Archive of SID

تأثیر بر هیپرگلیسمی ناشی از تزریق داخل بطن مغزی بیکوکولین و پیکروتوکسین، آنتاگونیست های گیرنده گابا-A ، و نقش آنها در تنظیم گلوکز پلاسمایی رت (Rat)

زهرا قیروانی (M.Sc) * محمدحسین پورغلامی (Ph.D.) **

چکیده

سابقه و هدف : تنظیم قند خون یکی از پدیده های پیچیده ای است که در اثر دخالت عوامل عصبی و هورمونی صورت می گیرد. علاوه بر عوامل هورمونی، عوامل عصبی نظیر نروترانسمیترهای مختلفی از جمله گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) در سیستم عصبی پستانداران وجود دارد که در تنظیم گلوکز خون شرکت می کنند.

مواد و روش ها : در آزمایشات از موش سفید آزمایشگاهی نژاد آلبینو، جنس نر در محدوده وزنی ۲۰-۲۵ گرم استفاده شد. در این تحقیق آنتاگونیست های گیرندهٔ گابا-A (پیکروتوکسین ۵۰ng و بیکوکولین ۲۵ng) و آگونیست گیرنده گابا-A (موسیمول ۵۰ng و ۲۵ng) به صورت داخل بطن مغزی (icv) تزریق شده و نتایج حاصل از تزریق هر دارو در گروه آزمایشی با نتایج حاصل از تزریق سالین در گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفت و میانگین تغییرات قندخون مربوط به هر دوز در زمان های معین به دست آمد. به منظور مقایسه نتایج از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد و بین نمونه های معنی دار t-test به عمل آمد. در همه حالات ملاک معنی دار بودن $P<0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج : بررسی نتایج نشان داد که پیکروتوکسین (icv ، ۵۰ng) نسبت به گروه کنترل سبب افزایش قندخون می شود که این اثر توسط تزریق موسیمول (icv ، ۵۰ng و ۲۵) به صورت معنی داری ($P<0/05$) کاهش می یابد. همچنین بیکوکولین (۲۵ نانوگرم) به صورت معنی دار کاهش می یابد.

استنتاج : به طور کلی به نظر می رسد که گیرنده گابا-A احتمالاً از طریق افزایش سطح پلاسمایی انسولین و کاهش گلوکاگون و سوماتواستاتین باعث کاهش قندخون می شود، یعنی گیرنده گابا-A نقش مهاری در تزریق قندخون دارد.

واژه های کلیدی : هیپرگلیسمی، گیرنده گابا-A ، هومئوستازی گلوکز خون، رت

مقدمه

تنظیم گلوکز خون یکی از پدیده های پیچیده ای است که در اثر دخالت عوامل عصبی و هورمونی صورت می گیرد. در بدن بخش درون زیر پانکراس، بخش مرکزی غده فوق کلیوی و کبد در تنظیم گلوکز خون نقش مهمی را ایفاء می کنند. هورمون هایی مانند انسولین،گلوکاگون وسوماتواستاتین کنترل میزان گلوکز خون را به عهده دارند(۲،۱).

* کارشناس ارشد فیزیولوژی- مربی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند ✉ بیرجند- خیابان مدرس- مدرس ۲۵- پلاک ۱۹- کدپستی ۹۷۱۸۷

** دکترای فارماکولوژی- مربی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی و بهداشتی

www.SID.ir

Archive of SID

علاوه بر عوامل هورمونی، عوامل عصبی از جمله نروترانسمیترهای مختلفی در سیستم عصبی پستانداران وجود دارند که در پدیدهٔ تنظیم گلوکز خون شرکت می کنند.یکی ازآنها گاما آمینوبوتیریک اسید(GABA) است که یک میانجی عصبی مهاری در سیستم اعصاب مرکزی محسوب می شود(۳-۹).

گیرنده های اصلی گابا تحت عنوان گیرنده گابا-A (حساس به بیکوکولین) وگیرنده گابا-B (غیرحساس به بیکوکولین) نامگذاری شدند(۱۰-۱۳). البته وجود نوعی گیرنده گابا به‌نام گیرنده گابا-C(غیرحساس به بیکوکولین وباکلوفن) وهمچنین گیرنده ای به نام گیرنده گابا-X (حساس به باکلوفن و غیرحساس به بیکوکولین) در تعداد معدودی از مقالات گزارش شده است(۱٤).

درموردنقش گابا درتنظیم قندخون شواهدی مبنی بر ارتباط دوجانبه بین سیستم گابا ارژیک وگلوکزخون وجود دارد.به‌عبارتی گفته می‌شود که غلظت گلوکزخون توسط سیستم گاباتنظیم می‌شود. به عنوان مثال،محققین مشاهده کردندکه این نروترانسمیترآمینواسیدی در سلول های آندوکرین جزایر لانگرهانس وجود دارد (۱٦،۱۵). همچنین تعدادی از محققین با استفاده ازتکنیک های ایمونوهیستوشیمی مشاهده کردند که گابا و آنزیم های گلوتامیک اسید دکربوکسیلازوگاباترانس آمیناز (GABAT,GAD) همراه‌با انسولین درتعدادی از سلول-های β (بتا) واقع در مرکز جزیره قرار دارند (۱۷،۱۵). همچنین گزارش شده که افزایش گلوکز هم باعث آزاد شدن انسولین و هم افزایش آزاد شدن گابا می شود(۱۷). در تعدادی از مقالات ذکر شده که گابا ممکن است در تنظیم سنترانسولین دخالت داشته باشد (۱۸،۱٦). در همین رابطه، گزارش شده است که گابا به همراه انسولین از سلول هایβ آزاد می شود و با سایر سلول ها از جمله سلول های حاوی سوماتواستاتین تداخل عمل دارد(۱۷).

همچنین مشخص شده است که گابا و موسیمول رهاشدن سوماتواستاتین را از سلول های α_1 پانکراس مهار می کنند و این اثرکه ازطریق گیرنده های گابا-A صورت می گیرد، توسط بیکوکولین مهار می شود (۱۷،۱٦،۱۵). از طرفی، وجودگیرنده های گابا-A بر روی سلول های α_1 می تواند نشان دهنده دخالت گابا درترشح سوماتواستاتین باشد(۱۷).همچنین شواهدنشان می دهندکه چنانچه گابا همراه با انسولین ازسلول های β ترشح شود، می تواندعمل مهاری گلوکز را بر روی ترشح گلوکاگون از سلول های α_2 واسطه گری کند. این عمل مهاری بدون شک توسط بازشدن کانال های کلرگیرنده های گابا-A واقع درسلول های α_2 صورت می گیرد(۱٦). این اثر توسط دیازپام افزایش یافته و توسط بیکوکولین مهار می شود (۱۷،۱٦).

همچنین به نظر می‌رسد که در حالت‌عادی عوامل مختلفی از سیستم عصبی مرکزی بر روی آزاد شدن انسولین و گلوکاگون مؤثر هستند. از طرفی، مطالعات نروآناتومیکی و فیزیولوژیکی نشان می دهند که تحریک هستهٔ آمیگوس سبب افزایش آزاد شدن انسولین می شود (۱۸). همچنین مشخص شده است که گابا یکی از نروترانسمیترهای نرون‌های ورودی به این هسته می‌باشد که در ارتباط با ترشح انسولین نقش دارد (۱۸). به طور خلاصه، در مورد تنظیم اعمال آندوکرینی گابا در پانکراس می توان گفت که گابا آزاد شدن سوماتواستاتین، گلوکاگون و انسولین را تنظیم می کند (۱۷،۱٦،۱۵).

با توجه به نتایج آزمایشات قبلی مشخص شد که تزریق داخل بطن مغزی پیکروتوکسین و بیکوکولین منجر به افزایش قند خون می شود، در حالی که تزریق داخل بطن مغزی موسیمول قند خون را کاهش می دهد. حال در پاسخ به این سؤال که آیا موسیمول می تواند

www.SID.ir

Archive of SID

مانع هیپرگلیسمی ایجاد شده توسط آنتاگونیست های گیرنده گابا-A شود، تحقیق زیر انجام گرفت.

مواد و روش ها

حیوانات- در آزمایشات از موش سفید آزمایشگاهی نژاد آلبینو، جنس نر در محدودهٔ وزنی
۲۰-۲۵ گرم استفاده شد. حیوانات در درجه حرارت ۲۴-۲۰ درجه سانتی گراد نگهداری شده و از نظر خوردن و آشامیدن به جز در مراحل انجام آزمایش محدودیتی نداشتند.

نحوهٔ اندازه گیری قندخون- به منظور اندازه گیری قندخون در فواصل زمانی معین، خون گیری از سینوس چشمی (Retro orbital sinus) انجام گرفت و پس از جداسازی سرم، غلظت قندبا روش ارتوتولوییدی و با استفاده از اسپکتروفتومتر در طول موج ۶۵۰ نانومتر اندازه گیری شد(۱۸). در هر سری از آزمایشات اثر دوزهای مختلف یک دارو روی قندخون بررسی شده و میانگین تغییرات قندخون مربوط به هر دوز در زمان های معین به دست آمده است.

داروهای مورد استفاده- در این تحقیق پیکروتوکسین (۵۰ نانوگرم)، بیکوکولین(۲۵ نانوگرم) و موسیمول (۲۵ و ۵۰ نانوگرم) به صورت داخل بطن مغزی(icv) تزریق شد. کلیه داروهای این تحقیق از شرکت SIGMA تهیه شده و حلّال آنها آب مقطر بوده است. همچنین جهت بیهوش کردن حیوان از پنتوباربیتال سدیم استفاده شد.

نحوهٔ تزریق داخل بطن مغزی- حیوان توسط پنتوباربیتال سدیم (داخل صفاتی، ۴۰mg/kg) بیهوش گردیده و داخل دستگاه استریوتاکس ثابت شد. پس از آشکار شدن نقطهٔ برگماکانول مورد نظر را جهت جایگذاری در بطن جانبی مغز روی سوزن(۳mm پایین تر از سخت شامه، ۱/۵mm به سمت راست نسبت به برگما، ۰/۵mm به عقب) نقطه ای را روی سطح جمجمه علامت زده و با استفاده از دریل دندانپزشکی به آرامی و با دقت سوراخ گردید(۱۹). پس از انجام کانول گذاری و گذشت دورهٔ بهبودی ۵ روزه ، تزریق داروها انجام گرفت. در اکثر نمونه ها پس از انجام آزمایشات جهت اطمینان از ورود صحیح کانول به داخل بطن جانبی مغز مادهٔ رنگی (Pontaminesky blue) توسط سرنگ هامیلتون و لولهٔ رابط به بطن جانبی تزریق شده و پس از خارج نمودن مغز آن را به مدت ۵ روز داخل محلول فرمالین ۱۰درصد قرار داده و با تهیه برش و مشاهدهٔ نفوذ مادهٔ رنگی به درون ناحیهٔ بطن جانبی از صحت مراحل آزمایش اطمینان حاصل شد.

تجزیه و تحلیل آماری- به منظور مقایسه نتایج از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد وبین نمونه های معنی دار t-test به عمل آمد. در تمام حالات ملاک معنی دار بودن $P<0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

الف) تزریق موسیمول و پیکروتوکسین به صورت داخل بطن مغزی:

به منظور پاسخ دادن به این سؤال که آیا موسیمول می تواندمانع هیپرگلیسمی ایجادشده توسط تزریق داخل بطن مغزی پیکروتوکسین شود، آزمایش زیر انجام شد.

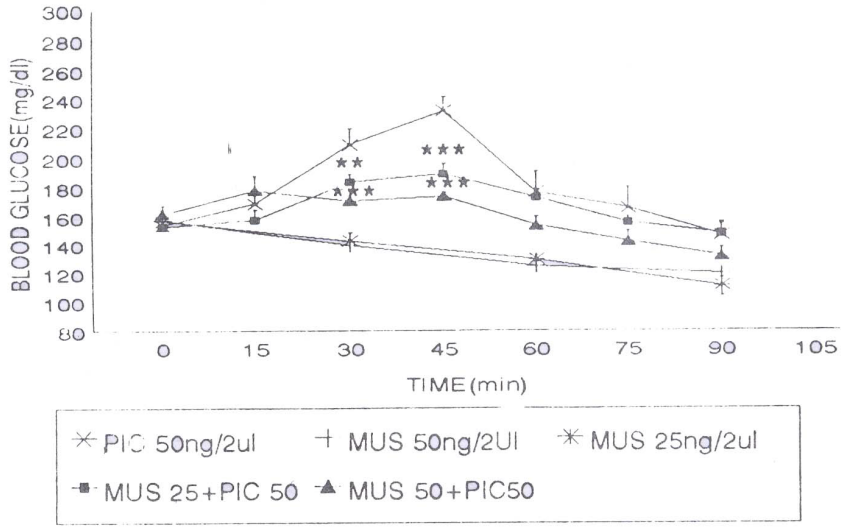
سه گروه از حیواناتی که دوره بهبودی ۵ روزه را سپری کرده بودند، انتخاب شدند($n = 8$). در گروه اول حیوانات ابتدا موسیمول(icv، ۲۵ng) و پس از گذشت ۱۵ دقیقه، پیکروتوکسین(icv، ۵۰ng) را دریافت کردند. در گروه دوم حیوانات ابتدا موسیمول(icv، ۵۰ng) و پس از گذشت ۱۵ دقیقه پیکروتوکسین (icv، ۵۰ng)، به

www.SID.ir

Archive of SID

آنها تزریق شد. علت این که تزریق موسیمول ۱۵ دقیقه قبل از تزریق پیکروتوکسین انجام گرفت، این بودکه با استفاده از نتایج به دست آمده از اثرات تزریق داخل بطن مغزی موسیمول بر روی قندخون مشخص شد که این دارو اثر خود (کاهش قندخون)را با یک تأخیر زمانی(۳۰دقیقه) اعمال می کند. درگروه سوم سالین به صورت داخل‌بطن مغزی تزریق شد.خون‌گیری بلافاصله پس از تزریق پیکروتوکسین صورت گرفت و تا ۹۰ دقیق ادامه داشت.

نتایج آزمایش نشان داد که موسیمول در دوز ۲۵ نانوگرم اثر هیپرگلیسمیک پیکروتوکسین (icv، ۵۰ng) را پس از ۳۰ دقیقه با P<۰/۰۱ و پس از ٤٥ دقیقه با P<۰/۰۰۱ ،کاهش می دهد وموسیمول با دوز ۵۰ نانوگرم همین اثر را در دقایق ۳۰ و ٤٥ با P<۰/۰۰۱ ایجاد می کند(نمودار شماره ۱).



نمودار شمارۀ۱ : اثر موسیمول بر هیپرگلیسمی ناشی از تزریق داخل بطن مغزی ۵۰ نانوگرم پیکروتوکسین. حیوانات ۱۵ دقیقه قبل از تزریق پیکروتوکسین، موسیمول را در دوزهای ۲۵ و ۵۰ نانوگرم و یا سالین را به صورت داخل بطن مغزی دریافت کرده اند. هرنقطه بیانگر میانگین ± خطای استاندارد قندخون در هر ^{cc}۱۰۰ خون در هشت حیوان است. (n = ۸) *P<۰/۰۵، **P<۰/۰۱ و ***P<۰/۰۰۱ میزان اختلاف معنی داربا گروه سالین را نشان می دهد.

ب) تزریق موسیمول و بیکوکولین به صورت داخل بطن مغزي:

با توجه به نتایج آزمایشات قبلی مشخص شد که بیکوکولین باعث افزایش قندخون می شود، در حالی که تزریق مرکزی موسیمول قندخون را کاهش می دهد. در پاسخ به این سؤال که آیا موسیمول قادر است مانع افزایش قندخون ایجاد شده توسط بیکوکولین شود، آزمایش دیگری صورت گرفت.

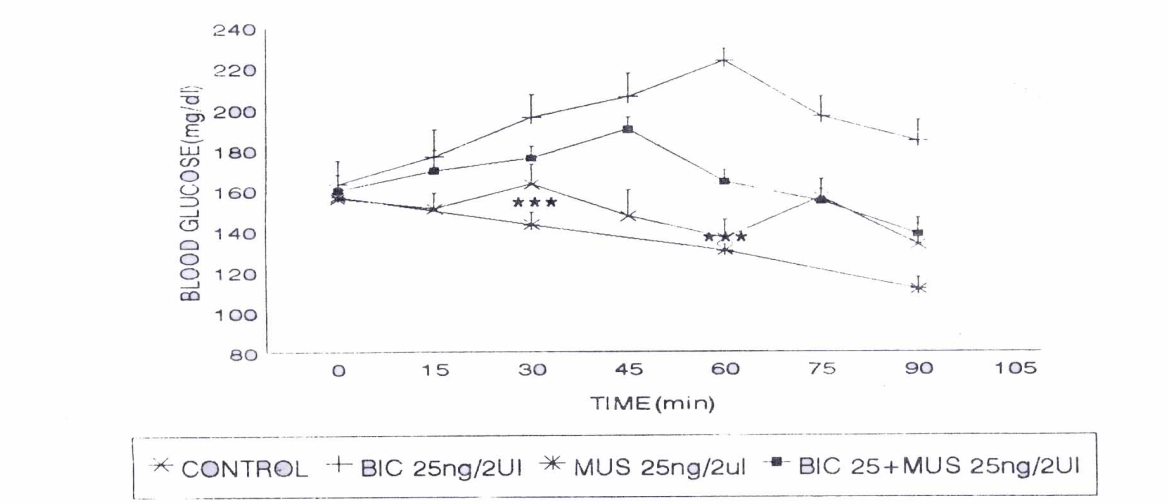
طبق نتایج به دست آمده از اثرات داخل بطن مغزی موسیمول بر قندخون، مشخص شدکه این دارو اثر خود (کاهش قندخون)را با یک تأخیر زمانی(حدود۳۰ دقیقه) اعمال می کند. بدین جهت در این آزمایش تزریق موسیمول، ۱۵ دقیقه قبل از تزریق بیکوکولین صورت گرفت. دو گروه از حیواناتی که دوره بهبودی ۵ روزه را سپری کرده بودند، انتخاب شدند(n = ۸). در گروه اول ابتدا حیوانات موسیمول (icv ، ۲۵ng) و پس از گذشت ۱۵ دقیقه بیکوکولین (icv ، ۲۵ng) را دریافت کردند.

www.SID.ir

Archive of SID

در گروه دوم سالین به صورت داخل بطن مغزی تزریق شد. خون گیری بلافاصله پس ازتزریق بیکوکولین انجام شد و تا ۹۰ دقیقه ادامه یافت.

نتایج آزمایش نشان می دهد که موسیمول قادر است اثر هیپرگلیسمیک بیکوکولین را در دقایق ۶۰، ۷۵، ۹۰ با P<۰/۰۰۱ کاهش دهد (نمودار شماره ۲).



نمودار شمارهٔ۲ : اثر موسیمول بر روی هیپرگلیسمی ناشی از تزریق داخل بطن مغزی ۲۵ نانوگرم. بیکوکولین: حیوانات ۱۵ دقیقه قبل از تزریق بیکوکولین، موسیمول را در دوز ۲۵ نانوگرم داخل بطن مغزی و یا سالین را به صورت داخل بطن مغزی دریافت کرده اند. هر نقطه بیانگر میانگین ± خطای استاندارد قندخون در هر ^{cc}۱۰۰ خون در هشت حیوان است. (n = ۸) P<۰/۰۵* ، P<۰/۰۱** و P<۰/۰۰۱*** میزان اختلاف معنی داربا گروه سالین را نشان می دهد.

بحث

الف) تزریق موسیمول و پیکروتوکسین به صورت داخل بطن مغزی:

مقایسه نتایج حاصل ازگروه آزمایشی (دریافت-کننده موسیمول و پیکروتوکسین) و گروه کنترل (دریافت کننده پیکروتوکسین) نشان داد که موسیمول در دوز ۲۵ نانوگرم توانسته است اثر هیپرگلیسمیک پیکروتوکسین را با دوز ۵۰ نانوگرم پس از۳۰ دقیقه با P<۰/۰۱ و پس از ۴۵ دقیقه با P<۰/۰۱ به صورت معنی داری کاهش دهد. با افزایش دوز موسیمول(۵۰ نانوگرم) همین اثر در دقایق۳۰ و ۴۵ با P<۰/۰۱ ایجاد شد.

این نتایج با نتایج حاصل ازتزریق داخل بطن مغزی موسیمول مطابقت دارد، زیرا در آنجا هم موسیمول در دوزهای ۲۵ و۵۰ نانوگرم، پس ازگذشت مدت زمان ۳۰ دقیقه، قندخون را به صورت معنی دار با P<۰/۰۵ کاهش می دهد. همچنین از نتایج مربوط به پیکروتوکسین (icv، ۵۰ng) مشخص می شود که حداکثر افزایش قندخون ۴۵ دقیقه پس از تزریق دارو ایجاد می شود. احتمالاً علت افزایش قندخون تا زمان ۴۵ دقیقه این است که پیکروتوکسین با نشستن بر روی جایگاه خودش در گیرنده گابا-A این گیرنده را بلوک کرده و لذا اثر مهاری گابا بر روی ترشح هورمون های سوماتواستاتین و گلوکاگون برداشته می شود و به دنبال آن قندخون افزایش می یابد(۱۷،۱۵). علت کاهش قندخون از زمان ۴۵ تا ۹۰ دقیقه را می توان به این ترتیب توجیه نمود که به دنبال افزایش قندخون ترشح انسولین از سلول های β پانکراس افزایش یافته و به دنبال آن میزان گلوکز خون کاهش می یابد. ازطرفی، مطابق گزارشات محققین روشن شده است که افزایش گلوکز علاوه بر ترشح انسولین، منجربه ترشح گابا ازسلول های β پانکراس می شود(۱۷). ازآنجایی که گابا درحالت عادی اثرمهاری بر روی ترشح

www.SID.ir

Archive of SID

سوماتواستاتین و گلوکاگون دارد (۱۷،۱۶،۱۵)، بنابراین قندخون در این مرحله کاهش می یابد. نتایج آزمایشات محققین تأییدکنندهٔنتایج آزمایشات فوق است.

بنابراین اثر موسیمول با یک تأخیر زمانی حدود ٤٥ دقیقه اعمال می شود و در همین زمان است که حداکثر افزایش قندخون دراثرتزریق پیکروتوکسین ایجادمی شود و بدین ترتیب موسیمول می تواند مانع اثر هیپرگلیسمی ناشی از پیکروتوکسین شود. از این زمان به بعد اختلاف معنی داری در قندخون درموش های دو گروه (آزمایش و کنترل) مشاهده نمی شود و این نشان می دهد که احتمالاً اثر موسیمول از بین رفته است (نمودار شماره۱).

ب) تزریق موسیمول وبیکوکولین به صورت داخل بطن مغزي:

مقایسه نتایج نشان داد که موسیمول در دوز ۲۵ نانو گرم توانسته به صورت معنی داری مانع اثرات هیپرگلیسمی بیکوکولین در دوز ۲۵ نانو گرم در دقایق ٦۰، ۷۵ و ۹۰ با P<۰/۰۰۱ شود.همچنین مشخص می شودکه موسیمول ۲۵ نانو گرم پس از گذشت ۳۰ دقیقه اثر مهاری خودش را به صورت معنی داری با P<۰/۰۵ بر روی قندخون اعمال می کند.

ازطرف دیگر مشاهده می شود که حداکثر میزان قندخون دوز ۲۵ نانو گرم بیکوکولین، ٦۰ دقیقه پس از تزریق دارو ایجاد می شود و افزایش قندخون در همه دوزها (به استثنای ۱۰۰ نانوگرم) تا ٦۰ دقیقه ادامه دارد و پس از آن تا۹۰دقیقه کاهشی در میزان قندخون ایجاد می شود. به نظر می‌رسد که در مرحله اول بیکوکولین با قرارگرفتن بر روی گیرنده‌گابا-A آن را مهارکرده ومانع اثر مهاری گابا بر روی قندخون شود و لذا قندخون افزایش می یابد و بعد از گذشت مدت زمان حدود ٦۰ دقیقه، افزایش ترشح انسولین در اثر افزایش گلوکز منجر به کاهش قندخون درمرحله دوم شده و لذا در ۹۰ دقیقه قندخون به‌کمترین‌میزان‌خود می رسد.گزارشات محققین تأیید کننده نتیجه آزمایش فوق می باشد.این محققین گزارش کردند که گابا سبب افزایش سطح پلاسمایی انسولین می شود، در حالی که ترشح گلوکاگون و سوماتواستاتین را از سلول های α پانکراس مهار می کند (۱٦). همچنین گزارش شده است‌که چنانچه بیکوکولین به داخل هسته آمبیگوس تزریق شود سبب آزاد شدن انسولین به مقدار زیادمی شود.این نتایج تأییدمی کنند که نرون های این هسته که قادرندمقادیرانسولین پلاسمایی را تنظیم کنند، تحت تأثیر مهار گابا می باشند(۱۸). با این وجود نقش فیزیولوژیکی گابا بر روی نرون هایی که سلول های β پانکراس را عصب دهی می کنند، هنوز روشن نشده است. به عبارت دیگر علت این که چرا به دنبال تزریق بیکوکولین در این هسته، مقادیر زیادی انسولین از پانکراس آزاد می شود، هنوز مشخص نشده است(۲).

با توجه به نتایج تزریق بیکوکولین و موسیمول مشخص می شودکه اثر موسیمول با یک تأخیر زمانی حدود ۷۵ دقیقه اعمال می شود و در همین زمان است که حداکثرافزایش قندخون دراثرتزریق بیکوکولین ایجادمی‌شود وبه این ترتیب موسیمول‌می‌تواندمانع اثرات هیپرگلیسمی ناشی از بیکوکولین شود(نمودار شماره ۲).

درمجموع می‌توان گفت که گیرنده گابا-A احتمالاً از طریق افزایش سطح پلاسمایی انسولین و کاهش گلوکاگون و سوماتواستاتین باعث کاهش میزان قندخون می شود. همچنین به نظرمی رسدکه گیرنده های گابا-A درتنظیم قندخون نقش مهاری دارند. درخاتمه بایداضافه نمودکه اثرسیستم گابا بر روی‌تنظیم قندخون پیچیده بوده و شناخت دقیق ترآن مستلزم تحقیقات بیشتری می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

فهرست منابع

1. Niigina A. Neural mechanisms in the control of blood glucose concentration. ***Nature.*** 1989; 119:833-40.
2. Patton HD,Fuchs AF,Hille B, Scher AM, Steiner R. ***Textbook of physiology.*** 2th. ed. W.B. Saunders. 1989; 1522-44.
3. Curtis DR, Duggan AW, Felix D, Johnston AR. GABA, bicuculline and central inhibition. ***Nature.*** 1970; 226: 1222-4.
4. Enna SJ, Snyder SH. Properties of γ-aminobutyric acid (GABA) receptor binding in rat brain synaptic membrane fractions. ***Brain Res.*** 1975; 10: 81-97.
5. Erdo SL, Wolf JR, γ-aminobuyric acid outside the mammalian brain, ***J. Neurochem.*** 1990; 54: 363-72.
6. Reyanolds JEF.***The extra pharmacopeia.*** 29th.ed. The pharmaceutical press. 1989; 54-60.
7. Sieghart W, Multiplicity of $GABA_A$-benxodiazepine receptors. ***Tips.*** 1989; 10: 407-10.
8. Webester RA, Jordan CC. ***Neurotransmitters, Drugs and Disease.*** 1th.ed, Blackwell scientific publications. 1989; 25-30.
9. Enna SJ, Maggi A. Biochemical pharmacology of GABA ergic agonists. ***Life Sci.*** 1979; 24: 1727-38.
10. Bowery NG. $GABA_B$ receptors and their significance in mammalian pharmacology. ***Tips.*** 1989; 10: 401-7.
11. Dutar P, Nicoll RA. A physiological role for $GABA_B$ receptor subtypes. ***Neuro Sci. Bio. Behav. Rev.*** 1992; 16: 145-70.
12. Hylden JLK, Wilcox GL. Pharmacology characterization of substance p-induced nocieption in mice: Modulation by opioid and noradrenergic agonists at the Spinal level. ***J. Pharmac. Exp. Ther.*** 1983; 226: 398-404.
13. Matsumoto RR. GABA receptors: Are cellular differences reflected in functional? ***Brain Res.*** 1989; 14:203-25.
14. Paredes RG, Anders A, GABA and behavior: The role of receptor subtypes. ***Neuro Sci. Bio.Behav.Rev.***1992;16:145-70.
15. Ferreira MBC, Medina JH, Izquierdo I. Late posttraining memory processing by entorhinal cortex: Involvement of NMDA and GABAergic receptors. ***Pharmac. Biochem. Behav.*** 1992; 41: 767-71.
16. Ong J, Kerr DIB. GABA receptors in peripheral tissues. ***Life Sci.*** 1990; 46: 1489-501.
17. Rorsman P, Berggren PO, Bokuist K. Glucose-inhibition of glucagons secretion involves activation of $GABA_A$-receptor chloride channels.***Nature.***1989;341:233-6.
18. Bereiter DA, Berthoud HR, Becker MJA. Brainstem infusion of the γ-aminobutyric acid antagonist bicuculline increases plasma insulin levels in the rat. ***Endocrinol.*** 1982; 111: 324-8.

www.SID.ir

Archive of SID

19. Chen R, Robinson SE. The effect of cholinergic manipulations on the analgesic response to carbotoxin in mice. ***Life Sci.*** 1990; 47: 1947-54.

www.SID.ir