

## Sex differences and role of gonadal hormones in development of tolerance to morphine analgesia and glutamate level in the nucleus accumbens of rats: A microdialysis study

Mosavi SZ<sup>1</sup>, Shafaghi B<sup>1</sup>, Kobarfard F<sup>2</sup> and Jorjani M<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Pharmacology-Toxicology, School of Pharmacy, <sup>2</sup>Dept. of Medicinal chemistry, School of Pharmacy,

<sup>3</sup>Neuroscience Res. and Dept. of Pharmacology-Faculty of Medicine, Shaheed Beheshti Univ. of Med. Sci.; Tehran

### Abstract

**Introduction:** Sex differences are observed in the development of tolerance to antinociceptive effect of opioid drugs such as morphine, but the underlying mechanisms remain unclear. Critical role of glutamate in the development and maintenance of opioid tolerance has been reported by many investigators. There are also evidences about interaction between gonadal hormones and neuromodulatory systems including opioidergic and glutamatergic systems. The present study examined the sex differences and role of gonadal hormones on the glutamate level in the nucleus accumbens in morphine tolerant rats using in vivo microdialysis.

**Methods:** Intact, gonadectomized and sham-operated male and female rats were used. Morphine (7 mg/kg/day, SC) was administered for 8 days. Response to thermal noxious stimuli were measured by tail-flick test. Tolerance was defined as the response which was not significantly different from baseline.

**Results:** The results showed that after chronic morphine administration, antinociceptive tolerance in male rats was significantly greater than females ( $P < 0.05$ ). Sex differences in morphine tolerance disappeared with gonadectomy of animals. There was also significant sex difference in glutamate level in nucleus accumbens of morphine tolerant rats ( $P < 0.05$ ). Glutamate level was decreased after ovariectomy of female rats ( $P < 0.05$ ), but gonadectomy had not significantly effect on glutamate level in males.

**Conclusion:** Results of this study provide evidence of sex differences in development of tolerance to morphine in rats and mediatory roles of gonadal hormones and glutamate levels in these differences.

**Keywords:** Sex differences, Morphine antinociception tolerance, Glutamate, Microdialysis, Tail flick test, Rat.

---

\* Corresponding Author Email: mJORJANI@sbmu.ac.ir

# بررسی تفاوت جنسی و نقش هورمون های جنسی در تحمل به اثر ضدردی مرفین و نیز تغییرات مقدار گلوتامات آزاد شده در هسته اکومبیس در بروز این تفاوت در موش صحرایی با استفاده از روش میکرودیالیز

سیده زهرا موسوی<sup>۱</sup>، بیژن شفق<sup>۱</sup>، فرزاد کبارفرد<sup>۲</sup> و معصومه جرجانی<sup>۳\*</sup>  
۱- گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
۲- گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت: آبان ۱۳۸۴ بازبینی: بهمن ۱۳۸۴ پذیرش: اسفند ۱۳۸۴

## چکیده

**هدف:** علیرغم وجود گزارش هایی مبنی بر تفاوت جنسی در تکوین تحمل به اثر ضد ردی مرفین، تاکنون مکانیسم دقیق این تفاوتها ناشناخته است. با تکیه بر شواهد موجود در خصوص دخالت هورمون های جنسی در بروز تفاوت های وابسته به جنس در اثرات ضدردی اپیوئیدها و نقش شناخته شده نروترنسمیتر گلوتامات در بروز پدیده تحمل نسبت به مرفین، در این مطالعه ابتدا تفاوت جنسی و نقش استروئیدهای جنسی بر تکوین تحمل به اثر ضد ردی مرفین در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفته و سپس میزان دخالت تغییرات گلوتامات در هسته اکومبیس در بروز این تفاوت مورد مطالعه قرار گرفت.

**روش کار:** در موش های صحرایی نر و ماده، اندازه گیری درد با آزمون Tail-flick صورت گرفته و تحمل به اثر ضد ردی مرفین با تجویز ۷ mg/kg, s.c. مرفین برای ۸ روز متوالی، ایجاد گردید. با استفاده از روش میکرودیالیز در حیوانات هشیار، مایع خارج سلولی هسته اکومبیس استخراج و سپس با روش کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی و استفاده از ردیاب فلورسانس، میزان گلوتامات در نمونه های دیالیزی تعیین مقدار شد.

**یافته ها:** بر اساس نتایج حاصله، اثر ضدردی مرفین در موش های صحرایی نر دست نخورده بطور معنی داری بیشتر از جنس ماده مشابه بود ( $P<0.05$ ). با گنادکتومی حیوانات، این تفاوت جنسی در اثر ضد ردی مرفین از بین رفت. میزان تحمل به اثر ضد ردی مرفین در جنس نر دست نخورده بطور معنی داری بیشتر از جنس ماده دست نخورده بود ( $P<0.05$ ). بروز تحمل در حیوانات ماده دست نخورده سریعتر از حیوانات نر مشاهده شد. نتایج مطالعات میکرودیالیز نشان داد که میزان گلوتامات در هسته اکومبیس پس از تجویز تک دوز مرفین، در حیوانات ماده دست نخورده و گنادکتومی شده بطور معنی داری بیشتر از حیوانات نر می باشد. پس از ایجاد تحمل به مرفین، تفاوت جنسی در میزان گلوتامات در حیوانات دست نخورده همچنان وجود داشته ولی با انجام گنادکتومی تفاوت جنسی در میزان گلوتامات هسته اکومبیس، در حیوانات تحمل یافته از بین رفت.

**نتیجه گیری:** بنظر می رسد آزادسازی اسید آمینه گلوتامات در هسته اکومبیس در روند تکوین تحمل به مرفین از طریق مکانیسم های حساس به استروژن تنظیم گردیده و تفاوت جنسی مشاهده شده در بروز تحمل، حداقل بخشی متأثر از نوع استروئید جنسی غالب در حیوان است.

**واژه های کلیدی:** تفاوت جنسی، تحمل به اثر ضد ردی مرفین، گلوتامات، میکرودیالیز، آزمون Tail-flick، موش صحرایی.

## مقدمه

گزارش شده است [۲۶, ۱۶, ۱۲, ۷] لیکن گزارشهای متناقض نیز از سوی پژوهشگران منتشر شده است [۳۶, ۳۴]. همچنین گزارشهای معدودی مبنی بر تفاوت دو جنس در تکوین تحمل به اثر ضدردی مرفین در موش صحرایی وجود دارد [۱۵, ۳]. بنظر می رسد که استروئیدهای جنسی با تاثیر بر روندهای مختلف عصبی در CNS در بروز چنین تفاوت هایی دخالت می نمایند. لیکن تاکنون مطالعه ای در رابطه با مکانیسم بروز تفاوت های وابسته به

گزارشهای متعددی مبنی بر وجود تفاوت جنسی در پاسخ به داروهای اپیوئیدی از جمله مرفین در انسان و حیوان ارائه شده است. اگرچه در اکثر این مطالعات اثر ضد ردی اپیوئیدها در جنس نر بیشتر از ماده

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:  
mjojrjani@sbmu.ac.ir