الاختلافات الجنسية في آلية فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي عند جرذان Wistar

جرجس ديب

قسم علم الحياة الحيوانية ـ كلية العلوم ـ جامعة دمشق

تاريـخ الإيداع 2003/07/21
قبل للنشـر في 2004/03/22

الملخص

بينا في دراسات سابقة أن آلية فقدان الشعور بالألم المحرض بـالكرب الـسباحي لـدى ذكـور الجرذان مرتبطة بشدة الكرب وتم الكشف عن بعض جوانب علاقة هذه الآلية بهرمونات قشر الكظر. يهدف البحث الحالي إلى دراسة الاختلافات الجنسية في آلية فقدان الشعور بالألم المحرض بـالكرب السباحي لدى كل من ذكور وإناث الجرذان من سلالة (Wistar) وعلاقتها المحتملة بالهرمونـات الجنسية.

تبدي ذكور وإناث الجرذان السليمة إثر تعرضها للكرب السباحي (الـسباحة فـي ميـاه درجـة حرارتها16 م لمدة 3 دقائق) ارتفاعا ملحوظا في عتبة الشعور بالألم. ولقد تميز فقدان الشعور بالألم لدى الإناث بكونه أكثر أهمية (أعلى) مقارنة مع الذكور. ولقد أدت المعالجة المسبقة بالنالوكـسون إلى حصار جزئي لفقدان الشعور بالألم (للتسكين) المحرض بالكرب السباحي لدى كلا الجنسين مـع كون الحصار أكثر أهمية لدى الذكور منه لدى الإناث.

وبخلاف الجرذان الذكور مستأصلة الخصى التي أبدت استجابة في فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي مماثلة لاستجابة الذكور السليمة، كان فقدان الـشعور بـالألم المحـرض بـالكرب السباحي لدى الإناث مستأصلة المبايض أقل بشكل واضح من مثيله المسجل لدى الإناث السليمة.ولقد ألغى النالوكسون جزئياً فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب لدى كلا الجنسين، إلا أن تأثيره أكثر أهمية لدى الإناث مستأصلة المبايض مقارنة بالإناث السليمة.

وبالمقابل أبدت الذكور المعالجة مسبقاً بالمضاد الأندروجيني eulexin والإناث المعالجة بالمضاد الأستروجيني tamoxifen لدى تعرضها للكرب السباحي استجابة مماثلة لتلك المسجلة لدى أقرانها مستأصلة المناسل ولقد ألغى النالوكسون جزئياً فقدان الشعور بالألم (التسكين) المحرض بالكرب لدى هذه المجموعة من الجرذان وبشكل مماثل للحصار المسجل لدى الجرذان مستأصلة المناسل.

تبين هذه النتائج تباين فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي لدى جرذان wistar تبعاً للجنس فالإناث أبدت فقدانا للشعور بالألم (تسكين) المحرض بالكرب السباحي أكثر أهمية (أعلى) من مثيله لدى الذكور، وبخلاف السيادة الواضحة للآليات الأفيونية الوساطة وغياب المشاركة الصريحة للأندروجينات في فقدان الشعور المحرض بالكرب لدى الذكور، تبدي الإناث فقداناً للـشعور بـالألم بتوسط آليات أفيونية وغير أفيونية على علاقة وثيقة بالأستروجينات المبيضية.

الكلمات المفتاحية: الكرب السباحي، فقـدان الـشعور بـالألم، الاختلافـات الجنـسية، الهرمونات الجنسية، استئصال المناسل، نالوكسون، مضاد أندروجيني، مضاد استروجيني.

The sexual differences in the mechanism of analgesia induced by swimming stress in Wistar rats

Gerges Dib

Department of Animal Biology-Faculty of science-Damascus University

Received 21/07/2003

Accepted 22/03/2004

ABSTRACT

We had shown that the mechanism of analgesia induced by swimming stress in Wistar males is closely related to stress, some of the relation to this mechanism with cortical hormones. The aims of this research is to study the sexual differences in the mechanism of analgesia induced by swimming stress in both male and female Wistar rats and the possibility of its relation with sexual hormones.

The male and female show an increase in the threshold of pain as result of swimming stress (Swimming in the water during 3 minutes, with 16 C). The analgesia in the females was more important compared with males. The pretreatment with naloxone led to a partial inhibition of stress- induced analgesia in both sexes, but in males it was more important.

The testectomized rats which exhibited a good response to stress induced analgesia were similar the control males. In contrast the stress induced analgesia in ovariectomized rats was not so evident as in the control females. The naloxone had partial inhibition stress induced analgesia in both sexes. Contrary to the male testectomaized rats which showed a similar response to the control rats due to the naloxone, the inhibition is more important in ovariectomized female rats than in control rats.

On the other hand the male rats which were pretreated with eulexin (antiandrogen) and the females treated with anti estrogen (tamoxifen) while they were under swimming stress have similar response to the gonadectomized rats where the naloxone had partially reduced the stress- induced analgesia. In this group of rats similarly for the registered inhibition in the gonadectomized rats.

These results showes a relation between swimming stress-induced analgesia in Wistar rats and sex. The females showed swimming stress-induced analgesia more than the males. Contrary to the dominance of the opioid mechanisms and the absence of the cooperation of the androgens in stress-induced analgesia in the males. The females presents analgesia which is carried by opioid and non-opioid mechanisms in close relation with ovarian estrogens.

Key Words: Swimming Stress, Analgesia, Sex Differences, Sexual Hormones, Gonadectomy, Naloxone, Antiandrogen, Antiestrogen.

المقدمة

تمتلك الجملة العصبية المركزية منظومة تسكين داخلية يمكن تفعيلها ليس فقط بالمنبهـات الكهربائية أو العقاقير الدوائية بل أيضاً بالعديد من العوامل الكربية الأمر الذي اصطلح على تسميته بفقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب (41). ولقد أصبح معروفاً أن فقدان الـشعور بالألم يمكن أن يحرض بمنبهات كربية مختلفة (23-32-55-65-69-79-85) من ضمنها الكرب السباحي (7-8-10-11-19-20-53-75). وتجمع الدراسـات علـى أن فقـدان الشعور بالألم المحرض بالكرب يمكن أن يتم بتدخل آليات أفيونية و/أو غير أفيونية الوساطة، الأمر المرتبط بخصائص الكرب (19-46-54-79-80) وبعوامل عديدة أخرى يقع على رأسها الاعتبارات الجنسية (2-9-51-52-74-75-76). ومن هنا يأتي الاهتمام الأكاديمي الواسع بدراسة اختلاف الشعور بالألم المرتبط بالجنس لما تنطوي عليه من أهمية نظرية في التعرف على جوانب جديدة في منظومات التسكين وتطبيقاتها المباشرة في المجـال الطبـي السريري (5-27-28-29-68-78). وفي هذا الإطار يظهر عدد كبير من الدراسـات أن الذكور والإناث تدرك كلاً من ألم الاعـتلالات المرضـية (1-25-45-58-70) والألـم التجريبي (27-24-28-59-83) بشكل مختلف. وعلى الرغم مـن ارتبـاط الاختلافـات الجنسية في إدراك الألم بعوامل بيولوجية (5-78) ونفسية (13-26-43-56-87)، يعتقد بأن تباين الهرمونات الجنسية زمنياً وتركيبيا من أكثر هذه العوامل أهمية (5-30-35-36-47-48-52-75). فالهرمونات المنسلية تستطيع تعديل العمليات المرتبطـة بنقـل وإدراك الإشارة الألمية في كل من الجملة العصبية المحيطية والجملة العصبية المركزية. ففي الجملة العصبية المحيطية يعدل الأستروجين الحقل الاستقبالي للإشارات الألمية الرحمية خلال الدورة الشهرية (6-60-61) كما يؤثر الحمل في المشابك العصبية وفي قابلية تـأثر الأعـصاب الجسمية والحشوية بالمسكنات الموضعية (12-17-38). وفي الجملة العـصبية المركزيـة يمكن للهرمونات الجنسية التأثيرفي منظومات التسكين الأفيونيـة (34-35-36-42-72) وكذلك في فعالية نواقل عصبية أخرى تتدخل في عمليات التسكين وإدراك الألم مثل غما أمينو حمض الزبدة GABA (22-31-71-86) والدوبامين والسيروتونين والنور أدرينالين (17) والمادةP (21) إضافة إلى عامل النمو العصبي NGF (73-81-83) ومنظومات عـصبية أخرى (50).

وبالمقابل لاتزال الفروق الجنسية في فقدان الشعور بالألم المحرض بـالكرب المرتبطـة بجنس الحيوان من الناحيتين الكمية والنوعية موضع نقاش لا يخلو من التناقض. ففـي حـين تظهر إحدى الدراسات (63) أن إناث الجرذان تبدي فقداناً للشعور بالألم أفيوني وغير أفيوني الوساطة استجابة للكـرب الـسباحي المـستمر والمتقطـع (الـسباحة فـي ميـاه درجـة

حرارتها 2 م لمدة ثلاث دقائق) أقل أهمية من استجابة الذكور الأكبر عمراً أو الأكثر وزناً، لم يسجل في دراسة أخرى (66) أي اختلاف بين ذكور وإناث الجرذان في مقدار فقدان الشعور بالألم الأفيوني وغير الأفيوني المحرض بالكرب. وسجل أيضا غياب الاختلافات الجنسية الكمية في مقدار فقدان الشعور بالألم الأفيوني وغير الأفيوني المحرض بالكرب السباحي (15م و20 م لمدة ثلاث دقائق) لدى إناث وذكور الفئران (53) ولكن بخلاف الإناث فأن فقدان الشعور بالألم غير الأفيوني لدى الذكور السليمة والإناث مستأصلة المبايض يلغى تماماً بوساطة مضاد المستقبلات النمداوية (NMDA) dizocilpine ويزول هذا التأثير لدى الإناث مستأصلة المبايض إثر حقن الأستروجين. ويعتقد بأن دور الأستروجين في تمايز آلية فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي لدى إناث الفئران على علاقة بمورثة حدد موقعها على الصبغي 8 ودعيت (Fsia l) (52).

وهكذا لدى النظر إلى المعطيات القليلة المتوافرة وبغض النظر عن تناقضها نلاحظ أن الغموض لايزال يكتنف العديد من جوانب آلية الاختلافات الجنسية في فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب من الناحيتين الكمية والنوعية.

يهدف البحث الحالي إلى دراسة الاختلافات الكمية في آلية فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي لدى ذكور وإناث جرذان Wistar ومن ثم الكشف عن بعض جوانب خصائصها النوعية وعلاقتها المحتملة بالهرمونات الجنسية.

مواد البحث وطرائقه

أجري البحث على144 جرذاً من سلالة Wistar (مستوردة من مركز R-Jv فرنسا ويتم اكثارها في حظيرة الحيوانات المخبرية في هيئة الطاقة الذرية) بوزن 180-200 غ في بداية التجربة. (72 ذكوراً بعمر9-10 أسابيع و72 إناثاً بعمر10-12 أسبوعاً) وقد أخضعت جميع الجرذان إلى الظروف المخبرية نفسها من حيث تناوب الضياء والظلام (12 ساعة ضياء و12 ساعة ظلاماً) ومن حيث وجود فائض حر من الغذاء والماء طوال فترة التجربة.وبعد خمسة أيام من وجود الجرذان في غرفة المخبر,حيث كانت تخضع يومياً إلى قياس عتبة الشعور بالألم بهدف الاعتياد، تم فصل كل من الذكور والإناث عشوائياً إلى ثلاث مجموعات تضم كل منها 24 جرذاً موزعة في زمرتين كما هو موضح في الجدول الآتي:

المجموعة	الزمرة	الظروف التجريبية	عدد الجرذان	
			ذكور	إناث
جرذان سليمة (شاهدة)	I	التعرض للكرب بالحرارة المنخفضة (16م)	12	12
	II	حقن النالوكسون، ومن ثم التعرض للكرب بالحرارة المنخفضة(16م) .	12	12
جرذان مستأصلة المناسل	I	التعرض للكرب بالحرارة المنخفضة(16م).	12	12
	II	حقن النالوكسون، ومن ثم التعرض للكرب بالحرارة المنخفضة(16م).	12	12
جرذان معالجة بالمضادات الجنسية	I	التعرض للكرب بالحرارة المنخفضة(16م).	12	12
	II	حقن النالوكسون، ومن ثم التعرض للكرب بالحرارة المنخفضة (16م).	12	12

جرى استئصال المناسل في ظروف التخدير الخفيف بالايتر والتعقيم الكامل .فقد تم استئصال المبايض عن طريق إجراء شق عرضي في الجلد من الناحية الظهرية إلى الخلف من مستوى الضلع الأخير بمسافة 1سم ثم اتبع بشق ثنائي الجانب 0.5سم في الغلاف العضلي إلى الوحشي من العضلات الظهرية الطولية بمسافة 1سم تم من خلاله استئصال المبيض. أما الخصى فقد استؤصلت من خلال إجراء شق طولي في منتصف الصفن فيما بين الخصيتين بمسافة 1-1.5 سم. ومن ثم أخضعت الجرذان المستأصلة المناسل بدءاً من اليوم الخامس التالي للجراحة إلى قياس عتبة فقدان الشعور بالألم ولمدة 14 يوماً، وذلك قبل القيام بتعريضها للظروف التجريبية لاحقاً.

استحدث الكرب بالحرارة المنخفضة باعتماد أسلوب إجبار الحيوانات على السباحة في المياه بحرارة 16م، واستخدم لهذه الغاية حوض زجاجي شفاف (بأبعاد 58×20×30سم) ويحافظ على درجة حرارة الماء خلال جلسة السباحة ومدتها 3 دقائق بواسطة قطع جليدية. وكان مستوى الماء في الحوض يسمح للجرذان بالوقوف على الأطراف الخلفية عند الضرورة مع بقاء الرأس فوق سطح الماء.

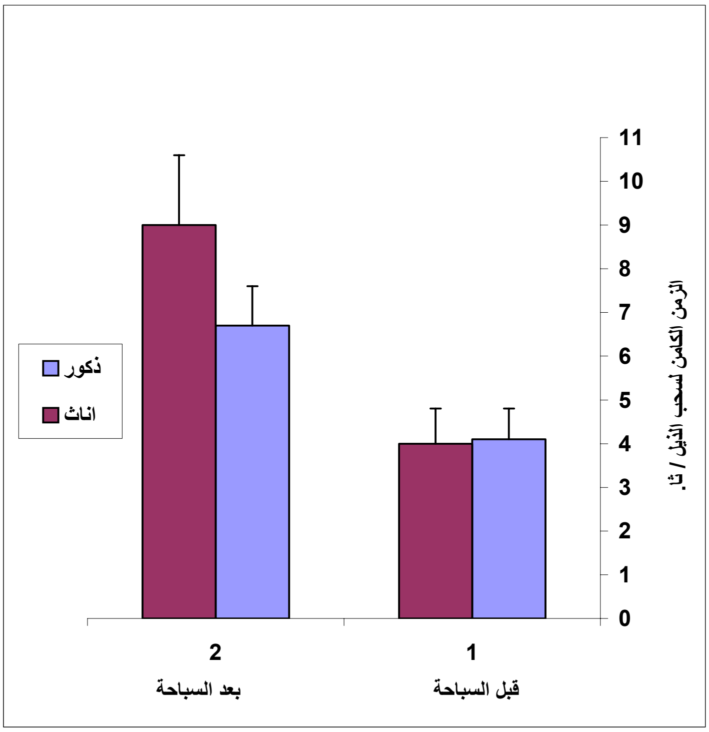
بهدف إحصار المستقبلات الأستروجينية تمت معالجة إناث الجرذان بجرعتين(10ملغ/كغ) يومياً (صباحاً ومساء) بالمضاد Tamoxifen(مستحضر دوائي على شكل حبوب 10 ملغ صنع شركة EGIS تم حله ومجانسته في محلول كلور الصوديوم 0.09٪ ثم أعطي على شكل جرعات فموية متتالية بواسطة محقنة بلاستيكية أدخلت في التجويف الفموي حتى مستوى البلعوم وفق الجرعة المبينة أعلاه وبما يتفق ووزن الحيوان) ولمدة 5 أيام متتالية قبل التعرض للكرب السباحي. وبالطريقة نفسها عولجت ذكور الجرذان بجرعتين (50 ملغ/كغ) يومياً بالمضاد الأندرو جيني Eulexin (مستحضر دوائي على شكل حبوب 250 ملغ صنع Schering Plugh /USA) ولمدة 5 أيام متتالية قبل تعريضها للكرب السباحي. وقد عرضت الجرذان المعالجة بالمضادات الجنسية للكرب السباحي بعد ساعة من الجرعة الصباحية في اليوم السادس.

وبهدف إحصار آليات فقدان الشعور بالألم التي تتوسطها المستقبلات الأفيونية (μ) تم حقن الجرذان بالنالوكسونNaloxone (مستحضر دوائي على شكل انبولات بتركيز 0.4ملغ صنع شركة الحكمة- الأردن) بجرعة مقدارها 0.2 ملغ/كغ تحت الجلد قبل 15 دقيقة من تعريضها للكرب السباحي.

لقياس عتبة الشعور بالألم يتم لف الجرذ بمنشفة مع بقاء الذيل خارجا و تبدأ عملية قياس الزمن الكامن لسحب الذيل إثر غمر ذيل الجرذ في مياه درجة حرارتها 52 م ولمسافة 7 سم من ذروته ويسجل الزمن اللازم لنفضة الذيل بواسطة الميقاتية الزمنية الخاصة بجهاز مقياس الزمن الكامن لسحب الذيل tail flick latency نموذج 812 (شـركة HSE). ولقـد تـم الحفاظ على درجة حرارة المياه 52 م بواسطة ترموسـتات – 100م شـركة (PHYWE) مغمور في حوض مائي (بأبعاد 42×14×16 سم) حيث غمر الذيل إلى العمق نفـسه الـذي يصله مقياس الحرارة. تسمح درجة حرارة الحمام المائي هذه ببلوغ زمن سحب الـذيل عنـد الحيوانات الشاهدة ما بين 3-5 ثوانٍ. وتكرر عملية القياس الواحدة 3 مرات بفواصل زمنيـة مقدارها دقيقة واحدة ومن ثم تحسب القيم الوسطية. واستخدمت منشفة لكل جرذ حيث تغـسل المنشفة وتجفف إثر انتهاء عملية القياس. وبهدف تجنب التقلبات اليوميـة أجريـت عمليـات القياس بين الساعة 10 و14 ولقد عولجت جميع المعطيات إحصائياً على الحاسب باسـتخدام علاقة ستيودنت student.

النتائج والمناقشة

تبدي كل من ذكور وإناث الجرذان السليمة إثر تعرضها للكرب السباحي ارتفاعاً ملحوظا في عتبة الشعور بالألم كما هو موضح في الشكل (1) والجدول (1). ولقد تميز تأخر الشعور بالألم لدى الإناث بكونه أكثر أهمية (أعلى) مقارنة مع الذكور، حيث فاق فقدان الشعور بالألم المحـرض بـالكرب الـسباحي لـدى الإنـاث مثيلـه لـدى الـذكور بمقـدار 62 % ($P\leq0.0005$) مع العلم أنه لم تلاحظ أي اختلافات بين الجنسين في عتبـة الـشعور بالألم البدئية ($P\geq0.05$).



الشكل (1) تأثير الكرب السباحي (16 م/3 د) في الزمن الكامن لسحب الذيل عند ذكور وإنـاث الجرذان السليمة.

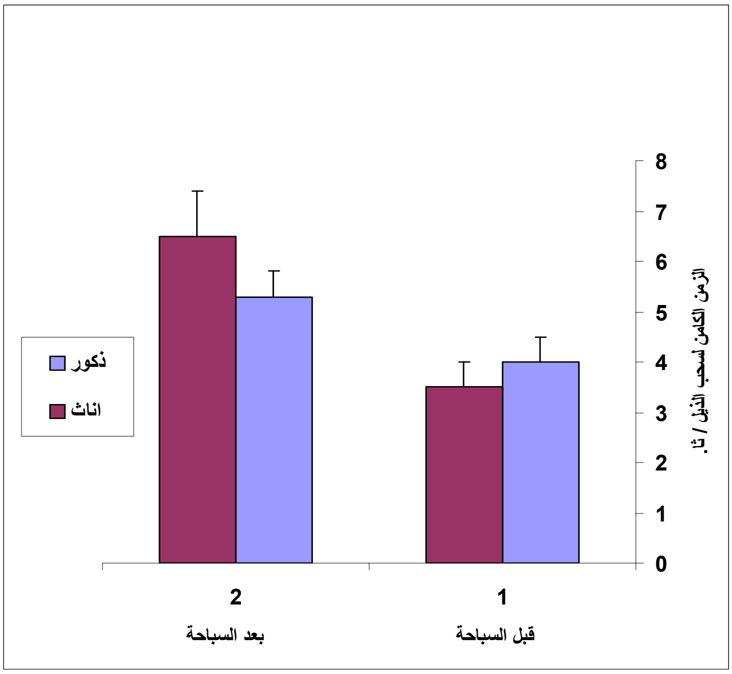
الجدول (1) تأثير الكرب السباحي (16 م/3 دقائق) في الزمن الكامن لسحب الذيل عنـد ذكـور الجرذان السليمة وإناثها.

المجموعة	ذكور		إناث		ذكور /إناثP
القياس	الزمن الكامن لسحب الذيل/ثا	نسبة للبدئيP	الزمن الكامن لسحب الذيل/ثا	نسبة للبدئيP	
البدئي	0.7±4.1		0.8±4.0		0.87
بعد السباحة	0.9±6.7	0.0001	1.6±9.0	0.0001	0.0017

تتفق هذه النتائج مع ماتوصلت أليه دراساتنا السابقة (19-20) وكذلك معطيات الدراسات المرجعية الأخرى (7-10-44-79-84) من حيث كون الكرب الـسباحي يحـرض تـأخر الشعور بالألم، إلا أن علاقة فقدان الشعور بالألم المحـرض بـالكرب بخـصائص الكـرب (20-46-54-79-80) وباعتبارات فرديـة (مورثيـة) (49-51-74) وأخـرى تتعلـق بالـسن (9-11-37) إضـافة إلـى علاقـة فقـدان الـشعور بـالألم المحـرض

بالكرب لدى الإناث بكل من الحمل (48-66) ومراحل الدورة الأستيرية أو عدم وجودهـا (77) قد تكون من بين الأسباب المحتملة لتباين النتائج التي توصلنا إليهـا مـع معطيـات إحدى الدراسات المرجعية (63) من حيث كون الذكور تبـدي فقـداناً للـشعور بـالألم المحرض بالكرب أكثر أهمية منه لدى الإناث الأصغر سناً.

ويهدف تعرف مدى مشاركة الآليات الأفيونية بتوسط المـستقبلات (μ) فـي فقـدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي لدى كل من ذكور وإناث الجـرذان، عرضـت الحيوانات المعالجة مسبقاً بالنالوكسون إلى الكرب المعني. وكما هو موضح في الشكل(2) والجدول(2) فقد مارس النالوكسون إحصاراً جزئياً على فقدان الشعور بـالألم المحـرض بالكرب السباحي لدى كل من الذكور ($P\leq0.0005$) (حيث بلغت الزيادة في الزمن الكامن 32 % مقابل 63 % لدى الجرذان الشاهدة) والإناث ($P\leq0.0005$) (حيث بلغت الزيـادة في الزمن الكامن لسحب الذيل 86 % مقابل 125 % لدى الجرذان الشاهدة).



الشكل (2) تأثير الكرب السباحي (16 م/3 د) في الزمن الكامن لسحب الذيل عند ذكور وإنـاث الجرذان السليمة المعالجة بالنالوكسون (0.2 ملغ/كغ).

تشير هذه المعطيات إلى إسهام الآليات الأفيونية وغير الأفيونية في فقـدان الـشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي لدى كل من ذكور وإناث الجرذان؛ مع الأخذ بالحـسبان أن مشاركة الآليات الأفيونية لدىالذكور تفوق مثيلتها لدى الإناث بشكل ملحـوظ، وهـذا يتفق مع المعطيات التي تشير إلى أن الذكور أكثر حساسية من الإناث لتـأثير المـورفين المسكن (14-15-37)، وكما هومعروف تتوسـط المـستقبلات (μ) التـأثير المـسكن للمورفين ولأفيونات الداخلية (67) ويحصر هذا التأثير بالنالوكسون (10-54-63).

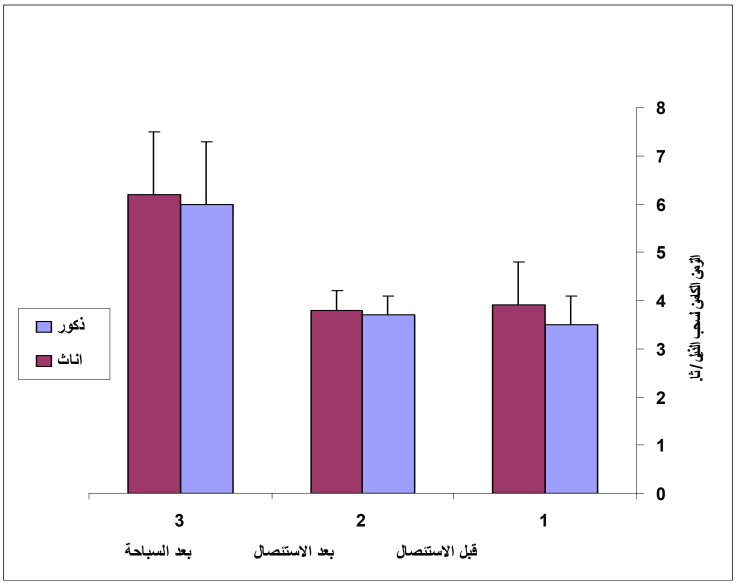
الجدول (2) تأثير الكرب السباحي (16°م/3 د) في الزمن الكامن لسحب الذيل/ ثا عند الجـرذان الذكور والإناث السليمة والمعالجة بالنالوكسون (0.2 ملغ/ كغ).

المجموعة	ذكور		إناث		ذكور / إناثP
القياس	الزمن الكامن لسحب الذيل/ثا	نسبة للبدئيP	الزمن الكامن لسحب الذيل /ثا	نسبة للبدئيP	
القياس البدئي	0.7±4.1		0.5±3.5		0.10
بعد السباحة	0.5±5.3	0.0002	0.9±6.5	0.0001	0.0039

وتجدر الإشارة إلى أن تدخل كل من المستقبلات χ وδ إلى جانب المستقبلات μ فـي آلية فقدان الشعور بالألم أفيوني الوساطة (17-57)، كما أن التأثير المسكن للمـورفين الذي تتوسطه المستقبلات μ بشكل رئيس يمكن أن يطال المستقبلات الأخرى لدى حقنـه بشكل متكرر (التحمل)، وهي من بين المعطيات التي تجعل هذه النتائج تتوافق مع دراستنا السابقة (20) والتي تبين بوضوح أن تحريض التحمل المورفيني يلغي فقدان الشعور بالألم أفيوني الوساطة المحرض بالكرب السباحي لدى ذكور الجرذان.

تهدف الخطوة الآتية إلى كشف دور الهرمونات الجنسية في فقـدان الـشعور بـالألم المحرض بالكرب السباحي وعلاقتها المحتملة في تباين الاستجابة لـدى ذكـور وإنـاث الجرذان.ولبلوغ هذا الهدف أجريت دراسة مماثلة على الجرذان مستأصلة المناسل.

وكما هو موضح في الشكل (3) والجدول (4) فقد ترافق تعريض الجرذان المستأصلة المناسل للكرب السباحي بزوال الفروق في فقدان الشعور بالألم المسجلة لـدى الجـرذان السليمة، حيث كانت استجابة الإناث مماثلة لاستجابة الذكور. ففي حين لم تبـدِ الجـرذان الذكور مستأصلة الخصى اختلافاً ملحوظاً في فقدان الشعور بـالألم المحـرض بـالكرب السباحي مقارنة بمثيله لدى الذكور السليمة ($p>0.05$)، فقد كان فقـدان الـشعور بـالألم المحرض بالكرب السباحي لدى الإناث مستأصلة المبايض أقل بمقدار 31 % من مثيلـه لدى الإناث السليمة ($p\leq0.05$).



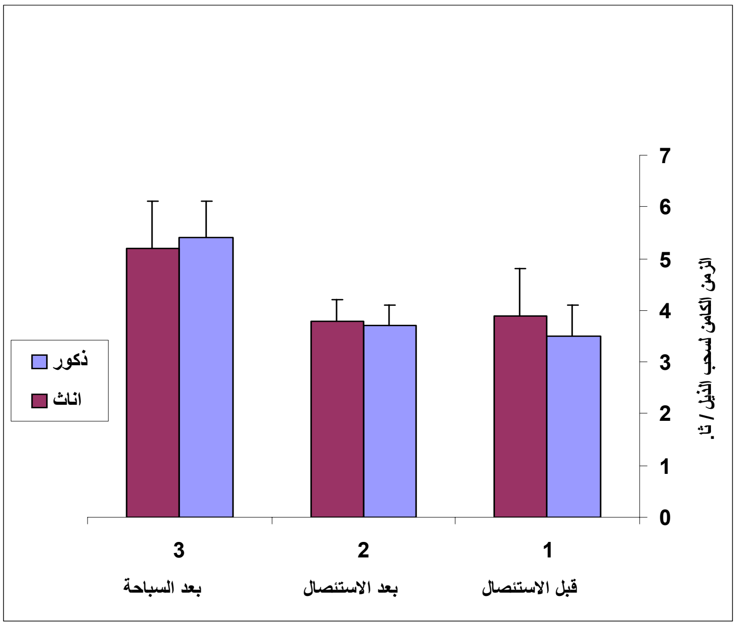
الشكل (3) تأثير الكرب السباحي (16م/3د) في الزمن الكامن لسحب الذيل عند ذكـور وإنـاث الجرذان مستأصلة المناسل.

تدلل هذه النتائج على أن الهرمونات المنسلية الإنثويـة (الأسـتروجينات) وبخـلاف الهرمونات المنسلية الذكرية (الأندروجينات) يمكن أن تؤدي دوراً مهماً في استجابة فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي لدى إناث الجرذان. ويعزز هذا الاعتقاد نتـائج الدراسات على أنواع مختارة من الفئران والتي تشير إلى أن غياب التـسكين المحـرض بالكرب لدى إناث الفئران المستأصلة المناسل يمكن استعادته بحقن الأستروجين (53-75) كما أن الهرمونات المنسلية تتدخل في فقدان الشعور بالألم المحرض بالحمـل (48-66) والضغط على عنق الرحم (64). وتجدر الإشارة إلى أن استئصال المناسل لم يـؤدِ إلـى تغيرات ملحوظة في عتبة الشعور بالألم لدى كـل مـن الـذكور (P>0.005) والإنـاث (P>0.05) كما هو موضح في الجدول (3).

الجدول (3) تأثير الكرب السباحي (16م / 3 د) في الزمن الكامن لسحب الذيل/ثا عند الجرذان الذكور والإناث مستأصلة المناسل.

المجموعة	ذكور		إناث		ذكور /إناثP
القياس	الزمن الكامن لسحب الذيل/ثا	نسبة للبدئيP	الزمن الكامن لسحب الذيل /ثا	بالنسبة للبدئي P	
قبل الاستئصال	0.6±3.5	-	0.9±3.9	-	0.27
بعد الاستئصال	0.4±3.7	0.39	0.4±3.8	0.70	0.44
بعد السباحة	1.3±6.0	0.0002	1.3±6.2	0.0001	0.96

إن غياب الفروقات الجنسية في فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي سجل أيضاً لدى الجرذان مستأصلة المناسل والمعالجة مسبقاً بالنالوكسون. وكما هو موضح في الشكل (4) والجدول (4) فقد ألغى النالوكسون جزئياً فقدان الـشعور بـالألم المحـرض بالكرب لدى كل من الذكور والإناث وبالدرجة نفسها ($P>0.05$) ولكن بخـلاف الـذكور المستأصلة المناسل والتي أبدت استجابة مماثلة لتلك المـسجلة لـدى الـذكور الـسليمة ($P>0.05$) فإن النالوكسون يسبب لدى الإناث المستأصلة المناسل حصاراً أكثـر أهميـة للتسكين المسبب بالكرب مقارنة مع الإناث السليمة ($P\leq0.05$). وتتفق هذه النتـائج مـع المعطيات التي تشير إلى أن الأستروجين يعزز (ييسر) آليات فقـدان الـشعور بـالألم الأفيونية التي تتوسطها المستقبلات χ وδ الشوكية لدى كل من الإناث والذكور (18-35-48)، وكذلك كون فقدان الشعور بالألم بتوسط المستقبلات χ أكثر أهمية لدى الإناث منه لدى الذكور(33-34). وهكذا تبين هذه النتائج مرة أخرى أن آلية فقدان الـشعور بـالألم المحرض بالكرب السباحي لدى الإناث السليمة تختلف من النواحي الكيميائية العصبية عن مثيلتها لدى كل من الذكور السليمة والإناث مستأصلة المبايض.



الشكل (4) تأثير الكرب السباحي (16 م/3 د) في الزمن الكامن لسحب الذيل عند ذكور وإنـاث الجرذان مستأصلة المناسل والمعالجة بالنالوكسون (0.2 ملغ/كغ).

الجدول (4) تأثير الكرب السباحي (16°م/3 د) في الزمن الكامن لسحب الذيل/ ثا عند الجـرذان الذكور والإناث المستأصلة المناسل والمعالجة مسبقاً بالنالوكسون (0.2 ملغ/ كغ).

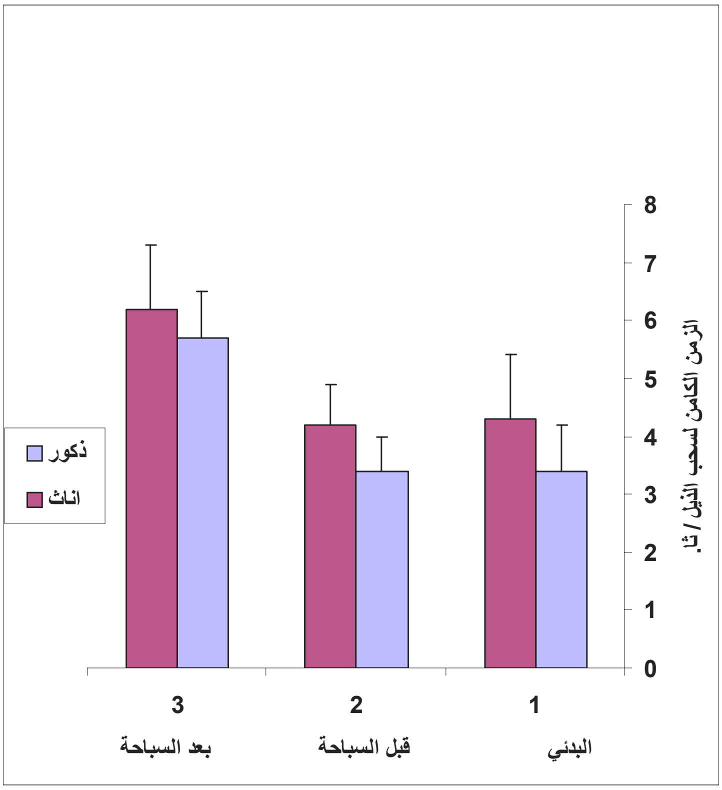
المجموعة	ذكور		إناث		P ذكور / إناث
القياس	الزمن الكامن لسحب الذيل/ ثا	P نسبة للبدئي	الزمن الكامن لسحب الذيل/ ثا	P نسبة للبدئي	
قبل الاستئصال	0.6±3.5	-	0.9±3.9	-	0.27
بعد الاستئصال	0.4±3.7	0.39	0.4±3.8	0.70	0.91
بعد النالوكسون + السباحة	0.7±5.4	0.0001	0.9±5.2	0.0024	0.52

وبهدف تعرف إمكانية تدخل الهرمونات الجنسية غير المنسلية فـي اسـتجابة فقـدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي، أجريت سلسلة من التجـارب علـى الجـرذان الذكور المعالجة بالمضاد الأندروجيني (eulexin) والإناث المعالجة بالمضاد الأستروجيني (tamoxifen).

وكما هو موضح في الشكل (5) والجدول(5) فقد أبدت ذكـور الجـرذان المعالجـة بالمضاد الأندروجيني لدى تعرضها للكرب السباحي فقداناً للشعور بالألم ($p\leq0.0001$) لم يختلف عن مثيله لدى الجرذان السليمة ($p>0.58$) فيما انخفض قليلاً (بمقدار14 %) عـن مثيله لدى الجرذان مستأصلة الخصى ($p\leq0.05$).

تشير هذه النتائج بوضوح إلى عدم مشاركة الأندروجينات غير المنسلية فـي فقـدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي وذلك بغض النظر عن ضآلة الدور الذي تؤديه الأندروجينات المنسلية في هذه الاستجابة، الأمر الذي تشير إليه بعض الدراسات المرجعية (39-40-76) وفي هذا الإطار نشير إلى أن فقدان الشعور بـالألم المحـرض بـالكرب السباحي لدى الجرذان الذكور التي استؤصلت غددها الكظرية كان أكثر أهمية من مثيلـه لدى الجرذان السليمة (20) .

وبالمقابل تبدي إناث الجرذان المعالجة بالمضاد الأستروجيني لدى تعرضـها للكـرب المعني فقداناً للشعور بالألم أدنى من مثيله المسجل لدى الإناث الـسليمة بمقـدار 31 % ($p\leq0.005$) فيما لم تسجل فروق تذكر بين استجابة الإناث المعالجة بالمضاد الأستروجيي واستجابة الإناث مستأصلة المبايض ($p>0.05$). تبين هذه المعطيـات أن الأسـتروجينات المنسلية وبخلاف الأندروجينات والأستروجينات غير المنسلية يمكن أن تؤدي دوراً مهماً في فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي، ويعزز هذا الاعتقاد كون استئـصال الكظر لم يؤثر في فقدان الشعور بالألم المحرض بالحمل لدى الجرذان (3).

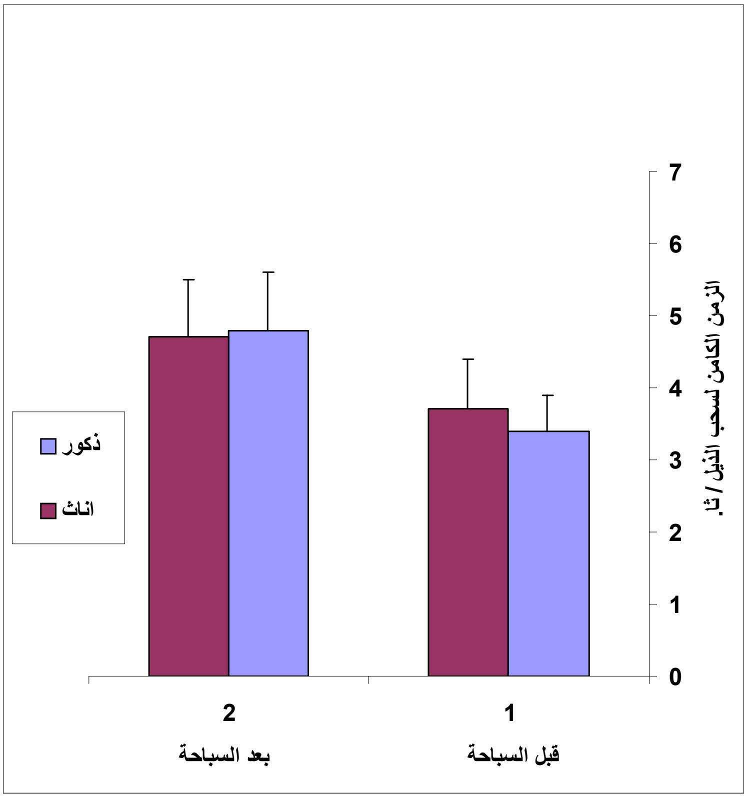


الشكل (5) تأثير الكرب السباحي (16 م/3 د) في الزمن الكامن لسحب الذيل عند ذكور الجرذان المعالجة بالمضاد الأندروجيني eulexin (50 ملغ/كغ) وإناث الجرذان المعالجة بالمضاد الأستروجيني tamoxifen(10 ملغ/كغ).

الجدول (5) تأثير الكرب السباحي (16 م/3 د) في الزمن الكامن لسحب الذيل /ثا عند الجرذان الذكور المعالجة مسبقاً بالمضاد الأندروجيني Eulexin (50 ملغ/كغ) والإناث المعالجة مسبقاً بالمضاد الإستروجيني tamoxifen (10 ملغ/كغ).

المجموعة	ذكور		إناث		Pذكور/إناث
القياس	الزمن الكامن لسحب الذيل/ ثا	نسبة للبدئيP	الزمن الكامن لسحب الذيل/ ثا	نسبة للبدئيP	
البدئي	0.8±3.4	-	1.1±4.3	-	0.87
قبل السباحة	0.6±3.4	0.76	0.7±4.2	0.67	0.013
بعد السباحة	0.8±5.7	0.0001	1.1±6.2	0.0001	0.29

ويوضح الجدول (6) والشكل(6) أن تأثير النالوكسون في استجابة فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي لدى الجرذان المعالجة بالمضادات الجنسية يماثل تـأثيره فـي فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب لدى الجرذان المستأصلة المناسـل. فقـد مـارس النالوكسون حصاراً جزئياً على فقدان الشعور بالألم المحرض بـالكرب لـدى الـذكور المعالجة بالمضاد الأندروجيني ($p\geq0.005$) وبشكل مماثل لحصاره اسـتجابة كـل مـن الجرذان السليمة ($p>0.05$) والجرذان مستأصلة الخصى ($p>0.05$). وبخلاف الذكور فقد مارس النالوكسون حصاراً شبه تام على فقدان الشعور بالألم المحرض بـالكرب لـدى الإناث المعالجة بالمضاد الأستروجيني مقارنة بحصاره الجزئي لفقدان الشعور بالألم لدى الإناث السليمة ($p\leq0.0005$).



الشكل (6) تأثير الكرب السباحي في الزمن الكامن لسحب الذيل عند ذكـور وإنـاث الجـرذان المعالجة مسبقاً بالمضادات الجنسية والنالوكسون (0.2 ملغ/كغ).

الجدول (6) تأثير الكرب السباحي (16°م/3د) في الزمن الكامن لسحب الذيل/ ثا عند الجـرذان الذكور المعالجة مسبقاً بالمضاد الأندروجيني والإناث المعالجـة مـسبقاً بالمـضاد الأستروجيني بعد حقنها بالنالوكسون (0.2 ملغ/ كغ).

المجموعة	**ذكور**		**إناث**		**P ذكور/ إناث**
القياس	الزمن الكامن لسحب الذيل / ثا	نسبة للبدئيP	الزمن الكامن لسحب الذيل / ثا	نسبة للبدئيP	
البدئي	0.5±3.4	-	0.7±3.7	-	0.87
بعد السباحة	0.8±4.8	0.0013	0.8±4.7	0.0011	0.65

تؤكد هذه النتائج مرة أخرى أن الأسيتروجينات لاتسهم فقط في فقدان الشعور بـالألم غير أفيوني الوساطة بل أيضاً في تعزيز آليـات التـسكين الأفيونيـة التـي تتوسـطها المستقبلات χ وδ وليس المستقبلات μ الأمر الذي يتفق مع مقترحات الدراسات المرجعية الأخرى (33-35-49).

وهكذا توضح هذه النتائج تباين آلية فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب الـسباحي لدى ذكور وإناث جرذان Wistar، فالإناث تبدي فقداناً للشعور بالألم أكثر أهمية (أعلـى) من مثيله لدى الذكور، وبخلاف السيادة الواضحة للآليات الأفيونيـة الوسـاطة وغيـاب المشاركة الصريحة للأندروجينات في فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب لدى الذكور، تبدي الإناث فقداناً للشعور بالألم بتوسط آليات أفيونية وغير أفيونية على علاقـة وثيقـة بالأستروجينات المبيضية.

كلمة شكر

نتوجه بالشكر الجزيل لهيئة الطاقة الذرية ممثلة بمديرها العام والقائمين على حظيرة الحيوانات وبخاصة السيد الدكتور غسان عليا لما أظهروه من تعاون في تأمين الحيوانات ومستلزمات العناية بها.

REFERENCES

1-Andersson, H.I., Ejlertsson, G., Leden, I., & Rosenberg, C. (1993). Chronic pain in a geographically defined general population: Studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. Clinical Journal of Pain, 9, 174-182.

2-Averbuch M,Katzper M. (2000). Asearch for sex differences in response to analgesia.Archives of internal medeicine, December 11, 160 (22): 3424-3428.

3-Baron S. A, Gintzler A. R, (1984). Pregnancy-induced analgesia:Effects of adrenalectomy and glucocorticoid replacement. Brain Res, 12; 321(2):341-6.

4-Berglund, L. A., Derendorf, H., & Simpkins, J.W. (1988). Desensitization of brain opiate receptor mechanisms by gonadal steroid treatments that stimulate luteinizing hormone secretion. Endocrinology, 122, 2718-2726.

5-Berkley, K.J. (1997). Sex differences in pain. Behavioral and Brain Sciences, 20, 371-380.

6-Berkley, K. J., Robbins, A., & Sato, Y. (1988). Afferent fibres supplying the uterus in the rat. Journal of Neurophysiology, 59, 142-163.

7-Blusten J. E; Cicolone I., Bersh J. P. (1998) Evidence that adaptation to cold water swim induced analgesia is a learned response. Physiology and Behavior, 63, 1, pp147-150

8 - Bodnar R. J(1990). Effects of opioid peptides on peripheral stimulation and stress-induced - analgesia in animals. Crit Rev Neurobiol; 6(1): 39-4

9-Bodnar R. J, Commons K, Paff D. W. (2002) . Central neural states relating sex and pain. Johans Hopkins University Press: Baltemore, M. D, pp258.

1o -Bodnar R. J, Sikorsky V. (1983). Naloxone and cold water swim analgesia parametric consideration individual differencces. Learn. Motiva. 14, 232-237.

11-Bodnar, R.J., Romero, M.T., & Kramer, E. (1988). Organismic variables and pain inhibition: Roles of gender and aging. Brain Research Bulletin, 21, 947-953.

12-Butterworth, J.F., Walker, F.O., & Lysak, S.C. (1990). Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine. Anesthesiology, 72, 962-965.

13-Cornwall, A., & Donderi, D.C. (1988). The effect of experimentally induced anxiety on the experience of pressure pain. Pain, 35, 105-113.

14- Cicero TJ, Nock B, Meyer ER. Gender differences in the antinociceptive properties of morphine. J Pharmacol Exp Ther 1996;279:767-773.

15- Cicero TJ, Nock B, Meyer ER. (1997).Sex-related differences in morphine's antinociceptive activity: Relationship to serum and brain concentration. J Pharmacol Exp Ther;282:939-944.

16 -Corbeet A.D., Paterson S.J., Mc Knight A. T. et. Al. (1982). Dynorphin 1-8 and Dynorphin 1-9 are ligands for the K- subtype of opiat receptors- Nature. 299, pp.79-87.

17-Datta, S., Migliozzi, R.P., Flanagan, H.L., & Krieger, N.R. (1989). Chronically administered progesterone decreases halothane requirements in rabbits. Anesthesia and Analgesia, 68, 46-50.

18-Dawson-Basoa, M., & Gintzler, A. R. (1998). Gestational and ovarian sex steroid antinociception: Synergy between spinal kappa and delta opioid systems. Brain Research, 794, 61-67.

19 –Dib,G. (2001) The effects of cold and emotional stress on the threshold of algesia on normal and the adrenalectomaized rats .Journal of Damascus Universit. for the Basic Sci. Vol. 17, No. 1, P11-20.

20-Dib,G. (2002). The mechanism of analgesia induced by swimming stress and relation to adrenal cortex hormones in Wistar rats. Journal of Damascus Universit. for the Basic Sci.Vol. 18, No.2, P69-92.

21-Duval, P., Lenoir, V., Moussaoui, S., Garret, C., & Kerdelhue, B. (1996). Substance P and neurokinin -A variations throughout the rat estrous cycle; comparison with ovariectomized and male rats: II. Trigeminal nucleus and cervical spinal cord. Journal of Neuroscience ----Research, 45, 610-616.

22- Frye, C. A. & Duncan, J. E. (1996). Estradiol benzoate potentiates neuroactive steroids' effects on pain sensitivity.Pharmacol Beochem Behav. 53 (1); 27-32

23-Fukunaga H.,Takahashi M., Kaneto H.,Yoshikawa M; (1999). Effects of Tyr-M. I. F-on stress –Induced analgesia and blockade of development of morphine tolerance by stress in mice Japan.J.pharmacol. 79(2); 231-235.

24-Fillingim, R. B., & Maixner, W. (1995). Gender differences in the responses to noxious stimuli. Pain Forum, 4, 209-221.

25-Fillingim, R.B., Keefe, F.J., Light, K.C., Booker, D.K., & Maixner, W. (1996). The influence of gender and psychological factors on pain perception, Journal of Gender Culture and Health, 1, 21-36.

26-Fillingim, R.B., Maixner, W., Kincaid, S., Sigurdsson, A., & Harris, M.B. (1996). Pain sensitivity in patients with temporomandibular disorders: Relationship to clinical and psychosocial factors. Clinical Journal of Pain, 12, 260-269.

27-Fillingim, R. B., Edwards, R. R., & Powell, T. (1999). The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses. Pain, 83, 419-425.

28-Fillingim, R. B. (2000). Sex –related differences in the experience of pain. APS Bulletin,V10, N 1.

29-Fillingim, R. B, Ness T. J. (2000). Sex-related hormonal influences on pain and analgesia responses .Neuroscience and Biobehavioral Revieews, 24, 485-501.

30-Fillingim, R. B, EdwardsR. R. (2001). The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women. Pain, 92, 229-234.

31- Frye, C. A. & Duncan, J. E. (1994) Progesterone metabolites, effective at the GABA receptor complex, attenuate pain sensitivity in rats. Brain Research 643:194-203.

32-Gravanis A., Maknigiannakis A., Stounarasc C., Margiovis A. N. (1994). Interaction between steroid hormones and endometral opioids. Any. Acd. Sci. 734; 245-256.

33-Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC (1996). Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. Nat Med; 2: 1248-1250.

34-Gear RW, Gordon NC, Heller PH, et al. (1996). Gender differences in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. Neurosci Lett; 205: 207-209.

35-Gintzler, A. R. and Liu, N. -J. (2000). Ovarain sex steroids activate antinociceptive systems and re-veal gender-specific mechanisms, in sex, gender and pain: from the benchtop to the clinic, progress in pain management, Vol.17, pp 89-108, edited by R. B. Fillingim, IASP Press

36-Gupta, D., Toll, L. and Gintzler, A. R. (2001). Ovarian sex steroid-dependent plasticity of noci-ceptin/orphanin FQ and opioid modulation of spinal dynorphin release, J Pharmacol Exp Ther, 298: 1213-1220.

37-Islam AK, Cooper ML, Bodnar R J. (1993). Interactions among aging, gender, and gonadectomy effects upon morphine antinociception in rats. Physiol Behav; 54: 45-53.

38-Kaneko, M., Saito, Y., Kirihara, Y., & Kosaka, Y. (1994). Pregnancy enhances the antinociceptive effects of extradural lignocaine in the rat. British Journal of Anaesthesia, 72, 657-661.

39-Kavaliers, M., & Colwell, D. D. (1991). Sex differences in opioid and non-opioid mediated predator-induced analgesia in mice. Brain Research, 568, 173-177.

40-Kavaliers M, Galea LA. (1995). Sex differences in the expression and antagonism of swim stress-induced analgesia in deer mice vary with the breeding season. Pain; 63: 327-334.

41-Kelly, D. D, (ed). (1986). Stress-induced analgesia. Ann NY Acad .sci.467.

42 -Kepler KL, Standifer KM, Paul D, et al. (1991). Gender effects and central opioid analgesia. Pain; 45: 87-94.

43-Kroenke, K., & Spitzer, R.L. (1998). Gender differences in the reporting of physical and somatoform symptoms. Psychosomatic Medicine, 60, 150-155.

44-La Buda C.J., Sora I., Uni G.R., Fuchs P. N. (2000). Stress-induced analgesia in mu-opioid receptor Knokut mice reveals normal function of delta-opioid receptor system. Brain Res. Vol 69 Issue 1-2 p1-5.

45-Langemark, M., Jensen, K., Jensen, T.S., & Olesen, J. (1989). Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. Pain, 38, 203-210.

46-Lewis J.W., Cannon J.T., Lebeskind J. C. (1980). Opioid and nonopioid stress analgesia assessment of tolerance and gross-tolerance with morphine. J. Neurol; 358-363.

47-Liu, N.-J and Gintzler, A. R. (1999).Gestational and ovarian sex steroid antinociception: relevance of uterine afferent and spinal a2-noradrenergic activity, Pain, 83: 359-368,.

48-Liu, N.-J. and Gintzler, A. R. (2000). Prolonged ovarian sex steroid treatment of male rats produces antinociception: Identification of sex-Based divergent analgesic mechanisms, Pain, 85: 273-281,.

49-Lutfy K, Sadowski B, Kwon I. S, Weber E. (1994). Morphine analgesia and tolerance in mice selectively berd for divergent swim stress-induced analgesia. Eur J.Pharmacol; 24; 265 (3):171-4.

50-McEwen B. S. (1999). Estrogen action in the central nervous system. Endocr. Rev. Jiune, 20(3); 279-307.

51-Mogil, J. S., Richards, S. P., O'Toole, L. A., Helms, M. L., Mitchell, S. R., & Belknap, J. K. (1997). Genetic sensitivity to hot-plate nociception in DBA/2J and C57BL/6J inbred mouse strains: Possible sex-specific mediation by delta2-opioid receptors. Pain, 70(2-3), 267-277.

52-Mogil, J. S., Richards, S.P., O'Toole, L.A., Helms, M.L., Mitchell, S.R., Kest, B., & Belknap, J. K. (1997). Identification of a sex-specific quantitative trait locus mediating nonopioid stress-induced analgesia in female mice. Journal of Neuroscience, 17, 7995-8022.

53-Mogil, J.S., Sternberg, W.F., Kest, B., Marek, P., & Liebeskind, J.C. (1993). Sex differences in the antagonism of stress-induced analgesia: Effects of gonadectomy and estrogen replacement. Pain, 53, 17-25.

54-Mogil J. S., Strenberg W.F., Balian H, Liebeskind J.C.,Sadwski B. (1996). Opioid and nonopioid Swim stress-induced analgesia: aparametric analysis in mice. Physiol Behav; 59 (1): 123-32.

55-Nakao K.,Takahashim. Kaneto H, (1996). Implication of HTP-Sensitive K Channel in -Various Stress-Induced analgesia (SIA) in mice. J. Pharmacol; 71(3); 269-272.

56-Otto, M.W., & Dougher, M.J. (1985). Sex differences and personality factors in responsivity to pain. Perceptual and Motor Skills, 61, 383-390.

57-Rady J. J. & Fujimoto J.M. (1996). Supraspinal delta2opioid agonist analgesia in Swiss Webster mice involves spinal GABA receptors. Pharmacology Biochemistry Behavior, 54,363-369.

58-Rajala, U., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Uusimaki, A., & Kivela, S.L. (1995). Musculoskeletal pains and depression in a middle-aged Finnish population. Pain, 61, 451-457.

59-Riley, J. L., Robinson, M.E., Wise, E.A., Myers, C.D., & Fillingim, R. B. (1998). Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. Pain, 74, 181-187.

60-Robbins, A., Berkley, K.J., & Sato, Y. (1992). Estrous cycle variation of afferent fibers supplying reproductive organs in the female rat. Brain Research, 596, 353-356.

61-Robbins, A., Sato, Y., Hotta, H., & Berkley, K.J. (1990). Responses of hypogastric nerve afferent fibers to uterine distension in estrous or metestrous rats. Neuroscience Letters, 110, 82-85.

62-Robinson, M. E., Riley, J. L., Brown, F. F., & Gremillion, H. (1998). Sex differences in response to cutaneous anesthesia: A double blind randomized study. Pain, 77, 143-149.

63-Romero M. T, Bodnar R. J. (1986). Gender differences in two form of cold-water swim analgesia. Physiol Behv, 37 (6):893-897.

64-Rothfeld J. M, Gross D. S, Watkins L. R. (1985). Sexual responsiveness and its relationship to vaginal stimulation- produced analgesia in rat. Brain Res Dec 9, 358 (1-2), 309-315.

65-Rushen J; Boissy A., Terlouw E.M., depassillye A.M, (1999). Opioid peptides and physiological responses of dairy cows to social isolation in unfamiliar surroundings.J.Anim. sci 77(11); 2918-24

66-Ryan S. M, Maier, S. F. (1988). The estrous cycle and estrogen modulate stress- induced analgesia. Behav Neurosci. 102 (3):371-380

67- Sergeev P.V. Shimanovsky N.L. (1987). Opiate receptors , in book. Receptor of physiologialy Active substances, (meditsina) PP-258-283.

68-Schwartz J. B. (2003). Gender differences in response to drugs: Pain medication. Journal of gender –specific medicine, V6.N1.

69-Shankar N; Awasthy N; Mago H; Tandon O. P. (1999). Analgesic effect of environmental-nois: a possible stress response in rats. India. J. physiol pharmacol; 43 (3):337-46.

70-Skovron, M. L., Szpalski, M., Nordin, M., Melot, C., & Cukier, D. (1994). Sociocultural factors and back pain: A population-based study in Belgian adults. Spine, 19, 129-137.

71-Smith, S. S. (1994). Female sex steroid hormones: From receptors to networks to performance-actions on the sensorimotor system. Progress in Neurobiology, 44, 55-86.

72-Smith, Y. R., Zubieta, J. K., del Carmen, M. G., Dannals, R. F., Ravert, H. T., Zacur, H. A., & Frost, J. J. (1998). Brain opioid receptor measurements by positron emission tomography in normal cycling women: Relationship to luteinizing hormone pulsatility and gonadal steroid hormones. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 83, 4498-4505.

73-Sohrabji, F., Miranda, R. C. & Toran-Allerand, D. C. (1994). Estrogen differentially regulates estrogen and nerve growth factor receptor mRNAs in adult sensory neurons. The Journal of Neuroscience 14:459-471.

74-Strenberg W. F. Liebeskind J. C. (1995). The analgesic response to stress; genetic and gender considerations. Eur J.Anaes thesiol suppl; 10:14-7.

75- Strenberg W. F. (1999). Sex defferences in the effects of prenatal stress on stress-induced analgesia. Physiol. Behav. 68, 63-72.

76-Sternberg W.F, Mogil J.S, Kest B, Page G.G, Leong Y, Yam V, Liebeskind J,C (1995). Neonatal testosterone exposure influences neurochemistry of non-opioid swim stress-induced analgesia in adult mice.Pain. 63(3): 321-326.

77-Sudhakar H. H,Venkatesh D. (2001). Predator induced stress and analgesia potential on estrous and anestrous albino rats. Indian J Physiol Pharmacol, 45(2): 227-232.

78-Sun L.S. (1998). Gender differences in pain sensitivity and responses to analgesia. The journal of gender-specific medicine,V1.N1:28-70.

79-Terman G. W. Lewis J. W., Liebeskind J. C. (1986);Tow opioid forms of stress analgesia: studies of tolerance and cross-tolerance. Brain res; 12; 368 (1) 101-6.

80-Tierney. G. Carmody J., Jamieson D. (1991). Stress analgesia: The opioid analgesia of long swims suppresses the non-opioid analgesia induced by short swims in mice. Pain; 46 (1): 89-95.

81-Toran-Allerand, C. D., Miranda, R. C., Bentham, W. D. L., Sohrabji, F., Brown, T. J., Hochberg, R. B. & MacLusky, N. J. (1992) Estrogen receptors colocalize with low-affinity nerve growth factor receptors in cholinergic neurons of the basal forebrain. Neurobiology 89:4668-4672.

82-Unruh, A.M. (1996). Gender variations in clinical pain experience. Pain, 65, 123-167.

83-Urschel, B. A. & Hulsebosch, C. E., (1992). Distribution and relative density of p75 nerve growth factor receptors in the rat spinal cord as a function of age and treatment with antibodies to nerve growth factor. Developmental Brain Research 69:261-270.

84-Valverde O., Leclent C., Beslot F., Parmentier M., Rogues B. P. (2000). Reduction of stress-induced analgesia but not exogenus opioid effects in mice laking C.B,receptors. Eur. J. Neurosci, vol12 Issue 2 P.533-539.

85-Werka T. (1997). The effects of the medial and cortical amygdala lesions on post-stress analgesia in rats, Behav Brain Res; 86(1): 59-65

86-Westerling, P., Lindgren, S. & Meyerson, B. (1991). Functional changes in GABAA receptor stimulation during the oestrous cycle of the rat. British Journal of Pharmacology 103:1580-1584

87-Zelman, D.C., Howland, E.W., Nichols, S.N., & Cleeland, C.S. (1991). The effects of induced mood on laboratory pain. Pain, 46, 105-111.