Original Article

Role of endogenous opioids in nociception among male and different phases of the mice estrous cycle

Kesmati M*, Abbasi S, Torabi M

Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I. R. Iran.

Received May 20, 2013; Accepted October 26, 2013

Abstract:

Background: Sexual hormones can change nociception in males and females. There are few information about the role of sex hormones on nociception. The aim of this study was to evaluate the effect of endogenous opioids on nociception in male mice compared with female mice during different phases of the estrous cycle (proestrus, estrus, metestrus and diestrus).

Materials and Methods: In this study, adult male and female mice (in different phases of estrous cycle**)** weighing 30±3gr were assigned to the control group, vehicle and naloxone (3mg/kg, i.p.) groups. In all groups analgesia time was evaluated by hotplate test.

Results: Analgesia time in diestrus phase of control and vehicle groups of female rats was more than the other phases and different from the estrus phase ($P<0.05$) and male ($P<0.001$) groups. In the naloxone group, there was a significant reduction in analgesia time among males ($P<0.001$) and also in the proestrus, estrus, metestrus, diestrus phases ($P<0.001$, $P<0.05$, $P<0.001$, $P<0.001$, respectively) among females. Moreover, in the naloxone group, a significant difference was seen in analgesia time in male mice compared with females in proestrus and diestrus phases ($P<0.05$).

Conclusion: It seems that the effects of sex hormones in male and female mice on pain perception mechanisms can be mediated by endogenous opioids.

Keywords: Hot plate test, Pain, Opioidergic system, Estrus cycle, Mouse

* **Corresponding Author.**
Email: m.kesmati@scu.ac.ir
Tel: 0098 916 612 6897
Fax: 0098 611 333 1045

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences January, 2014; Vol. 17, No 6, Pages 522-527

Please cite this article as: Kesmati M, Abbasi S, Torabi M. Role of endogenous opioids in nociception among male and different phases of the mice estrous cycle. ***Feyz*** 2014; 17(6): 522-7.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

نقش اوپیوئیدهای درون‌زا بر درک درد در موش‌های سوری نر و مراحل سیکل جنسی ماده

مهناز کسمتی [1*]، صدیقه عباسی [2]، مژگان ترابی [2]

خلاصه:

سابقه و هدف: هورمون‌های جنسی می‌توانند درک درد را در جنس نر و ماده تغییر دهند. در رابطه با نحوه عمل هورمون‌های جنسی نر و ماده بر درک درد اطلاعات کافی وجود ندارد. هدف این مطالعه بررسی میزان تاثیر اوپیوئیدهای درون‌زا بر درک درد در موش‌های سوری نر و مراحل مختلف سیکل جنسی ماده (پرواستروس، استروس، مت استروس و دی استروس) می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه پژوهشی حاضر از موش سوری نر و ماده بالغ (در مراحل مختلف سیکل جنسی) با وزن ۳±۳۰ گرم در گروه‌های کنترل، شاهد تزریق و دریافت کننده نالوکسان (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) استفاده شد. در همه گروه‌ها زمان پاسخ‌دهی به محرک دردناک با تست صفحه داغ ارزیابی شد.

نتایج: زمان بی‌دردی در فاز دی استروس گروه‌های کنترل و شاهد تزریق موش‌های ماده بیشترین مقدار بوده و با فاز استروس($P<0/05$) و نرها ($P<0/001$) اختلاف داشت. نالوکسان باعث کاهش معنی‌دار زمان بی‌دردی هم در نرها ($P<0/001$) و هم در فازهای پرواستروس، استروس، مت استروس و دی استروس ماده‌ها (به‌ترتیب $P<0/001$، $P<0/05$، $P<0/001$، $P<0/001$) گردید. هم‌چنین، نالوکسان موجب تفاوت در زمان بی‌دردی موش‌های نر نسبت به ماده‌ها در فاز پرو استروس و دی استروس ($P<0/05$) شد.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد بخشی از اثرات هورمون‌های جنسی موش‌های نر و ماده در مکانیسم درک درد توسط اوپیوئیدهای درون‌زا واسطه‌گری شود.

واژگان کلیدی: تست صفحه داغ، درد، سیستم اوپیوئیدی، سیکل استروس، موش سوری

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ٦، بهمن و اسفند ۱۳۹۲، صفحات ۵۲۷-۵۲۲

مقدمه

سیکل تولید مثلی در موجودات ماده و هورمون‌های جنسی می‌توانند بر عملکردهای مختلف سیستم عصبی از جمله درک درد اثر گذار باشند [۱]. برای مثال نشان داده شده است که حساسیت به درد روماتیسمی و تعداد نقاط حساس کشف شده به‌واسطهٔ لمس کردن در فاز فولیکولار نسبت به فاز لوتئال، در زنان با قاعدگی طبیعی بیشتر می‌باشد [۲]. آستانه درد موش‌های صحرایی ماده در مقابل تحریک دردناک پای پشتی در فاز پرو استروس و استروس پایین‌تر از سایر فازهای تولید مثلی است [۳]، در حالی‌که موش‌های صحرایی ماده در تست پس کشیدن دم در فاز استروس بیشترین تحمل را داشته و یک درجه از جنس نر کمتر بوده است و در حیوانات اوارکتومی شده و فاز مت استروس و دی استروس این امر مشاهده نشده است [۳].

در پژوهشی دیگر نشان داده شده است که آستانه درد موش‌های نر با فازهای مختلف موش‌های ماده تفاوت ندارد، اما در موش‌های ماده، آستانه درد در فازهای پرواستروس و دی استروس به‌صورت معنی‌دار از استروس پایین‌تر است [٤]. این باور وجود دارد که سیکل جنسی در زنان می‌تواند بر عملکرد سیستم اوپیوئیدی نیز اثرگذار باشد [۱]. زنان عموما به ضد دردهای کمتری نسبت به مردان، جهت تسکین درد پس از عمل نیاز دارند و این اثرات بیشتر در مورد اوپیوئیدهای کوتاه اثر فعال بر هر دو گیرنده مو و کاپا مشاهده شده است [۵]. هم‌چنین، مرفین در زنان بی‌دردی بیشتر و طولانی‌تری را نسبت به مردان ایجاد می‌کند [٦]. از نظر مکانیسم اثر هورمون‌های جنسی از جمله استروژن بر درک درد گزارشات ضد و نقیضی وجود دارد؛ از یک‌سو نشان داده شده است که استروژن‌ها با عمل مستقیم در سطح شاخ پشتی نخاع حساسیت به تحریک‌های دردزا را تنظیم می‌کنند [۷]، در حالی‌که گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد استروژن به‌طور مستقیم درک درد را تغییر نمی‌دهد و در این رابطه نقش اوپیوئیدها بیشتر مورد توجه قرار گرفته است [۳]. بیان شده است که غلظت بالای استروژن تحمل نسبت به مرفین را توسعه می‌دهد؛ بنابراین می‌تواند از این طریق بر سیستم درد تاثیر بگذارد [۳]. به همین علت پیشنهاد شده که کلیه درمان‌های دارویی برای کاهش درد با توجه به سیکل‌های تولید مثلی که با تغییر غلظت هورمون‌ها همراه می‌باشد

[1] دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

[2] دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

* نشانی نویسنده مسئول:

دانشگاه شهید چمران اهواز،دانشکده علوم ، بخش زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۶۶۱۲۶۸۹۷ دورنویس: ۰۶۱۱۳۳۳۱۰۴۵

پست الکترونیک: m.kesmati@scu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۳۰ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۸/۴

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

انجام گیرد [۸]. با توجه به تناقضاتی که در خصوص تفاوت میزان تحمل درد در فازهای مختلف سیکل جنسی ارائه شده و با توجه به تردیدی که در رابطه با نقش مستقیم هورمون‌های جنسی بر درک درد و یا تاثیر غیر مستقیم آن توسط سیستم اوپیوئیدی وجود دارد، در این مطالعه میزان درک درد در مراحل مختلف سیکل تولید مثلی موش ماده در حضور و غیاب یک آنتاگونیست سیستم اوپیوئیدی (نالوکسون) در مقایسه با موش‌های نر مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این تحقیق روشن می‌سازد که تغییر سطح فعالیت سیستم اوپیوئیدی درون‌زا پاسخ به محرک دردناک را در موش‌های نر و مراحل مختلف سیکل جنسی ماده چگونه و به چه میزان تغییر می‌دهد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه پژوهشی موش‌های سفید کوچک آزمایشگاهی (سوری) نر و ماده بالغ نژاد NMRI و با وزن تقریبی ۳ ±۳۰ گرم از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز خریداری گردیدند. حیوانات در قفس‌های پلکسی گلاس و در اطاقی با دمای ۲±۲۳ سانتی‌گراد و سیکل های ۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و در تمام طول مدت نگهداری به‌جز زمان تست دسترسی آزاد به آب و غذای کافی داشتند. همه موش‌ها حداقل ۲ ساعت قبل از آزمایش از محل نگهداری به اتاق تست منتقل می‌شدند. تمام تست‌ها در فاز روشنایی صورت گرفت و هر حیوان تنها یک‌بار تست شد. در این مطالعه نالوکسان ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم (خریداری شده از شرکت سیگما) به‌صورت درون صفاقی به موش‌ها تزریق گردید. این مقدار مورد استفاده نالوکسان بر اساس مطالعات پیشین مبنی بر مهار گیرنده‌های اوپیوئیدی و اثر ضد دردی آن بوده است [۹]. کلیه تزریقات در حجم ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم انجام گردید. حیوانات شامل گروه‌های: کنترل (بدون دریافت دارو و یا تزریق)، گروه دریافت کننده سالین ۰/۹ درصد و گروه دریافت کننده نالوکسان در جنس نر و همین گروه‌ها در جنس ماده و در چهار فاز سیکل استروس (پرو استروس،استروس، مت استروس، دی استروس) بودند. تعداد موش‌ها در هر گروه ۷ سر بود. برای تعیین مراحل مختلف سیکل استروس سواپ مرطوب را با ملایمت درون واژن حیوان قرار داده و اسمیری که دارای مواد چسبنده است را بر روی لام کشیده و پس از خشک شدن بر روی لام به‌مدت ۷ دقیقه در رنگ گیمسا قرار گرفته، سپس خارج شده و در هوا خشک می‌گردید [۱۰]. سپس مرحله سیکل جنسی ماده بر اساس شاخص‌های بافتی تعیین گردید [۱۱]. تست درد نیم ساعت پس از تزریق سالین و یا دارو انجام می‌شد. جهت سنج میزان درد از تست صفحه داغ استفاده گردید. دمای دستگاه روی ۲±۵۲ سانتی‌گراد تنظیم شد. هم‌زمان با قرار دادن حیوان در دستگاه کلید زمان سنج زده می‌شد و زمانی که حیوان در اثر گرم شدن پاها شروع به لیسیدن پای پشتی خود می‌نمود، زمان تحمل درد و یا بی‌دردی ثبت می‌شد. به‌منظور جلوگیری از آسیب بافتی در صورت عدم پاسخ حیوان پس از ۳۰ ثانیه فورا از دستگاه خارج می‌شد [۱۲]. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار از میانگین بیان شده‌اند. آنالیزها با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۷ انجام شدند و آزمون t برای مقایسه بین گروه‌های دوتایی و آنالیز واریانس یک طرفه با پس آزمون LSDبین گروه‌های چند تایی استفاده گردیدند. در تمام گروه‌ها سطح معنی‌داری $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج

مقایسه زمان بی‌دردی در چهار فاز سیکل استروس موش-های سوری ماده و نر:

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و پس آزمون LSD در نمودار شماره ۱ نشان داده است که هم در ماده‌های گروه کنترل و هم در ماده‌های گروه دریافت کننده سالین فاز استروس کمترین میزان بی‌دردی و فاز دی استروس بیشترین بی‌دردی را نسبت به یکدیگر نشان می‌دهند و بین این دو فاز اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($P<۰/۰۵$). هم‌چنین، اختلاف معنی‌دار بین فاز دی استروس ماده‌ها هم در گروه کنترل و هم گروه دریافت کننده سالین به‌ترتیب با نرهای گروه کنترل و نرهای دریافت کننده سالین در زمان بی-دردی مشاهده گردید ($P<۰/۰۰۱$)؛ به‌گونه‌ای که موش‌های ماده دی استروس بیشترین و موش‌های نر کمترین تحمل را به تحریک گرمایی نشان دادند. بین گروه‌های کنترل و گروه‌های دریافت کننده سالین در گروه موش‌های نر و در تمامی فازهای سیکل جنسی ماده در مقایسه با هم تفاوت معنی‌دار وجود نداشت.

زمان بی‌دردی در حضور نالوکسان در چهار مرحله سیکل استروس موش‌های سوری ماده بالغ:

نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و پس آزمون LSD نشان داد که نالوکسان کاهش معنی‌داری در زمان بی‌دردی در کلیه فازهای پرواستروس، استروس، مت استروس و دی استروس نسبت به گروه‌های دریافت کننده سالین (به‌ترتیب $P<۰/۰۰۱$، $P<۰/۰۵$، $P<۰/۰۰۱$، $P<۰/۰۰۱$) ایجاد می کند (نمودار شماره ۲). این کاهش در فازهای پرواستروس و مت استروس و دی استروس بیشتر از فاز استروس بود ($P<۰/۰۰۱$).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

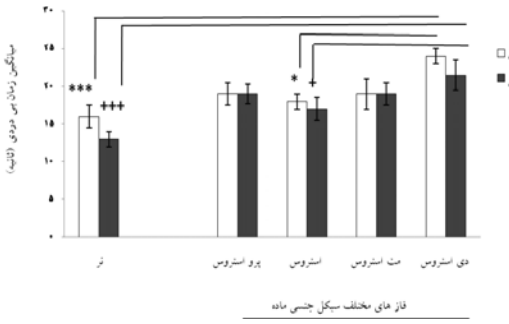
بررسی آماری بین گروه‌های دریافت کننده نالوکسان نسبت به یکدیگر در چهار فاز سیکل جنسی تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

زمان بی‌دردی در حضور نالوکسان در موش‌های سوری نر بالغ:

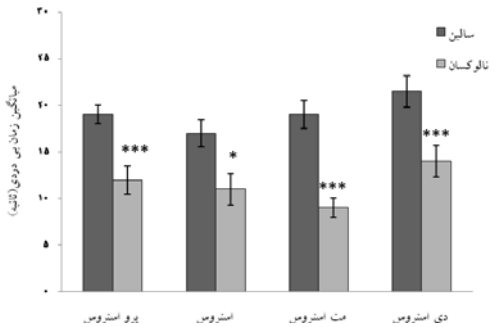
آنالیز آماری نشان داد موش‌های سوری نری که نالوکسان دریافت کرده بودند کاهش معنی‌داری در زمان بی‌دردی نسبت به گروه سالین نشان دادند ($P<۰/۰۰۱$) (نمودار شماره ۳).

مقایسه زمان بی‌دردی در حضور نالوکسان در چهار مرحله سیکل استروس موش‌های سوری ماده بالغ و موش‌های سوری نر بالغ:

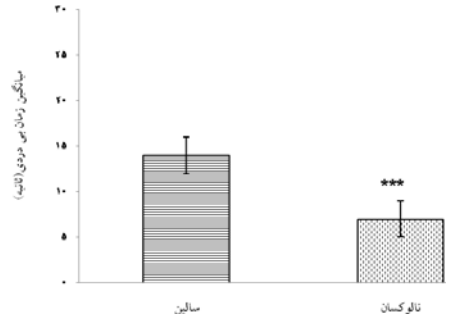
نمودار شماره ٤ نشان می‌دهد که تزریق نالوکسان اگرچه توانست زمان بی‌دردی را هم در نرها و هم در ماده‌ها کاهش دهد، اما اختلاف معنی‌دار بین نرها و فاز دی استروس ماده‌ها از بین نرفت؛ ضمن آنکه بین فاز پرو استروس ماده‌ها و نرها نیز اختلاف معنی‌داری ایجاد شد ($P<۰/۰۵$).



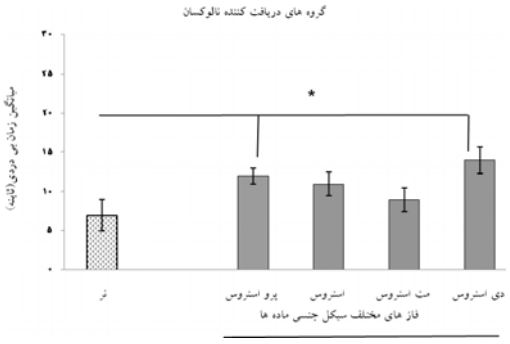
نمودار شماره ۱- مقایسه زمان بی‌دردی در چهار مرحله سیکل جنسی موش‌های سوری ماده و نر: $P<۰/۰۵$*، $P<۰/۰۵$ + (بین ماده‌های دی استروس و استروس در گروه های کنترل و سالین)، $P<۰/۰۰۱$ *** و $P<۰/۰۰۱$ +++ (بین ماده‌های دی استروس و نرها در گروه‌های کنترل و سالین)



نمودار شماره ۲- زمان بی‌دردی در حضور نالوکسان ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم در چهار مرحله سیکل جنسی موش‌های سوری ماده بالغ. ($P<۰/۰۰۱$ ***، $P<۰/۰۵$ *، $P<۰/۰۰۱$***، $P<۰/۰۰۱$ ***)



نمودار شماره ۳- زمان بی‌دردی در حضور نالوکسان ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم در موش‌های سوری نر بالغ $P<۰/۰۰۱$ ***.



نمودار شماره ٤- مقایسه زمان بی‌دردی در حضور نالوکسان ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم در چهار مرحله سیکل جنسی موش‌های سوری ماده بالغ و موش‌های سوری نر بالغ $P<۰/۰۵$*

بحث

نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهند که دریافت سالین نتوانست سبب تغییر آستانه درک درد در موش‌های نر و نیز موش‌های ماده در تمام فازهای سیکل جنسی گردد. در گروه‌های دریافت کننده سالین زمان بی‌دردی در فازهای استروس و دی استروس نسبت به یکدیگر تفاوت معنی‌دار داشت؛ بدین ترتیب در فاز استروس کمترین آستانه درد و در فاز دی استروس بیشترین آستانه درد ثبت شده است. هم‌چنین، نتایج مطالعه حاضر نشان داد بین گروه نرها و ماده‌ها در فاز دی استروس نیز تفاوت معنی دار وجود دارد (نمودار شماره ۱). این نتایج با برخی مطالعات انجام شده هم‌خوانی دارد. در این راستا نشان داده شده است که در موش‌های صحرایی ماده، آستانه تحمل درد در تست صفحه داغ در فاز دی استروس نسبت به فاز استروس به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است [۱۱،۱۳]. در این رابطه پیشنهاد شده است که استروئیدهای گنادی و نسبت میان استروژن و پروژسترون احتمالا نقش مهمی در تعدیل حساسیت به درد بازی می‌کنند [۱۳،۱۱]. مطالعات نشان می‌دهند که سطح پلاسمایی استروژن در فاز

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

استروس بالا بوده و این در حالی است که در فاز مت استروس میزان استروژن بالاتر از پروژسترون بوده، این نسبت در فاز دی استروس معکوس شده و در فاز پرواستروس نیز پروژسترون به حداکثر میزان پلاسمایی خود می‌رسد [۱۵،۱٤،٦]. جالب است که زمان بی‌دردی (یا آستانه درد) در موش‌های نر نزدیک به فازهای استروس و مت استروس بوده که هم‌چنان‌که اشاره شد نسبت استروژن به پروژسترون بالاتر است؛ به‌عبارت دیگر اثر تعدیلی هورمون تستوسترون موجود در موش‌های نر بر آستانه درد، معادل فازهایی با سطح بالای استروژن (در ماده) عمل می‌کند [٦،١٤]. از آنجا که تستوسترون به کمک آنزیم آروماتاز موجود در برخی بافت‌های بدن در جنس نر به استروژن تبدیل می‌شود [١٦،٧]، می‌توان این شباهت اثر را بر آستانه درد توجیه نمود. بدین ترتیب تفاوت درک درد در جنس نر و ماده که توسط برخی محققین مطرح شده است، نمی‌تواند مربوط به فازهای ذکر شده باشد [١٧]. اما اینکه چرا در فاز دی استروس آستانه درد بالاتر از سایر فازها می‌باشد شواهدی وجود دارد که آن‌را می‌تواند تایید کند. Alosis و همکاران در یک مطالعه نشان داده‌اند که افزایش سطح اوپیوئیدهای درون‌زاد سبب بی‌دردی در این فاز می‌شود. بنابراین احتمال می‌رود در فاز دی استروس سطح قابل قبولی از پپتیدهای فوق در مغز به‌وجود آمده و بی‌دردی را در این فاز القاء نموده‌اند [١٨]. در مطالعه حاضر نالوکسان به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی توانست در کلیه فازهای سیکل جنسی در ماده‌ها و نیز نرها اثر درد زایی معنی‌داری نشان دهد. بنابراین، می‌توان پیشنهاد کرد که بخشی از بی‌دردی حاصل از هورمون‌های جنسی، چه در جنس نر و چه در جنس ماده به‌واسطه فعالیت سیستم اوپیوئیدی صورت می‌پذیرد (نمودار شماره ۲ و ۳) که با حذف و یا غیر فعال کردن این سیستم توسط نالوکسون این بی‌دردی به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. نالوکسان در ماده‌ها در فازی که استروژن دارای سطح بالاتر است (استروس و مت استروس) و نرها (با داشتن هورمون تستوسترون) اثرات نسبتا مشابهی را اعمال نمود. هم‌چنین، نتایج نشان داد که نالوکسون در ماده‌ها در فاز پرو استروس و دی استروس (که نسبت استروژن به پروژسترون کمتر است) اثر درد زایی کمتری نسبت به نرها ایجاد می‌کند (نمودار شماره ٤). از آنجا که نشان داده شده است سیکل جنسی در زنان عملکرد سیستم اوپیوئیدی را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱]، پس این امر می‌تواند توجیه کننده استفاده از ضد دردهای کمتر (اوپیوئیدهای کوتاه اثر) در زنان نسبت به مردان باشد [۵]. وجود تفاوت‌های جنسی در حساسیت به داروهای ضد درد از جمله مورفین ناشی از استروئیدهای جنسی بر دستگاه‌های نوروبیولوژیکی که در احساس درد دخالت دارند، می‌باشد [۱۹،۱۳] که این امر می‌تواند علت احتمالی تفاوت مشاهده شده در درک درد در حضور نالوکسان در هر دو جنس باشند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج فوق به‌نظر می‌رسد نوع و نسبت هورمون‌های جنسی عامل تعیین کننده در مدولاسیون درک درد باشند و گیرنده‌های اوپیوئیدی احتمالا بخشی از اثرات هورمون‌های جنسی بر آستانه درد در فازهای مختلف سیکل جنسی موش‌های ماده و نر را واسطه‌گری می‌کنند. بخشی دیگر ممکن است مربوط به سایر سیستم‌های نوروشیمیایی باشد که به مطالعه جزئی بیشتری نیاز می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش بخشی از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد بوده و با حمایت مالی و معنوی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز (گرانت شماره ۹۰/۰۲/۱۸٦۷۲) انجام پذیرفته است که بدین وسیله تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

[1] Ribeiro-Dasilva MC, Shinal RM, Glover T, Williams RS, Staud R, Riley JL, et al. Evaluation of menstrual cycle effects on morphine and pentazocine analgesia. ***Pain*** 2011; 152(3): 614-22.

[2] Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. ***Pain*** 1998; 77(2): 151-61.

[3] Shekunova EV, Bespalov AY. Estrous cycle stage-dependent expression of acute tolerance to morphine analgesia in rats. ***Eur J Pharmacol*** 2004; 486(3): 259-64.

[4] Kiasalari Z, Khalili M, Eftekhari M. A Comparison of Acute Pain Threshold between the Male and Female and the Effect of Alcoholic Extract of Datura Stramonium on it. ***Daneshvar Med*** 2008; 15(74): 59-66**.** [in Persian]

[5] Niu KY, Zhang Y, Ro JY. Effects of gonadal hormones on the peripheral cannabinoid receptor 1 (CB1R) system under a myositis condition in rats. ***Pain*** 2012; 153(11): 2283-91.

[6] Bodnar RJ, Kest B. Sex differences in opioid analgesia, hyperalgesia, tolerance and withdrawal:

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

Central mechanisms of action and roles of gonadal hormones. ***Horm Behav*** 2010; 58(1): 72-81.
[7] Evrard HC, Balthazart J. Aromatization of androgens in to estrogens reduces response latency to a noxious thermal stimulus in male quail. ***Horm Behav*** 2004; 45(3): 181-9.
[8] Kuba T, Quinones-Jenab V. The role of female gonadal hormones in behavioral sex differences in persistent and chronic pain: clinical versus preclinical studies. ***Brain Res Bull*** 2005; 66(3): 178-88.
[9] Hernandez-Delgadillo GP, Cruz SL. Endogenous opioid are involved in morphine and dipyrone analgesic potentiation in the tail flick test in rats. ***Eur J pharmacol*** 2006; 546(1-3): 54-9.
[10] Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, Blaustein JD, Eckel LA, Hampson E, et al. Strategies and Methods for Research on Sex Differences in Brain and Behavior. ***Endocrinology*** 2005; 146(4): 1650 – 73.
[11] Terner JM, Lomas LM, Picker MJ. Influence of Estrous Cycle and Gonadal Hormone Depletion on Nociception and Opioid Antinociception in Female Rats of Four Strains. ***Pain*** 2005; 6(6): 372-83.
[12] Suaudeau C, do-Rego JC, Costentin J. Modifications in avoidance reactions of mice, on a second exposure to the hot plate, resist to various amnesia-inducing treatments. ***Cogn Brain Res*** 2005; 25(1): 339-47.
[13] Ribeiro-Dasilva MC, Shinal RM, Glover T, Williams RS, Staud R, Riley JL 3rd, et al. Evaluation of menstrual cycle effects on morphine and pentazocine analgesia. ***Pain*** 2011; 152(3): 614–22.
[14] Fillingim RB, NessTJ. Sex –related hormone influences on pain and analgesic responses. ***Neurosci Biobehav Rev*** 2000; 24(4): 485-501.
[15] Mc Carthy MM, Backer JB. Neuroendocrinology of sexual behavior in the female. In: Becker JB, Breedlove SM, Crews D, McCarthy MM, eds. Behavioral endocrinology, 2nd ed. Cambridge, MA: MIT Press/Bradford Books; 2002. p. 117-51.
[16] de Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. ***Reprod Biol Endocrinol*** 2011; 9: 93.
[17] Bryant CD, Eitan S, Sinchak K, Fanselow MS, Evans CJ. NMDA receptor antagonism disrupts the development of morphine analgesic tolerance in male, but not female C57BL/6J mice. ***Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*** 2006; 291(2): R315-26.
[18] Alosis AM, Sacerdote P, Albonetti ME, Carli G. Sex related effects on behavior and endorphin of different intensities of formalin pain in rats. ***Brain Res*** 1995; 699(2): 242-9.
[19] Vadivelu N, Mitra S, Hines RL. Peripheral opioid receptor agonists for analgesia: A comprehensive review. ***J Opioid Manag*** 2011; 7(1): 55–68.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]