

اثر تماس با مقادیر پایین سرب بر فشار خون و عملکرد قلب ایزوله موش صحرائی نر

رضا بدل زاده^۱، علی نوروز زاده^۲، اژدر حیدری^۳، علیرضا عسگری^۴، علی خوش‌باطن^۵*

چکیده

هدف: در مطالعه حاضر، اثر تماس با ۱۰۰ ppm استات سرب از طریق آب آشامیدنی در دوره های ۴، ۸ و ۱۲ هفته ای بر فشار خون شریانی و برخی از پارامترهای فیزیولوژیکی (تغییرات الکتروکاردیوگرافیکی، تعداد ضربان، قدرت انقباضی قلب و جریان کرونری) قلب ایزوله موشهای صحرائی نر نژاد Sprague-Dawley (وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم) بررسی شده است.

روش کار: پس از بیهوشی، فشار خون سیستولی حیوانات اندازه گیری شد و سپس، قلب حیوانات تحت تنفس مصنوعی از بدن جدا و بلافاصله به دستگاه قلب ایزوله لانگندرف انتقال گردید.

یافته‌ها: فشار خون سیستولی افزایش معنی داری در گروههای مسموم به سرب ۸ و ۱۲ هفته ای نسبت به گروه کنترل داشت ($P < 0.01$). مدت زمان قطعه QRS در هر سه گروه مسموم، اختلاف معنی داری با گروه کنترل نداشت، ولی، فاصله ST و ضربان قلب و قدرت انقباضی قلب در گروه های مسموم ۸ و ۱۲ هفته ای نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان دادند ($P < 0.05$ ، $P < 0.01$)، در حالی که در گروه مسموم ۴ هفته ای هیچ کدام از موارد فوق، اختلاف معنی داری با کنترل نداشتند. میزان جریان کرونری نیز در هیچ یک از گروه های مسموم به سرب با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: نتایج ECG نشان می دهند که در اوایل تماس با مقادیر پایین سرب، اختلالاتی نظیر نقایص هدایتی و آریتمی در ECG مشاهده نمی گردد ولی، در صورت تداوم تماس (پس از ۱۲ هفته)، این علائم ظاهر می شوند. همچنین، تماس با مقادیر پایین سرب قدرت انقباضی و تعداد ضربان قلب را بالا می برد. بنابراین، تغییرات مشاهده شده در گروههای مسموم به سرب می توانند نقش موثری در ایجاد فشار خون ناشی از آن داشته باشند.

کلمات کلیدی: استات سرب، فشار خون، قلب ایزوله، قدرت انقباضی قلب

مقدمه

سرب یکی از فلزات سنگین است که به دلیل استفاده گسترده اش در صنعت، به یک ماده آلوده کننده محیطی تبدیل شده که می تواند اثرات زیانباری بر روی سلامتی بدن انسان بگذارد (۱،۲). بر اساس بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی، سرب می تواند خطر بیماریهای سیستم قلب و عروق را افزایش دهد (۳،۴). 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 شده است (۷-۵). همچنین، مسمومیت با غلظت های نسبتاً بالای سرب در مراکز صنعتی باعث ایجاد اختلالاتی در عملکرد طبیعی قلب می گردد که از آن جمله می توان به کاهش سرعت هدایت قلبی، ایجاد تغییرات ساختاری در بافت های قلب و عروق، میوکاردیت، تضعیف عملکرد انقباضی قلب و تغییرات الکتروکاردیوگرافیکی اشاره کرد (۹،۸). با وجود این، اثرات قلبی-عروقی مسمومیت با مقادیر پایین سرب (بویژه در کوتاه مدت) به خوبی مشخص نشده است و مطالعات محدودی که در این زمینه صورت گرفته دارای نتایج متناقضی می باشند (۱۱،۱۰). همچنین، با توجه به مطالعات متعدد در زمینه سرب و فشار خون، هنوز مکانیسم های هیپرتانسیون ناشی از سرب به خوبی شناخته نشده است. در این زمینه، تغییرات ایجاد شده در تعداد ضربان و قدرت انقباضی قلب می تواند در پاتوژنز آن نقش داشته باشد. لذا، در این مطالعه، اثر کوتاه مدت (۴، ۸ و ۱۲ هفته ای) مقادیر پایین سرب (۱۰۰ ppm) بر روی فشار خون شریانی و تغییرات الکتروکاردیوگرافیکی (فواصل QRS, ST, RR, آریتمی و...)، قدرت انقباضی، تعداد ضربان قلب و میزان جریان خون کرونری در قلب ایزوله موش صحرائی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

در تحقیق حاضر، از موشهای صحرائی 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.

روش ایجاد مسمومیت: حیوانات به طور تصادفی به گروه های کنترل و گروه های مسموم به سرب (سه گروه ۴، ۸ و ۱۲ هفته ای) تقسیم شدند (در هر گروه ۱۰-۶ موش مورد آزمایش قرار گرفت). گروه های مسموم، آب آشامیدنی حاوی ۱۰۰ ppm استات سرب را به مدت های ۴، ۸ و ۱۲ هفته و گروه کنترل فقط آب آشامیدنی خالص دریافت نمودند.

مواد: استات سرب و تمامی ترکیبات محلول پرفیوژن کربس-هنسلیت از شرکت Merck آلمان تهیه شده و داروهای بیهوشی کتامین و زایلازین از دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران خریداری شدند.

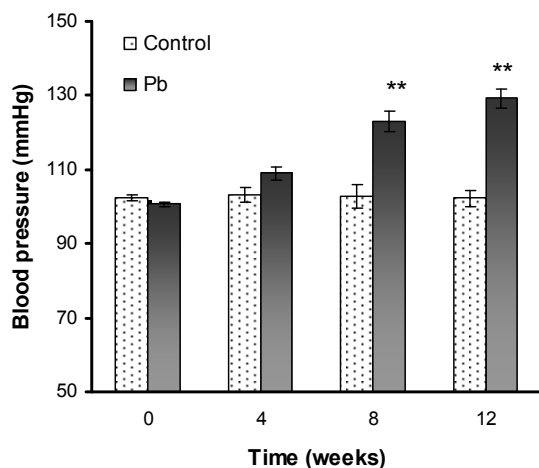
روش اندازه گیری فشار خون: فشار خون با استفاده از الکترواسفیگمومانومتر مخصوص دم موش (PE 300, Narco) که به یک پلی گراف جهت ثبت متصل بود، اندازه گیری شد. موشها در محفظه مخصوص قرار گرفته، کاف حلقوی در انتهای دم موش قرار گرفت. میکروفون مخصوص ثبت صداهای کورتوکوف در قسمت تحتانی دم چسبانده شد. متعاقباً، فشار خون سیستولی ثبت شده و میانگین سه گروه اندازه گیری شده با گروه کنترل مقایسه شد (۷).

تعیین میزان سرب در خون: در پایان دوره مسمومیت، محتوی سرب خون کامل با استفاده از دستگاه اتمیک ایزوربشن اندازه گیری شده و به صورت میکروگرم بر دسی لیتر ($\mu\text{g}/\text{dl}$) بیان شد.

روش جراحی: پس از بیهوشی با مخلوطی از داروهای کتامین ($75\text{ mg}/\text{kg}$) و زایلازین ($10\text{ mg}/\text{kg}$)، قفسه سینه حیوانات از طرفین و در امتداد خطوط آگزیلاری، تحت تنفس مصنوعی باز شد. سپس، آنورت صعودی از محل دوشاخه شدن برش داده شده و کانول مخصوصی که حاوی جریان باریکی از محلول پرفیوژن بود، وارد آن شد. پس از برداشتن چربی و عروق اطراف بافت قلب، بلافاصله قلب از بدن حیوان جدا و به دستگاه قلب ایزوله لانگندرف (Langendorff) انتقال داده شد. در این حالت، قلب

کننده سرب $26/84 \pm 2/23 \mu\text{g/dl}$ بود که بطور معنی داری بیشتر از گروه دریافت کننده آب معمولی (کمتر از $2 \mu\text{g/dl}$) بود. چون برای اندازه گیری سرب پلاسمائی به مقدار زیاددی خون نیاز بود، نمونه خون تنها از گروه های مسموم ۱۲ هفته ای جهت آنالیز مقدار سرب آن گرفته شد.

تغییرات فشار خون: فشار خون در گروه های مسموم به سرب ۸ و ۱۲ هفته ای به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل ($103/24 \pm 2/8$ میلی متر جیوه) افزایش یافت ($P < 0/01$)، به طوریکه در پایان هفته هشتم $122/91 \pm 2/7$ و هفته دوازدهم به $129/17 \pm 2/64$ میلی متر جیوه رسید. تغییرات فشار خون در گروه ۴ هفته ای نسبت به کنترل معنی دار نبود (شکل ۱).



شکل ۱. فشار خون سیستمی در گروه های مسموم به سرب (Pb) و کنترل. $**P < 0.01$, $\text{mean} \pm \text{SEM}$, $n=6$

پارامترهای قلبی: تغییرات فاصله کمپلکس QRS در هیچ یک از گروه های مسموم به استات سرب تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشت (شکل ۲؛ الف). در حالیکه، فاصله ST در دو گروه مسموم ۸ و ۱۲ هفته ای دارای افزایش معنی داری نسبت به کنترل بود (به ترتیب، $P < 0/05$ ، $P < 0/01$) (شکل ۲؛ ب).

HR (شکل ۲؛ ج) و قدرت انقباضی قلب (شکل ۳) نیز در دو گروه مسموم ۸ و ۱۲ هفته ای به طور معنی داری نسبت به گروه های کنترل مربوطه افزایش یافتند ($P < 0/05$ ، $P < 0/01$). هیچکدام از تغییرات فوق در دو گروه کنترل و مسموم ۴ هفته ای معنی دار نبود. آریتمی (۴۲٪) و علائم بلوک هدایتی دهلیزی-بطنی (AV)،

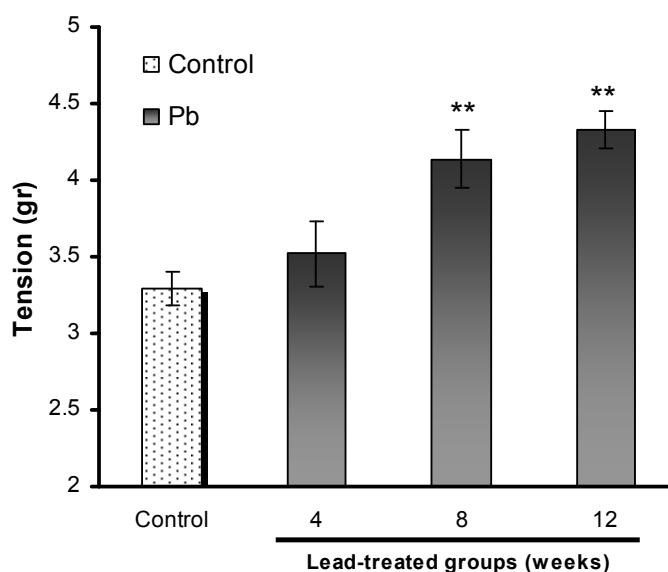
ایزوله از محلول پرفیوژن کربس-هنسلیت مشروب شد. ترکیبات این محلول بر حسب mmol/l عبارت بودند از: NaCl ۱۱۸؛ CaCl_2 ۲/۵؛ NaHCO_3 ۱/۲؛ KCl ۷/۴؛ $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ۱۱ و Glucose. محلول قبل از رسیدن به قلب در دمای 37°C و $\text{pH}=7/4$ توسط گاز کربوژن (O_2 ۹۵٪ + $5\% \text{CO}_2$) هوادهی می شد. پس از انتقال قلب به دستگاه، حدود ۱۵ دقیقه اجازه داده شد تا فعالیت های قلب ثابت گردد (۱۲). پس از آن ثبت پارامترهای مورد نظر انجام گردید.

ثبت پارامترها: برای ثبت ECG از ۳ الکتروود نقره ای سطحی (۲ الکتروود فعال و یک الکتروود خنثی) و کوپلر Hi-gain (Narco, Bio-systems) استفاده شد. HR از روی تعداد فواصل امواج R- در روی نوار ECG ثبت و محاسبه گردید. برای محاسبه نیروی انقباضی قلب از یک گیره strain gauge متصل به آپکس قلب، ترانسدیوسر و مبدل ایزوتونیک میوگراف و ترانسدیوسر کوپلر (Narco, Bio-systems) و برای ثبت میزان جریان کرونری از دراپ کانتر (Drop counter) و ترانسدیوسر کوپلر (Narco, Bio-systems) استفاده شد. در مورد جریان کرونری، قطرات خارج شده از قلب ایزوله بر روی سنسور دراپ کانتر هدایت شده و تعداد این قطرات بر حسب واحد حجم (ml/min) محاسبه گردید. کلیه سیگنال های حاصله، توسط کامپیوتری با یک برنامه نرم افزاری مخصوص (Long soft, 1.1) ثبت و پردازش گردید.

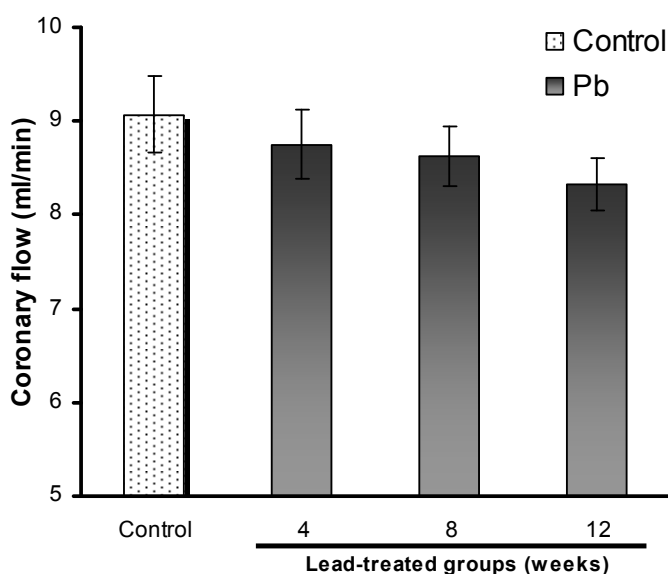
روش آماری: کلیه نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شدند. مقایسه آماری نتایج مربوط به پارامترهای قلب ایزوله در بین گروه های مسموم به سرب و کنترل با استفاده از آنالیز-واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و بدنبال آن آزمون Tukey حاصل شد. برای مقایسه اختلاف مقادیر فشار خون بین گروه ها از آزمون Unpaired t-test استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

وزن حیوانات: 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



شکل ۳. قدرت انقباضی (تانسیون) قلب در گروه های مسموم به سرب (Pb) و کنترل. (**P<0.01, mean±SEM, n=10).



شکل ۴. میزان جریان کرونری در گروه های مسموم به سرب (Pb) و کنترل. (mean±SEM, n=10).

بحث

در مطالعه حاضر، افزایش طول دوره مسمومیت با ۱۰۰ppm استات سرب از صفر تا ۱۲ هفته موجب افزایش فشار خون شریانی و قدرت انقباضی قلب گردید. همچنین، الگوی کلی نتایج ECG نشان می دهد که با افزایش مدت زمان مسمومیت، خطر نقص

از یافته های دیگری بود که تنها در ECG گروه مسموم به سرب ۱۲ هفته ای مشاهده شد. در نهایت، میزان جریان کرونری، اگر چه کاهش کمی نشان می داد، ولی در هیچ یک از گروه های مورد آزمایش دارای اختلاف معنی داری نبود (شکل ۴).

در میوکارد افزایش می دهد(۱۸). آنها تاکید کرده اند که تماس مزمن با سرب سیستم قلبی-عروقی را نه تنها از طریق ایجاد تغییرات متابولیکی (مربوط به متابولیسم Ca^{2+} یا مسیر فسفات پرانرژی) بلکه از طریق اثرات عصبی و هورمونی (نظیر اثر بر سیستم سمپاتیکی و محور رنین-آنژیوتانسین، اندوتلین و نیتریک اکساید) که می توانند پدیده های متابولیکی را تنظیم کنند نیز تحت تاثیر قرار می دهد. به علاوه، Carmignani و همکاران گزارش کرده اند که فشار خون سیستولی و دیاستولی و همچنین قابلیت انقباضی قلب توسط 50 یا 100 ppm سرب افزایش می یابد (۱۹) که با نتایج مطالعه حاضر نیز مطابقت دارند. در حالیکه بر خلاف مطالعه حاضر، HR و الگوی ECG در مطالعه آنها تغییری پیدا نکرد. در واقع، این بدون تغییر ماندن HR در مطالعه حاضر، فقط در مورد گروه های مسموم ۴ هفته ای (فازهای ابتدائی) صدق می کند و احتمالاً با افزایش تدریجی طول دوره مسمومیت و زیاد شدن غلظت سرب تا یک حد معینی در بدن، تاکیدکردی ایجاد می شود. اما، با افزایش بیش از حد غلظت پلاسمائی سرب مثلاً بدنبال مسمومیت های حاد، سیستم هدایتی قلب دچار اختلال شده و برادیکاردی نیز ظاهر می گردد. در مطالعاتی نیز گزارش شده است که HR به طور غیر وابسته به غلظت سرب در موش های مسموم افزایش می یابد (۱۵،۱۱) که تا حدودی در توافق با یافته های ما می باشد، به طوریکه ما نیز هیچ رابطه مشخصی بین تاکیدکردی و مدت زمان تماس با سرب ندیدیم. از سوی دیگر، غلظت $4-7-10$ M سرب موجب کاهش قدرت انقباضی (بدون اثر بر HR) در قلب ایزوله قورباغه شده است(۹). این اختلاف احتمالاً بدلیل وجود تفاوت در پروتکل تحقیقاتی نظیر غلظت ماده، روش تماس با سرب و گونه حیوانی می باشد.

افزایش HR، قدرت انقباضی قلب و فشار خون شریانی در مطالعه حاضر می تواند ناشی از توانایی سرب در تغییر متابولیسم سلولی Ca^{2+} باشد. مطالعات انجام گرفته بر روی Ca^{2+} و اثرات عروقی سرب نشان می دهند که جایگاه های اتصال داخل سلولی Ca^{2+} در ایجاد اثرات این فلز در عضلات صاف عروق دخالت دارند(۲۰،۴). در مطالعه LaI و همکارانش، ورود Ca^{2+} به سلول های عضلانی دهلیزی و بطنی نیز افزایش یافته است(۴). افزایش

هدایتی در قلب افزایش می یابد، به طوریکه بلوک AV و آریتمی تنها در انتهای هفته دوازدهم مسمومیت مشاهده شد. به علاوه، در مطالعه حاضر، تماس با سرب بعد از هفته چهارم، فاصله ST را افزایش داده و با اینحال منجر به تاکیدکردی (افزایش HR) نیز گردید، ولی بین تاکیدکردی و زمان مسمومیت رابطه مشخصی وجود نداشت. با وجود این، میزان جریان کرونری در بین گروه های مختلف تغییرچندانی نیافت. غلظت $100-30$ ppm سرب به عنوان مقادیر پایین در نظر گرفته می شود و مشابه همان مقادیری است که در محیط زندگی ما یافت می شود(۶). برعکس، تماس شغلی در کارخانجات صنعتی با مقادیر بسیار بالای سرب (50 برابر بیشتر) اتفاق می افتد(۱۳). در مطالعه حاضر، مصرف 12 هفته ای آب آشامیدنی محتوی 100 ppm استات سرب توسط موشها، غلظت خونی این ماده را تا $26/84$ $\mu g/dl$ افزایش داد. غلظت خونی سرب در گروه کنترل کمتر از 2 $\mu g/dl$ بود. افزایش غلظت پلاسمایی سرب هم وابسته به غلظت دریافتی آن و هم وابسته به مدت زمان مسمومیت می باشد و اثرات آن نیز به همین منوال در بدن ظاهر می گردد(۱۴،۴). در مطالعه حاضر، هیچ تغییر معنی داری از لحاظ وزن و آب مصرفی در بین حیوانات گروه های مختلف مشاهده نگردید. در مطالعه ای که قبلاً در راستای همین طرح تحقیقاتی انجام شد، تماس 4 هفته ای همین غلظت سرب نیز تغییری در این پارامترها ایجاد نکرد. لذا، در این مطالعه از گزارش آنها صرف نظر کردیم (۶).

با وجود مطالعات مختلف در مورد هیپرتانسیون ناشی از سرب، هنوز مکانیسم های دقیق آن به خوبی شناخته نشده است. در این رابطه نتایج تحقیقاتی نشاندهنده چندین محل اثر سرب در بدن از جمله سیستم های قلب و عروق، کلیوی و عصبی مرکزی می باشند(۱۵،۱۶،۱۷). در مورد اثرات مقادیر پایین سرب بر عملکرد بافت قلب، گزارشات کمی وجود دارد و مطالعات انجام گرفته تا حدودی دارای نتایج متناقضی می باشند(۹-۱۱). بسیاری از محققین در این زمینه، غلظت های بالای سرب را به کار برده اند؛ لذا نتایج آنها نمی تواند قابل مقایسه باشد. با وجود این، Boscolo و همکارانش در مطالعه ای ثابت کردند که 60 ppm سرب، فشار خون و قابلیت انقباضی قلب را بدون ایجاد تغییرات مورفولوژیکی

کرونی جلودگیری می کند.

به طور خلاصه، نتایج حاضر ثابت می کنند که تماس با مقادیر پایین سرب موجب افزایش HR، قدرت انقباضی قلب و نیز فشار خون شریانی می گردد. یک رابطه مشخص بین تاکیکاردی و مدت زمان تماس با سرب وجود ندارد. احتمال ایجاد اختلالات هدایتی در قلب در دوره های ابتدایی مسمومیت با مقادیر پایین سرب ناچیز بوده و به نظر می رسد که این موضوع یک پدیده مزمن بوده و با زیاد شدن غلظت سرب در بدن ارتباط داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه از طرف مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی (RCCI) دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)-تهران حمایت مالی شده است.

References

- 1- Jubery DR, Kleiman CF, and Kwan SC. Position paper of the American council on science and health: lead and human health (review). *Ecotoxicology and Environmental Safety*; 1997; 38: 162-180.
- 2- Kimberlie A and Charles VP. Heavy metal toxicity; Part II: Lead and metal fume fever. *The journal of Emergency Medicine*, 1997; 16(2):171-177.
- 3- Pirkle JL, Schwartz J, Landis RJ and Harlan WR. The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. *American Journal of Epidemiology*; 1985; 121 : 246-258.
- 4- Lal B, Murthy RC, Anand M, Chandra SV, Kumar R, Tripathi O and Srimal RC. Cardiotoxicity and hypertension in rats after oral lead exposure. *Drug and Chemical Toxicology*; 1991; 14(3): 305-318.
- 5- Perry MJ, Erlanger MW and Perry EF. Increase in the blood pressure of rats chronically fed low levels

ورود Ca^{2+} به داخل سلول و بدنبال آن افزایش غلظت داخل سلولی آن توسط سرب احتمالاً بدنبال اثر سرب در تغییر فرآیندهای انتقال Ca^{2+} نظیر فعال ساختن پروتئین کیناز C (که باز شدن کانالهای Ca^{2+} را تحریک می کند) (۲۱)، مهار پمپ $Na^{+}-K^{+}-ATPase$ (۲۲،۹)، و تغییر پدیده های داخل سلولی Ca^{2+} (۲۱،۲۰،۱۹) ایجاد می گردد. افزایش HR و قدرت انقباضی قلب بدنبال افزایش غلظت Ca^{2+} داخل سلولی موجب بالا رفتن برون ده قلبی و بدنبال آن فشار خون می گردد (۲۳). اینکه افزایش غلظت Ca^{2+} داخل سلولی می تواند دلیلی بر تغییرات ایجاد شده در ECG حیوانات مسموم به سرب ۸ و ۱۲ هفته ای باشد یا نه، نیاز به بررسی بیشتری دارد. علاوه بر مسیر Ca^{2+} ، سرب همچنین می تواند عوامل دیگری مثل نیتریک اکساید، اندوتلین، سیستم سمپاتیکی، سیستم رنین-آنژیوتانسین و غیره را نیز تحت تاثیر قرار دهد (۶،۷،۱۹).

همانطوریکه در این مطالعه ملاحظه گردید، تماس با مقادیر پایین سرب در فازهای ابتدایی قادر به تغییر ریتم قلبی نبوده و آریتمی زایی و بلوک AV تنها در فازهای انتهایی تماس (بعد از ۱۲ هفته) ایجاد شد. بنابراین، اثرات سمی و طولانی مدت مقادیر پایین سرب بر روی سیستم هدایتی قلب احتمالاً یک پدیده مزمن می باشد. این احتمال با یک مطالعه اپیدمیولوژیکی در این زمینه (۸) مطابقت دارد. لذا، کاهش قدرت انقباضی قلب بدنبال مسمومیت مزمن با مقادیر بالای سرب را نیز می توان به ایجاد نقایص هدایتی در قلب در این شرایط نسبت داد.

گزارش شده است که سرب با اثر بر اندوتلیوم موجب انقباض عروق خونی شده و بنابراین، میزان جریان خون در این عروق را کاهش می دهد (۲۴). با وجود این، به نظر نمی رسد که این موضوع در مطالعه ما صادق باشد. به عبارت دیگر، جریان کرونی گروه های کنترل و مسموم به سرب تفاوت معنی داری با هم نداشتند. این امر احتمالاً به این خاطر است که سرب خودش با ایجاد انقباض عروقی، تمایل به کاهش جریان کرونی دارد اما، عروق کرونی عمدتاً تحت تاثیر تنظیم متابولیکی می باشند. بنابراین بدنبال افزایش کار قلبی توسط سرب، گشادی متابولیکی در عروق کرونی حادث شده و این عامل از کاهش واضح جریان

- 12- Sutheland FJ and Hears DJ. The isolated blood and perfusion fluid perfused heart. *Pharmacological Research*; 2000; 41(6): 613-627.
- 13- Purdy RE, Smith JR, Ding Y, Oveisi F, Vaziri ND and Gonick HC. Lead-induced hypertension is not associated with altered vascular reactivity in vitro. *American Journal of Hypertension*; 1997; 10: 997-1003.
- 14- Carmignani M, Volpe AR, Boscolo P, Qiao N, Gioacchino MD, Grilli A and Felaco M. Catecholamine and nitric oxide systems as targets of chronic lead exposure in inducing selective functional impairment. *Life Sciences*; 2000; 68 : 401-415.
- 15- Lai CC, Lin HH, Chen CW, Chen SH and Chiu TH. Excitatory action of lead on rat sympathetic preganglionic neurons in vitro and in vivo. *Life Sciences*; 2002; 71:1035-1045.
- 16- Victory W. Evidence for effects of chronic lead exposure on blood pressure in experimental animals: an overview. *Environmental Health Perspective*; 1988; 78: 71-76.
- 17- Staessen J. Low level lead exposure, renal function and blood pressure. *Acad Geneskd Belg*; 1995; 57: 527-574.
- 18- Boscolo P and Carmignani M. Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure. *Environmental Health Perspective*; 1988; 78: 101-106.
- 19- Carmignani M, Volpe AR, Boscolo P, Qiao N, Gioacchino MD, Grilli A and Felaco M. Catecholamine and nitric oxide systems as targets of chronic lead exposure in inducing selective functional impairment. *Life Sciences*; 2000; 68: 401-415.
- of lead. *Environmental Health Perspectives*; 1988; 78: 107-111.
- 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. *Pharmacological Research*; 2002; 46(1) pp: 7.
- 7- Heydari A, Khoshbaten A, Asgari AR, Noroozadeh A, Ghasemi A, Najafi S and Badalzadeh R. Effects of short term subchronic lead poisoning on nitric oxide metabolites and vascular responsiveness in rat. *Toxicological Letters*; 2006; 30; 166(1):88-94.
- 8- Cheng Y, Schwartz J, Vokonas PS, Weiss ST, Avo A and Hu H. Electrocardiographic conduction disturbances in association with low-level lead exposure (the normative aging study). *American Journal of Cardiology*; 1998; 82: 594-599.
- 9- Krishnamoorthy MS, Muthu P and Parthiban N. Effect of preperfusion of ascending concentrations of lead on digoxin-induced cardiac arrest in isolated frog heart. *Toxicology Letters*; 1992; 62: 155-162.
- 10- Carmignani M, Volpe AR, Boscolo P, Pomma A and Boscolo P. Kininergic system and arterial hypertension following chronic exposure to inorganic lead. *Immunopharmacology*; 1999; 44; 105-110.
- 11- Evis MJ, Kane KA, Moore MR and Parratt JA (1985). The effects of chronic low lead treatment and hypertension on the severity of cardiac arrhythmias induced by coronary artery ligation in anesthetized rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*; 80: 235-242.

22- Goldstein GW. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger. *Metabolism*; 1993; 14: 97-101.

23- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Lango DL and Jameson JL. Arterial hypertension. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 16th edition, McGraw-Hill; 2001; 1463-1480.

24- Chai SS and Webb RC. Effect of lead on vascular reactivity. *Environmental Health Perspective*; 1988; 78: 85-9.

20- Schanne FA, Long GJ and Rosen JF. Lead induced rise in intracellular free calcium is mediated through activation of protein kinase C in osteoblastic bone cells. *Biomechemica et Biophysica Acta*; 1997; 1360: 247-254.

21- Weiler E, Khalil-manesh F and Gonick H. Effects of lead and natriuretic hormone on kinetics of sodium-potassium activated adenosine triphosphatase. *Environmental Health Perspective*; 1988; 78: 113-115.

