# اثرتماس با مقادیر پایین سرب بر فشار خون و پاسخ‌دهی قلب ایزوله به کاتکول آمین‌ها در موش صحرایی

رضا بدل‌زاده[۱و۳*]
علی نوروز زاده[۱]
علیرضا عسگری[۲و۱]
علی خوش باطن[۲و۱]

۱- گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک
۲- مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی
دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...(عج)- تهران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

*نویسنده مسئول: تبریز- خیابان گلگشت- دانشگاه علوم پزشکی تبریز تلفن: ۳۳۶۴۶۶۴ (۰۴۱۱)
email: reza.badalzadeh@gmail.com

## چکیده

***زمینه و هدف:*** تماس با سرب موجب افزایش فشار خون در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می شود. مکانیسم‌های دقیق هیپرتانسیون ناشی از سرب به خوبی شناخته نشده، لیکن فاکتورهای مختلفی از جمله تغییر در پاسخ‌دهی سیستم قلب و عروق به آدرنرژیک‌ها می‌توانند در این زمینه دخیل باشند. در مطالعه حاضر، اثر تماس با ۱۰۰ ppm استات سرب از طریق آب آشامیدنی در دوره‌های ۴، ۸ و ۱۲ هفته‌ای بر فشار خون و پاسخ‌دهی قلب ایزوله به β- آدرنرژیک‌ها در موش‌های صحرائی نر بررسی شد. ***روش بررسی:*** پس از بیهوشی و اندازه‌گیری فشار خون از طریق دم، قلب حیوانات تحت تنفس مصنوعی از بدن جدا و بلافاصله به دستگاه قلب ایزوله لانگندرف انتقال یافت. پاسخ‌دهی تعداد ضربان و قدرت انقباضی قلب ایزوله به بتا آدرنرژیک‌ها با اضافه کردن غلظت‌های مختلف آگونیست β آدرنرژیکی (ایزوپروترنول) در حضور و عدم حضور آنتاگونیست مربوطه (پروپرانولول) مورد بررسی قرار گرفتند. ***یافته‌ها:*** فشار خون در گروه‌های مسموم به سرب ۸ و ۱۲ هفته‌ای نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌دار افزایش یافت ($p<0/01$). پاسخ انقباضی و ضربان قلب به ایزوپروترنول در گروه‌های مسموم هشت و ۱۲ هفته‌ای نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد ($p<0/05$)، در حالی که اختلاف این پاسخ‌ها در گروه‌های مسموم چهار هفته‌ای و کنترل معنی‌دار نبود. ***نتیجه‌گیری:*** نتایج نشان می‌دهند که تماس با غلظت‌های پایین سرب، اثرات کرونوتروپیکی و اینوتروپیکی مثبت β- آدرنرژیک‌ها را تقویت می‌کند. این اثرات قلبی سرب می‌توانند نقش موثری در پاتوژنز فشار خون ناشی از آن داشته باشند.

***کلمات کلیدی:*** استات سرب، فشار خون، قلب ایزوله، پاسخ‌دهی، بتا آدرنرژیک‌ها

## مقدمه

سرب یکی از فلزات سنگین است که به دلیل استفاده گسترده در صنعت، به یک ماده آلوده کننده محیطی تبدیل شده که می‌تواند اثرات زیانباری بر روی سلامتی بدن انسان بگذارد.[۱و۲] بر اساس بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی، سرب می‌تواند خطر بیماری‌های سیستم قلب و عروق را افزایش دهد.[۳و۴] در طی چند دهه گذشته، رابطه بین سرب و فشار خون در جوامع مختلف و مطالعات آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است. بر اساس این مطالعات، تماس مزمن با مقادیر پایین سرب منجر به افزایش فشار خون هم در انسان و هم در حیوانات آزمایشگاهی می‌شود.[۵-۷] مکانیسم‌های فشار خون ناشی از سرب به طور دقیق شناخته نشده‌اند، ولی چندین مکانیسم احتمالی در این زمینه گزارش شده است که از آن جمله می‌توان به تغییر قدرت انقباضی قلب و عروق،[۸] افزایش حساسیت سیستم قلب و عروق به آدرنرژیک‌ها،[۵] کاهش تولید و ترشح عوامل اندوتلیومی گشاد کننده عروقی،[۶و۹] افزایش فعالیت سیستم رنین- آنژیوتانسین[۱۰] و افزایش غلظت داخل سلولی کلسیم ($Ca2+$)[۱۱] اشاره کرد. همچنین، مسمومیت با غلظت‌های نسبتاً بالای سرب در مراکز صنعتی باعث ایجاد اختلالاتی در عملکرد طبیعی قلب نیز می‌گردد که از آن جمله می‌توان به کاهش سرعت هدایت قلبی، ایجاد تغییرات ساختاری در بافت‌های قلب و عروق، میوکاردیت، تضعیف عملکرد انقباضی قلب و تغییرات الکتروکاردیوگرافیکی اشاره کرد.[۱۲] با وجود این، اثرات قلبی- عروقی مسمومیت با مقادیر پایین و متوسط سرب (به‌ویژه در کوتاه مدت) به خوبی مشخص نشده و مطالعات محدودی که در این زمینه صورت گرفته دارای نتایج متناقضی می‌باشند.[۹و۱۳] در



[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-20 ]

این مطالعه، اثر کوتاه‌مدت (چهار، هشت و ۱۲ هفته‌ای) مقادیر پایین سرب (۱۰۰ ppm) بر فشار خون سیستولی و پاسخ‌های الکتریکی Heart Rate (HR) و مکانیکی (قدرت انقباضی) قلب ایزوله موش صحرایی به داروی‌بتا آدرنرژیک عمومی (ایزوپروترنول) بررسی شد.

## روش بررسی

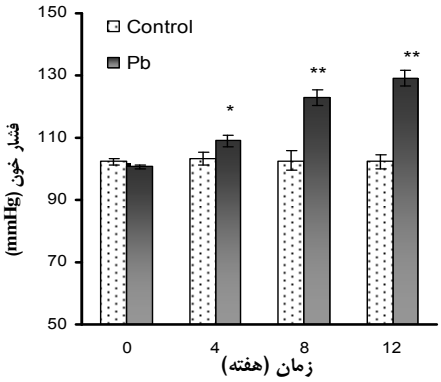
در تحقیق حاضر، از موش‌های صحرائی نر نژاد Sprague-Dawley با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد که از انستیتو پاستور ایران- تهران تهیه گردیدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشته و در دمای $23^{\circ C}$ و سیکل تاریکی- روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری و در طول مدت آزمایش هر روز از لحاظ مقدار مصرف آب و غذا کنترل می شدند. مواد: داروهای آگونیست بتا آدرنرژیکی ایزوپروترنول و آنتاگونیست آن (پروپرانولول) از شرکت Sigma و سایر مواد از جمله استات سرب و ترکیبات محلول کربس- هنسلیت از شرکت Merck آلمان تهیه گردید. داروهای بیهوشی کتامین و زایلازین از داروخانه دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران خریداری شدند. حیوانات به طور تصادفی به گروه‌های کنترل و گروه‌های مسموم به سرب (سه گروه چهار، هشت و ۱۲ هفته‌ای) تقسیم شدند (در هر گروه شش موش). گروه‌های مسموم، آب آشامیدنی حاوی ppm ۱۰۰ استات سرب را به مدت‌های چهار، هشت و ۱۲ هفته و گروه کنترل فقط آب آشامیدنی خالص دریافت نمودند. در پایان دوره مسمومیت، محتوی سرب خون کامل با استفاده از دستگاه اتمیک ابزوربشن اندازه‌گیری شده و به صورت میکروگرم بر دسی‌لیتر (µg/dl) بیان شد. فشار خون با استفاده ازالکترواسفیگمومانومتر مخصوص دم موش (PE 300, Narco) که به یک پلی گراف جهت ثبت متصل بود، اندازه‌گیری شد. موش‌ها در محفظه مخصوص قرار گرفته، کاف حلقوی در انتهای دم موش قرار گرفت. میکروفون مخصوص ثبت صداهای کورتوکوف در قسمت تحتانی دم چسبانده شد. متعاقبا، فشار خون سیستولی ثبت شده و میانگین سه گروه اندازه‌گیری شده با گروه کنترل مقایسه شد.[۷] پس از بیهوشی با مخلوطی از داروهای کتامین (۷۵ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) و تزریق همزمان داخل صفاقی IU ۵۰۰ هپارین به عنوان ضد انعقاد، قفسه سینه حیوانات از طرفین و در امتداد خطوط آگزیلاری، تحت تنفس مصنوعی باز شد. سپس، آئورت صعودی از محل دوشاخه شدن برش داده شده و کانول مخصوصی که حاوی جریان باریکی از محلول پرفیوژن بود، وارد آن شد. پس ازبرداشتن بافت های اضافی چربی و عروق اطراف بافت قلب، بلافاصله قلب از بدن حیوان جدا و به دستگاه قلب ایزوله Langendorff انتقال داده شد. در این حالت، قلب ایزوله از محلول پرفیوژن کربس- هنسلیت مشروب می شود. ترکیبات این محلول بر حسب mmol/l عبارتند از: NaCl ۱۱۸؛ KCl ۷/۴؛ NaHCO3 ۱/۲؛ CaCl2 ۲/۵؛ MgSO4, 7H2O ۱/۲ و Glucose ۱۱. محلول قبل از رسیدن به قلب در دمای $37^{\circ C}$ و pH=۷/۴ توسط گاز کربوژن (O2 ٪۹۵ + CO2 ٪۵) هوادهی می‌شد پس از انتقال قلب به دستگاه، به مدت ۱۵ دقیقه فعالیت‌های قلب ثابت گردید. سپس پارامترهای مورد نظر ثبت شد.[۱۴] برای ثبت ECG از سه الکترود نقره‌ای سطحی (دو الکترود فعال و یک الکترود خنثی) و کوپلر Hi-gain (Narco, Bio-systems) استفاده شد. HR از روی تعداد فواصل امواج R-R در روی نوار ECG ثبت و محاسبه گردید. برای محاسبه نیروی انقباضی قلب از یک گیره strain gauge متصل به آپکس قلب و ترانسدیوسر و مبدل ایزوتونیک میوگراف و ترانسدیوسر کوپلر (Narco, Bio-systems) و برای ثبت میزان جریان کرونری از ترانسدیوسر Drop counter و ترانسدیوسر کوپلر (Narco, Bio-systems) استفاده و قطرات خارج شده از قلب ایزوله بر روی سنسور دراپ کانترهدایت شده و تعداد قطرات (ml/min) محاسبه گردید. کلیه سیگنال‌های حاصله توسط برنامه Long soft;۱.۱ پردازش گردید. نتایج به‌صورت Mean±SE بیان شدند. مقایسه آماری نتایج مربوط به پارامترهای قلب ایزوله در بین گروه‌های مسموم به سرب و کنترل با استفاده از آنالیز Tow-way ANOVA و به‌دنبال آن آزمون Tukey حاصل شد. $p<۰/۰۵$ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

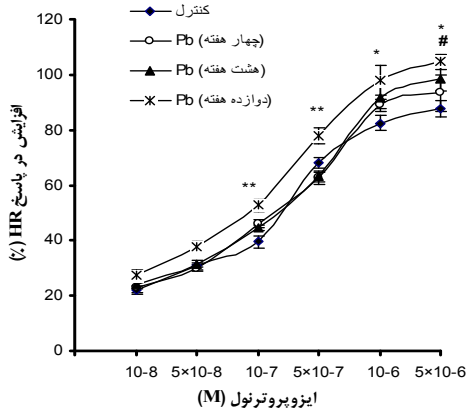
هیچ تفاوتی از لحاظ وزن حیوانات در بین گروه‌های مختلف مسموم و کنترل چه قبل از دوره مسمومیت و چه بعد از آن مشاهده نگردید. میزان سرب موجود در خون حیوانات دریافت کننده سرب در انتهای هفته دوازدهم µg/dl ۲/۲۳±۲۶/۸۴ بود که به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه دریافت‌کننده آب معمولی (کمتر از ۲µg/dl) بود. فشارخون در گروه‌های مسموم به سرب هشت و ۱۲ هفته‌ای به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (۲/۸±۱۰۳/۲۴ میلی‌متر جیوه)



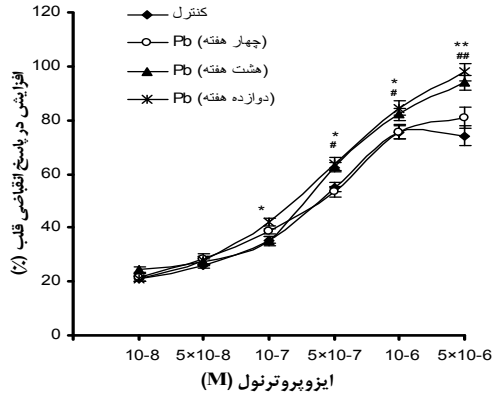
[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-20 ]




**شکل- ۱. فشار خون سیستولی در گروه‌های کنترل و مسموم به Pb. (n=۶، mean±SEM، $^{**}p<۰/۰۱$).**




**شکل- ۲: اثر ایزوپروترنول (M) بر پاسخ HR در گروه‌های کنترل و مسموم به Pb. (mean±SEM، n=۶، #p<۰/۰۵، $^{**}p<۰/۰۱$) (#: اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و مسموم به Pb هشت هفته‌ای و اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و مسموم به Pb ۱۲ هفته‌ای).**




**شکل- ۳: اثر ایزوپروترنول (M) بر پاسخ انقباضی قلب ایزوله در گروه‌های کنترل و مسموم به Pb. (mean±SEM، n=۶، #p<۰/۰۵، *p<۰/۰۵، #p<۰/۰۱)**

افزایش یافت ($p<۰/۰۱$)، به طوری که در پایان هفته هشتم ۲/۷±۱۲۲/۹۱ و هفته دوازدهم به ۲/۶۴±۱۲۹/۱۷ میلی متر جیوه رسید. تغییرات فشار خون در گروه چهار هفته‌ای نسبت به کنترل معنی‌دار نبود (شکل ۱). پاسخ کرونوتروپیکی (HR) قلب ایزوله به غلظت‌های مختلف ایزوپروترنول (شکل ۲) در گروه‌های مسموم به سرب چهار و هشت هفته‌ای با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت (به استثنای غلظت حداکثر ایزوپروترنول، M ۶-۱۰×۵، $p<۰/۰۵$)، و منحنی‌های غلظت- پاسخ مربوطه کاملا با هم همپوشانی داشتند. با وجود این، منحنی‌های غلظت- پاسخ هر دو دارو در گروه مسموم ۱۲ هفته‌ای به طور معنی‌داری به سمت چپ و بالا جابجا شد ($p<۰/۰۵$). بنابراین، تماس کوتاه مدت (۸-۴ هفته‌ای) با سرب بر پاسخ HR اثری نداشت، در حالی که، در فازهای انتهائی تماس (۱۲ هفته‌ای) پاسخ HR به طور معنی‌داری نسبت به کنترل افزایش یافت. پاسخ‌های اینوتروپیکی (انقباضی) قلب ایزوله به ایزوپروترنول در شکل ۳ نشان داده شده است. اختلاف معنی‌داری در پاسخ گروه‌های مسموم چهار هفته‌ای و کنترل وجود نداشت. این در حالی است که پاسخ انقباضی به ایزوپروترنول در گروه‌های مسموم هشت و ۱۲ هفته‌ای به طور معنی‌داری نسبت به کنترل افزایش نشان داد ($p<۰/۰۱$، $p<۰/۰۵$). منحنی‌های پاسخ انقباضی به ایزوپروترنول در هر دو گروه مسموم هشت و ۱۲ هفته‌ای به طور معنی‌داری نسبت به کنترل به سمت چپ و بالا جابجا شد ($p<۰/۰۱$، $p<۰/۰۵$). جابجائی منحنی‌ها به سمت بالا و چپ نشان‌دهنده افزایش حساسیت گیرنده‌های β- آدرنرژیکی به سرب می‌باشد. لذا، به نظر می‌رسد که تماس حاد با مقادیر پایین سرب قادر به تغییر حساسیت انقباضی قلب ایزوله به β- آدرنرژیک‌ها نمی‌باشد ولی، با طولانی شدن مدت زمان تماس با سرب، حساسیت قلب ایزوله به آدرنرژیک‌ها افزایش پیدا می‌کند. پاسخ‌های کرونوتروپیکی و اینوتروپیکی داروی ایزوپروترنول در حضور آنتاگونیست مربوطه (پروپرانولول) نیز به‌دست آمد. با به کار بردن آنتاگونیست، پاسخ‌های دارو کاهش پیدا کرد که نشان‌دهنده این است که پاسخ‌های حاصله از طریق تحریک گیرنده‌های مربوطه بوده است. سرانجام، به‌دنبال اضافه نمودن داروهای آدرنرژیک به قلب در ۴۲٪ از موش‌های مسموم ۱۲ هفته‌ای، علایم آریتمی در ECG ایجاد شد. این یافته در گروه‌های مسموم یا کنترل مشاهده نگردید.



[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-20 ]

## بحث

تغییر در پاسخ‌دهی سیستم قلب و عروق به β- آدرنرژیک‌ها در مدل‌های مختلف هیپرتانسیون شرح داده شده است. در مطالعات مختلف، افزایش پاسخ انقباضی عروقی به آدرنرژیک‌ها در هیپرتانسیون ناشی از سرب دیده شده است.[۵و۱۰] پاتوژنز هیپرتانسیون ناشی از سرب را می‌توان از طریق افزایش تعداد ضربان و قدرت انقباضی قلب توجیه نمود. با وجود این، در مورد پاسخ‌دهی قلب نتایج متناقضی وجود دارد.[۱۵و۱۶] در این مطالعه این فرضیه که تماس با مقادیر پایین سرب می‌تواند واکنش قلب به β- آدرنرژیک‌ها را تغییر دهد، بررسی شده است. نتایج مطالعه حاضر مشخص می‌کند که تماس با مقادیر پایین سرب منجر به افزایش فشار خون سیستولی می‌گردد. همچنین، سرب پاسخ‌دهی قلب ایزوله به β- آدرنرژیک‌ها را افزایش می‌دهد. از اختلاف پاسخ قلب ایزوله در گروه‌های مسموم به سرب در مقایسه با گروه کنترل چنین بر می‌آید که هر دو اثر کرونوتروپیکی و اینوتروپیکی داروی آدرنرژیکی ایزوپروترنول به طور معنی‌داری در دو گروه هشت و به‌ویژه ۱۲ هفته‌ای مسموم به سرب افزایش یافته و منحنی‌های غلظت- پاسخ مربوطه در هر دو پاسخ فوق‌الذکر به سمت چپ و بالا جابجا شده است. تماس با مقادیر پایین سرب در پایان هفته چهارم نتوانست پاسخ‌دهی قلب ایزوله به کاتکول آمین‌ها را تغییر دهد. همچنین لازم به ذکر است که در گروه‌های مسموم به سرب ۱۲ هفته‌ای به‌دنبال اضافه نمودن داروهای آدرنرژیک به محلول پرفیوژن قلب ایزوله، آریتمی‌هایی نیز در ECG ایجاد گردید. افزایش پاسخ کرونوتروپیکی[۸و۱۵] و اینوتروپیکی[۱۵] ایزوپرترنول (که فعالیت گیرنده‌های β- آدرنرژیکی در قلب را تقویت می‌کند) در مطالعات قبلی گزارش شده است که مطابق با یافته‌های ماست. با وجود این، کاهش پاسخ کرونوتروپیکی ایزوپرترنول در یک بیمار مسموم به سرب و نیز در حیوانات[۱۶] و همچنین کاهش پاسخ اینوتروپیکی این دارو در قلب ایزوله که با یک محلول محتوی استات سرب مشروب می‌شده[۱۷] نیز گزارش شده است که در تضاد با یافته‌های مطالعه حاضر است. غلظت سرب مورد استفاده توسط این محققین خیلی بیشتر از غلظت آن در مطالعه حاضر است. بنابراین، این فاکتور به همراه اختلاف در پروتکل تحقیقاتی می‌تواند تفاوت‌های مشاهده شده را توجیه نماید. با وجود این، افزایش پاسخ انقباضی در عروق خونی تقریبا در تمامی مطالعات در این زمینه گزارش شده است.[۵و۱۸] افزایش پاسخ‌دهی قلب به β- آدرنرژیک‌ها و نیز افزایش فعالیت گیرنده‌های β-آدرنرژیکی می‌تواند ناشی از تغییرات حاصله در پدیده‌های قبل و بعد رسپتوری مثل افزایش تعداد گیرنده‌ای β- آدرنرژیکی در قلب، تغییر در ساختار گیرنده که منجر به افزایش تمایل آگونیست به گیرنده می‌شود یا افزایش فعالیت آدنیلیل سیکلاز و لذا افزایش غلظت داخل سلولی cAMP و $Ca^{2+}$ بوجود آید. با وجود این، Chang و همکارانش گزارش کرده‌اند که تماس با سرب تعداد گیرنده‌های β- آدرنرژیکی در سیستم قلب و عروق[۱۹] و تجمع cAMP در مغز[۲۰] را کاهش می‌دهد. این در حالی است که منحنی‌های غلظت- پاسخ موش‌های دریافت‌کننده سرب در مطالعه حاضر به سمت بالا و چپ انحراف پیدا کرد که بیانگر این مطلب مهم می‌باشد که حساسیت گیرنده‌های β- آدرنرژیکی قلبی توسط سرب افزایش یافته است. لذا، افزایش حساسیت و فعالیت گیرنده‌های β- آدرنرژیکی می‌تواند نیروی انقباضی قلب را از طریق ازدیاد غلظت $Ca^{2+}$ داخل سلولی افزایش دهد. به علاوه، گزارش شده است که تماس مزمن با سرب در موش منجر به افزایش $Ca^{2+}$ قابل دسترس برای پدیده‌های انقباضی در میوسیت‌های قلبی و عروقی می‌شود که این امر از طریق افزایش میزان cAMP حاصل می‌گردد.[۱۵و۲۱و۲۲] علاوه بر این، در میوسیت‌های قلبی، افزایش میزان cAMP ناشی از تحریک گیرنده‌های β- آدرنرژیکی، قدرت انقباضی قلب را از طریق طولانی نمودن ورود Ca2+ توسط کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ افزایش می‌دهد.[۱۵] بنابراین، هر چند که میزان cAMP در حضور سرب کاهش می‌یابد،[۲۰] ولی افزایش فعالیت گیرنده‌های $\beta_1$- آدرنرژیکی توسط سرب، علی‌رغم کاهش احتمالی تعداد گیرنده‌های $\beta_1$- آدرنرژیکی،[۱۹] قادر خواهد بود میزان cAMP را حتی بیشتر از زمانی که تماس با سرب وجود ندارد، افزایش دهد. مطالعه حاضر ثابت می‌کند که تماس با مقادیر پایین سرب می‌تواند فشار خون را بالا برده و اثرات اینوتروپیکی و کرونوتروپیکی β- آدرنرژیک‌ها را افزایش دهد. این پاسخ‌ها احتمالا به طور عمده از طریق فعال شدن گیرنده‌های $\beta_1$- آدرنرژیکی میانجیگری می‌شود و در پاتوژنز هیپرتانسیون ناشی از سرب اهمیت دارد. این مطالعه از طرف مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله حمایت مالی شده است.



[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-20 ]

## References


1. Juberg DR, Kleiman CF, Kwon SC. Position paper of the American Council on Science and Health: lead and human health. *Ecotoxicol Environ Saf* 1997; 38: 162-80.
2. Graeme KA, Pollack CV Jr. Heavy metal toxicity, part II: lead and metal fume fever. *J Emerg Med* 1998; 16: 171-7.
3. Pirkle JL, Schwartz J, Landis JR, Harlan WR. The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 246-58.
4. Lal B, Murthy RC, Anand M, Chandra SV, Kumar R, Tripathi O, et al. Cardiotoxicity and hypertension in rats after oral lead exposure. *Drug Chem Toxicol* 1991; 14: 305-18.
5. Heydari A, Norouzzadeh A, Khoshbaten A, Asgari A, Ghasemi A, Najafi S, et al. Effects of short-term and subchronic lead poisoning on nitric oxide metabolites and vascular responsiveness in rat. *Toxicol Lett* 2006; 166: 88-94.
6. Karimi GR, Khoshbaten A, Abdollahi M, Sharifzadeh M, Namiranian K and Dehpour AR. Effects of subacute lead acetate administration on nitric oxide and cyclooxigenase pathways in rat isolated aortic ring. *Pharmacol Res* 2002; 46: 31-7.
7. Perry HM Jr, Erlanger MW, Perry EF. Increase in the blood pressure of rats chronically fed low levels of lead. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 107-11.
8. Skoczyńska A, Juzwa W, Smolik R, Szechiński J, Běhal FJ. Response of the cardiovascular system to catecholamines in rats given small doses of lead. *Toxicology* 1986; 39: 275-89.
9. Carmignani M, Boscolo P, Poma A, Volpe AR. Kininergic system and arterial hypertension following chronic exposure to inorganic lead. *Immunopharmacology* 1999; 44: 105-10.
10. Sharifi AM, Darabi R, Akbarloo N, Larijani B, Khoshbaten A. Investigation of circulatory and tissue ACE activity during development of lead-induced hypertension. *Toxicol Lett* 2004; 153: 233-8.
11. Goldstein GW Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. *NeuroToxicology* 1993; 14: 97-101.
12. Johnson FM. The genetic effects of environmental lead. *Mutat Res* 1998; 410: 123-40.
13. Evis MJ, Kane KA, Moore MR, Parratt JR. The effects of chronic low lead treatment and hypertension on the severity of cardiac arrhythmias induced by coronary artery ligation in anesthetized rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 80: 235-42.
14. Sutherland FJ, Hearse DJ. The isolated blood and perfusion fluid perfused heart. *Pharmacol Res* 2000; 41: 613-27.
15. Carmignani M, Volpe AR, Boscolo P, Qiao N, Di Gioacchino M, Grilli A, et al. Catcholamine and nitric oxide systems as targets of chronic lead exposure in inducing selective functional impairment. *Life Sci* 2000; 68: 401-15.
16. Bertel O, Bühler FR, Ott J. Lead-induced hypertension: blunted beta-adrenoceptor-mediated functions. *Br Med J* 1978; 1: 551.
17. Kopp SJ, Bárány M. Influence of isoproterenol and calcium on cadmium- or lead-induced negative inotropy related to cardiac myofibrillar protein phosphorylations in perfused rat heart. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 55: 8-17.
18. Skoczyńska A, Wróbel J, Andrzejak R. Lead-cadmium interaction effect on the responsiveness of rat mesenteric vessels to norepinephrine and angiotensin II. *Toxicology* 2001; 162: 157-70.
19. Chang HR, Chen SS, Tsao DA, Cheng JT, Ho CK, Yu HS. Reduced vascular beta-adrenergic receptors and catecholamine response in rats with lead induced hypertension. *Arch Toxicol* 1997; 71: 778-81.
20. Tsao DA, Yu HS, Cheng JT, Ho CK, Chang HR. Alterations in beta-adrenergic receptor density and adenylate cyclase activity in the rat brain treated chronically with lead. *Toxicology* 2000; 146: 93-9.
21. Boscolo P, Carmignani M. Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 101-6.
22. Iannaccone A, Carmignani M, Boscolo P. Neurogenic and humoral mechanisms in arterial hypertension of chronically lead-exposed rats. *Med Lav* 1981; 72: 13-21.




[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-20 ]

Tehran University Medical Journal; Vol. 65, No. 12, Mar 2008: 17-22

# Effects of low level of lead exposure on blood pressure and responsiveness of the rat isolated heart to adrenergics

Badalzadeh R[*1,3]
Norouzzadeh A.[1]
Asgari A.[1,2],
Khoshbaten A.[1,2]

*1- Department of Physiology and Biophysics*
*2- Research Center for Chemical Injuries (RCCI),*

*Baqiyatallah University of Medical Sciences*

*3- Department of Physiology, University of Medical Sciences, Tabriz*

*Corresponding author: Golgasht ave. Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz-Iran
Tel: +98(411)3364664
email: reza.badalzadeh@gmail.com

## Abstract

***Background*:** Exposure to low levels of lead increases blood pressure in humans and animals. Although there are controversial reports about the exact mechanisms of lead-induced hypertension, many factors such as alteration in the cardiovascular responsiveness to endogenous substances including catecholamines could be one of the mechanisms involved. In the present study, the effect of lead acetate on the systolic blood pressure and responsiveness to β-adrenergics was investigated in rats.

***Methods*:** Through their drinking water, three groups of rats were exposed to 100 ppm lead acetate for periods of 4, 8 or 12 weeks. The blood pressures of the rats were monitored throughout the study. The rat hearts were isolated and perfused with Krebs-Henseleit solution (pH=7.4) at 37˚C and gassed with 95% $O_2$ + 5% $CO_2$. The heart rate (chronotropic) and contractile (inotropic) responses were recorded before and after adding isoproterenol at multiple concentrations to the perfusion solution.

***Results*:** The mean blood pressures in the 8 and 12-week lead-treated groups were significantly higher than that of the control group ($P<0.01$). The chronotropic response to many doses of isoproterenol was significantly increased in the 12-week lead-treated group compared to that of the control group ($P<0.05$). The inotropic response to this drug was significantly increased in both the 8- and 12-week lead-treated rats ($P<0.05$ and $P<0.01$, respectively).

***Conclusions:*** Our results indicate that low-levels of lead increase systolic blood pressure as well as both chronotropic and inotropic effects of β-adrenergics, which could imply an important role in the pathogenesis of lead-induced hypertension.

***Keywords:*** Lead acetate, hypertension, contractility, adrenergic system

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-20 ]