

اثر تماس با مقادیر پایین سرب بر فشار خون و پاسخ‌دهی قلب ایزوله به کاتکول آمین‌ها در موش صحرائی

چکیده

رضا بدل‌زاده^{۱*}

علی نوروز زاده^۱

علیرضا عسگری^{۱،۲}

علی خوش باطن^{۱،۲}

۱- گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک

۲- مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی

دانشگاه علوم پزشکی بقیه اعلیه (عج) - تهران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

*نویسنده مسئول: تبریز- خیابان گلگشت- دانشگاه علوم پزشکی تبریز
تلفن: ۳۳۶۶۶۴ (۰۴۱۱)
email: reza.badalzadeh@gmail.com

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

مقدمه

می‌توان به تغییر قدرت انقباضی قلب و عروق^۱، افزایش حساسیت سیستم قلب و عروق به آدرنرژیک‌ها^۲، کاهش تولید و ترشح عوامل اندوتلیومی‌گشاد کننده عروقی^۳، افزایش فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین^۴ و افزایش غلظت داخل سلولی کلسیم (Ca^{2+})^۵ 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.^۶ 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.^{۷،۸}

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.^۹ بر اساس بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی، سرب می‌تواند خطر بیماری‌های سیستم قلب و عروق را افزایش دهد.^{۱۰} 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.^{۱۱-۱۳} 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

شدن برش داده شده و کانول مخصوصی که حاوی جریان باریکی از محلول پرفیوژن بود، وارد آن شد. پس از برداشتن 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 ۱۸؛ KCl ۱؛ CaCl_2 ۲/۵؛ NaHCO_3 ۷/۲؛ $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ۱/۲ و Glucose ۱۱. محلول قبل از رسیدن به قلب در دمای 37°C و $\text{pH}=7.4$ توسط گاز کربوژن ($95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$) هوادهی می شد پس از انتقال قلب به دستگاه، به مدت ۱۵ دقیقه فعالیت های قلب ثابت گردید. سپس پارامترهای مورد نظر ثبت شد.^{۱۴} برای ثبت ECG از سه الکتروود نقره ای سطحی (دو الکتروود فعال و یک الکتروود 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 ترانسدوسر و مبدل ایزوتونیک میوگراف و ترانسدوسر کوپلر (Narco, Bio-systems) و برای ثبت میزان جریان کرونری از ترانسدوسر Drop counter و ترانسدوسر 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 سیگنال های حاصله توسط برنامه ۱.۱ Long soft پردازش گردید. نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SE}$ بیان شدند. مقایسه آماری نتایج مربوط به پارامترهای قلب ایزوله در بین گروه های مسموم به سرب و کنترل با استفاده از آنالیز Tow-way ANOVA و به دنبال آن آزمون Tukey حاصل شد. $p < 0.05$ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

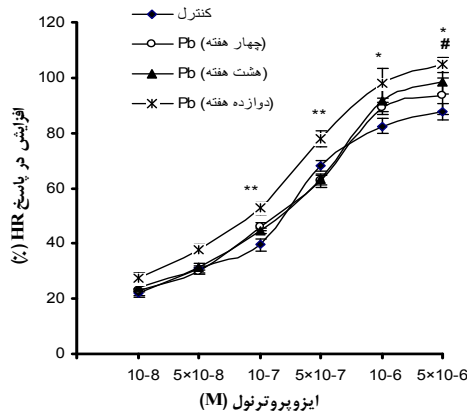
یافته ها

هیچ تفاوتی از لحاظ وزن حیوانات در بین گروه های 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 $26/84 \pm 2/23 \mu\text{g/dl}$ بود که به طور معنی داری بیشتر از گروه دریافت کننده آب معمولی (کمتر از $2 \mu\text{g/dl}$) بود. فشارخون در گروه های مسموم به سرب هشت و ۱۲ هفته ای به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل ($103/24 \pm 2/8$ میلی متر جیوه)

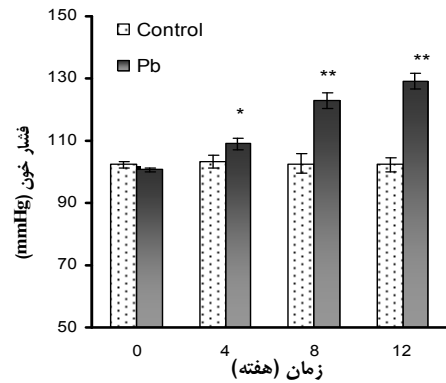
این مطالعه، اثر کوتاه مدت (چهار، هشت و ۱۲ هفته ای) مقادیر پایین سرب (۱۰۰ ppm) بر فشار خون سیستولی و پاسخ های الکتریکی Heart Rate (HR) و مکانیکی (قدرت انقباضی) قلب ایزوله موش صحرایی به داروی بتا آدرنرژیک عمومی (ایزوپروتینول) بررسی شد.

روش بررسی

در تحقیق حاضر، از موش های صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد که از انستیتو پاستور ایران-تهران تهیه گردیدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشته و در دمای 23°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 آدرنرژیک ایزوپروتینول 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 گروه های کنترل و گروه های مسموم به سرب (سه گروه چهار، هشت و ۱۲ هفته ای) تقسیم شدند (در هر گروه شش موش). گروه های مسموم، آب آشامیدنی حاوی ۱۰۰ ppm استات سرب را به مدت های 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 اندازه گیری شده و به صورت میکروگرم بر دسی لیتر ($\mu\text{g/dl}$) بیان شد. فشار خون با استفاده از الکترواسفیگومانومتر مخصوص دم موش (PE 300, Narco) که به یک پلی گراف جهت ثبت متصل بود، اندازه گیری شد. موش ها در محفظه مخصوص قرار گرفته، کاف حلقوی در انتهای دم موش قرار گرفت. میکروفون مخصوص ثبت صداهای کورتوکوف در قسمت تحتانی دم چسبانده شد. متعاقباً، فشار خون سیستولی ثبت شده و میانگین سه گروه اندازه گیری 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 ۵۰۰ IU 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

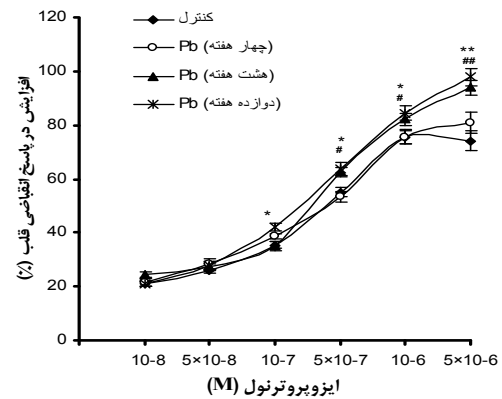


شکل- ۲: اثر ایزوپروترونول (M) بر پاسخ HR در گروه‌های کنترل و مسموم به Pb. (mean±SEM، n=۶، #p<۰/۰۵، *p<۰/۰۱) اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و مسموم به Pb هشت هفته‌ای و اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و مسموم به Pb ۱۲ هفته‌ای).



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

پاسخ HR اثری نداشت، در حالی که، در فازهای انتهائی تماس (۱۲ هفته‌ای) پاسخ HR به طور معنی‌داری نسبت به کنترل افزایش یافت. پاسخ‌های اینوتروپیک (انقباضی) قلب ایزوله به ایزوپروترونول 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 ایزوپروترونول 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 ایزوپروترونول در هر دو گروه مسموم هشت و ۱۲ هفته‌ای به طور معنی‌داری نسبت به کنترل به سمت چپ و بالا جابجا شد (p<۰/۰۵، p<۰/۰۱). جابجائی منحنی‌ها به سمت بالا و چپ نشان‌دهنده افزایش حساسیت گیرنده‌های β-آدرنژیک به سرب می‌باشد. لذا، به نظر می‌رسد که تماس حاد با مقادیر پایین سرب قادر به تغییر حساسیت انقباضی قلب ایزوله به β-آدرنژیک‌ها نمی‌باشد ولی، با طولانی شدن مدت زمان تماس با سرب، حساسیت قلب ایزوله به آدرنژیک‌ها افزایش پیدا می‌کند. پاسخ‌های کرونوتروپیک و اینوتروپیک داروی ایزوپروترونول در حضور آنتاگونیست مربوطه (پروپرانولول) نیز به دست 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 آدرنژیک به قلب در ۴۲٪ از موش‌های مسموم ۱۲ هفته‌ای، علایم آریتمی در ECG ایجاد شد. این یافته در گروه‌های مسموم یا کنترل مشاهده نگردید.



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

افزایش یافت (p<۰/۰۱)، به طوری که در پایان هفته هشتم ۱۲۲/۹۱±۲/۷ و هفته دوازدهم به ۱۲۹/۱۷±۲/۶۴ میلی متر جیوه رسید. تغییرات فشار خون در گروه چهار هفته‌ای نسبت به کنترل معنی‌دار نبود (شکل ۱). پاسخ کرونوتروپیک (HR) قلب ایزوله به غلظت‌های مختلف ایزوپروترونول (شکل ۲) در گروه‌های مسموم به سرب چهار و هشت هفته‌ای با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت (به استثنای غلظت حداکثر ایزوپروترونول، ۵×۱۰^{-۶} M، p<۰/۰۵)، و منحنی‌های غلظت- پاسخ مربوطه کاملاً 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 (۴-۸ هفته‌ای) با سرب بر

بحث

افزایش پاسخ انقباضی در عروق خونی تقریباً در تمامی مطالعات در این زمینه گزارش شده است.^{۵۱،۸} افزایش پاسخ‌دهی قلب به β -آدرنرژیک‌ها و نیز افزایش فعالیت گیرنده‌های β -آدرنرژیک می‌تواند ناشی از تغییرات حاصله در پدیده‌های قبل و بعد رسپتوری مثل افزایش تعداد گیرنده‌های β -آدرنرژیک 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 -آدرنرژیک 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 -آدرنرژیک قلبی توسط سرب افزایش یافته است. لذا، افزایش حساسیت و فعالیت گیرنده‌های β -آدرنرژیک 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.^{۱۵،۲۱،۲۲} علاوه بر این، در میوسیت‌های قلبی، افزایش میزان cAMP ناشی از تحریک گیرنده‌های β -آدرنرژیک، قدرت انقباضی قلب را از طریق طولانی نمودن ورود Ca^{2+} 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 β_1 -آدرنرژیک توسط سرب، علی‌رغم کاهش احتمالی تعداد گیرنده‌های β_1 -آدرنرژیک،^{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 اینوتروپیک و کرونوتروپیک β -آدرنرژیک‌ها را افزایش دهد. این پاسخ‌ها احتمالاً به طور عمده از طریق فعال شدن گیرنده‌های β_1 -آدرنرژیک 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.

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 β -آدرنرژیک‌ها در هیپرتانسیون ناشی از سرب دیده شده است.^{۵۱} 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.^{۱۵،۱۶} 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 کرونوتروپیک و اینوتروپیک داروی آدرنرژیک ایزوپرتنول 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، آرتمی‌هایی نیز در ECG ایجاد گردید. افزایش پاسخ کرونوتروپیک^{۸،۱۵} و اینوتروپیک^{۱۵} ایزوپرتنول (که فعالیت گیرنده‌های β -آدرنرژیک در قلب را تقویت می‌کند) در مطالعات قبلی گزارش شده است که مطابق با یافته‌های ماست. با وجود این، کاهش پاسخ کرونوتروپیک ایزوپرتنول در یک بیمار مسموم به سرب و نیز در حیوانات^{۱۶} و همچنین کاهش پاسخ اینوتروپیک 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،

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 cyclooxygenase 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. Catecholamine 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.

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% O₂ + 5% CO₂. 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