

نقش استروژن در پیشگیری از اعتیاد به مورفین در موش صحرایی ماده اوارکتومی شده

چکیده:

مقدمه و هدف: تحقیقات اخیر بیانگر تفاوت‌هایی در جنبه‌های مختلف سوء مصرف مواد در بین دو جنس می‌باشد که این تفاوت می‌تواند به دلایل مختلف از جمله عوامل فرهنگی - اجتماعی یا هورمونی باشد. از آنجایی که استروژن هورمونی است که در رهاپش دوپامین در مغز نقش داشته و از طرف دیگر دوپامین از جمله نوروترانسمیترهای مهم درگیر در اعتیاد به مورفین می‌باشد، لذا هدف از این تحقیق تعیین نقش استروژن در پیشگیری از اعتیاد به مورفین در موش صحرایی ماده اوارکتومی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک پژوهش تجربی می‌باشد که در آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی یزد در سال ۱۳۸۶ انجام گرفته است. در این تحقیق از ۱۴ سر موش بزرگ آزمایشگاهی با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از نژاد ویستار استفاده گردید. موش‌ها به دو گروه کنترل (گروهی که در طول آزمایش همراه با آب مصرفی مورفین دریافت می‌کردند) و آزمون (گروهی که قبل از دریافت آب و مورفین به آنها استرادیول تزریق می‌شد) تقسیم شده و آزمایش‌های رفتاری جهت سنجش میزان وابستگی (ارزیابی علایم سندرم ترک متعاقب تزریق نالوکسان) و تمایل به مصرف مورفین (با سنجش خود مصرفی) انجام شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری تی آنالیز گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تزریق استروژن قبل از مصرف مورفین در گروه مورد اگر چه توانسته است در مقایسه با گروه کنترل وابستگی فیزیکی به مورفین را به طور معنی‌داری کاهش دهد، ولی تأثیری در کاهش میزان تمایل نداشته است.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج تحقیق حدس زده می‌شود که استروژن از طریق مکانیزم مرکزی و تأثیر بر سیستم دوپامینرژیک مغزی اثر خود را در کاهش وابستگی به مورفین اعمال می‌کند.

واژه‌های کلیدی: پیشگیری، اعتیاد، مورفین، استروژن

دکتر علی رفعتی*

دکتر محمدحسین دشتی**

* دکترای فیزیولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی
** دکترای فیزیولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

تاریخ وصول: ۱۳۸۶/۱۲/۱۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۴/۲۶

مؤلف مسئول: دکتر علی رفعتی

پست الکترونیک: a_rafati@yahoo.com

مقدمه

مطالعات مختلف اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی نشان داده است که خطر ابتلا به اعتیاد و نحوه پاسخ به درمان آن در بین دو جنس متفاوت می‌باشد. بنا به گزارشی در سال ۲۰۰۱ در مقایسه مردان و زنان مصرف داروهای غیر مجاز ۷/۷ درصد در مقابل ۵ درصد، الکل ۵۳/۶ درصد در مقابل ۴۰/۲ درصد و تنباکو ۳۵/۲ درصد در مقابل ۳۲/۹ درصد بوده است (۱). برادی^(۱) (۱۹۹۹) گزارش کرده است که مردان ۲ تا ۳ برابر بیشتر از زنان اختلالات وابستگی به مواد مخدر و ۴ برابر بیشتر اختلالات ناشی از مصرف الکل را نشان داده‌اند (۲).

از آنجا که به طور کلی تعداد مردان معتاد در جامعه بیش از زنان معتاد می‌باشد و این باعث شده است به طور سنتی این تصور به وجود آید که اعتیاد عمدتاً مسئله مردان می‌باشد، لذا تا کنون عمده تحقیقات در مورد سوء مصرف دارو اعم از مطالعات حیوانی یا انسانی بر روی جنس مذکر صورت گرفته است. اگر چه بخشی از این تفاوت مربوط به مسایل اجتماعی ناشی از فراهم بودن موقعیت‌های مناسب استفاده از مواد مخدر برای مردان بوده، ولی حتی اگر موقعیت و شرایط یکسانی برای هر دو جنس فراهم گردد به نظر می‌رسد باز هم تحمل و وابستگی نسبت به بعضی از مواد در دو جنس متفاوت باشد و این مربوط به عوامل بیولوژیک از جمله تغییرات هورمونی در بین دو جنس می‌باشد. به نحوی که احتمال اعتیاد به کوکائین، هروئین، داروهای روان‌گردان و تنباکو در

هر دو جنس مساوی است، در حالی که زنان شانس وابستگی بالاتری به خواب‌آورها و داروهای ضد اضطراب دارند، ولی شانس اعتیاد آنها به الکل و ماری‌جوآنا کمتر است (۱). از طرفی آسیب‌های جنبی اعتیاد بر روی اندام‌های مختلف بدن نیز در بین دو جنس متفاوت می‌باشد و به نظر می‌رسد که این آسیب‌ها در بین زنان شدیدتر باشد، از جمله سیروز کبدی متعاقب مصرف الکل در زنان شدیدتر از مردان گزارش شده است (۳). همچنین ریسک انفارکتوس میوکارد و سرطان ریه در زنان سیگاری بیشتر از مردان می‌باشد (۴). نتایج مطالعات مونتالر و همکاران^(۳) (۱۹۹۹) بیانگر آن بوده است که زنان در مصرف الکل نسبت به مردان حساس‌تر بوده و مصرف مقدار مساوی الکل در هر دو جنس باعث ایجاد سطح خونی بالاتری در زنان شده و بالطبع پاسخ فیزیولوژیک بیشتری نشان می‌دهد (۵). از طرفی در جوامع امروزی متأسفانه مصرف مواد مخدر در بین زنان رو به افزایش می‌باشد و این باعث شده است که اخیراً مطالعات متعددی در مورد نقش جنسیت در جنبه‌های مختلف اعتیاد از جمله میزان شیوع وابستگی، پاسخ‌های بیولوژیکی، درمان، پیشگیری و مصرف مجدد انجام گیرد، چرا که دانستن پایه بیولوژیک این تفاوت جهت طراحی پروتکل‌های پیشگیری و درمانی متفاوت از درمان‌های رایج

1-Brady

2-Mumenthaler et al

ضروری به نظر می‌رسد و از آنجا که در این زمینه تحقیقات کمی صورت گرفته است، بنابراین هدف از این تحقیق تعیین نقش استروژن در پیشگیری از اعتیاد به مورفین در موش صحرایی ماده اوارکتومی شده است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه تجربی می‌باشد که در آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی یزد در سال ۱۳۸۶ انجام گرفته است. در این تحقیق از موش‌های صحرایی ماده از نژاد ویستار استفاده گردید و در کل ۱۴ موش با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از حیوانات انتخاب گردیده و همگی تحت شرایط یکنواخت محیطی و غذایی با دوره روشنایی - تاریکی دوازده ساعته نگهداری شدند. تمامی مراحل تحقیق طبق قوانین بین‌المللی در مورد نگهداری حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت.

جهت انجام آزمایش، موش‌ها به صورت تصادفی به ۲ گروه ۷ تایی تقسیم گردیدند؛ گروه کنترل که در طول آزمایش محلول مورفین به عنوان نوشیدنی استفاده می‌کردند و گروه آزمون که در طول آزمایش محلول مورفین به اضافه استرادیول بنزوات به میزان ۰/۰۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نیم ساعت قبل از دریافت مورفین به عنوان نوشیدنی استفاده می‌کردند (۶). پس از انتخاب نمونه‌ها و گروه‌بندی جهت انجام تحقیق مراحل زیر انجام گرفت.

جهت حذف اثر استروژن آندوژن دو هفته قبل از ارزیابی میزان وابستگی و تمایل به مصرف مورفین کلیه حیوانات گروه‌های کنترل و آزمون تحت عمل اوارکتومی قرار گرفتند (۷).

برای آموزش حیوانات جهت دریافت آب از طریق دستگاه خود - مصرفی ابتدا موش‌ها سه روز متوالی پس از ۲۲ ساعت تشنگی به مدت ۲ ساعت در دستگاه خود - مصرفی قرار داده شدند تا برای دریافت آب تلاش کرده و بیاموزند که چگونه به آب دستیابی پیدا کنند. دستگاه خود - مصرفی یک ماز مستقیم به طول ۱ متر بود که در یک انتهای آن جعبه شروع و در انتهای دیگر آن جعبه حاوی ظرف آب قرار داشت و حیوانات با قرار گرفتن در جعبه شروع برای رسیدن به جعبه حاوی ظرف آب طول راهروی ماز را طی می‌کردند.

از جمله روش‌هایی که برای معتاد کردن و ایجاد وابستگی فیزیکی به مورفین در حیوانات توصیه شده است اضافه کردن مورفین به آب حیوان می‌باشد. از امتیازات این روش این است که مورفین به مقدار لازم در اختیار حیوان می‌باشد و می‌تواند به مقدار دلخواه مصرف کند (۸). میزان مصرف بستگی به میزان وابستگی و تمایل دارد که با توجه به اهداف این مطالعه روش مناسبی بود. برای انجام آزمایش حیوانات هر دو گروه برطبق یک برنامه زمان‌بندی همزمان آب و دوزهای افزایشده مورفین سولفات به طور روزانه در اختیار داشتند که به مقدار دلخواه می‌توانستند از این محلول استفاده کنند. میزان مورفین

مصرف نوشیدنی به عنوان معیاری برای میزان تمایل تعیین گردید.

برای انجام آزمون سنجش میزان وابستگی حیوانات به مورفین، پس از انجام آزمون سنجش میزان تمایل یک ساعت پس از دریافت آخرین دوز مورفین به هر حیوان، میزان ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان هیدروکلراید به صورت داخل صفاقی تزریق شد (۶) و به مدت نیم ساعت علایم سندرم قطع از جمله؛ پرش، روی پا ایستادن، دندان قروچه و... به عنوان معیاری برای سنجش میزان وابستگی مورد ارزیابی قرار گرفت و مشاهدات در فرم مربوطه ثبت شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS^(۱) و آزمون آماری تی^(۲) آنالیز گردید.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده در خصوص تعیین اثر استروژن بر میزان تمایل نشان داد که میانگین زمان عبور حیوانات گروههای کنترل و آزمون به ترتیب؛ $1/225 \pm 0/185$ و $1/243 \pm 1/63$ بود (نمودار ۱) و میانگین میزان مصرف نوشیدنی برای گروههای فوق به ترتیب؛ 2 ± 23 و $1/8 \pm 19$ بود (نمودار ۲). مقایسه میانگین‌ها بیانگر آن بود که این دو متغیر در بین گروههای کنترل و آزمون اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

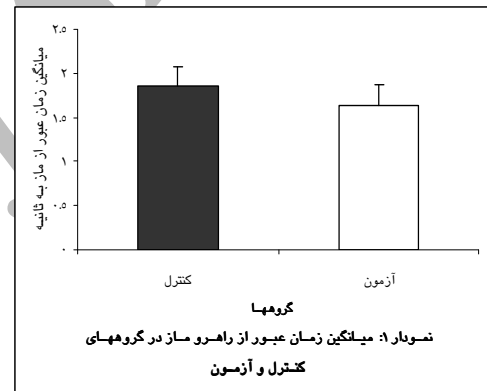
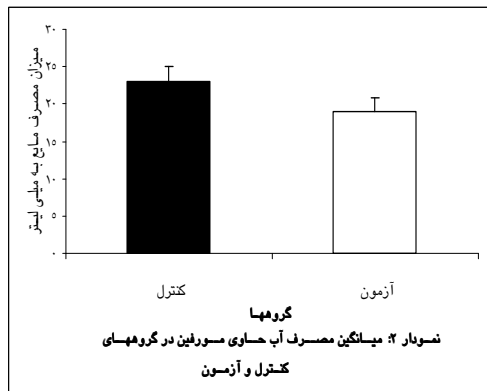
سولفات در آب آشامیدنی در ۴۸ ساعت اول، دوم و سوم به ترتیب؛ $0/1$ ، $0/2$ و $0/3$ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر بود و بعد از آن تا پایان آزمایش مورفین سولفات به میزان $0/4$ میلی‌گرم در لیتر به آب اضافه می‌شد، که کل آزمایش حدود ۲۰ روز طول می‌کشید و در این مدت با توجه به حجم آب مصرفی حداکثر دوز روزانه مورفین که در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت $50-2$ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود که بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات قبلی دریافت این مقدار مورفین در موش به منزله ایجاد وابستگی به آن می‌باشد (۸). برای از بین بردن طعم تلخ مورفین سوکروز به میزان ۳ درصد وزن به حجم به آب آشامیدنی اضافه شد که مانع مصرف به وسیله حیوان نشود.

جهت انجام آزمون سنجش میزان تمایل با استفاده از دستگاه ماز مستقیم، پس از اطمینان از دریافت مورفین روزانه به میزان کافی جهت معتاد شدن، حیوانات هر دو گروه در دستگاه سنجش تمایل قرار داده شده و زمان حرکت هر حیوان از راهرو ماز تعیین شد. این روند پنج بار برای هر حیوان تکرار شد، بدون این که به حیوان اجازه مصرف نوشیدنی داده شود. پس از بار پنجم به هر حیوان اجازه داده شد به طور آزاد به مدت ۱۰ ساعت به نوشیدنی (آب حاوی مورفین) دسترسی داشته باشد. این آزمایش برای مدت ۵ روز متوالی برای حیوانات هر دو گروه تکرار شد و میانگین زمان عبور از ماز و نیز میزان

1-Statistical Package for Social Sciences
2-T-test

هستند شامل پرش، روی پا ایستادن و دندان قروچه بود که هر سه پارامتر در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان دادند ($p < 0.05$)، ولی پارامترهای دیگر نظیر لرزش مثل سگ خیس، اگر چه در گروه آزمون کمتر از گروه کنترل مشاهده شد، ولی این اختلاف معنی‌دار نبود.

نتایج حاصل از تعیین اثر استروژن بر میزان وابستگی علایم سندرم ترک به عنوان معیاری برای وابستگی هر حیوان به طور جداگانه به وسیله فردی که از وضعیت گروهها اطلاعی نداشت مورد ارزیابی قرارگرفت. این نتایج در جدول ۱ نشان داده شده است. بارزترین علایم سندرم قطع که قابل شمارش



جدول ۱: علایم سندرم ترک به عنوان معیاری برای میزان وابستگی به مورفین در گروه‌های کنترل و آزمون پس از تزریق داخل صفاقی ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان هییدروکلراید

گروه علایم	تعداد پرش انحراف معیار ± میانگین	بلند شدن روی پاها انحراف معیار ± میانگین	لرزش مثل سگ خیس انحراف معیار ± میانگین	پدیده دندان قروچه انحراف معیار ± میانگین	اسهال
کنترل	۱۱/۶ ± ۰/۸۷	۲۰/۴ ± ۰/۲۹	۴/۶ ± ۰/۸۶	۶/۴ ± ۱/۱	+++
آزمون	۷/۹* ± ۰/۹۲	۱۴/۶** ± ۱/۲۲	۳/۹ ± ۱/۲۴	۳/۱** ± ۰/۸۴	++

* $p < 0.05$ و ** $p < 0.01$

بحث و نتیجه‌گیری

شواهد فیزیولوژیک و اپیدمیولوژیک متعددی دال بر اختلاف در وابستگی به مواد در بین جنس مذکر و مؤنث می‌باشد. به نظر می‌رسد جنس مؤنث در برابر مصرف مواد مختلف اعتیادآور اعم از اپیوئیدها، نیکوتین و محرک‌های عصبی در مراحل مختلف مصرف آسیب‌پذیرتر باشند(۱). این اختلافات در بین دو جنس می‌تواند پایه اجتماعی - فرهنگی یا بیولوژیکی یا هر دو را داشته باشد(۹). هدف از این مطالعه ارزیابی اثر استروژن به عنوان یک فاکتور بیولوژیک بر روی میزان تمایل به مصرف و وابستگی به مورفین می‌باشد.

بر اساس نتایج به دست آمده تجویز استریدیول به موش‌های اوارکتومی شده توانسته است میل مصرف را تا سطح میزان تمایل در گروه کنترل افزایش دهد که این نتایج مؤید تحقیقات قبلی انجام گرفته در این زمینه می‌باشد. از جمله کارول و همکاران^(۱) (۲۰۰۱) گزارش کرده‌اند که موش‌های ماده انگیزه و تمایل بیشتری در مصرف کوکائین، آمفتامین و نیکوتین به صورت خود - تجویزی دارند(۱۰). مطالعه دونی و همکاران^(۲) (۲۰۰۰) بر روی مصرف نیکوتین و آمفتامین در میمون رسوس نیز بیانگر همین اختلاف در بین حیوان نر و ماده می‌باشد(۱۱). ژاستیک و دی ویت^(۳) (۱۹۹۹) نیز در یک مطالعه انسانی گزارش کرده‌اند که اثرات آمفتامین از جمله افوری و میل به دریافت بیشتر در دوره‌های مختلف سیکل قاعدگی در زنان متفاوت است، به طوری که این

اثرات در اواخر فاز فولیکولار از سایر فازها بیشتر است که این می‌تواند به لحاظ افزایش ترشح استروژن در این فاز باشد(۱۲). از طرفی نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه گریم و سی^(۴) (۱۹۹۷) همخوانی ندارد. این محققان گزارش کردند که تجویز استروژن در میزان خود - مصرفی کوکائین تأثیری نداشته است. این اختلاف می‌تواند به دلیل روش و مقدار تجویز استروژن باشد، چرا که در این تحقیق تجویز استروژن به صورت مزمن بوده است که احتمالاً بر عکس تجویز حاد با افزایش گیرنده‌های D2 دوپامینی باعث کاهش سطح دوپامین در ناحیه استریاتوم می‌شود(۱۳). اگر چه مکانیزم دقیقی که از طریق آن هورمون‌های جنسی اثر خود را بر سیستم نوروترانسمیتری دخیل در تمایل به مصرف مواد مخدر اعمال می‌کنند خیلی روشن نیست، ولی از جمله مکانیزم‌های احتمالی این که شواهد نشان داده‌اند که تزریق استروژن به صورت حاد سریعاً باعث رهایش دوپامین شده است و حدس زده می‌شود که این اثرات نمی‌تواند با واسطه‌گری رسپتورهای کلاسیک استروژون باشد و معمولاً ساعت‌ها یا حتی روزها طول می‌کشد که ایجاد تغییرات رفتاری بکنند(۱۴). بکر^(۵) (۱۹۹۹) در این زمینه اعتقاد دارد که استروژن در موش‌های صحرایی ماده احتمالاً از طریق تغییرات سریع در تحریک‌پذیری نورونی در مغز اثرات خود را

1-Carroll et al
2-Donny et al
3-Justice & De Wit
4-Grimm & See
5-Becker

در یک راستا نمی‌باشد که می‌تواند به لحاظ تفاوت در نوع ماده مخدر استفاده شده در تحقیق و مکانیزم‌های متفاوت مربوطه در ایجاد وابستگی باشد(۱۸).
در نهایت می‌توان گفت با توجه به نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر و یافته‌های مطالعات قبلی یعنی نقش دو گانه و متضاد استروژن در میزان تمایل و علائم سندرم ترک باید در پروتکل درمانی زنان معتاد به مورفین این فاکتور را در نظر گرفت.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یزد به خاطر حمایت مالی و همکاران گروه فیزیولوژی که در انجام این طرح همکاری داشتند صمیمانه تشکر می‌شود.

اعمال می‌کند و حدس زده می‌شود که این افزایش تحریک‌پذیری وقتی اتفاق می‌افتد که استروژن بر روی نورون‌های گابائریک اثر گذاشته و فعالیت ذاتی این نورون‌های مهاری را که با نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه مزولیمبیک سیناپس دارند، کم می‌کند و این باعث می‌شود که رهایش دوپامین به عنوان مهمترین نروترانسمیتر دخیل در اثرات مصرف مواد مخدر در این ناحیه بیشتر شود. استروژن همچنین رهایش دوپامین را از طریق کنترل کاهنده^(۱) گیرنده‌های D₂ دوپامینی افزایش می‌دهد(۱۵).

نتایج دیگر مطالعه بیانگر این می‌باشد که تجویز استرادیول توانسته علائم سندرم ترک را در گروه آزمون کاهش دهد که با مطالعات متعدد دیگر در این زمینه هماهنگی داشته است. از جمله کرافت و همکاران^(۲) (۱۹۹۹) در مطالعه خود نشان دادند که علائم سندرم ترک در موش‌های نر مصرف‌کننده مورفین در مقایسه با حیوان ماده بیشتر بوده است(۶). یکی از عوامل در کاهش علائم سندرم ترک می‌تواند سروتونین باشد که تحریک گیرنده‌های سروتونین در مغز چونندگان توانسته است که علائم سندرم ترک به مواد مخدر را کاهش دهد(۱۶) و از آنجا که استروژن تنظیم‌کننده بیان ژنی گیرنده‌های سروتونین در نواحی از مغز می‌باشد که نقش در علائم سندرم ترک دارند(۱۷)، لذا این می‌تواند یک مکانیزم احتمالی در تفاوت شدت علائم ترک در بین دو جنس باشد. نتایج به دست آمده از این قسمت از تحقیق حاضر با یافته‌های پزسه و همکاران^(۳) (۱۹۹۴)

1-Down Regulation
2-Craft et al
3-Pesce et al

Role of Estrogen on Prevention of Morphine Addiction in Ovariectomized Female Rats

Rafati A*,
Dashti MH**

*Associate Professor of Physiology,
Department of Physiology, Faculty of
Medicine, Shiraz University of
Medical Sciences, Shiraz, Iran

**Associate Professor of Physiology,
Department of Physiology, Faculty of
Medicine, Yazd Shaheed Sadughi
University of Medical Sciences, Yazd,
Iran

KEYWORDS:
Prevention,
Addiction,
Morphine,
Estrogen

Received: 11/12/1386

Accepted: 26/4/1387

Corresponding Author: Rafati A
Email: a_rafati@yahoo.com

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Evidence indicates that the biological response and the causes of drug abuse may be different between women and men. These sex differences in drug abuse may be due to socio-cultural factors or biological (hormonal) differences. Estrogen is one of the hormones which involves in dopamine release in striatum and nucleus accumbency and also is one of the most important neurotransmitters in central nervous system which has critical role in morphine addiction. So, in this study we survey the role of estrogen on dependency and tendency to morphine in rat as a factor of sex differences in addiction.

Materials & Methods: This experimental study was carried out in Yazd University of Medical Sciences. Behavioral changes like morphine craving was evaluated by self-administration as a criterion for tendency and for assessment of dependency. We evaluated withdrawal syndrome signs (e.g. jumping, wet dog shaking, etc) in control group (ovariectomized female rats receiving morphine sulfate solution) and test group (ovariectomized female rats, pretreated with estradiol benzoate before receiving daily morphine sulfate solution). Data obtained were analyzed by SPSS software, using T-test analysis

Results: Results showed that although pretreatment with estradiol in test group might lead to a significant decline in withdrawal syndrome signs in comparison with control group, differences in morphine craving as a criterion for tendency was not significant between the two groups.

Conclusion: According to our findings, it seems that estrogen, through central mechanisms and its effect on brain dopaminergic system, reduces the physical dependency to morphine.

REFERENCES:

1. Lynch WJ, Roth ME, Carroll ME. Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology* 2002; 164(2):121-37.
2. Brady KT. Gender differences in substance use disorders. *Psychiatr Clin N Am* 1999; 22: 241-52.
3. Jarque-Lopez A, Gonzalez-Reimers E, Rodriguez-Moreno F, Santolaria-Fernandez F. Prevalence and mortality of heavy drinkers in a general medical hospital unit. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 335-8.
4. Perkins KA. Smoking cessation in women. Special considerations. *CNS Drugs* 2001; 15: 391-411.
5. Mumenthaler MS, Taylor JL, O'Hara R, Yesavage JA. Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol Res Health* 1999; 23: 55-64.
6. Craft RM, Stratmann JA, Bartok RE, Walpole TI, King SJ. Sex differences in development of morphine tolerance and dependence in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 143(1):1-7.
7. Deborah N, Richard E, Meredith M. Sexually dimorphic effects of morphine and MK-801: sex steroid-dependent and independent mechanisms. *J Appl Physiol* 2002; 92: 493-503.
8. Barg PJ. Involvement of MU and delta opioid receptors in the effects of systemic and local perfused morphine on extracellular release of dopamine. *Nuauyn Schmiedbergs Arc Pharmacol* 1997; 3350: 5.
9. Yu J, Zhang S, Epstein DH, Fang Y, Shi J, Qin J, et al. Gender and stimulus difference in cue-induced responses in abstinent heroin users. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2007; 86(3): 485-92.
10. Carroll ME, Campbell UC, Heideman P. Ketoconazole suppresses food restriction-induced increases in heroin self-administration in rats: sex differences. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001; 9: 307-16.
11. Donny EC, Caggiula AR, Rowell PP, Gharib MA. Nicotine self-administration in rats: estrous cycle effects, sex differences and nicotinic receptor binding. *Psychopharmacology* 2000; 151: 392-405.
12. Justice AJ, De Wit H. Acute effects of d-amphetamine during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in women. *Psychopharmacology* 1999; 145: 67-75.
13. Grimm J, See RE. Cocaine self-administration in ovariectomized rats is predicted by response to novelty, attenuated by 17- β estradiol, and associated with abnormal vaginal cytology. *Physiol Behav* 1997; 61:755- 61.
14. Becker JB, Molenda H, Hummer DL. Gender differences in the behavioral responses to cocaine and amphetamine. Implications for mechanisms mediating gender differences in drug abuse. *Ann NY Acad Sci* 2001; 937: 172-87.
15. Becker JB. Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64:803-12.
16. Sipe K, Leventhal L, Burroughs K. Serotonin 2A receptors modulate tail- skin temperature in two rodent models of estrogen deficiency-related thermoregulatory dysfunction. *Brain Res* 2004; 1028(2): 191-202.
17. Zhou W, Cunnigham KA, Thomas ML. Estrogen regulation of gene expression in the brain: a possible mechanism altering the response to psychostimulants in female rats. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 100(1-2): 75-83.
18. Pesce ME, Acevedo X, Pinarci G, Miranda HF. Gender differences in diazepam withdrawal syndrome in mice. *Pharmacol Toxicol* 1994; 75(6):353-5.