3 $\pm$ 1.0 (n=6)
<b>Diestro-1</b>		12.8 $\pm$ 1.0 (n=4)	12.0 $\pm$ 0.9 (n=6)	10.6 $\pm$ 0.7 (n=8)	12.8 $\pm$ 0.9 (n=6)
<b>Diestro-2</b>		12.8 $\pm$ 0.9 (n=4)	12.0 $\pm$ 0.6 (n=6)	11.0 $\pm$ 0.4 (n=4)	10.8 $\pm$ 0.4 (n=6)
<b>Proestro</b>		12.8 $\pm$ 0.6 (n=4)	11.8 $\pm$ 1.0 (n=6)	11.2 $\pm$ 0.7 (n=4)	11.5 $\pm$ 0.6 (n=6)

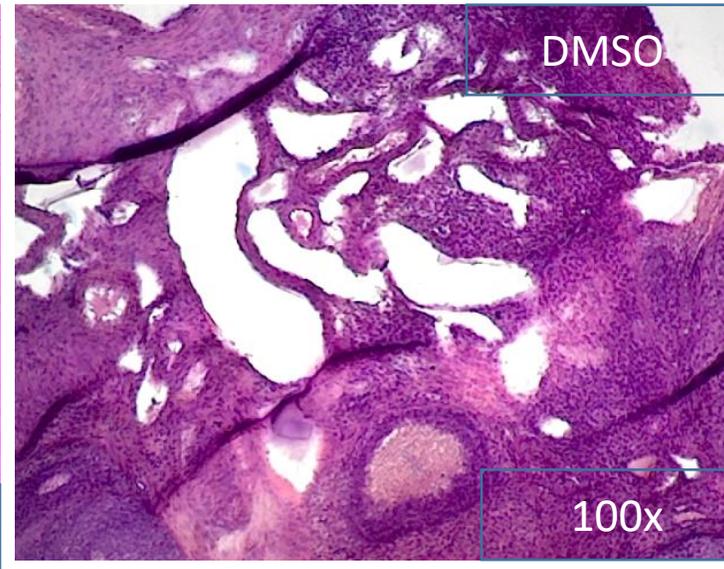
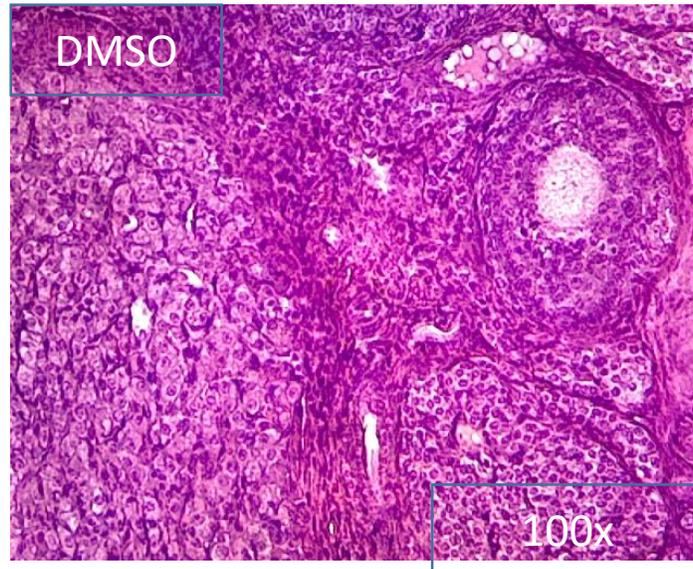
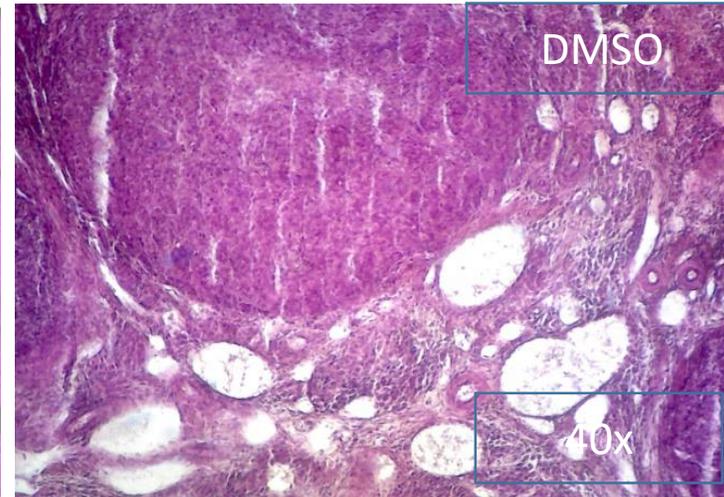
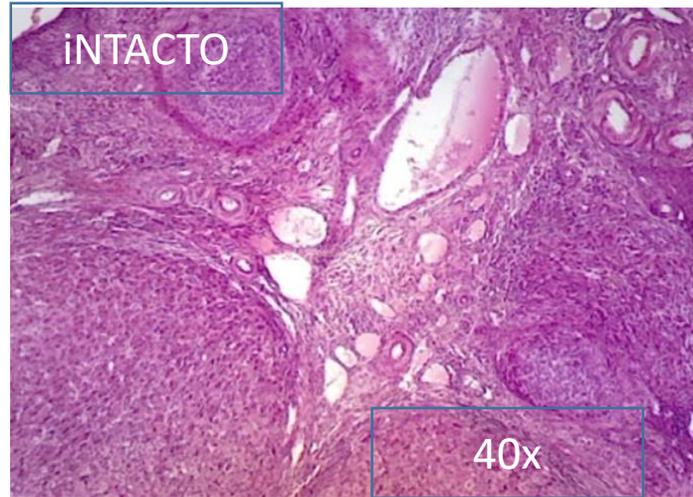
\*(González Quiroz, comunicación personal)



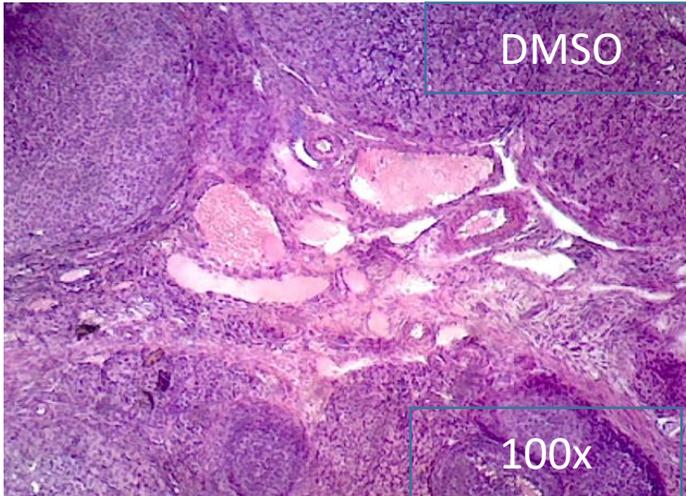
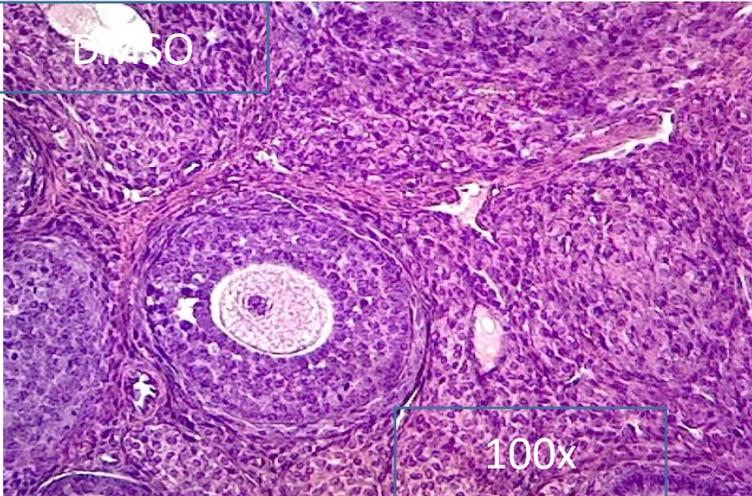
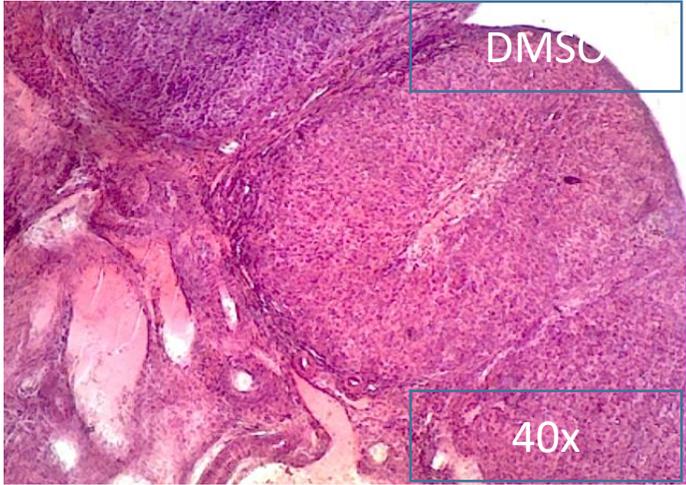
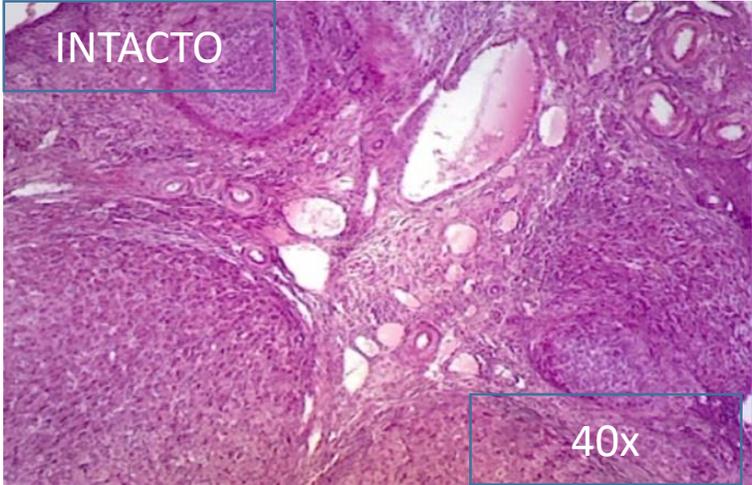
# Histología Ovárica D1



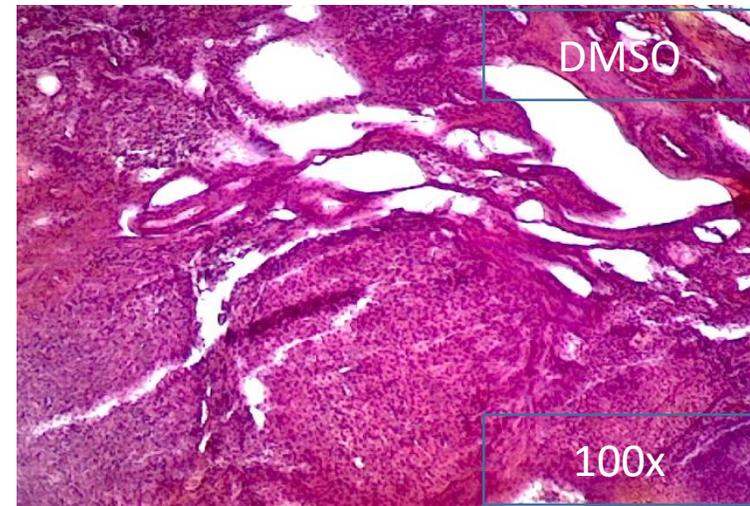
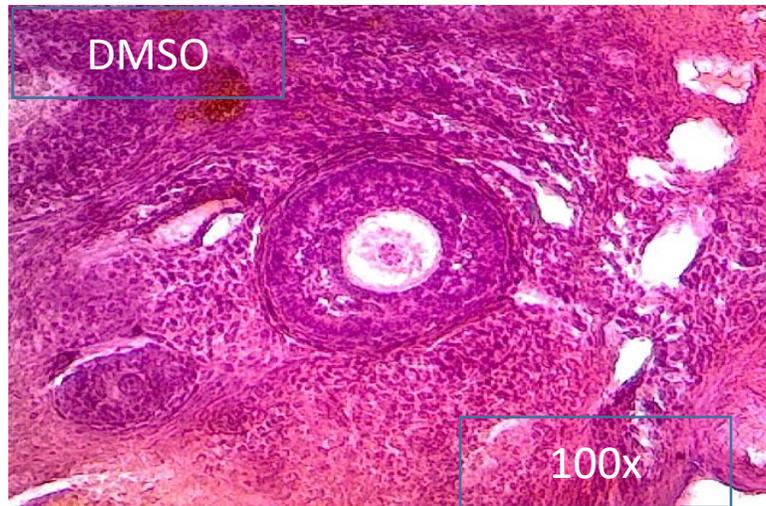
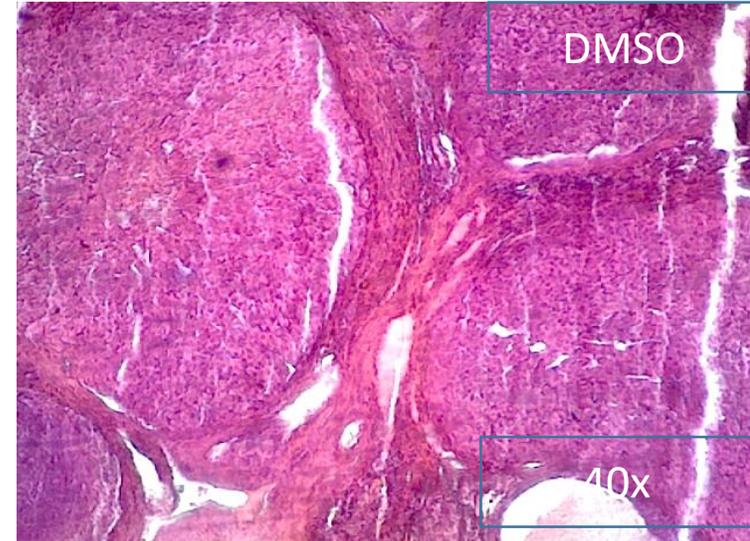
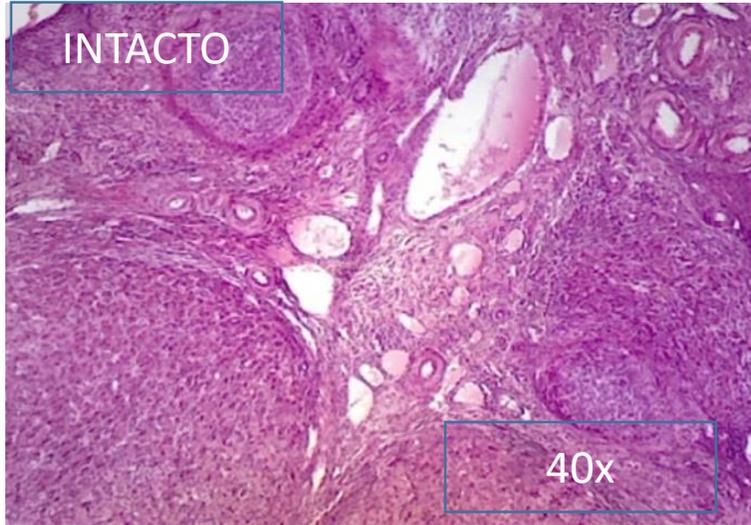
# Histología Ovárica D2



# Histología Ovárica P

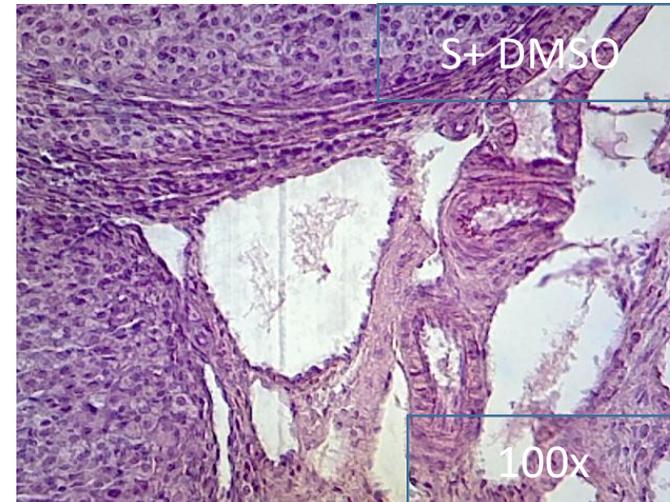
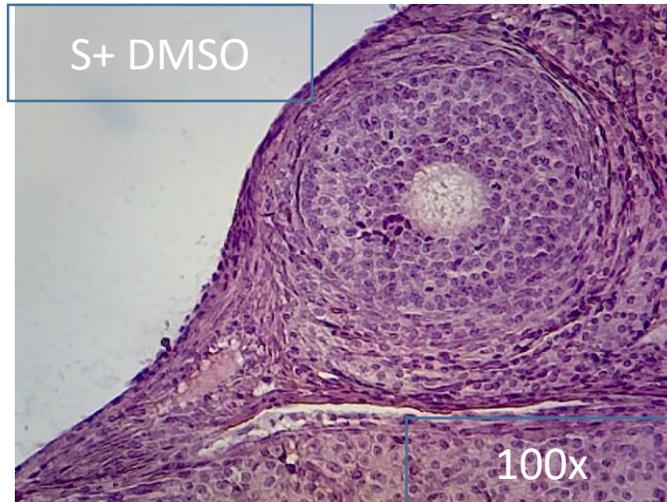
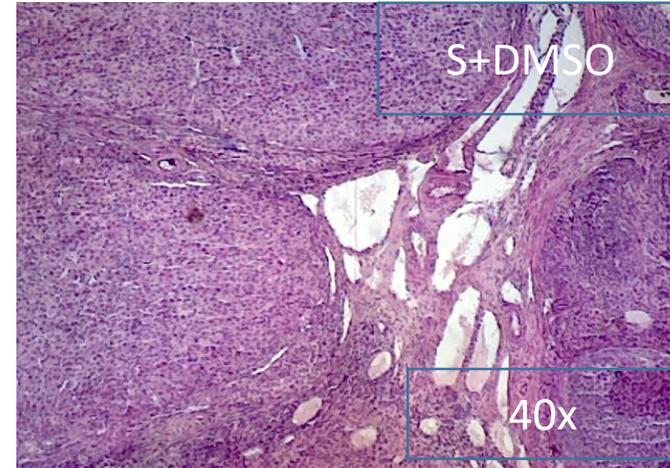
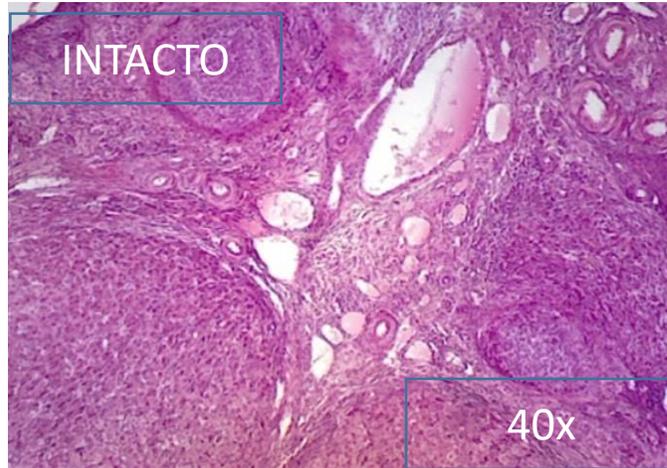


# Histología Ovárica E



# Histología Ovárica

## SULPIRIDA + DMSO



# Conclusiones

La administración directa del DMSO sobre el tejido ovárico no afecta las principales funciones ováricas, estimadas por la duración del ciclo estral (indicador de la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales) ni la ovulación espontánea (número de ovocitos liberados).

La administración del DMSO como vehículo de la sulpirida indujo efectos semejantes a los observados en otros modelos experimentales donde se han utilizado otros vehículos, por tanto, pudiera ser recomendable como agente infiltrante de antagonistas de la dopamina en el ovario.



# Referencias

\_ Strauss II J.F. y Williams C.J. (2009). The synthesis and metabolism of steroid hormones. En: "Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 6<sup>th</sup> Edition. Jerome FD & Barbieri RL. Saunders Elsevier, Philadelphia. Pp 155-190.

\_ Cartwright J. y Moreland S. (2008). Female reproductive system. En: Endocrine Disruption: A Guidance Document for Histologic Evaluation of Endocrine and Reproductive Tests. Part 3. Eds. Odum. J. OECD Guidelines for the testing of chemicals Draft13, May 1988.

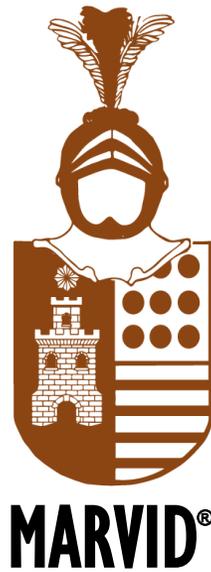
\_ Letras-Dulce, Handal-Anabella, Díaz-Alfonso & Morán-José Luis. La *Sulpirida* reduce la ovulación compensadora, pero incrementa la hipertrofia compensadora del ovario derecho en la rata hemiovariectomizada. Revista de Sistemas Experimentales 3(7):46-59 (ISSN-2410-3950 ECORFAN) (2016). ECORFAN RENIECYT

\_ Venegas, B., Padilla, J.F., Juárez C.E., Moran, J.L., Moran, C., Rosas Murrieta, N.H., Handal, A. Dominguez, R. Effects of ovarian dopaminergic receptor on ovulation. Endocrine. DOI 10.1007/s12020-015-0636-4. Original Article [Endocrine](#) December 2015, Volume 50, Issue 3, pp 783-796; first online: 30 May 2015. (2015).

\_ Letras, D. Handal, A. Díaz, A. y Morán, J.L. (2016). La Sulpirida reduce la ovulación compensadora, pero incrementa la hipertrofia compensadora del ovario derecho en la rata hemiovariectomizada. Revista de Sistemas Experimentales. Vol. 3(7). Pp.46-59.

\_ Guzmán Herrera Nataly, Sánchez García Octavio, Anabella Handal Silva, José Luis Morán Perales. Dopaminergic receptor type 1 antagonism in rat ovarian tissue: effects on ovulation and ovarian compensatory hypertrophy. Journal Multidisciplinary Science UTSOE. V(X):12-27 (ISSN: 2395-860X LATINDEX) 2018. LATINDEX RENIECYT [http://www.utsoe-journal.mx/Journal\\_T\\_X.pdf](http://www.utsoe-journal.mx/Journal_T_X.pdf)





© MARVID-Mexico

No part of this document covered by the Federal Copyright Law may be reproduced, transmitted or used in any form or medium, whether graphic, electronic or mechanical, including but not limited to the following: Citations in articles and comments Bibliographical, compilation of radio or electronic journalistic data. For the effects of articles 13, 162,163 fraction I, 164 fraction I, 168, 169,209 fraction III and other relative of the Federal Law of Copyright. Violations: Be forced to prosecute under Mexican copyright law. The use of general descriptive names, registered names, trademarks, in this publication do not imply, uniformly in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protector in laws and regulations of Mexico and therefore free for General use of the international scientific community. VCICA is part of the media of MARVID-Mexico., E: 94-443.F: 008- ([www.marvid.org/booklets](http://www.marvid.org/booklets))