طب‌نظامی
زمستان ۱۳۸۲، شماره ۵(٤)
صفحات: ۳۰۷-۳۰۱

اثر استات سرب بر آئورت رت

اژدر حیدری*.M.Sc، علی نوروززاده *.M.Sc، غلامرضا کریمی.Ph.D، احمدرضا دهپور ***Ph.D، سهیلا طبائی****.Ph.D، محمدرضا زرین دست ***.Ph.D، علی خوش‌باطن *.Ph.D، و علیرضا عسگری *.Ph.D**

*دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «عج» - دانشکده پزشکی - گروه فیزیولوژی - بیوفیزیک و مرکز تحقیقات آسیب‌های‌شیمیایی ـ تهران ـ ایران

**دانشگاه علوم پزشکی مشهد ،دانشکده داروسازی ـ مشهد ـ ایران

***دانشگاه علوم پزشکی تهران – دانشکده پزشکی – گروه فارماکولوژی ـ تهران ـ ایران

****دانشگاه آزاد اسلامی – گروه فیزیولوژی ـ تهران ـ ایران

خلاصه

سرب باعث ایجاد فشار خون در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می‌شود. مکانیسم دقیق فشار خون ناشی از سرب معلوم نیست اما عوامل زیادی از جمله: تغییر در پاسخ‌دهی سیستم آدرنرژیک ممکن است در این زمینه دخیل باشند. در این مطالعه در طی ۲۸ روز اثر مسمومیت حاد و تحت حاد با سرب بر پاسخ‌دهی آئورت سینه‌ای بررسی شد. موش‌های صحرایی از نژاد Sprague Dawley با وزن ۲۵۰ – ۲۰۰ گرم استفاده شدند. پس از خارج‌کردن آئورت سینه‌ای و قراردادن آن در محلول کربس سرد، بافت هم‌بند و چربی آن جدا گردید. حلقه‌های ۳ – ۲ میلی‌متری از آئورت برش داده شدند. برای ثبت انقباض ایزومتریک داخل حمام بافتی قرار داده شد. حمام بافتی حاوی ۱۰ میلی‌لیتر محلول کربس با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد بود که با گاز محتوی ۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی‌اکسید کربن هوادهی می‌شد. حلقه‌ها به‌مدت ۴۵ دقیقه تحت کشش مناسب (۲ گرم وزنه) قرار داده شدند، سپس دو بار با محلول ۴۰ میلی مولار کلرور پتاسیم تحت انقباض قرارگرفتند. پاسخ انقباضی دوم به کلرور پتاسیم به‌عنوان مرجع برای محاسبات بعدی مورد استفاده قرار گرفت. پاسخ‌های انقباضی با اضافه‌کردن دوزهای افزایشی عوامل مختلف نطیر فنیل‌افرین، پرازوسین، کلونیدین، یوهیمبین، دوپامین و SCH در حضور یا عدم حضور L - NAME و ایندومتاسین مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج نشان دادند که در معرض قرارگرفتن سرب به‌صورت حاد و تحت حاد باعث افزایش معنی‌داری در پاسخ انقباض عروقی می‌شود. به‌نظر نمی‌رسد که این اثر سرب به‌تنهایی ناشی از اثر سیستم آدرنرژیک باشد، بلکه فاکتورهای دیگر نظیر تغییر در تبادل کلسیم داخل سلولی، نیتریک اکساید و مسیر سیکلواکسی ژناز ممکن است دخیل باشند.

واژه‌های کلیدی: استات سرب، اکسیژناز، سیستم آدرنرژیک، ایندومتاسین، L – NAME

مقدمه

سرب با عدد اتمی ۸۲، وزن اتمی ۲۰۷/۲ و نقطه جوش ۱۶۲۰ درجه سانتی‌گراد جزء فلزات سنگین قلمداد می‌شود[۱]. راه اصلی جذب سرب از طریق دستگاه گوارش و سیستم تنفسی است. بزرگسالان در حدود ۱۵ – ۵٪ و کودکان به‌دلیل اختلاف متابولیکی و فیزیولوژیک ۴۰ – ۳۰٪ سرب خورده شده را جذب

می‌کنند[۲].

ایجاد اختلالات قلبی – عروقی به‌واسطه مسمومیت با سرب گزارش شده ولی تاکنون به‌طور قطعی علت بروز و روش‌های مقابله با آن مشخص نشده است. در نیروهای مسلح نوعاً بعضی افراد مستقیماً یا به‌طور غیرمستقیم در ارتباط با سرب یا ترکیبات آن قرار دارند که این مسئله در کارخانجات مهمات‌سازی و باطری‌سازی شایع‌تر است. همچنین آلودگی با سرب یکی از مسایل زیست – محیطی شهرهای بزرگ است. لذا شناسایی چگونگی تأثیر سرب بر بدن و کشف علت افزایش فشار خون و اختلالات قلبی– عروقی می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری یا درمان عوارض ناشی از آن داشته باشد.

سرب و کلسیم از یک مکانیسم عبور در سیستم گوارش استفاده می‌کنند. سرب بعد از جذب ۹۹٪ به هموگلوبین اریتروسیت‌ها متصل می‌شود و بقیه به‌صورت آزاد در سرم وجود دارد. سرب ابتدا به بافت‌های نرم مانند کبد و کلیه پخش شده سپس وارد استخوان‌ها، مو و دندان‌ها می‌شود[۳]. حدود ۹۵٪ سرب وارد شده به بدن در استخوان‌ها یافت می‌شود. سرب در شیر ترشح شده و از طریق عرق نیز دفع می‌گردد. همچنین قابلیت عبور از جفت را دارد. نیمه‌عمر آن در خون یک ماه و در استخوان‌ها ۳۰ – ۲۰ سال است. قسمت اعظم سرب از طریق ادرار دفع می‌شود. در اوایل دهه ۷۰ غلظت خونی سرب ۶۰ – ۴۰ میکروگرم در دسی‌لیتر برای بزرگسالان و کمتر از ۲۵ میکروگرم در دسی‌لیتر برای کودکان گزارش شد. براساس جدیدترین تحقیقات در سال ۱۹۹۷ با حذف سرب از فرآورده‌های سوختی و مقدار سرب خون در جمعیت آمریکا به حدود ۳ میکروگرم در دسی‌لیتر کاهش یافته است[۴].

قرارگرفتن در معرض سرب به‌خصوص در سنین پایین اثرات زیان‌باری بر سیستم‌های بدن، نظیر دستگاه عصبی، گوارشی، ایمنی، تناسلی، عضلانی– اسکلتی، کلیوی، خونی و سیستم قلب و عروق دارد[۵]. سرب خطر بیماری‌های قلبی و عروقی را افزایش می‌دهد[۶]. در طی دو دهه گذشته رابطه بین سرب و فشار خون در جوامع صنعتی و همچنین در مطالعات آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است.

مکانیسم‌های مختلفی در زمینه فشار خون ناشی از سرب پیشنهاد شده که از آن جمله می‌توان به اثر سرب بر تبادل کلسیم داخل سلولی[۷]، مهار پمپNa+- k+ ATPase افزایش سطح سرمی اندوتلین–۳[۸]، افزایش حساسیت بهPKC [۹] ، تغییر در فعالیت رنین پلاسما[۱۰] و افزایش فعالیت آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین [۱۱] اشاره کرد. به‌علاوه افزایش حساسیت به سیستم ادرنرژیک در فشار خون ناشی از سرب وجود دارد[۴]. سرب باعث افزایش تخلیه سمپاتیک و غلظت پلاسمایی اپی‌نفرین و به‌خصوص نوراپی نفرین می‌شود. همچنین انقباض عروقی ناشی از ازدیاد رسپتورهای آلفا –۱ و کاهش رسپتورهای بتا در ایجاد فشار خون پیشنهاد شده است[۱۲].

نیتریک اکساید نقش حیاتی را در فشار خون ناشی از سرب بازی می‌کند و گزارش‌های متعددی مبنی بر کاهش دفع متابولیت‌هایNO در ادرار حیوانات در معرض سرب وجود دارد [۱۳]. به‌علاوه رادیکال‌های اکسیژن (ROS) که در مسمومیت با سرب به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابند از طریق اکسیداسیون و غیرفعال کردنNO می‌تواند منجر به فشار خون شود[۱۴]. لذا، هدف از انجام این مطالعه بررسی مکانیسم احتمالی تحریک گیرنده‌های آدرنرژیک و نقش NO و مسیر سیکلواکسیژناز در فشار خون ناشی از سرب می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش

حیوانات مورد استفاده موش‌های صحرایی نر از نژاد Sprague Dawley با وزن ۲۵۰– ۲۰۰ گرم بودند که دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. حیوانات در درجه حرارت ۲۵ – ۲۰ درجه سانتی‌گراد و سیکل تاریکی– روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. حیوانات در طول مدت آزمایش (۲۸ روز) هر روز از لحاظ مقدار مصرف آب و غذا کنترل شده و تغییرات وزن و فشار خون هر هفته ثبت شد.

روش اندازه‌گیری فشار خون

اندازه گیری فشار خون بوسیله دستگاه الکترو اسفیگمومانومتر (Narco bio-systems) انجام شد. ابتدا حیوان را درون محفظه

مخصوص که کف آن دمایی معادل ۳۷ درجه سانتی‌گراد داشت قرار داده و به‌مدت ۱۰ دقیقه صبر می‌کردیم تا حیوان به محیط عادت کند. پس از قراردادن دم حیوان در کاف مخصوص یک سنسور پیزوالکتریک که به صدا حساس است در زیر رگ تحتانی دم موش قرار داده شد. خروجی‌های اسفیگمومانومتر که یکی مربوط به فشار و دیگری برای ثبت صداست توسط دو سیم رابط به ترانسدیوسر کوپلرهای دستگاه فیزیوگراف وصل گردید. پس از روشن‌کردن دستگاه کاف را باد می‌کردیم تا فشار به‌حدی بالا رود که باعث انسداد جریان خون شود. با کاهش فشار کاف لحظه‌ای فرا می‌رسید که فشار کاف و فشار داخل رگ با هم برابر می‌شد، در این حالت امواج صدا که بیانگر فشار سیستولی است ثبت گردید. در هر مرحله سه بار با فاصله زمانی ۵ دقیقه ثبت فشار خون انجام شده و میانگین آن‌ها محاسبه گردید[۱۳].

روش ثبت انقباض آئورت سینه‌ای

ابتدا حیوان را با اتر بیهوش نموده و پس از باز کردن قفسه سینه آئورت طوری جدا گردید که به آن صدمه‌ای وارد نشود. سپس آئورت را داخل محلول سرم فیزیولوژیک سرد که با گاز کربوژن (CO2 5% + O2 95%) هوادهی می‌شد قرار داده و بافت هم‌بند و چربی همراه آن جدا گردید. سپس حلقه‌های ۳-۲ میلی متری از آئورت جدا گردیده داخل حمام بافتی حاوی ۱۰ میلی‌لیتر محلول سرم فیزیولوژیک ۳۷ درجه قرار داده شد و به‌مدت ۴۵ دقیقه تحت کشش ۲گرم وزنه قرار گرفت. محلول فیزیولوژیک هر ۱۵ دقیقه تعویض گردید. در صورت شل‌شدن حلقه مجدداً کشش تا میزان ۲ گرم تنظیم گردید. سپس هر بافت دو بار توسط KCL با غلظت ۴۰ میلی مولار منقبض شده و پاسخ دوم به‌عنوان مرجع محاسبات به‌کار رفت[۱۳].

تزریق دارو به‌روش تجمعی از کمترین غلظت به سمت بیشترین غلظت بود که بعد از هر تزریق و رسیدن به کفه تزریق بعدی انجام می‌شد تا جایی‌که تغییری در پاسخ ایجاد نشود. در آزمایشاتی که از ایندومتاسین یا L-NAME استفاده می‌شد، این مواد ۲۰ دقیقه قبل از شروع ثبت به محیط اضافه می‌شدند. حذف لایه اندوتلیال به طریق مکانیکی و از طریق Rubbing صورت گرفت و پس از تخریب چند بار با محلول فیزیولوژیک شستشو داده شد. برای اطمینان از حذف لایه اندوتلیال، ابتدا رگ توسط فنیل‌افرین (۶- ۱۰مولار) منقبض شده و سپس پاسخ آن به استیل کولین (۵- ۱۰مولار) بررسی گردید.

پروتکل آزمایش

در بخش اول حیوانات به سه دسته تقسیم شدند. دسته اول از آب آشامیدنی حاوی ppm ۱۰۰ استات سرب و دسته دوم از آب آشامیدنی حاوی ۵۰ppm استات سدیم و دسته سوم تنها از آب مقطر استفاده کردند. طول مدت آزمایش ۲۸ روز بود که در این مدت تغییرات وزن و آب مصرفی اندازه گیری می‌شد. حیوانات به گروه‌های ۵ تایی تقسیم شده و فشار خون یکبار قبل از ورود به رژیم مصرفی و سپس هر هفته اندازه‌گیری شد.

در بخش دوم در پایان ۲۸ روز آئورت سینه‌ای جدا شده و آزمایش‌های زیر در هر گروه انجام شد(n=5) :

- رسم منحنی غلظت- پاسخ فنیل‌افرین با اندوتلیوم سالم
- رسم منحنی غلظت- پاسخ فنیل‌افرین پس از تخریب اندوتلیوم
- رسم منحنی غلظت- پاسخ فنیل‌افرین در حضور L-NAME با غلظت µm ۱۰۰و ایندومتاسین با غلظت ۲۰µm

در بخش سوم آزمایشات حلقه‌های جدا شده آئورت مستقیماً در معرض استات سرب قرار گرفته و آزمایشات زیر انجام شد (n=5) :

- رسم منحنی غلظت- پاسخ استات سرب به‌روش تجمعی
- رسم منحنی غلظت- پاسخ استات سرب (۴- ۱۰مولار) در حضور آگونیست و آنتاگونیست آلفا-۱ آدرنرژیک (فنیل‌افرین و پرازوسین)
- رسم منحنی غلظت- پاسخ استات سرب (۴- ۱۰مولار) در حضور آگونیست و آنتاگونیست آلفا-۲ آدرنرژیک(کلونیدین و یوهیمبین)
- رسم منحنی غلظت- پاسخ استات سرب (۴- ۱۰مولار) در حضور آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های دوپامینی (دوپامین و SCH)

محاسبات آماری

پاسخ‌های آماری بافت به فنیل‌افرین بر حسب درصد نسبت به حداکثر پاسخ ایجاد شده توسط کلرور پتاسیم ۴۰ میلی مولار محاسبه گردید. نتایج به‌صورت Mean ± SE محاسبه

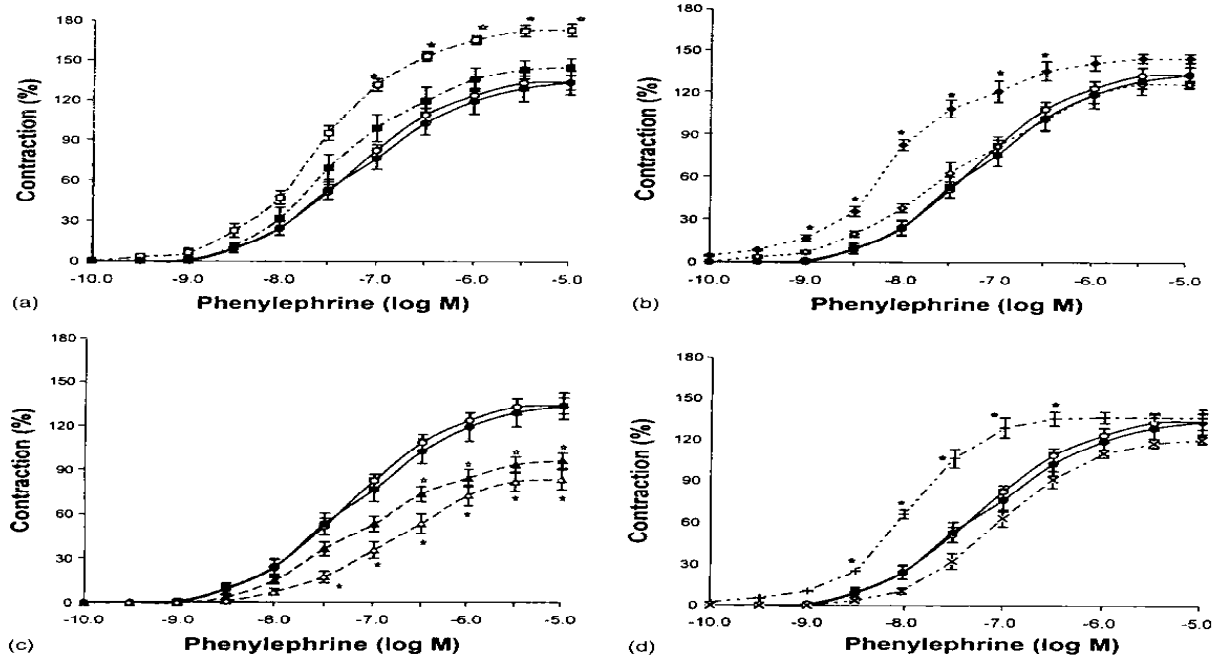
شـــده و جـهـــت بررســـی نـتـــایج از تسـت آمـــاری npaired student t-test. ANOVA Newman- kules استفاده شده و P< 0.05 معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

نتایج

نـتایج انـدازه‌گـیری غلظت سرب در خون رت‌هایی که به‌مدت ۲۸ روز از آب آشـامیدنی حـاوی سـرب بـا غلظت ppm ۱۰۰ استفاده کـردند نشـان داد، مقـدار سرب در خون آن‌ها برابر۲/۲۳ ± ۲۶/۸۴ میکروگرم در دسی‌لیتر است. غلظت خونی سرب در حیواناتی که از آب مقطـر اسـتفاده مـی‌کـردند برابر ۱/۳۲ ±۱۹/۹۱ میکروگرم در دسـی‌لیـتر و حیـــواناتـی کـه از اسـتـات سدیم استفاده کردند . ۰/۵۶± ۱۵/۸۳ میکروگرم در دسی‌لیتر بود.

در ایـن گـروه از حیوانات متعاقب استفاده از استات سرب با غلظت ppm ۱۰۰، فشـار خون نسبت به گروه کنترل به‌صورت معنی‌داری افـزایش یافـت. (۲/۱۷± ۱۲۱/۵ ٪ در گروه استات سرب نسبت به ۳/۱۳± ۹۵/۱۸ ٪ در گروه کنترل).

فنیل‌افرین به‌صورت وابسته به دوز باعث افزایش قدرت انقباضـی در حلقـه‌های آئورتی شد و این افزایش در گروه درمان با سـرب تـفـاوت معنـی‌داری بـا گـروه کنترل نداشـــت (کنترل: ۵/۵۵±۱۳۳/۴۷ ٪ استات سرب: ۸/۶۹±۱۳۳/۳۲٪) (شکل ۱ – a) . اگـرچه بـا حـذف لایه اندوتلیوم اثرات فنیل‌افرین در گروه کنترل افـزایش یافت لیکن این افزایش در بعضی دوزها در گروه درمان با سرب دیده نشد یا کمتر بود (شکل ۱ – a).



شکل ۱– منحنی غلظت–پاسخ انقباض حلقه‌های آئورتی گروه های کنترل و درمان با سرب به فنیل‌افرین aa) اثر تخریب اندوتلیوم b) اثر L-NAME (100 µm) c) اثـر ایندومتاسـین (20 µm) و d) اثـر همـزمان ایندومتاسـین و L-NAME بـر روی انقـباض ناشـی از فنـیل‌افرین (P<0.05 ☆توخالی)، مقایسه با حلقه‌های دست نخورده گروه کنترل(P<0.05★ توپـر) مقایسـه بـا حلقـه‌هـای دست نخورده گروه درمان با سرب (O) حلقه‌های ائورتی دست نخورده گروه کنترل (●) حلقه‌های ائورتی دست نخورده گروه در مان با سرب (□) حلقـه‌های آئورتی با تخریب اندوتلیوم در گروه کنترل (■) حلقه‌های آئورتی با تخریب اندوتلیوم در گروه درمان با سرب (✧) پاسخ حلقه‌های آئورتی به NAME با غلظت ۱۰۰ mg در گروه کنترل (◆) پاسخ حلقه‌های آئورتی به NAME با غلظت ۱۰۰ mg در گروه درمان با سرب (▲) پاسخ حلقه‌های آئورتی به ایندومتاسین با غلظت ۲۰ mg در گروه کنترل (◮) پاسخ حلقه‌های آئورتـی بـه ایندومتاسـین با غلظت ۲۰ Mg در گروه درمان با سرب (×) پاسخ حلقه‌های ائورتی گروه کنترل به ایندومتاسین/ L-NAME (+) پاسخ حلقه‌های آئورتی گروه درمان با سرب به ایندومتاسین/ L-NAME (n=5).

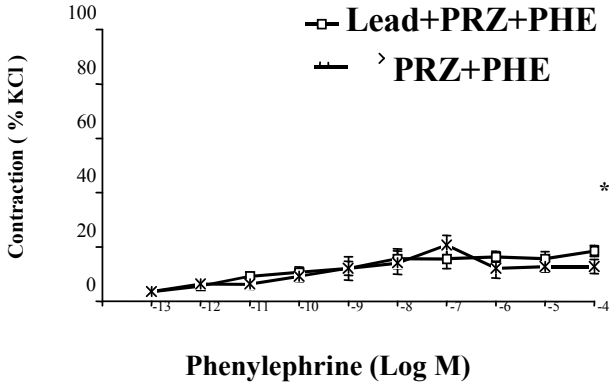
استفاده از L-NAME در گروه کنترل تغییر محسوسی در منحنی غلظت- پاسخ ایجاد نکرد و حداکثر پاسخ انقباضی معادل ۲/۷۶ ±۱۲۶/۴۱٪ بود. در گروه استات سرب در حضور L-NAME منحنی غلظت- پاسخ به‌صورت معنی‌داری به‌سمت چپ جابه‌جا شد لیکن حداکثر پاسخ انقباضی معادل ۳/۱۷ ±۱۴۵٪ بود که نسبت به حالتی که L-NAME در محیط نبود، تغییر معنی‌داری نیافت (شکل ۱ -b).

افزودن ایندومتاسین حداکثر پاسخ انقباضی را در هر دو گروه کنترل (بدون ایندومتاسین ۵/۵۵ ±۱۳۳/۴۷ ٪ و در حضور ایندومتاسین ۵/۳۲ ± ۹۶/۱۹٪) و استات سرب (بدون ایندومتاسین ۸/۶۹± ۱۳۳/۳۲٪ در حضور ایندومتاسین ۶/۹± ۸۳/۱۸ ٪) به‌طور معنی‌داری کاهش داد و منحنی غلظت – پاسخ در گروه استات سرب به‌طور معنی‌داری بسمت چپ جابه‌جا شد (شکل ۱- c).

با توجه به این که ایندو متاسین باعث کاهش حداکثر پاسخ انقباضی در هر دو گروه کنترل و استات سرب شده بود، افزودن هم‌زمان ایندومتاسین و L-NAME به‌طور معنی‌داری از اثر ایندومتاسین روی منحنی غلظت – پاسخ فنیل‌افرین جلوگیری کرد (کنترل: در حضور ایندومتاسین ۵/۳۲ ±۹۶/۱۹٪ و در حضور ایندومتاسین و L-NAME ۲/۶۰ ± ۱۲۰/۳۴ ٪ استات سرب: در حضور ایندومتاسین ۶/۹ ± ۸۳/۱۸ ٪ ودر حضور ایندومتاسین و L-NAME ۳/۷۴ ± ۱۹/ ۱۳۶٪) (شکل ۱-d).

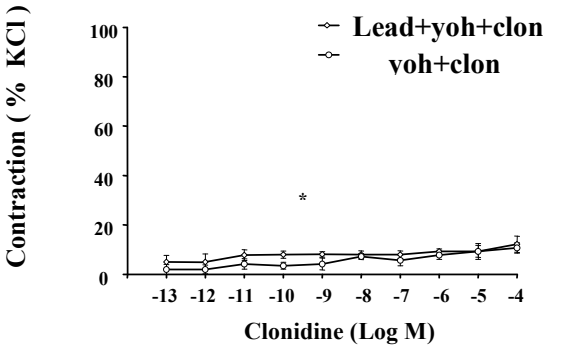
استات سرب به‌صورت وابسته به دوز باعث افزایش پاسخ انقباضی شد و حد اکثر پاسخ انقباضی معادل ۴/۲۸ ±۱۷/۸٪ بود (شکل ۲ – a). افزودن پرازوسین در حضور استات سرب در بعضی دوزها باعث کاهش اثر انقباضی سرب شد ولی حداکثر پاسخ انقباضی در حضور پرازوسین تغییر معنی‌داری نداشت (شکل ۲ – b). افزودن یوهیمبین با وجود افزایش اندک در پاسخ انقباضی تغییر معنی‌داری در حداکثر پاسخ اتقباضی ایجاد نکرد (شکل ۲ – c).

همچنین پرازوسین پاسخ انقباضی ناشی از فنیل‌افرین را از بین برد و افزودن سرب باعث افزایش حداکثر پاسخ انقباضی فنیل‌افرین در حضور پرازوسین شد (شکل ۳).



شکل۳: پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورتی به فنیل‌افرین در حضور استات سرب (10^{-4} مول) و پرازوسین (10^{-4} مول) (*P< 0.05. mean ±SE. n=5)

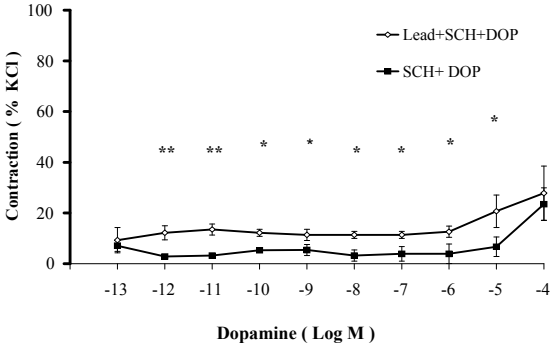
یوهیمبین پاسخ انقباضی حاصل از کلونیدین را کاهش داد و افزودن سرب اگرچه در بعضی دوزها باعث افزایش پاسخ انقباضی شد ولی حداکثر پاسخ انقباضی افزایش معنی‌داری نیافت (شکل ۴).



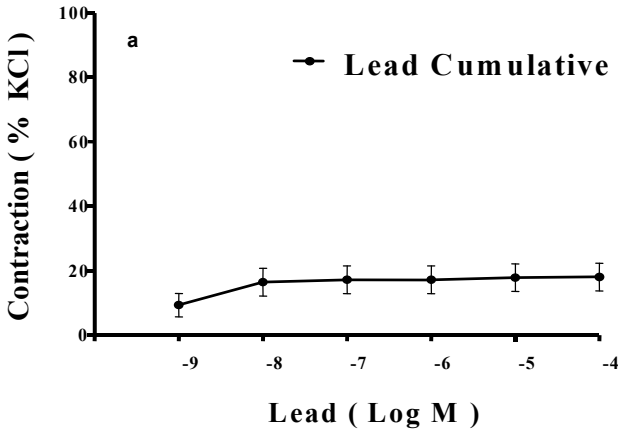
شکل ۴: پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورتی به کلونیدین در حضور استات سرب(10^{-4} مول) و یوهیمبین.
(10^{-4} مول) (*P< 0.05. mean ±SE. n=5)

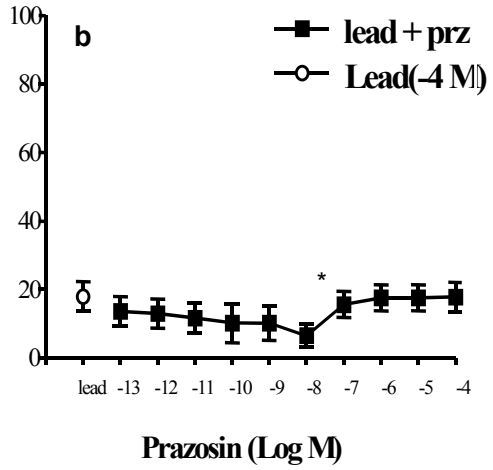
SCH که یک آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی است. در بعضی دوزها پاسخ انقباضی ناشی از سرب را کاهش داد. اگرچه

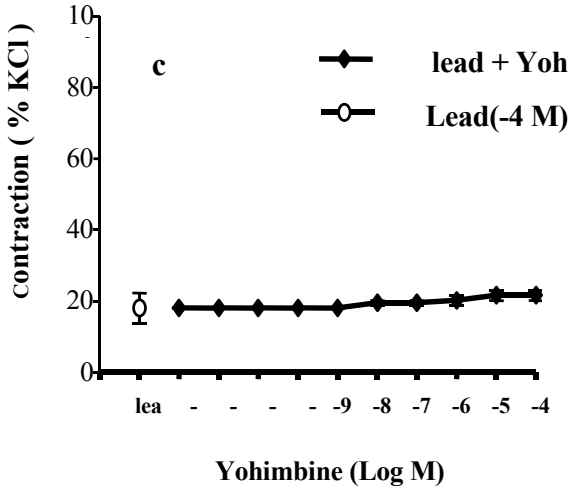
SCH پاسخ انقباضی ناشی از دوپامین را کاهش داد ولی در حضور سرب منحنی غلظت- پاسخ دوپامین در حضور SCH به‌صورت معنی‌داری افزایش یافت. گیرنده‌های دوپامینی است در بعضی دوزها پاسخ انقباضی ناشی از سرب را کاهش داد. اگرچه SCH پاسخ انقباضی ناشی از دوپامین را کاهش داد ولی در حضور سرب منحنی غلظت- پاسخ دوپامین در حضور SCH به‌صورت معنی‌داری افزایش یافت (شکل ۵).



شکل ۵: پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورتی به دوپامین در حضور استات سرب (۴- ۱۰ مول) و SCH (۴- ۱۰ مول) (P<0.01. *P< 0.05. mean ±SE. n=5)**







شکل ۲: (a) پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورتی به غلظتهای افزایش یابنده استات سرب (b) پاسخ به پرازوسین در حضور استات سرب(10^{-4} مول) (c) پاسخ به یوهیمبین در حضور استات سرب(10^{-4} مول $P< 0.05$. m)

بحث

در این تحقیق، غلظت - پاسخ فنیل‌افرین در هر دو گروه استات سرب و کنترل بر هم منطبق است که بیانگر عدم تأثیر استات سرب بر روی انقباض حلقه‌های ائورتی است. این مشاهده با نتایج Purdy مطابقت دارد[۱۳]. در مقابل منحنی غلظت- پاسخ در حلقه‌های بدون اندوتلیوم به‌طرف چپ منحرف شد که می‌تواند بیانگر تعدیل پاسخ انقباضی فنیل‌افرین در حضور اندوتلیوم باشد. مهار ساخت NO به‌وسیله L-NAMEباعث شد تا منحنی غلظت- پاسخ فنیل‌افرین در گروه استات سرب کاملا به‌طرف چپ منحرف شود. این امر ممکن است مربوط به تجمع بیش از حد نیتریک اکساید باشد، زیرا L-NAME در گروه بدون اندوتلیوم منحنی

غلظت – پاسخ فنیل‌افرین را نتوانست به‌سمت چپ منحرف کند. همچنین ایندومتاسین باعث شد تا پاسخ‌های انقباضی به فنیل‌افرین کاهش یابد و این در تایید مطالعات قبلی است که بیانگر تولید عوامل منقبض کننده عروقی در مسیر سیکلواکسی ژناز است که باعث تولید آنزیم‌های سوپراکسید می‌شوند[۱۶]. در نتیجه نیتریک اکساید را غیرفعال می‌کند[۱۷]. بنابراین مهار مسیر سیکلواکسیژناز از تخریب نیتریک اکساید و آزاد شدن عوامل انقباضی جلوگیری می‌کند. سرب به‌صورت حاد باعث افزایش قدرت انقباضی در حلقه‌های آئورتی می‌شود. به‌نظر نمی‌رسد این اثر سرب از طریق مسیر آنزیمی باشد و بیشتر تغییر در قابلیت تبادل کلسیم داخل سلولی در این زمینه دخیل است. نشان داده شده است که سرب به‌عنوان یک عنصر دو ظرفیتی نظیر کلسیم می‌تواند از طریق کانال‌های کلسیمی وارد یا از سلول خارج شود یا بجای کلسیم روی جایگاه‌های فعال کلسیمی در انزیم‌ها قرار گیرد و در غلظت‌های بالا حتی می‌تواند ورود کلسیم به سلول را مهار کند[۱۸].

پرازوسین غیر از دوز 10^{-4} میلی مولار نتوانست قدرت انقباضی را در حضور سرب کاهش دهد و این نشان می‌دهد که سرب از مسیری غیر از گیرنده‌های آلفا–۱ آدرنرژیک عمل می‌کند. همچنین یوهیمبین نیز نتوانست پاسخ انقباضی به سرب را کاهش دهد و بنابراین مسیر آلفا–۲ آدرنرژیک نیز نمی‌تواند مورد استفاده سرب باشد.

SCH نیز نتوانست پاسخ‌دهی سرب را کاهش دهد اما حساسیت عروق به دوپامین در حضور سرب زیاد می‌شود. در نهایت می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً سیستم آدرنرژیک در مراحل حاد و تحت حاد فشار خون تحت تأثیر سرب قرار نمی‌گیرند و احتمالاً مسیرهای دیگری نظیر تغییر در تبادل کلسیم داخل سلولی در این زمینه دخیلند.

منابع

1- Budavari s(1996). Merk index. 12th edition.Merk and Co.. Inc.USA pp: 992.

2- Goyer RA(1996). Toxic effects of metals.In casarett and Doull's toxicology: The basic Science of poisons. 5th edition. Mc Graw-Hill. New York, P: 162 – 180.

3- Juberg DR. Kleiman CF. Kwon SC(1997). Position paper of the American council on science and health. Lead and human health Ecotoxicology and environmental safety; 38: 162 - 180.

4- Klassen CD(1996). Heavy metal and heavy metal antagonists: The phamacological basis of therapeutics. 9th edition. . Mc Graw-Hill.New York., P: 1649 - 1654.

5- Tesfamarina B. Chen RA(1992). Rule of superoxide anion and endothelin in vasoconstrictor action of prostaglandin endopeptide. American journal of physiology; 262: 1915 - 1919.

6- Chang HR, Chen SS(1997). Tsao DACheng JT. Yu HS(1997). Reduced vascular beta adrenergic receptors and cathecholamine response in rats with lead induced hypertension. Rchives Toxicol; 71: 778 - 781.

7- Olivi L,. Cascio S,. Wang S,. Bressler J(2002). Mobilization of intracellular calcium in kidney epithellial cells is inhibited by lead. Toxicology; 176: 1 - 9.

8- Ding y. Vaziri ND. Gonick HC(1998). Lead induced hypertension: response to sequential infusion of l-arginine. superoxide dismotase and nitroprusside. Environmental Research; 76: 107 - 113.

9- Watts SW,. Chai S(1995). Lead acetate- induced contraction in rabbit mesenteric artery: Interaction with calcium and PKC. Toxicology; 99: 55 - 65.

10- Pounds JG(1984). Effect of lead ontoxication on calcium hemostasis and calcium- mediated cell function. Neurotoxicology; 5: 295 - 332.

11- Nakhoul F, Kyne LH. Braut NB(1992). Rapid hypertensinogenic effect of lead: Studies in the spontaneously hypertensive rats. Toxicology and Industrial health; 8(1/2): 89 - 102.

12- Vaziri ND, Ding Y, Ni Z(2001). Compensatory up - regulation of nitric oxide synthase isoforms in lead induced hypertension:Reversal by a superoxide dismotase- mimetic drug. Journal of pharmacology and experimental therapeutics; 298: 679 - 685.

13- Purdy RE. Smith JR, Ding Y, Vaziri ND(1997). Lead induced hypertension is not associated with altered vascular reactivity in rat. American Journal of hypertension; 10: 997 - 1003.

14- Gonick HC, Ding Y, Bondy SC, Vaziri ND(1997). Lead induced hypertension: Interplay of nitric oxide and reactive oxygen species. Hypertension; 30: 1487 - 1492.

15- Wu XC, Johns E,. Michael J, Richard NT(1994). Interdependence of contractile response of rat small mesenteric arteries on nitric oxide and cyclooxygenase and lipooxygenase products of arachidonicacid. British journal of Pharmacology; 112: 360 - 368.

16-Dehpour AR, Aghadadashi H, Ghafourifar P(2000). Effect of chronic lithium administration on endothelium dependent relaxation in rat aorta.clin. Exp. Phamacology & Physiology; 27: 55 - 59.

17- Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J(1990). Biochemistry of nitric oxide and its redox- activated forms. Science. 1992; 258: 1898-1902.

18- Tomsig JL, Suszkiw JB(1990). Pb^{2+}-induced secretion from bovine chromaffin cells. Fura-2 as a probe for Pb^{2+}. Am.J.Physiology; 259:C1630-C1636.