

# 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 نروترازمیترهای 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 گیرنده گابا-A (پیکروتوکسین ۵۰ng و بیکوکولین ۲۵ng) و آنتاگونیست 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 (۵۰ng، icv) نسبت به گروه کنترل سبب افزایش قندخون می شود که این اثر توسط تزریق موسیمول (۵۰ng، icv) و ۲۵ng) 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 مهمی در تنظیم قندخون دارد.

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

## مقدمه

خون نقش مهمی را ایفاء می کند. هورمون هایی مانند انسولین، گلوکاگون و سوماتواستاتین کنترل میزان گلوکز خون را به عهده دارند (۲،۱).

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

\* کارشناس ارشد فیزیولوژی- مربی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

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

✉ بیرجند- خیابان مدرس- مدرس ۲۵- پلاک ۱۹- کدپستی ۹۷۱۸۷

همچنین مشخص شده است که گابا و موسیمول رهاشدن سوماتواستاتین را از سلول های  $\alpha_1$  پانکراس مهار می کنند و این اثرکه از طریق گیرنده های گابا-A صورت می گیرد، توسط بیکوکولین مهار می شود (۱۷،۱۶،۱۵). از طرفی، وجود گیرنده های گابا-A بر روی سلول های  $\alpha_1$  می تواند نشان دهنده دخالت گابا در ترشح سوماتواستاتین باشد (۱۷). همچنین شواهد نشان می دهند که چنانچه گابا همراه با انسولین از سلول های  $\beta$  ترشح شود، می تواند عمل مهار گلوکز را بر روی ترشح گلوکاگون از سلول های  $\alpha_2$  واسطه گری کند. این عمل مهار بدون شک توسط باز شدن کانال های کلرگیرنده های گابا-A واقع در سلول های  $\alpha_2$  صورت می گیرد (۱۶). این اثر توسط دیازپام افزایش یافته و توسط بیکوکولین مهار می شود (۱۷،۱۶).

همچنین به نظر می رسد که در حالت عادی 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 هسته آمیگوس سبب افزایش آزاد شدن انسولین می شود (۱۸). همچنین مشخص شده است که گابا یکی از نوروترانسمیترهای نرون های ورودی به این هسته می باشد 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،۱۶،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

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

گیرنده های اصلی گابا تحت عنوان گیرنده گابا-A (حساس به بیکوکولین) و گیرنده گابا-B (غیرحساس به بیکوکولین) نامگذاری شدند (۱۰-۱۳). البته وجود نوعی گیرنده گابا به نام گیرنده گابا-C (غیرحساس به بیکوکولین و باکلوفن) و همچنین گیرنده ای به نام گیرنده گابا-X (حساس به باکلوفن و غیرحساس به بیکوکولین) در تعداد معدودی از مقالات گزارش شده است (۱۴).

در مورد نقش گابا در تنظیم قندخون شواهدی مبنی بر ارتباط دوجانبه بین سیستم گابا آرژیک و گلوکز خون وجود دارد. به عبارتی گفته می شود که غلظت گلوکز خون توسط سیستم گابا تنظیم می شود. به عنوان مثال، محققین مشاهده کردند که این نوروترانسمیتر آمینواسیدی در سلول های آندوکراین جزایر لانگرهانس وجود دارد (۱۶،۱۵). همچنین تعدادی از محققین با استفاده از تکنیک های ایمونوهیستوشیمی مشاهده کردند که گابا و آنزیم های گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز و گابا ترانس آمیناز (GABAT, GAD) همراه با انسولین در تعدادی از سلول های  $\beta$  (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 سنتز انسولین دخالت داشته باشد (۱۶،۱۸). در همین رابطه، گزارش شده است که گابا به همراه انسولین از سلول های  $\beta$  آزاد می شود و با سایر سلول ها از جمله سلول های حاوی سوماتواستاتین تداخل عمل دارد (۱۷).

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 محدوده 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.

نحوه 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 -سود ستفاد- 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 حلال آنها آب مقطر بوده است. همچنین جهت بیهوش کردن حیوان از پنتوباریتال سدیم استفاده شد.

نحوه تزریق داخل بطن مغزی- حیوان توسط پنتوباریتال سدیم (داخل صفاتی، ۴۰mg/kg) بیهوش گردیده و داخل دستگاه استریوتاکس ثابت شد. پس از آشکار شدن نقطه 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 دوره 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 ماده رنگی (Pontaminesky blue) توسط سرنگ هامیلتون و لوله رابط به بطن جانبی تزریق شده و پس از خارج نمودن مغز آن را به مدت ۵ روز داخل محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده و با تهیه برش و مشاهده نفوذ ماده رنگی به درون ناحیه بطن جانبی از صحت مراحل آزمایش اطمینان حاصل شد.

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

## نتایج

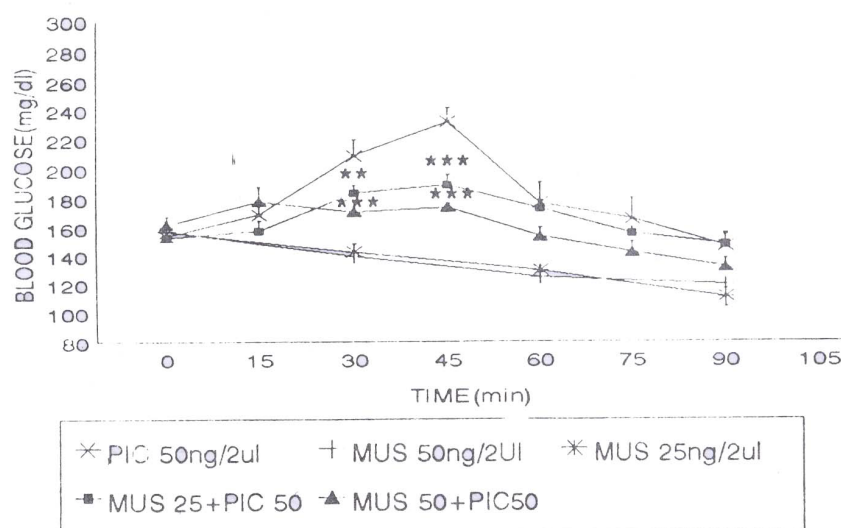
الف) تزریق موسیمول و پیکروتوکسین به صورت داخل بطن مغزی:

به منظور پاسخ دادن به این سؤال که آیا موسیمول می تواند مانع هیپرگلیسمی ایجاد شده 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 (۲۵ng icv) و پس از گذشت ۱۵ دقیقه، پیکروتوکسین (۵۰ng icv) را دریافت کردند. در گروه دوم حیوانات ابتدا موسیمول (۵۰ng icv) و پس از گذشت ۱۵ دقیقه پیکروتوکسین (۵۰ng icv) به

پس از تزریق پیکروتوکسین صورت گرفت و تا ۹۰ دقیقه ادامه داشت.

نتایج آزمایش نشان داد که موسیمول در دوز ۲۵ نانوگرم اثر هیپرگلیسمیک پیکروتوکسین (۵۰ng icv) را پس از ۳۰ دقیقه با  $P < 0.01$  و پس از ۴۵ دقیقه با  $P < 0.001$ ، کاهش می دهد و موسیمول با دوز ۵۰ نانوگرم همین اثر را در دقایق ۳۰ و ۴۵ با  $P < 0.001$  ایجاد می کند (نمودار شماره ۱).

آنها تزریق شد. علت این که تزریق موسیمول ۱۵ دقیقه قبل از تزریق پیکروتوکسین انجام گرفت، این بود که 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 (۳۰ دقیقه) اعمال می کند. در گروه سوم سالیین به صورت داخل بطن مغزی تزریق شد. خون گیری بلافاصله



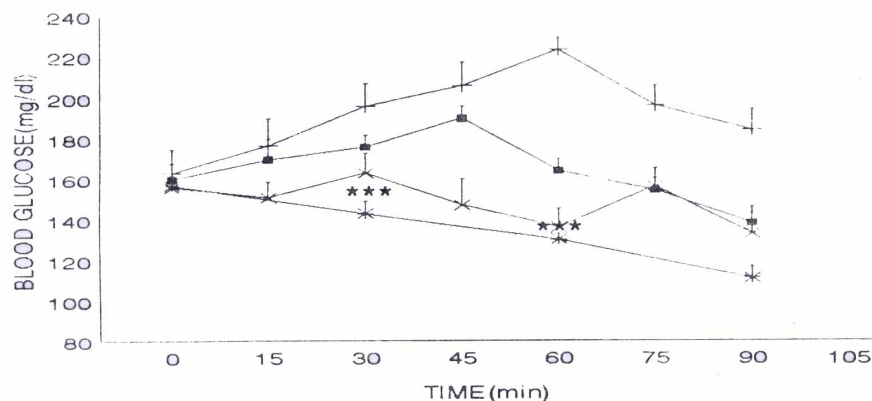
نمودار شماره ۱: اثر موسیمول بر هیپرگلیسمی ناشی از تزریق داخل بطن مغزی ۵۰ نانوگرم پیکروتوکسین. حیوانات ۱۵ دقیقه قبل از تزریق پیکروتوکسین، موسیمول را در دوزهای ۲۵ و ۵۰ نانوگرم و یا سالیین را به صورت داخل بطن مغزی دریافت کرده اند. هر نقطه بیانگر میانگین  $\pm$  خطای استاندارد قندخون در هر  $100^{\circ}\text{C}$  خون در هشت حیوان است. ( $n = 8$ )،  $P < 0.05$ ،  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  میزان اختلاف معنی دار با گروه سالیین را نشان می دهد.

طبق نتایج به دست آمده از اثرات داخل بطن مغزی موسیمول بر قندخون، مشخص شد که این دارو اثر خود (کاهش قندخون) را با یک تأخیر زمانی (حدود ۳۰ 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 ( $n = 8$ ). در گروه اول ابتدا حیوانات موسیمول (۲۵ng، icv) و پس از گذشت ۱۵ دقیقه بیکوکولین (۲۵ng، icv) را دریافت کردند.

ب) تزریق موسیمول و بیکوکولین به صورت داخل بطن مغزی: 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.

نتایج آزمایش نشان می دهد که موسیمول قادر است اثر هیپرگلیسمیک بیکوکولین را در دقایق ۶۰، ۷۵، ۹۰ با  $P < 0.001$  کاهش دهد (نمودار شماره ۲).

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



\* CONTROL + BIC 25ng/2UI \* MUS 25ng/2UI ■ BIC 25+MUS 25ng/2UI

نمودار شماره ۲: 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 سالیین را به صورت داخل بطن مغزی دریافت کرده اند. هر نقطه بیانگر میانگین  $\pm$  خطای استاندارد قندخون در هر ۱۰۰<sup>cc</sup> خون در هشت حیوان است. ( $n = 8$ )،  $P < 0.05$ ،  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  میزان اختلاف معنی دار با گروه سالیین را نشان می دهد.

## بحث

الف) تزریق موسیمول و پیکروتوکسین به صورت داخل بطن مغزی: مقایسه نتایج حاصل از گروه 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 از ۳۰ دقیقه با  $P < 0.01$  و پس از ۴۵ دقیقه با  $P < 0.01$  به صورت معنی داری کاهش دهد. با افزایش دوز موسیمول (۵۰ نانوگرم) همین اثر در دقایق ۳۰ و ۴۵ با  $P < 0.01$  ایجاد شد. این نتایج با نتایج حاصل از تزریق داخل بطن مغزی موسیمول مطابقت دارد، زیرا در آنجا هم موسیمول در دوزهای ۲۵ و ۵۰ نانوگرم، پس از گذشت مدت زمان ۳۰ دقیقه، قندخون را به صورت معنی دار با  $P < 0.05$  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 مهارى 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  $\beta$  پانکراس افزایش یافته و به دنبال آن میزان گلوکز خون کاهش می یابد. از طرفی، مطابق گزارشات محققین روشن شده است که افزایش گلوکز علاوه بر ترشح انسولین، منجر به ترشح گابا از سلول های  $\beta$  پانکراس می شود (۱۷). از آنجایی که گابا در حالت عادی اثر مهارى بر روی ترشح

به کاهش قندخون در مرحله دوم شده و لذا در ۹۰ دقیقه قندخون به کمترین میزان خود 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  $\alpha$  پانکراس مهار می کند (۱۶). همچنین گزارش شده است که چنانچه بیکوکولین به داخل هسته آمیگوس تزریق شود سبب آزاد شدن انسولین به مقدار زیادی شود. این نتایج تأییدی کنند که نرون های این هسته که قادرند مقادیر انسولین پلاسمایی را تنظیم کنند، تحت تأثیر مهار گابا می باشند (۱۸). با این وجود نقش فیزیولوژیکی گابا بر روی نرون هایی که سلول های  $\beta$  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 شود که اثر موسیمول با یک تأخیر زمانی حدود ۷۵ دقیقه اعمال می شود و در همین زمان است که حداکثر افزایش قندخون در اثر تزریق بیکوکولین ایجاد می شود و به این ترتیب موسیمول می تواند مانع اثرات هیپرگلیسمی ناشی از بیکوکولین شود (نمودار شماره ۲). در مجموع می توان 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 نظر می رسد که گیرنده های گابا-A در تنظیم قندخون نقش مهمی دارند. در خاتمه باید اضافه نمود که اثر سیستم گابا بر روی تنظیم قندخون پیچیده بوده و شناخت دقیق تر آن مستلزم تحقیقات بیشتری می باشد.

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

بنابراین اثر موسیمول با یک تأخیر زمانی حدود ۴۵ دقیقه اعمال می شود و در همین زمان است که حداکثر افزایش قندخون در اثر تزریق بیکروتوکسین ایجاد می شود و بدین ترتیب موسیمول می تواند مانع اثر هیپرگلیسمی ناشی از بیکروتوکسین شود. از این زمان به بعد اختلاف معنی داری در قندخون در موش های دو گروه (آزمایش و کنترل) مشاهده نمی شود و این نشان می دهد که احتمالاً اثر موسیمول از بین رفته است (نمودار شماره ۱).

ب) تزریق موسیمول و بیکوکولین به صورت داخل بطن مغزی: 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 ۶۰، ۷۵ و ۹۰ با  $P < 0.001$  شود. همچنین مشخص می شود که موسیمول ۲۵ نانو گرم پس از گذشت ۳۰ دقیقه اثر مهاری خودش را به صورت معنی داری با  $P < 0.05$  بر روی قندخون اعمال می کند.

از طرف دیگر مشاهده می شود که حداکثر میزان قندخون دوز ۲۵ نانو گرم بیکوکولین، ۶۰ دقیقه پس از تزریق دارو ایجاد می شود و افزایش قندخون در همه دوزها (به استثنای ۱۰۰ نانو گرم) تا ۶۰ دقیقه ادامه دارد و پس از آن تا ۹۰ دقیقه کاهشی در میزان قندخون ایجاد می شود. به نظر می رسد که در مرحله اول بیکوکولین با قرار گرفتن بر روی گیرنده گابا-A آن را مهار کرده و مانع اثر مهاری گابا بر روی قندخون شود و لذا قندخون افزایش می یابد و بعد از گذشت مدت زمان حدود ۶۰ دقیقه، افزایش ترشح انسولین در اثر افزایش گلوکز منجر

## 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  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptor binding in rat brain synaptic membrane fractions. *Brain Res*. 1975; 10: 81-97.
5. Erdo SL, Wolf JR,  $\gamma$ -aminobutyric acid outside the mammalian brain, *J. Neurochem*. 1990; 54: 363-72.
6. Reynolds JEF. *The extra pharmacopeia*. 29th. ed. The pharmaceutical press. 1989; 54-60.
7. Sieghart W, Multiplicity of GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine receptors. *Tips*. 1989; 10: 407-10.
8. Webster RA, Jordan CC. *Neurotransmitters, Drugs and Disease*. 1th. ed, Blackwell scientific publications. 1989; 25-30.
9. Enna SJ, Maggi A. Biochemical pharmacology of GABAergic agonists. *Life Sci*. 1979; 24: 1727-38.
10. Bowery NG. GABA<sub>B</sub> receptors and their significance in mammalian pharmacology. *Tips*. 1989; 10: 401-7.
11. Dutar P, Nicoll RA. A physiological role for GABA<sub>B</sub> receptor subtypes. *Neuro Sci. Bio. Behav. Rev*. 1992; 16: 145-70.
12. Hylden JLK, Wilcox GL. Pharmacology characterization of substance p-induced nociception 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, Bokvist K. Glucose-inhibition of glucagons secretion involves activation of GABA<sub>A</sub>-receptor chloride channels. *Nature*. 1989; 341:233-6.
18. Bereiter DA, Berthoud HR, Becker MJA. Brainstem infusion of the  $\gamma$ -aminobutyric acid antagonist bicuculline increases plasma insulin levels in the rat. *Endocrinol*. 1982; 111: 324-8.

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