

بررسی اثرات ضد درد کتوکونازول و احتمال دخالت گیرنده های I_p با استفاده از فرمالین تست در موش صحرایی

دکتر معصومه ثابت کسائی*، فاطمه مسعود نیا^۱

چکیده

سابقه و هدف: ترکیبات ایمیدازولینی جزو داروهایی هستند که خواص درمانی متعددی را به آنها نسبت می دهند. پرمصرف ترین داروی این گروه کلونیدین است که گیرنده α_p را تحریک می کند. این دارو پایین آورنده فشار خون است و خاصیت ضد دردی دارد و چون دارای ساختمان ایمیدازولینی است، اثرات متعدد آن را به گیرنده های ایمیدازولینی نیز نسبت می دهند. بنابراین در این تحقیق بر آن شدیم که اثرات ضد درد کتوکونازول را که ساختمان ایمیدازولینی دارد مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش ها: مطالعه بر روی موشهای صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰ گرم انجام شد. موش ها در گروههای شش تایی که شامل سه گروه شاهد و سیزده گروه مورد آزمایش بودند قرار گرفتند و سنجش درد به طریق تست فرمالین انجام شد. میزان مصرف کتوکونازول از طریق روش مقدار دارو- پاسخ به دست آمد و با آنتاگونیست های مختلف (I_p, I_1, α_p) محل اثر احتمالی کتوکونازول تعیین شد.

یافته ها: نتایج نشان دهنده اثر بی دردی کتوکونازول با مقدار مصرف مشخص بود. محل عملکرد دارو روی گیرنده های I_p است و از آنجا که گیرنده های ایمیدازولینی وابسته به گیرنده های α_p عمل می کنند، از آنتاگونیست α_p (یوهمبین) در مقابل کتوکونازول استفاده شد که هیچ تغییری در اثرات ضد درد کتوکونازول ایجاد نکرد. همچنین آنتاگونیست I_1 (افاروکسان) بی اثر بود. اما بنازولین لیگاند (I_p) توانست جلوی اثرات بیدردی کتوکونازول روی سنجش درد فرمالین را بگیرد.

نتیجه گیری: کتوکونازول داروی ایمیدازولینی است که اثرات ضد قارچ و مهار کننده سنتز هورمون های گونادی دارد و دارای اثرات ضد درد نیز هست که این اثر کتوکونازول احتمالاً از طریق گیرنده های I_p اعمال می شود.

واژگان کلیدی: کتوکونازول، گیرنده های ایمیدازولینی، ضد درد، بنازولین، یوهمبین، افاروکسان

مقدمه

یک گروه گیرنده جدید که به گیرنده های ایمیدازولینی مشهور شده اند باند می گردد (۳و۲).

در اواخر دهه ۹۰ محققین پی به وجود لیگاندهای اندوژنوس متصل شونده به گیرنده های ایمیدازولینی بردند و نام این گروه را مواد جابجا کننده کلونیدین (CDS) قرار دادند. به نظر می رسد که CDS تمایل زیادی به گیرنده های α_p, I_1 و I_p دارد. این ماده نه تنها در مغز، بلکه در بافتهای محیطی مثل سرم انسان، ادرار و ماده مغزی - نخاعی وجود دارد و همانند هورمون در سیستم گردش خون موجود است (۴). در سال ۱۹۹۴ رایس و همکارانش توجه همگان را به ماده درون زای آگماتین که دارای خواص CDS بود و آنزیم بیوسنتز کننده

کتوکونازول داروی شناخته شده ای در درمان عفونت های قارچی است. این دارو اثر مهار کننده قوی و غیر انتخابی سنتز استروئید آدرنال و گونادی دارد. کتوکونازول جهت درمان مبتلایان به سندرم کوشینگ ناشی از علل مختلف به کار رفته است. اخیراً اثرات ضد تشنجی این ماده روی موش های سوری تحت تأثیر پتیلین تترازول مورد بررسی قرار گرفته است (۱).

کتوکونازول دارای ساختمان ایمیدازولینی است. گیرنده های ایمیدازولین وابسته به α_p آدرنورسپتورها عمل می کنند. در طی چند سال گذشته مشخص شده است که لیگاندهای α_p آدرنورسپتور مثل کلونیدین نه تنها به گیرنده های α_p بلکه با

*۱. نویسنده مسؤل: دانشیار فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تلفن فاکس: ۲۲۴۲۴۲۱۲

آدرس پست الکترونیک: fksaei@yahoo.com

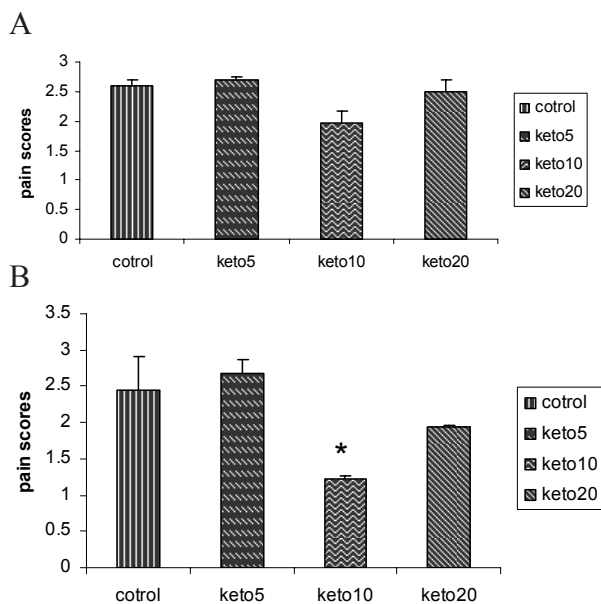
۲. کارشناس مرکز تحقیقات علوم اعصاب

بررسی های آماری اطلاعات به دست آمده با استفاده از روش ANOVA و Newman-keuls test انجام و اختلافات با $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. هر عدد نمایانگر $\text{mean} \pm \text{SEM}$ در ۶ بار آزمایش است.

داروهای مورد استفاده در این مطالعه شامل کتوکونازول (رز دارو ایران)، یوهمبین سیگما آمریکا، افاروکسان تاکریس انگلستان، بنازولین (اهدایی خانم پیچینی از دانشگاه میلان) بود. همه داروها بجز کتوکونازول در سالیین حل گردید. کتوکونازول ابتدا در الکل حل شد و با آب مقطر به حجم مورد نظر رسید و از حلال کتوکونازول و سالیین به عنوان شاهد استفاده شد. تفاوت حلال کتوکونازول و سالیین در میزان درد با سنجش فرمالین از نظر آماری معنی دار نبود.

یافته ها

مقایسه اثرات بی دردی کتوکونازول با گروه شاهد به روش مقدار- پاسخ در مقادیر ۵، ۱۰، ۲۰ و ۵۰ mg/kg اندازه گیری شد که در نمودار ۱ در دو فاز اولیه و ثانویه سنجش درد با فرمالین نشان داده شده است. دوز ۱۰ mg/kg کتوکونازول در فاز ثانویه به طور معنی دار جلوی درد با فرمالین را گرفته است ($P < 0.05$).



نمودار ۱- اثرات ضد درد دوزهای مختلف کتوکونازول در تست فرمالین

حیوانات مقدار (۵ mg/kg) حلال و مقادیر مختلف کتوکونازول (۵ mg/kg) و ۱۰ و ۲۰) از طریق IP ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین دریافت کردند. اثرات ضد درد در (۵ دقیقه A فاز اول و ۴۵-۱۵ دقیقه B فاز دوم) بعد از تجویز فرمالین اندازه گیری گردید. هر نقطه برابر $\text{mean} \pm \text{SEM}$ برای ۶ سر موش می باشد. $p < 0.05$ * اختلاف معنی دار با گروه شاهد است.

این ماده که در مغز پستانداران موجود است یعنی آگماتین دکربوکسیلاز جلب کرد (۵). گزارش های متعددی مبنی بر اثرات ضد درد کلونیدین در حیوانات (۶-۸) و همچنین در کلینیک (۹ و ۱۰) وجود دارد. به علاوه، بعضی از مطالعات اثرات ضد دردی گوانفاسین را که یک مشتق گوانیدینی است نشان داده است (۹ و ۱۱ و ۱۲). گیرنده های امیدازولینی کلاً به دو گروه عمده تقسیم می شوند: I_1 ، I_2 داروهای مؤثر بر هر دو زیر گروه این گیرنده ها در کاهش درد مؤثر بوده اند (۱۳-۱۵).

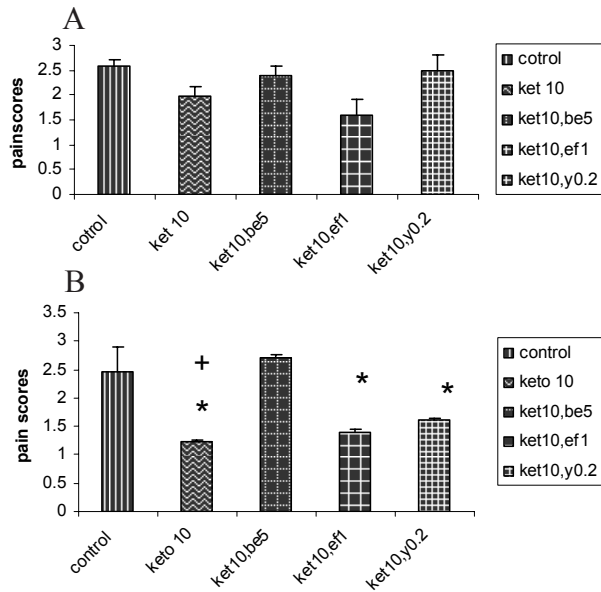
بنازولین از ترکیبات جدیدی است که به عنوان لیگاند گیرنده های I_1 شناخته شده است اما اثرات فارماکولوژیک آن همچنان در دست تحقیق و بررسی است (۱۶-۱۸). مطالعه اخیر نشان داده است که بنازولین توانسته جلوی اثرات ضد درد احشایی گوانفاسین که تمایل بیشتری به گیرنده های I_1 دارد را بگیرد (۱۹). در مطالعه حاضر بر آن شدیم تا اثرات ضد درد کتوکونازول را که یک داروی ضد قارچ با اثرات هورمونی و دارای ساختمان امیدازولینی است مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش ها

در این بررسی از موشهای سفید صحرايي نژاد ویستار به وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰ گرم استفاده گردید. حیوانات از حیوانخانه گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه و در شرایط استاندارد آب و غذا و نور (با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در دمای ثابت $23 \pm 1^\circ\text{C}$ نگهداری می شدند. هر حیوان فقط یک بار مورد آزمایش قرار می گرفت و هر آزمایش ۶ بار تکرار می شد.

حیوانات یک ساعت قبل از آزمایش برای سازگاری با محیط به آزمایشگاه منتقل می شدند. ۲۵ میکرولیتر فرمالین (۲/۵٪) به صورت زیر پوستی به کف پنجه پای موش (سمت راست) تزریق می شد. بلافاصله پس از تزریق فرمالین، حیوانات در محفظه شیشه ای (طول ۲۵ cm و عرض ۲۰ cm) قرار می گرفتند. یک آینه با زاویه 45° زیر کف شیشه ای محفظه تعبیه شده بود تا به راحتی پنجه پای حیوان دیده شود.

داروهای آگونیست ۱۵ دقیقه و داروهای آنتاگونیست ۳۰ دقیقه قبل از فرمالین از طریق داخل صفاقی تجویز می گردید. بلافاصله پس از تزریق فرمالین حالات رفتاری مربوط به درد حیوان به روش دوبیسون دنیس به مدت ۵۰ دقیقه شماره گذاری می شدند و سپس میانگین شماره های مربوط به درد در هر پنج دقیقه



نمودار ۱- اثرات آنتاگونیست‌های روی اثر ضد درد کتوکونازول در تست فرمالین
 حیوانات مقادیر ۵mg/kg حلال و ۱۰mg/kg کتوکونازول (Ket) ۱۵ دقیقه قبل از فرمالین و آنتاگونیست‌های مختلف یوهمبین (Y) (۰/۲ mg/kg) افاروکسان (Ef) (۱mg/kg) و بنازولین (Be) (۵mg/kg) ۳۰ دقیقه کتوکونازول (۱۰mg) ۱۵ دقیقه قبل از فرمالین از طریق IP دریافت کردند. هر نقطه برابر $\text{mean} \pm \text{SEM}$ برای ۶ سر موش می باشد $P < 0.05$ * اختلاف معنی دار گروه کتوکونازول و با گروه شاهد، $P < 0.05$ * اختلاف معنی دار گروه کتوکونازول با گروه کتوکونازول و بنازولین است.

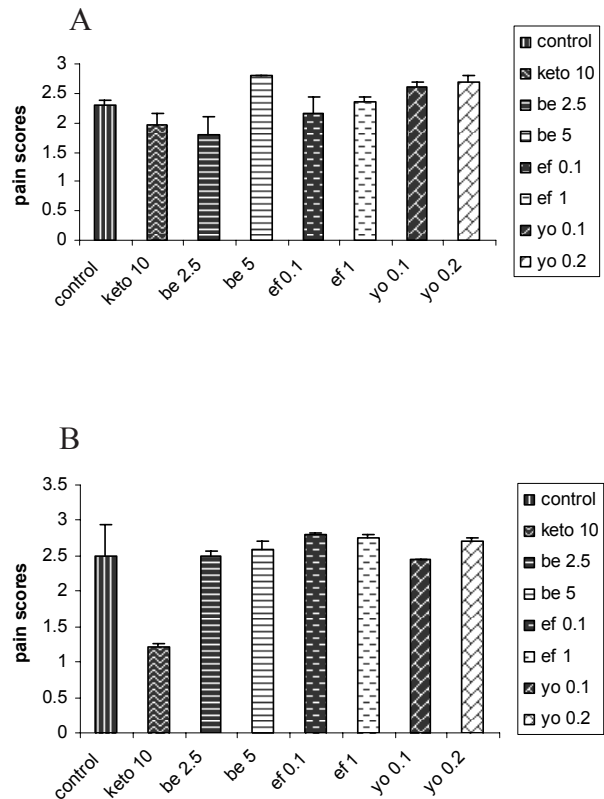
بحث

در مطالعه حاضر اثرات بی دردی کتوکونازول که یک داروی ضد قارچ و دارای اثرات مهار کننده سنتز هورمون‌های گونادی است به تنهایی و در حضور یوهمبین آنتاگونیست α ، افاروکسان آنتاگونیست I_1 با تمایل به گیرنده α و بنازولین لیگاند گیرنده I_1 ایمیدازولینی مورد بررسی قرار گرفت.

از آنجا که اثرات ضد درد کلونیدین به عنوان داروی محرک گیرنده α و I_1 در آزمون‌های مختلف درد از جمله تست فرمالین (۷) تست writhing و دردهای احشایی (۱۹) مورد مطالعه قرار گرفته است و کتوکونازول نیز که دارویی با ساختمان ایمیدازولینی است بر آن شدیم تا اثرات کتوکونازول را بر روی درد با روش تست فرمالین بررسی کنیم و از طریق استفاده از آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده محل عملکرد احتمالی آن مشخص کنیم.

مطالعات محققین بر روی اثرات مرکزی کلونیدین و داروهای مشابه آن بر روی پرفشاری خون، منجر به شناخت یک گروه گیرنده به نام گیرنده‌های ایمیدازولینی شد (۲). این گیرنده‌ها به دو

اثرات داروهای یوهمبین آنتاگونیست α در مقادیر ۰/۲ و ۰/۱ mg/kg، افاروکسان آنتاگونیست گیرنده I_1 و با تمایل به گیرنده α در مقادیر ۰/۱ و ۰/۱ mg/kg و بنازولین لیگاند گیرنده‌های I_1 در مقادیر ۵ و ۲/۵ mg/kg به کار گرفته شد. استفاده از این داروها تغییری در میزان درد ایجاد شده با فرمالین نداد (نمودار ۲).



نمودار ۲- اثرات دوزهای مختلف آنتاگونیست‌های I_1/α در تست فرمالین
 حیوانات مقدار ۵mg/kg حلال و مقادیر مختلف از یوهمبین (Y) (۰/۲ mg/kg) و ۰/۱ (۰/۱ افاروکسان (Ef) مقدار (۱ mg/kg) و بنازولین (Be) (۵ mg/kg) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین از طریق IP و ۱۵ دقیقه بعد حلال ۵ ml/kg و ۲/۵ و ۵ mg/kg در (۵ دقیقه A فاز اول و ۴۵-۱۵ دقیقه B فاز دوم) بعد از تجویز فرمالین اندازه گیری گردید. هر نقطه برابر $\text{mean} \pm \text{SEM}$ برای ۶ سر موش می باشد $P < 0.05$ * اختلاف معنی دار با گروه شاهد است.

یوهمبین با دوز ۰/۲ mg/kg و افاروکسان با مقدار ۱mg/kg نتوانستند جلوی اثرات بی دردی کتوکونازول را در هر دو فاز بگیرند اما بنازولین به طور معنی دار $P < 0.05$ توانست اثر کتوکونازول را مهار کند (نمودار ۳).

اثر بودند اما بنزولین (لیگاند I_p) (۵۲) در فاز اول توانست تا حدودی جلوی ایجاد درد را بگیرد که از نظر آماری معنی دار نبود. ما در مطالعات قبلی هم اثرات این دارو را در دردهای احشایی نشان دادیم (نمودار ۲) .

اما اثرات این داروها بر روی کتوکونازول همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است ، یوهمبین با دوز 0.2 mg/kg و افاروکسان با میزان 1 mg/kg نتوانستند جلوی اثرات بی‌دردی کتوکونازول را بگیرند اما بنزولین به مقدار 5 mg/kg توانست به طور معنی دار با $p < 0.05$ اثرات بی‌دردی کتوکونازول را مهار کند و از آنجا بنزولین به‌عنوان لیگاند اختصاصی گیرنده های I_p معرفی شده است (۲۵) احتمال اینکه کتوکونازول بتواند از طریق گیرنده های I_p امیدازولینی عمل نماید زیاد است اما نیاز به انجام مطالعات بیشتری وجود دارد.

نتیجه گیری

کتوکونازول داروی شناخته شده‌ای است که معمولاً به‌عنوان عامل ضد فارچ در پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد و با توجه به اثرات این دارو در روند سنتز هورمون‌های گونادی و آدرنال در مصارف بالینی و تحقیقاتی مورد توجه بوده است. این دارو مانند کلونیدین و گوانفاسین دارای ساختمان امیدازولینی است. سالیان زیادی است که کلونیدین به‌عنوان داروی ضد درد در موارد مختلف به کار می‌رود که همیشه تکیه بر اثر این دارو بر روی گیرنده‌های α_p بوده است اما در دهه اخیر به تأثیر این دارو بر روی گیرنده‌های امیدازولینی و اثرات آن از طریق این گیرنده توجه شده است. با توجه به مشابه بودن ساختمان شیمیایی کلونیدین و کتوکونازول و این نکته که تاکنون هیچ گزارشی از اثر ضد درد بودن این ماده دارویی از طریق تأثیر بر این گیرنده نشده است، این مطالعه انجام شد و با استفاده از آنتاگونیست های مختلف ، این نتیجه که کتوکونازول یک داروی امیدازولینی با تمایل احتمالی به گیرنده I_p است به‌دست آمد.

تشکر و قدردانی

مؤلفین از خانم ماریا پیچینی از دانشگاه میلان برای در اختیار گذاشتن بنزولین بسیار سپاسگزار هستند.

زیر گروه تقسیم می‌شوند. گیرنده های I_p (حساس به کلونیدین و آیدازوکسان) و گیرنده های I_p (حساس به آیدازوکسان و غیر حساس به کلونیدین) (۲۰). گیرنده های I_p و α_p آدرنرژیک به صورت وابسته به هم در غشای پلاسمایی پایه مغز Bovine وجود دارد (۲۱). بیان ژنی این دو زیرگروه گیرنده امیدازولینی و همین‌طور گیرنده های α_p آدرنرژیک در اثرات کاهش دهنده فشار خون کلونیدین و همچنین در کشت سلول های نورونی مشاهده گردیده است (۲۲ و ۲۳). از طرفی اثرات ضد تکثیری مرتبط با با گیرنده های I_p امیدازولینی گزارش شده است . در همین مطالعه اشاره شده که گرچه آیدازوکسان و آگماتین به طور مستقیم روی التهاب مؤثر نیستند، اما موجب مهار القای بیان ژنی NOS-۲ در پاسخ به تحریکات التهابی می‌شوند و این یافته موجب باز شدن پنجره های جدید در درمان انواع بیماری تولیدکننده NO شده است.

بیان ژنی پروتئین NOS-۲ در سلولهای گلیال علت بروز چندین بیماری نورولوژیک مثل اسکروز متعدد، ایسکمی مغزی و دمانس های مربوط به ایدز است. در صورتیکه بیان ژن پروتئین های مربوط به NOS-۲ در ماکروفاژها به علت سپتی سمی می تواند باشد. در هر حال، داروهایی که می‌توانند موجب کاهش بیان ژنی NOS-۲ شوند ممکن است در درمان اینگونه بیماریها با ممانعت از آنها مؤثر باشند (۲۴).

ما طی مطالعات متعدد اثرات داروهای امیدازولینی را بر روی انواع دردهای احشایی (۱۹) ، دردهای بعد از عمل جراحی در حیوانات غیر وابسته و وابسته به مرفین و تست فرمالین مورد بررسی قرار داده ایم .

اطلاعات به‌دست آمده از این تحقیق به ما نشان داد که کتوکونازول با میزان 10 mg/kg توانست در فاز دوم تست فرمالین به طور معنی دار جلوی ایجاد درد توسط فرمالین را بگیرد که نشان دهنده اثرات بی‌دردی کتوکونازول از طریق مرکزی است (نمودار ۱) . از آنجا که کتوکونازول جزو داروهای مهار کننده هورمون‌های گونادی است و این هورمون‌ها در ایجاد درد دخالت دارند طی یک سری مطالعات منتشر نشده بر روی موش صحرائی، مقادیر مذکور کتوکونازول بر روی اثرات دردزای هورمون‌های گونادی اثری نداشت اما استفاده از آنتاگونیست های گیرنده α_p و I_p در مقابل کتوکونازول نشان داد که یوهمبین (α_p آنتاگونیست) و افاروکسان (I_p / α_p آنتاگونیست (روی درد ایجاد شده با فرمالین در مقایسه با موارد شاهد بی

REFERENCES

1. Pesce ME, Acevedo-X, Bustamante D, Miranda HF, Effects of Ketoconazole on oestrus cycle and convulsant action of pentylenetetrazol in mice. *Pharmacol Toxicol.* 2001, 89(6): 312-4.
2. Bousquet P, Feldman J, Tibirica E, Bricca G., Grenev H., Dontenwill, etal. Imidazoline receptors. A new concept in central regulation of the arterial blood pressure. *Am. J. Hypertens* 1992. 5: 47S-50S.
3. Molderings Gj, Michel Mc, Gothert M, Christen O, Schafer SG. Imidazol receptoren: Angriffsorteiner neuen generation vonanti hypertensiven arzneimitteln. Aktueller stand zukunft Sperepektiven. *Dtsch. Med Wochenschr* 1992. 117: 67-71.
4. Parkec Extraction of active Clonidine-displacing substance from bovine and comparison whit Clonidine-displacing substance extracted from other tissues *Eur. J. Phamacol.* 1999.378:213
5. Reis B, Parini. The Imidazoline receptor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995. 763 Eds.
6. Millan MS, Brevoests K,Rivet JM, Widdowsen P,Renouard A, Le Marouille-Girardon S. Multiple α_2 -adrenergic receptors in the control of nociception, motor behaviour and hippocampal of noradrenaline. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, 270(3): 972-985.
7. Shannon HE. Lutz EA. Effects of I₁ Imidazoline α_2 -adrenergic receptor agonist moxonidine in comparison with Clonidine in the formalin test in rat pain. 2000; 85(1-2): 161-167.
8. Yaksh TL. Pharmacology of spinal noradrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985; 22: 845-858.
9. Eisenach JC, Dupens DM, Miguel R, Allin D. Epidural Clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995. 391-399.
10. Mendez R. Eisenach JC. Kashtank . Epidural Clonidine analgesic after cesarean section. *Anesthesiology* 1990. 73: 848-855.
11. Ossipov MH, Malseed RT, Ersenman LM, Goldstein FJ. Effect of α_2 adrenergic agents upon central Etorphine antinociception in the cat. *Brain Res.* 1984; 309(1): 135-142.
12. Parale MP, Kulkami SK. Apparent PA₂ estimate for an antinociceptive receptor. *Arch Int. Pharmacodyn. Ther.* 1985; 275(1): 59-67.
13. Houghton EL, Westland KN. An I₂ Imidazoline ligand. Rs45041, Potentiates hyperalgesia in acute arthritis. *Neuro. Report* 1996; 7: 1497-1501.
14. Sanchez –Blazquez P, Boronat MA, Olmos G. Garcia-Sevilla JA. Garzon J. Activation of I₂-imidazoline receptors enhances supraspinal morphine analgesia in mice: a model to detect agonist and antagonist activities at these receptors. *Br J Pharmaocol.* 2000; 130: 284-294.
15. Millan MJ, Dekeyne A, Newman-Tancredi A,Gussac D, Audionot V, Milligan G. S18616 a highly

- potent, Spiromidazoline agonist at α_2 -adrenoceptors: Part I. Receptor profile, antinociceptive and hypothermic actions in comparison with dexmedetomidine and Clonidine 2000; *J Pharmacol. Exp Ther*; 295: 1192-1205.
16. Burbán V, Feldman J, Dontenwill M, Gfreny H, Brasili L, Gianella M, et al. An unexpected central hypertensive effect of the new Imidazoline compound benazoline. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999. 881: 102-105.
17. Greney H, Ronde P, Magnier C, Maranca F, Rascente C, Quaglia W, et al. Coupling of I_1 Imidazoline receptors to the cAMP Pathway: studies with a highly selective ligand Benazoline. *Mol Pharmacol.* 2000; 57: 1142-1151.
18. Polidori C, Gentili F, Pignini M, Quaglia W, Panocha I, Massi M. Hyperphagic effect of novel compounds with high affinity for Imidazoline I_2 binding sites. *Eur J Pharmacol.* 2000; 392: 41-49.
19. Sabetkasaie M, Vala S, Khansefid N, Hosseini AR, Raies sadat Ladgevardi MA. Clonidine and guanefacine induced antinociception in visceral pain: Possible role of α_2/I_2 binding sites. *Eur J Pharmacol*, 2004; 501: 95-101.
20. Michel Mc, Ernsberger P. Keep an eye on the I site: Imidazoline. Preferring receptors trends *Pharmacol.* 1992; 13: 369-370.
21. Heemskerk F, Dontenwill M, Vonthron GH, Bouquet P. Evidence for the existence of Imidazoline specific binding sites in synaptosomal plasma membranes of the bovine brainstem. *J Neurochem.* 1998; 71: 2193-2202.
22. Bousquet P, Bruban V, Schanns GH, Ehrart JD. Dontenwill M. Participation of Imidazoline receptors and α_2 -adrenoceptors in central hypotensive effects of Imidazoline, like drugs. *Ann NY Acad Sci* 1999; 881: 54-58.
23. Greney H, Heemskerk F, Magnier C, Bousquet P, Dontenwill M. Co expression of Imidazoline receptors and α_2 -adrenoceptors in neuroglial cell line N G 108, 15. *Ann Ny Acad Sci.* 1999; 881: 54-58
24. Regunathan S, Feinstein DL, Reis DI. Anti-proliferative and anti-inflammatory actions of Imidazoline agents are Imidazoline receptors involved? *Ann NY Acad Sci.* 1999; 881: 410-419.
25. Pignini M, Bousquet P, Carotti A, Dontenwill M, Giannella M. Imidazoline receptors, qualitative structure-activity relationships and discovery of Tracizoline and benazoline. Two legends with high affinity and unrepresented selectivity. *Bio Org Med Chem.* 1997; 5: 833-84.