جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقاله پژوهشی

بررسی نقش گیرنده گابا - A از طریق مکانیسم‌های مرکزی در تنظیم گلوکز پلاسمایی موش کوچک آزمایشگاهی

زهرا قیروانی ♣

محمدحسین پورغلامی ♦

تنظیم قندخون ، یکی از پدیده‌هایی پیچیده‌ای است که در اثر دخالت عوامل عصبی و هورمونی خاصّی صورت می‌گیرد . علاوه بر عوامل هورمونی ، عوامل عصبی از جمله نروترانسمیترهای مختلفی ، نظیر گاماآمینوبوتیریک اسید ، در سیستم عصبی پستانداران وجود دارند که به طریقی در پدیدهٔ هومئوستازی گلوکز خون ، شرکت می‌کنند . در این تحقیق ، جهت بررسی نقش گیرنده گابا – A ، بر تنظیم گلوکز پلاسمایی از موش کوچک آزمایشگاهی ، نژاد آلبینو و جنس نر با وزن ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد . در هر قسمت از آزمایشها اثر دوزهای مختلف یک دارو ، روی قندخون بررسی شده و میانگین تغییرات قندخون ، مربوط به هر دوز در زمانهای مختلف بدست آمد . روش آماری در این تحقیق ، آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن ، بین نمونه‌های معنی‌دار (T-test) به عمل آمد. بررسی نتایج نشان داد که تزریق داخل بطن مغزی (ICV) آنتاگونیست‌های گیرنده گابا - A (بیکوکولین و پیکروتوکسین) ، به صورت وابسته به دوز، یک افزایش معنی‌داری در قندخون موشهای گروه آزمایشی در مقایسه با گروه کنترل ایجاد می‌کند . همچنین ، مشخّص شد که تزریق داخل بطن مغزی آگونیست گیرنده گابا A- (موسیمول) به صورت وابسته به دوز می‌تواند قند خون را بطور معنی‌داری کاهش دهد . به نظر می‌رسد که گیرندهٔ گابا A- احتمالا" از طریق افزایش سطح پلاسمایی انسولین و کاهش گلوکاگون و سوماتواستاتین ، باعث کاهش میزان قند خون می‌شود و در مجموع ، می‌توان گفت که گیرنده‌های گابا A- در تنظیم قندخون، نقش مهارکنندگی دارند و از آنجایی که اثر سیستم گاباارژیک بر روی تنظیم قندخون امری پیچیده است ؛ لذا شناخت دقیق‌تر آن ، مستلزم تحقیقات بیشتری می‌باشد .

واژه‌های کلیدی : *هومئوستازی گلوکزخون ؛ آگونیست ؛ مکانیسم‌های مرکزی ؛ گیرنده گابا A-* .

♣ کارشناسی ارشد فیزیولوژی – عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

♦ دکترای فارماکولوژی ، عضو هیات علمی – استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بیرجند

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدّمه

تنظیم گلوکز خون، یکی از پدیده‌های پیچیده‌ای است که در اثر دخالت عوامل عصبی و هورمونی صورت می‌گیرد. در بدن، بخش درون‌ریز پانکراس، بخش مرکزی غدّهٔ فوق کلیوی و کبد، در تنظیم گلوکز خون، نقش مهمّی را ایفا می‌کنند. هورمون‌هایی مانند انسولین، گلوکاگون و سوماتواستاتین، قسمت عمدهٔ کنترل سطح گلوکز خون را به عهده دارند(۱و۲). علاوه برعوامل هورمونی، عوامل عصبی، از جمله نروترانسمیترهای مختلفی در سیستم عصبی پستانداران وجود دارند که به طریقی در پدیدهٔ تنظیم گلوکز خون شرکت می‌کنند. یکی از آنها گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) است که یک میانجی عصبی مهارکننده، در سیستم اعصاب مرکزی محسوب می‌شود (۳، ٤، ٥، ٦،٧ و ٨).

گیرنده‌های اصلی گابا، تحت عنوان گیرنده گابا –A حسّاس به بیکوکولین و گیرندهٔ گابا – B غیرحسّاس به بیکوکولین، نامگذاری شدند (۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۲). البتّه وجود نوعی گیرنده به نام گیرندهٔ گابا -C غیرحسّاس به بیکوکولین و باکلوفن (۱۳،٦و۹) و همچنین، گیرنده‌ای به نام گیرندهٔ گابا - X حسّاس به باکلوفن و غیرحسّاس به بیکوکولین نیز گزارش شده است(۱۳).

در مورد نقش گابا، در تنظیم قندخون، شواهدی مبنی بر ارتباط دو جانبه، بین سیستم گاباارژیک و گلوکز خون، وجود دارد. به عبارتی، گفته می‌شود که غلظت گلوکز خون، توسّط سیستم گاباارژیک تنظیم می‌شود به عنوان مثال، مطالعات نشان می‌دهد که این نروترانسمیتر آمینواسیدی در سلّولهای آندوکرین جزایر لانگرهانس وجود دارد(١٤، ١٥). همچنین، تعدادی از محققّین با استفاده از تکنیک‌های ایمنوهیستوشیمی، مشاهده کردند که گابا و آنزیم‌های وابسته (GABA -T,GAD) همراه با انسولین، در تعدادی از سلّولهای β واقع در مرکز جزیره قرار دارند (١٤، ١٦). همچنین، گزارش شده که افزایش گلوکز هم، باعث آزاد شدن انسولین و هم افزایش آزادشدن گابا می‌شود(١٦). در تعدادی از مقالات ذکر شده است که گابا ممکن است، در تنظیم سنتز انسولین دخالت داشته باشد(١٥، ١٧).

در همین رابطه، نیز گزارش شده که گابا به همراه انسولین از سلّولهای β آزاد می‌شود و با سایر سلّولها از جمله، سلّولهای حاوی سوماتواستاتین تداخل عمل دارد(١٦).

ûáv›Ív‡ öffŒÈ/ùwÂ/£ vôcefw~Õ Ë wÂ÷Ô• ùvÌvÌ› ÎÊÑ•vÊw•• ‹ö© wàù I١•€Î••/‡ wwٌ „Œ,ö© ¨ Ô™/› ÎÊ€‰

که از طریق گیرنده‌های گابا-A صورت می‌گیرد؛ توسّط بیکوکولین مهار می‌شود(١٤، ١٥، ١٦). از طرفی، وجود گیرنده‌های گابا–A برروی سلّولهای Õ ، می‌تواند نشاندهندهٔ دخالت گابا در ترشّح سوماتواستاتین باشد(١٦).

همچنین، شواهد نشان می‌دهد که چنانچه گابا همراه با انسولین از سلّولهای β ترشّح شود؛ می‌تواند عمل گلوکز را، بر روی ترشّح گلوکاگون از سلّولهای a واسطه‌گری کند. این عمل مهارکننده، بدون شک توسّط بازشدن کانال‌های کلرگیرنده‌های گابا –A واقع در سلّولهای a صورت می‌گیرد (١٥). این اثر، توسّط دیازپام افزایش یافته و توسّط بیکوکولین مهار می‌شود (١٥و ١٦).

به طور خلاصه، در مورد تنظیم اعمال آندوکرینی گابا در پانکراس، می‌توان گفت که گابا، آزادشدن سوماتواستاتین، گلوکاگون و انسولین را تنظیم می‌کند(١٤، ١٥ و ١٦).

بنابراین، با توجّه به گزارشات ذکر شده، مبنی بر ارتباط دو جانبه بین سیستم گاباارژیک و گلوکز خون در این تحقیق سعی گردیده است با استفاده از تزریق داخل بطن مغزی آگونیست و آنتاگونیستهای گیرندهٔ گابا – A ، نقش مهارکننده یا تحریکی این گیرنده، در تنظیم گلوکز پلاسمایی موش کوچک آزمایشگاهی، مورد بررسی قرار گیرد.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

روش پژوهش

حیوانات: در آزمایشها، از موش سفید آزمایشگاهی نژاد آلبینو و جنس نر، در محدودهٔ وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در درجهٔ حرارت ^{c} ۲۲۰-۲۰ نگه‌داری شدند و از نظر خوردن و آشامیدن، بجز در مراحل انجام آزمایش محدودیتی نداشتند.

نحوهٔ اندازه‌گیری قندخون: به منظور اندازه‌گیری قندخون، در فواصل زمانی معیّن، خون‌گیری از سینوس چشمی[1] انجام گرفت و پس از جداسازی سرم، غلظت قند با روش ارتوتولوئیدین و با استفاده از اسپکتروفتومتر، در طول موج ٦٥٠ نانومتر، اندازه‌گیری شد(۱۷). در هر بخش از آزمایشها اثر دوزهای مختلف یک دارو، روی قندخون بررسی شده و میانگین تغییرات قندخون مربوط به هر دوز در زمانهای معیّن بدست آمد.

داروهای مورد استفاده: در این تحقیق، پیکروتوکسین و بیکوکولین، در دوزهای ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ نانوگرم در میکرولیتر و موسیمول در دوزهای ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰ نانوگرم در میکرولیتر به صورت داخل بطن مغزی (ICV) تزریق شد و نتایج حاصل از تزریق هر دارو، در گروه آزمایشی با نتایج حاصل از تزریق سالین، در گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفت. کلّیهٔ داروهای این تحقیق، از شرکت SIGMA تهیّه شد و حلاّل آنها آب مقطر بوده است. همچنین، جهت بیهوش کردن حیوان از پنتوباربیتال سدیم استفاده شد. در همهٔ آزمایشها حجم ۲ میکرولیتر از دارو یا سالین تزریق شد. گروه‌بندی حیوانات، بسته به نوع ، دوز دارو و زمانهای خونگیری صورت گرفت و در هر گروه، تعداد حیوانات ۸ عدد بود. پس از تزریق دارو، هر ۱۵ یا ۳۰ دقیقه یکبار (بسته به نوع دارو) خونگیری از سینوس چشمی حیوان انجام شد.

نحوهٔ تزریق داخل بطن مغزی: حیوان توسّط پنتوباربیتال سدیم (داخل صفاقی ٤٠ mg/kg) بیهوش گردید و داخل دستگاه استریوتاکس ثابت شد. پس از آشکار شدن نقطهٔ برگما، جهت جایگذاری کانول در بطن جانبی مغز از برگما به مختصات (۳ mm پایین‌تر از سخت شامه، ۱/۵ mm به سمت راست نسبت به برگما، ۰/۵ mm به عقب) نقطه‌ای روی سطح جمجمه علامت زده شد و با استفاده از دریل دندانپزشکی به آرامی و با دقّت سوراخ گردید(۱۸). پس از انجام کانول گذاری و گذشت دورهٔ بهبودی ۵ روزه، تزریق داروها انجام گرفت. در اکثر نمونه‌ها، پس از انجام آزمایشها جهت اطمینان از ورود صحیح کانول به داخل بطن جانبی مغز، مادهٔ رنگی[2] توسّط سرنگ هامیلتون و لولهٔ رابط به بطن جانبی تزریق شد و پس از خارج نمودن مغز، آن را به مدّت ۵ روز، داخل محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده و با تهیّهٔ برش و مشاهدهٔ نفوذ مادهٔ رنگی به درون ناحیهٔ بطن جانبی، از صحت مراحل آزمایش اطمینان حاصل شد.

تجزیه و تحلیل آماری: به منظور مقایسهٔ نتایج، از آنالیز واریانس یک طرفه[3] استفاده شد و به دنبال آن، بین نمونه‌های معنی‌دار T-test به عمل آمد. در تمام حالات ملاک معنی‌دار بودن $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

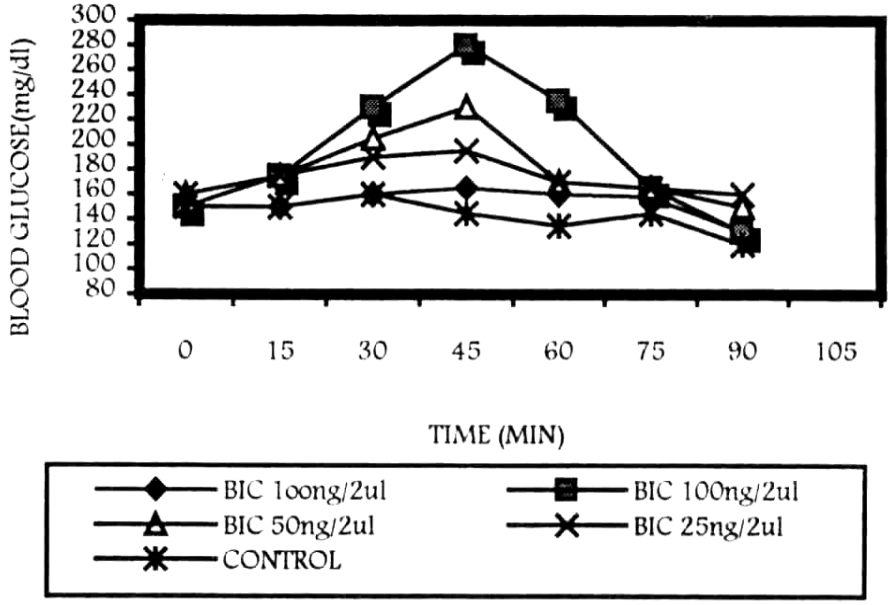
یافته‌ها

اثر پیکروتوکسین روی قندخون: به منظور بررسی اثر گیرنده‌های گابا -A بر روی قندخون، از پیکروتوکسین (آنتاگونیست غیر رقابتی) این گیرنده استفاده شد.

1 - Retro orbital sinus
2 - Pontaminesky blue
3- One way ANOVA

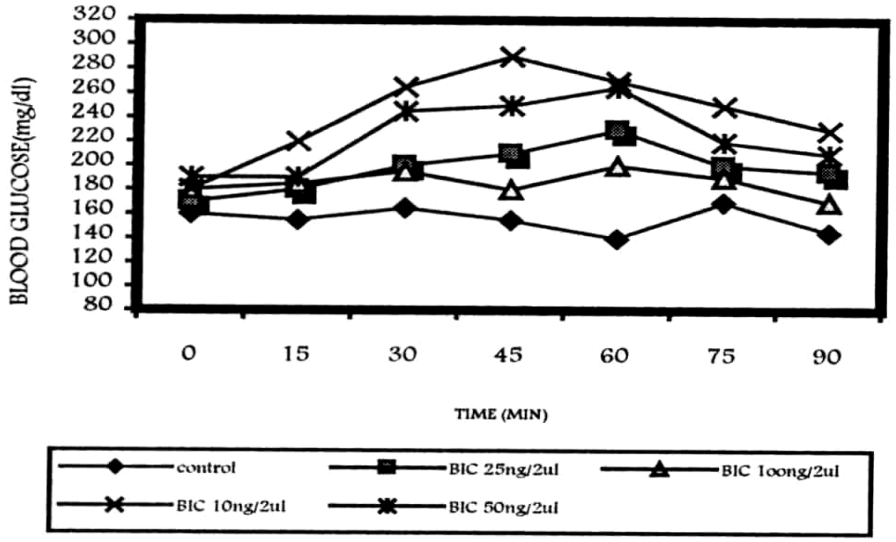
بدین جهت، ۵ گروه حیوان که دورهٔ بهبودی ۵ روزه را سپری کرده بودند؛ انتخاب گردید (n =۸). در ٤ گروه، به ترتیب دوزهای ۱۰ و ۲۵ و ۵۰ و ۱۰۰ نانوگرم در میکرولیتر پیکروتوکسین و گروه پنجم سالین را به صورت داخل بطن مغزی (ICV) دریافت کردند. خون‌گیری، بلافاصله پس از تزریق دارو صورت گرفت و هر ۱۵ دقیقه تکرار شد و تا ۹۰ دقیقه ادامه داشت. پیکروتوکسین به صورت وابسته به دوز و زمان به ترتیب زیر سبب افزایش قندخون گردید:

در دوز ۱۰ ng/ul قادر به افزایش قند خون پس از ٤۵ دقیقه با p< 0/05 و پس از ۹۰ دقیقه با p< 0/01 می‌باشد. در دوز ۲۵ ng/ul پس از ۱۵ دقیقه با p< 0/05 و پس از ۳۰ دقیقه با p< 0/01 و در دقایق ٤۵ و ٦۰ با p< 0/001 منجر به افزایش قندخون می‌شود. در دوز ۵۰ ng/ul افزایش معنی‌داری در قندخون در دقایق ۳۰، ٤۵ و ٦۰ با p< 0/001 ایجاد می‌شود. پس از تزریق دارو در دوز ۱۰۰ ng/ul افزایش معنی‌داری در قند خون در دقایق ۱۵، ۳۰، ٤۵، ٦۰ و ۷۵ با p<0/001 دیده می‌شود. (نمودار ۱).



نمودار ۱ - منحنی زمان - پاسخ اثرات بیکوکولین روی غلظت خون

اثر بیکوکولین روی قندخون: جهت مشخّص شدن اثر گیرندهٔ گابا -A بر روی قند خون، از بیکوکولین (آنتاگونیست رقابتی) این گیرنده استفاده شد. برای این منظور، ۵ گروه حیوان انتخاب شد. این حیوانات، دوره بهبودی ۵ روزه را سپری کرده بودند (n = ۸). در ٤ گروه به ترتیب بیکوکولین در دوزهای ۱۰ و ۲۵ و ۵۰ و ۱۰۰ نانوگرم در میکرولیتر و گروه پنجم سالین را به صورت داخل بطن مغزی (ICV) دریافت کردند. خون‌گیری بلافاصله پس از تزریق دارو، صورت گرفت و هر ۱۵ دقیقه تکرار شد و تا ۹۰ دقیقه ادامه داشت. بیکوکولین، به صورت وابسته به دوز و زمان به ترتیب زیر سبب افزایش قندخون گردید:



نمودار ۲ – منحنی زمان – پاسخ اثرات بیکوکولین روی غلظت خون

دوز ۱۰ ng/ul در دقایق ۱۵، ٤٥ و ۷۵ با P< ۰/۰۵ و در دقیقه ٦۰ با p< ۰/۰۰۱ سبب افزایش قندخون شد. دوز ۲۵ ng/ul منجر به افزایش قندخون در دقایق ۳۰، ٤٥، ٦۰، ۷۵ و ۹۰ بـا p< ۰/۰۰۱ گردیـد. دوزهـای ۵۰ و ۱۰۰ نـانوگرم در میکرولیتـر، افزایش معنی‌داری در قندخون در دقایق ۱۵، ۳۰، ٤٥، ٦۰، ۷۵ و ۹۰ با p< ۰/۰۰۱ ایجاد کرد(نمودار۲).

اثر موسیمول روی قندخون: در نهایت جهت پی بردن به اثرات مرکزی موسیمول (آگونیست) ۵ گروه حیوان انتخاب شد. ایـن حیوانات، دورهٔ بهبودی ۵ روزه را سپری کـرده بودنـد(n =۸). در ٤ گـروه، بـه ترتیـب دوزهـای ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰ نـانوگرم در میکرولیتر موسیمول و گروه پنجم، سالین را به صورت داخل بطن مغزی (ICV) دریافت کردند. خون‌گیری بلافاصله پـس از تزریق دارو صورت گرفت و در هر ۳۰ دقیقه تکرار شد و تا ۱۸۰ دقیقه ادامه یافت.

موسیمول به صورت زیر سبب کاهش قندخون گردید.

در دوز ۵ ng/ul، هیچ تفاوتی معنی‌داری در قندخون نسبت به گروه کنترل (دریافت کننده سالین) مشاهده نشد. در دوز ۱۰ ng/ulدر دقایق ٦۰ و ۱۲۰ با p< ۰/۰۰۱ کاهش معنی‌داری در قندخون، نسبت به کنترل مشاهده شـد. در دوز ۲۵ ng/ul کاهش معنی‌داری در قندخون، پس از ۳۰ دقیقه با p< ۰/۰۵ و در دقایق، ٦۰، ۹۰، ۱۵۰ بـا p< ۰/۰۰۱ پـس از ۱۲۰ دقیقـه بـا p< ۰/۰۱ مشاهده شد. در دوز ۵۰ ng/ul، کاهش معنی‌داری در قندخون پس از ۳۰ دقیقه بـا p< ۰/۰۱ و در دقـایق ٦۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۱۵۰ با p< ۰/۰۰۱ مشاهده شد(جدول ۱).

جدول ۱: اثر تزریق ICV موسیمول بر روی غلظت قند خون موش سوری

نوع دارو	دوز ng/ul	۰	۳۰	۶۰	۹۰	۱۲۰	۱۵۰	۱۸۰
ساین		۱۶۷±۱۰	۱۶۰ ± ۸	۱۵۵ ±۷	۱٤٤ ± ۷	۱۳۰ ± ٤	۱٤۸ ± ۵	۱٤٤ ± ۶
موسیمول	۵	۱۵۱± ۷	۱۵۵ ± ۸	۱۵۰ ±۱۱	۱۳۷± ۱۰	۱۲۹ ± ۸	۱۴۰ ± ۹	۱٤۹ ± ٤
موسیمول	۱۰	۱۵۱ ±۱۱	۱۷۵ ± ۲	*** ۱۲٤ ± ۸	۱۲۵ ± ۱۰	*** ۱۰۶ ± ۶	۱۱۳ ± ۷	۱۲۹ ± ٤
موسیمول	۲۵	۱۵۷ ±۵	۱٤۳ ± ۶	*** ۱۳۰ ± ۳	*** ۱۱۱ ± ۶	*** ۱۱۳ ± ۶	*** ۱۳۰ ± ۳	۱۳۱ ± ۷
موسیمول	۵۰	۱۵۸ ± ۵	۱٤۰ ± ٤	*** ۱۲۵ ± ۳	*** ۱۰٤ ± ۶	*** ۱۰۲ ± ۷	*** ۱۲۵ ± ۳	۱۳۱ ± ۶

بحث

در این تحقیق، پیکروتوکسین، به صورت وابسته به دوز، یک افزایش معنی‌داری ($p< ۰/۰۵$) را در قندخون موشهای گروه آزمایشی در مقایسه با موشهای گروه کنترل ایجاد کرده است(نمودار ۱).

پیکروتوکسین با دوز ۱۰ ng/ul، فقط قادر به افزایش قندخون پس از ٤۵ دقیقه با $p< ۰/۰۵$ و پس از ۹۰ دقیقه با $p< ۰/۰۱$ می‌باشد و این، بیانگر آن است که در این دوز احتمالا پیکروتوکسین، به طور کامل نتوانسته گیرندهٔ گابا -A را بلوک کند ولی با افزایش دوز، به میزان ۲۵ و ۵۰ و ۱۰۰ نانوگرم در میکرولیتر، اختلاف معنی‌داری با $p< ۰/۰۵$ در همه دوزها از زمان ۱۵ دقیقه تا ٦۰ دقیقه مشاهده می‌شود و این ۱۵ دقیقه، ممکن است، برای فعّال شدن مکانیسم‌های تنظیمی لازم باشد. نکتهٔ قابل ذکر این است که در همه دوزها یک افزایش قندخون تا زمان ٤۵ دقیقه مشاهده می‌شود ولی پس از این زمان، قندخون تقریباً طبق الگوی خاصّی کاهش می‌یابد و در ۹۰ دقیقه به حدّاقل مقدار خود می‌رسد. احتمالاً علّت افزایش قندخون تا زمان ٤۵ 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 ترشّح هورمونهای سوماتواستاتین و گلوکاگون برداشته می‌شود و بدنبال آن، قندخون افزایش می‌یابد(١٤، ١٦). علّت کاهش قندخون، از زمان ٤۵ دقیقه تا ۹۰ دقیقه را می‌توان به این ترتیب توجیه نمود که بدنبال افزایش قندخون، ترشّح انسولین از سلّولهای β پانکراس افزایش یافته و بدنبال آن، میزان گلوکز خون کاهش می‌یابد. همچنین، مطابق گزارشات محققّین روشن شده که افزایش گلوکز علاوه بر ترشّح انسولین، منجر به ترشح گابا از سلّولهای β پانکراس می‌شود(١٦). از آنجایی که گابا، در حالت عادی اثر مهارکنندگی بر روی ترشّح سوماتواستاتین و گلوکاگون دارد(١٤، ۱۵ و ١٦). بنابراین، قندخون در این مرحله، کاهش می‌یابد. نتایج آزمایشات محققّین تأییدکنندهٔ نتایج آزمایشات فوق است. به نظر می‌رسد که در حالت عادی عوامل مختلفی از سیستم عصبی مرکزی، بر روی آزادشدن انسولین و گلوکاگون مؤثّر است. از طرفی، مطالعات نروآناتومیکی و فیزیولوژیکی نشان می‌دهند؛ تحریک هستهٔ آمبیگوس که یکی از منابع موتونورون‌های واگ در ساقهٔ مغز است و پانکراس را عصب‌دهی می‌کند؛ باعث افزایش آزادشدن انسولین می‌شود(۱۷). همچنین، مشخّص شده که گابا، یکی از نروترانسمیترهای نورون‌های ورودی به این هسته می‌باشد و در ارتباط با ترشّح انسولین نقش دارد(۱۷). بنابراین، می‌توان گفت که احتمالاً با مهار گیرنده گابا -A آزادشدن انسولین توسّط عوامل مختلفی در CNS ممانعت شود و بدنبال کاهش انسولین، قندخون افزایش یابد. از زمان ٤۵ دقیقه به بعد ممکن است، این اثر مهارکنندگی به دلایل مختلفی (از جمله

متابولیزه شدن دارو و کوتاه بودن نیمه عمر دارو...) از روی گیرنده برداشته شود. یا اینکه ممکن است، افزایش قندخون، مستقیماً منجر به افزایش آزادشدن انسولین شود و بنابراین، قندخون کاهش می‌یابد.

در این تحقیق، بیکوکولین به صورت وابسته به دوز افزایش معنی‌داری ($p<$ ۰/۰۵) را در قند خون موشهای گروه آزمایشی و مقایسه با موشهای گروه کنترل ایجاد کرده است (نمودار ۲).

بیکوکولین با دوز ۱۰ ng/ul در دقایق ۱۵، ٤٥، ۷۵ با $p<$ ۰/۰۵ و پس از ٦۰ دقیقه با $p<$ ۰/۰۰۱ قادر به افزایش قندخون شد. با افزایش دوز، به میزان ۲۵ ng/ul، در دقایق ۳۰، ٤٥، ٦۰، ۷۵ و ۹۰ با $p<$ ۰/۰۰۱ افزایش قندخون ایجاد شد. در دوزهای ۱۰۰ ng/ul و ۵۰، بیکوکولین در دقایق ۱۵، ۳۰، ٤٥، ٦۰، ۷۵ با $p<$ ۰/۰۰۱ قادر به افزایش قندخون شد. همچنین، افزایش قندخون در همهٔ دوزها (به استثنای ۱۰۰ ng/ul) تا ٦۰ دقیقه ادامه دارد و پس از آن، تا ۹۰ دقیقه کاهشی در میزان قندخون ایجاد می‌شود. به نظر می‌رسد که در مرحلهٔ اوّل، بیکوکولین با قرار گرفتن بر روی گیرندهٔ گابا-A آنرا مهار کرده و مانع اثر مهارکنندهٔ گابا بر روی قندخون شود و لذا قندخون افزایش یابد و بعد از گذشت مدّت زمان (حدود ٦۰ دقیقه) افزایش ترشّح انسولین در اثر افزایش گلوکز منجر به کاهش قندخون در مرحله دوم شده است. لذا در ۹۰ دقیقه قندخون، به کمترین میزان خودش می‌رسد.

گزارشات محققّین، تاییدکنندهٔ نتیجهٔ آزمایش فوق می‌باشد. این محققّین گزارش کردند که گابا، سبب افزایش سطح پلاسمایی انسولین می‌شود؛ در حالی که ترشّح گلوکاگون و سوماتواستاتین را، از سلّولهای Õ پانکراس مهار می‌کند(۱۵). همچنین، گزارش شده که چنانچه تزریق بیکوکولین به داخل هسته آمبیگوس صورت گیرد؛ باعث آزاد شدن انسولین به مقدار زیاد می‌شود. این نتایج، تأیید می‌کنند که نورون‌های هستهٔ آمبیگوس که قادرند مقادیر انسولین پلاسمایی را تنظیم کنند؛ تحت تأثیر مهار گابا می‌باشند و مشخّص شده که این اثر، مختص نورون‌های هستهٔ آمبیگوس است؛ زیرا تزریق بیکوکولین به سایر هسته‌های ساقهٔ مغز، منجر به افزایش مقادیر انسولین پلاسمایی نمی‌شود(۱۷). با این وجود، نقش فیزیولوژیکی گابا، بر روی نورون‌هایی که سلّول‌های β پانکراس را عصب‌دهی می‌کنند؛ هنوز روشن نشده است به عبارت دیگر، علّت اینکه چرا به دنبال تزریق بیکوکولین در این هسته، مقادیر زیادی انسولین از پانکراس آزاد می‌شود؛ هنوز مشخّص نشده است(۱۷).

در خاتمه، موسیمول به صورت وابسته به دوز کاهش معنی‌داری را در قندخون موشهای گروه آزمایشی در مقایسه با موشهای گروه کنترل، ایجاد کرد. موسیمول با دوز ۵ ng\ul هیچ اختلاف معنی‌داری در قندخون موشهای گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد. با دوز ۱۰ ng\ul در دقایق ٦۰ و ۱۲۰ با $p<$ ۰/۰۰۱ کاهش معنی‌داری در قندخون مشاهده شد. این دارو در دوز ۲۵ ng\ul پس از ۳۰ دقیقه با $p<$ ۰/۰۵ و پس از ۱۲۰ دقیقه با $p<$ ۰/۰۱ و در دقایق ٦۰، ۹۰ و ۱۵۰ با $p<$ ۰/۰۰۱ کاهش معنی‌داری در قندخون ایجاد کرد. در دوز ۵۰ ng/ul پس از ۳۰ دقیقه با $p<$ ۰/۰۱ و در دقایق ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰ با $p<$ ۰/۰۰۱ کاهش معنی‌داری در قندخون مشاهده شد(جدول ۱).

در مجموع، با استفاده از نتایج حاصل از تزریق (ICV) موسیمول، چنین به نظر می‌رسد که این دارو، از طریق گیرنده‌های مرکزی سبب کاهش قندخون شده است. همانطور که در گزارشات دیگر نیز آمده، در تزریق مرکزی، خود موسیمول اثر می‌کند؛ در حالیکه در تزریق محیطی متابولیت‌های آن مؤثّر است(۱۳ و ۱۸). به عبارت دیگر، اثرات ناشی از تزریق محیطی و تزریق مرکزی این دارو با یکدیگر تفاوت دارد(۷، ۱۹)، این اختلاف بر روی میزان قند خون نیز مشاهده گردید، بطوری که در تزریق محیطی (IP) موسیمول نه تنها سبب کاهش قندخون نگردید؛ بلکه با افزایش دوز (mg/kg) ٦ منجر به افزایش قند خون نیز شد.

در مجموع، می‌توان گفت که گیرنده گابا -A احتمالاً از طریق افزایش سطح پلاسمایی انسولین و کاهش گلوکاگون و سوماتواستاتین، باعث کاهش میزان قندخون می‌شود. همچنین، به نظر می‌رسد که گیرنده‌های گابا -A در تنظیم قندخون نقش مهارکنندگی دارند. در خاتمه، باید اضافه نمود که اثر سیستم گاباارژیک بر روی تنظیم قندخون، پیچیده است و شناخت دقیقتر آن مستلزم تحقیقات بیشتری می‌باشد.

Abstract

The Effect of GABA-A Receptors in the Regulation of Blood Glucose Concentration in Mice

The regulation of glucose concentration in blood is one of the complex phenomena which is affected by several hormonal and neural factors . The endocrine part of pancreas , the internal part of adrenal gland and liver have important roles in the regulation of blood glucose . Insulin , glucagon and somatostatine are just a few of the hormones that participate in the regulation of blood glucose . In addition to the hormonal agents , neurotransmitters , such as GABA-A , also play some role in the homeostasis of blood glucose . In this study , we used male Albino mice , each weighing 20-25 grams . This was done using GABA agonists and antagonists . Serial blood collection from each animal was done by retro orbital Sinus puncture , and glucose concentration was measured using O-toluidine . In this experiment , the effect of different doses of a certain drug on blood glucose was studied , and average changes in blood glucose concentration were calculated each time . One-way ANOVA and t-test were adopted in the statistical analysis of the collected data . The results indicated that intracerebellar ventricle (ICV) injection of both bicuculine or picrotoxin caused a significant increase in the concentration of blood glucose while ICV injection of muscimol leads to a significant reduction in the blood glucose concentration . Therefore, it seems that GABA-A receptors might cause a reduction in the concentration of blood glucose , increasing the insulin plasma and decreasing the glucagon and somatostatine . On the whole , it can be said that GABA-A receptors have a controlling role in the reduction of blood glucose . Further research seems inevitable since the effect of GABA-A receptors on blood glucose concentration is a complex phenomenon .

Key Words *: GABA-A Receptors ; Blood Glucose Regulation* **.**

منابع

1- Niigina A , Neural Mechanisms in the control of blood glucose concentration , Nature , 1989 , 119 , 833 - ۸۴۰.

2 - Patton HD , Fuchs AF , HilleB , etal , Text book of physiology , 21 th . ed . W . B . Saunders , 1989 , 1522 - 1544 .

3 - Curtis DR , Duggan AW , Felix D , Johnston AR , GABA , bicuculline and central inhibition , Nature , 1970 , 226 , 1222 - 1224 .

4 - Enna SJ , Snyder SH , Properties of g - Aminobutyric acid (GABA) receptor binding in rat brain synaptic membrane fractions , Brain Res . 1975 , 10 , 81 - 97 .

5 - Reyanolds JEF , The Extra Pharmacopeia , 29th ed , The pharmaceutical press , 1989 , 54 - 60.

6 - Sieghart W , Multiplicity of GABAA - benzodiazepine receptors , Tips , 1989 , 10 407 - 410 .

7 - Webester RA , Jordan CC , Neurotransmitters , Drugs and disease , 1th . ed . Blackwell scientific publications , 1989 , 25 - 30 .

8 - Ferreira MBC , Medina JH , Izquierdo I , Late Posttraining memory processing by entorhinal cortex: Involvement of NMDA and GABA ergic receptors , pharmac . Behav . 1992 , 41 , 767 - 771.

9 - Bowery NG , GABAB receptors and their significance in mammalian pharmacology , Tips , 1989 , 10 , 401-407 .

10 - Dutar P , Nicoll , RA , A Physiological role for GABAB receptors in the central nervous system, Nature , 1988 , 332 , 156 - 158 .

11 - Hylden JLK , Wilcox GL , Pharmacology charactrization 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 .

12 - Matsumoto RR , GABA receptors : Are cellular differences reflected in functionl? , Brain Res . 1989 , 14 , 203 - 225 .

13 - Paredes RG , Anders A, GABA and behavior . The role of receptor subtypes , Neuro sci . Bio . Behav . Rev . 1992 , 16 , 145 - 170 .

14 - Erdo SL , Wolf JR , g - Aminobutyric acid outside the mammalian brain , J . Neurochem . 1990 , 54 , 363 - 372 .

15 - Ong J , Kerr DIB GABA , receptors in peripheral tissues , Life Sci , 1990 , 46 , 1489 - 1501 .

16 - Rorsman P , Berggren PO , Bokuist K , Glucose - inhibition of glucagon secretion involves activation of GABAA - receptor chloride channels , Nature , 1989 , 341 , 233 - 236 .

17 - Bereiter DA , Berthoud HR , Becker MJA , Brainstem infusion of the g - Aminobutyric acid antagonist bicuculline increases plasma insulin levels in the rat , Endocrinol , 1982 , 111 , 324 - 328.

18 - Baraldi , M . Gradison , L . Gudotti , A . Distrbution and metabolism of muscimol in the brain and other tissues of the rat , J . Neurochem , 1979 18 , 57 - 62 .

19 - Enna SJ , Maggi A , Biochemical Pharmacology of GABA ergic agonists , Life Sci . 1979 , 24 , 1727 - 1738.

20 - Chen R , Robinson SE , The effect of cholinergic manipulations on the analgesic response to carbotoxin in mice , Life Sci . 1990 , 47 , 1947 - 1954 .