تأثیر استات سرب بر روی اندوتلیوم آئورت و شریان کرونر چپ در خرگوش نر

جواد حامی[1] - علیرضا ابراهیم زاده[2]- غلامرضا دشتی[3]- علی اکبر رجب زاده[4]

چکیده

زمینه و هدف: اثرات سوء سرب بر روی برخی از سیستم های بدن به اثبات رسیده است، در حالی که تأثیر سرب بر اندوتلیوم رگ های خونی بزرگ کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است. سرب احتمالاً موجب تغییرات سلولی و بافتی در اندوتلیوم عروق خونی می گردد که به عنوان عامل شروع کننده ی پیدایش پلاک های آترواسکلروتیک و بسیاری از بیماری های قلبی و عروقی محسوب می شود. لذا این پژوهش به منظور بررسی اثر استات سرب بر روی اندوتلیوم آئورت و شریان کرونر چپ در خرگوش نر انجام گرفت.

روش تحقیق: برای انجام این تحقیق تعداد 20 سر خرگوش نر سفید (وزن 1/8 تا 2 کیلوگرم، سن 4 ماه) به طور تصادفی به دو گروه تجربی و شاهد تقسیم شدند. گروه تجربی (n=11) با تغذیه ی استاندارد و آب آشامیدنی حاوی 547 ppm سرب و گروه شاهد (n=9) با تغذیه ی استاندارد و آب آشامیدنی بدون سرب به مدت 40 روز تیمار شدند. سپس خرگوش ها قربانی شدند و آئورت سینه ای و شریان کرونر چپ آن ها برداشته شد. پس از آماده سازی و تهیه ی برش های 5 میکرومتری، نمونه ها با هماتوکسیلین- ائوزین رنگ آمیزی و تغییرات مورفولوژیک سلول های اندوتلیال آن ها با میکروسکوپ نوری بررسی و از نمونه های مورد نظر، تصویر تهیه گردید.

یافته ها: بررسی نمونه ها نشان داد که در حیوانات گروه شاهد هیچ گونه تغییر غیر طبیعی و پاتولوژیکی در اندوتلیوم مشاهده نگردید؛ در صورتی که در سلول های اندوتلیال هر دو شریان مورد بررسی حیوانات گروه تجربی که سرب دریافت نموده بودند، تغییرات ریختی شامل تخریب سلول های اندوتلیال، در معرض قرارگیری بافت ساب اندوتلیال، تجمع سلول های خونی در سطح اندوتلیوم و بافت ساب اندوتلیال قابل رؤیت بود.

نتیجه گیری: دریافت سرب می تواند منجر به تغییرات ریختی اندوتلیوم عروق خونی گردیده به طوری که این تغییرات می تواند موجب اختلالات عملکردی و در نتیجه شروع فرایند پاتوژنز آترواسکلروز گردد.

کلید واژه ها: استات سرب؛ اندوتلیوم؛ آئورت؛ خرگوش؛ شریان کرونر چپ

افق‌دانش؛ فصلنامه ی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد (دوره ی16؛ شماره ی1؛ بهار سال 1389)

دریافت: 1388/8/18 **اصلاح نهایی: 1389/1/25** **پذیرش: 1389/2/21**

1- دانشجوی مقطع دکتری تخصصی علوم تشریح، گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

2- **نویسنده ی مسؤول؛** استادیار، گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

آدرس: مشهد مقدس- میدان آزادی - پردیس دانشگاه - دانشکده ی پزشکی- گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی

تلفن: 0511-8002333 نمابر: 0511-8002484 پست الکترونیکی: ebrahimzadehba@mums.ac.ir

3- دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

4- دانشجوی مقطع دکتری تخصصی علوم تشریحی، گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

آلودگی محیط زیست به سرب و ترکیبات آن نتیجه زندگی ماشینی و صنعتی در جهان امروز است که بدین ترتیب سرب در غلظت های مختلف در هوا، خاک، آب و مواد بیولوژیکی پراکنده شده است (1,2).

بررسی های اپیدمیولوژیک و بالینی نشان می دهد که در معرض سرب قرار گرفتن ارتباط تنگاتنگی با ابتلا و مرگ و میرهای ناشی از بیماری های ایسکمیک عروق کرونری، سکته های قلبی و اختلالات عروق محیطی دارد. به علاوه تماس با سرب سبب تسریع روند تشکیل پلاک های آترواسکلروتیک می گردد (3,4). تماس با سرب حتی در مقادیر پایین باعث افزایش فشار خون در انسان ها و حیوانات می گردد (13-5).

تأثیر سرب بر افزایش فشار خون را می توان به افزایش استرس اکسیداتیو، کاهش سطح نیتریک اکسید، التهاب، افزایش فعالیت در سیستم سمپاتیک مرکزی و اختلال در عملکرد عوامل تنظیم کننده ی قطر عروق مربوط دانست (13-9). هم چنین سرب از طریق رقابت با یون کلسیم می تواند باعث اختلال در تون وازوموتور گردد (14).

اندوتلیوم که سطح داخلی رگ های خونی را مفروش می نماید، بزرگ ترین ارگان اتوکرین، پاراکرین و اندوکرینی بدن انسان به حساب می آید (15). علی رغم این که در گذشته اندوتلیوم را تنها سدی غیرفعال در برابر انتشار ماکرومولکول ها از خون به آب میان بافتی می دانستند، تحقیقات اخیر نشان می دهد که اندوتلیوم عملکردهای چند گانه و خصوصیات متابولیک و سنتتیک فراوانی دارد که از آن جمله می توان به تنظیم عمل ترومبوزیس[1] و ترومبولیزیس[2]، چسبیدن پلاکت ها به جدار عروق، دخالت در تنظیم تون عروقی و جریان خون، تنظیم پاسخ های التهابی و ایمنی به وسیله ی کنترل عملکرد متقابل لکوسیت ها، منوسیت ها و لنفوسیت ها با دیواره ی عروق اشاره نمود (15,16). در همین راستا هر گونه آسیب به اندوتلیوم می تواند عمل تنظیمی آن را مختل نموده و در نتیجه اعمالش را غیر طبیعی می سازد. اختلال در عمل اندوتلیوم با آسیب شناسی، پیشرفت و پیش آگهی طیف وسیعی از بیماری های قلبی- عروقی مرتبط می باشد (17,18).

نتایج بررسی ها نشان می دهد که سرب سبب اختلال در تولید نیتریک اکسید NO در سلول های اندوتلیال می گردد. NO تولید شده در سلول های اندوتلیال یکی از عوامل عمده در تنظیم تون عروقی است. از جمله نقش های دیگر سلول های اندوتلیال می توان به تنظیم چسبیدن لکوسیت ها به اندوتلیوم، تکثیر عضلات صاف جدار عروق و تجمع پلاکتی اشاره نمود. تحقیقات دانشمندان نشان می دهد که این کاهش در تولید NO در سلول های اندوتلیال، نتیجه غیر فعال سازی آن ها توسط رادیکال های آزاد اکسیژن و افزایش استرس اکسیداتیو در اثر تماس با سرب می باشد (9,10). به علاوه طبق بررسی های به عمل آمده سرب سبب افزایش نفوذپذیری اندوتلیوم عروق می شود (19).

با توجه به تأثیر احتمالی وابسته به دوز سرب بر سیستم های بیولوژیک، از جمله سلول های اندوتلیال عروق خونی و وجود نتایج متناقض برخی از دوزهای سرب از جمله بهبود روند آترژنزیس (3) از یک طرف و اهمیت اندوتلیوم عروق خونی و آسیب به آن ها به عنوان اولین و اصلی ترین عامل در بروز پدیده آترواسکلروزیس (20) از طرف دیگر، محققین را بر آن داشت تا اثرات احتمالی استات سرب بر اندوتلیوم آئورت و شریان کرونر چپ را در خرگوش نر بررسی نمایند.

روش تحقیق

جهت اجرای این پژوهش تجربی، تعداد 20 خرگوش نر سفید با وزن تقریبی 1/8 تا 2 کیلوگرم و سن حدود 4 ماه از انستیتو پاستور ایران تهیه و حدود یک ماه جهت تطابق با محیط و غذا در خانه حیوانات تحت شرایط استاندارد در دمای 2±22 درجه ی سانتی گراد، رطوبت 5±55 درصد و سیکل نوری 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی نگهداری شدند. سپس حیوانات به طور تصادفی به دو گروه تجربی و شاهد تقسیم گردیدند. گروه تجربی (n=11) به مدت 40 روز با رژیم غذایی استاندارد به اضافه آب آشامیدنی حاوی

1- Thrombosis
2- Thrombolysis
3- Endothelial Dysfunction

Archive of SID

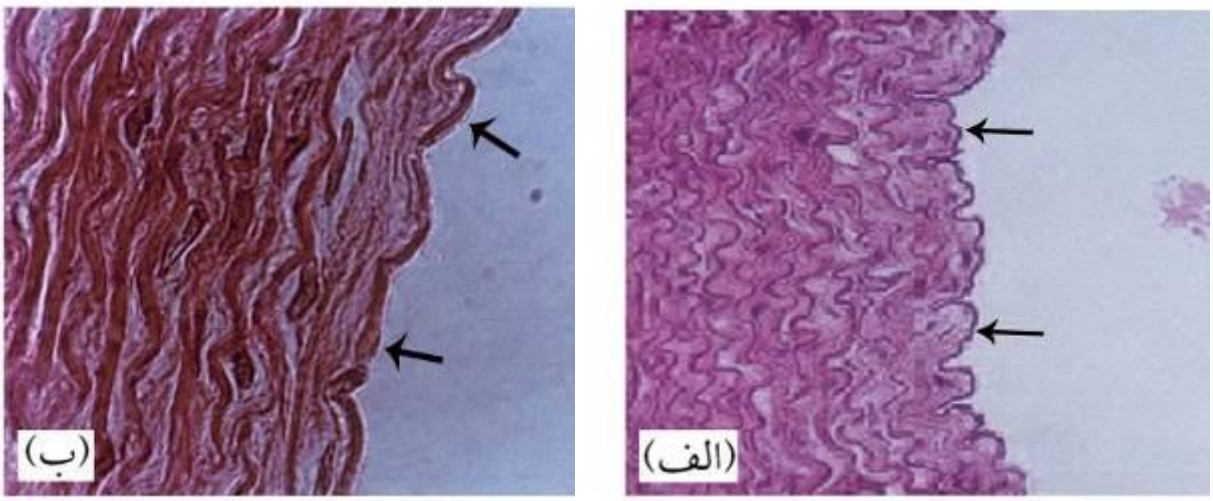
www.SID.ir

547 ppm سرب و گروه شاهد (n=9) با رژیم غذایی استاندارد به اضافه آب آشامیدنی بدون سرب به مدت 40 روز تیمار شدند. برای تهیه آب آشامیدنی سرب دار با غلظت 547 ppm سرب (100میلی گرم استات سرب در دسی لیتر)، 20 گرم استات سرب $(CH_3COO)_2\ Pb.3H_2O$ (تهیه شده از شرکت مرک- آلمان)، 8 میلی لیتر اسید کلریدریک و 20 گرم گلوکز در 20 لیتر آب حل گردید. آب آشامیدنی بدون سرب برای تیمار گروه شاهد نیز طبق فرمول فوق، بدون اضافه کردن استات سرب تهیه شد (19).

پس از چهل روز سطح سرمی سرب در هر دو گروه شاهد و تجربی اندازه گیری گردید و به ترتیب غلظت های 10/11±36/24 و 8/09±60/55 میکروگرم در لیتر (g/l ?) به دست آمد. سپس حیوانات با تزریق وریدی پنتوباربیتال به مقدار 50 mg/kg از طریق ورید گوش خارجی بیهوش شدند. بعد به منظور شستشوی عروق، پس از کانول گذاری در بطن چپ و دهلیز راست، محلول شستشو شامل آب مقطر و هپارین تزریق و به دنبال آن پرفوزیون با محلول فیکساتیو حاوی پارافرمالدئید 4% و گلوتارآلدئید 1% صورت گرفت. بعد از 20 دقیقه حیوان تشریح گردید و از آئورت سینه ای و شریان کرونر چپ نمونه برداری انجام شد. نمونه های به دست آمده به مدت 48 ساعت در محلول فرمالین 10 درصد فیکس شدند. بعد از آن بقیه ی مراحل آماده سازی و پاساژ بافت ها مطابق روش های معمول آزمایشگاه های بافت شناسی انجام شد و در پارافین قالب گیری و برش هایی به ضخامت 5 میکرومتر تهیه گردید. مقاطع تهیه شده به روش هماتوکسیلین- ائوزین رنگ آمیزی و توسط میکروسکوپ نوری Olympus مدل BX51 مورد بررسی قرار گرفتند و از مقاطع مورد نظر عکس تهیه گردید.

یافته ها

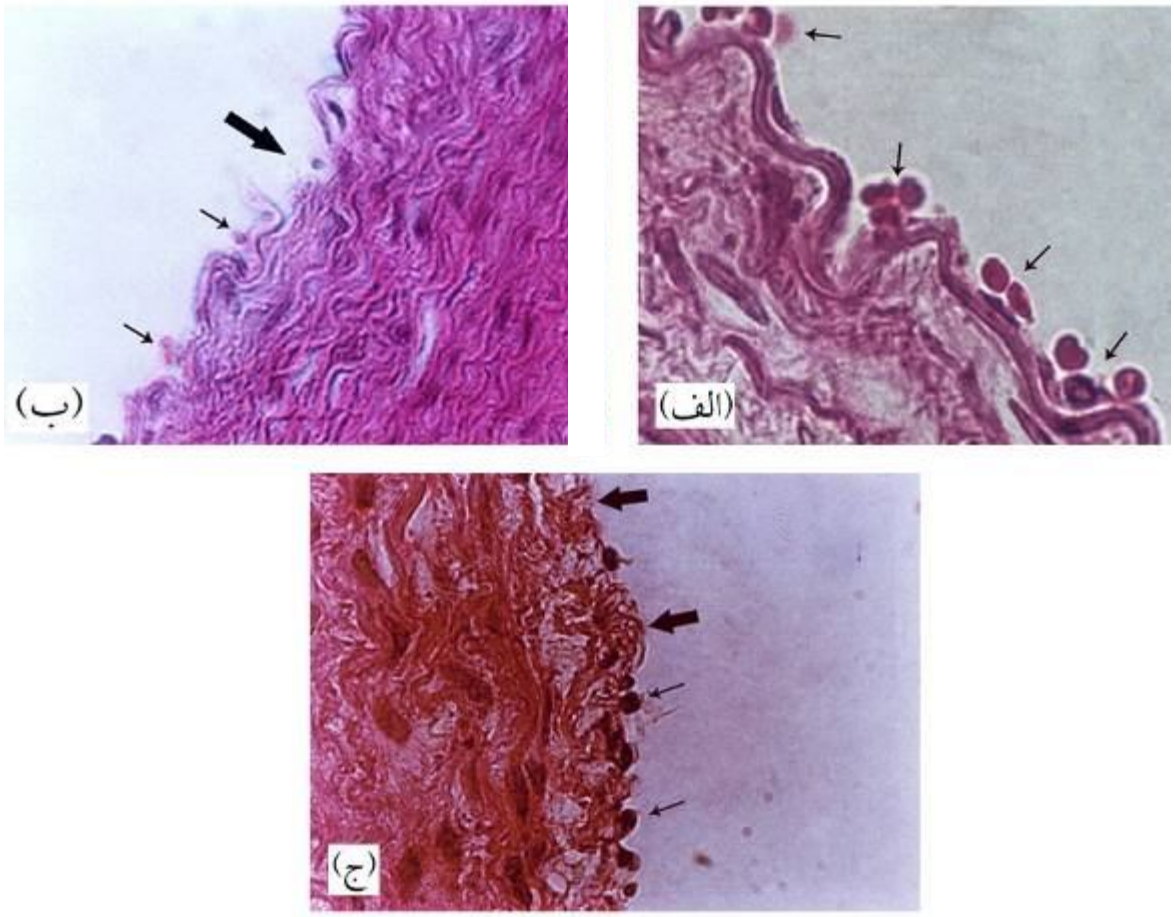
بررسی نمونه ها نشان داد که در گروه شاهد هیچ گونه تغییر مورفولوژیکی و یا غیر طبیعی در اندوتلیوم عروق خونی آئورت و کرونر چپ وجود نداشته و سلول های اندوتلیال در این عروق به صورت ممتد و یکپارچه قابل مشاهده بودند (شکل های 1و3).



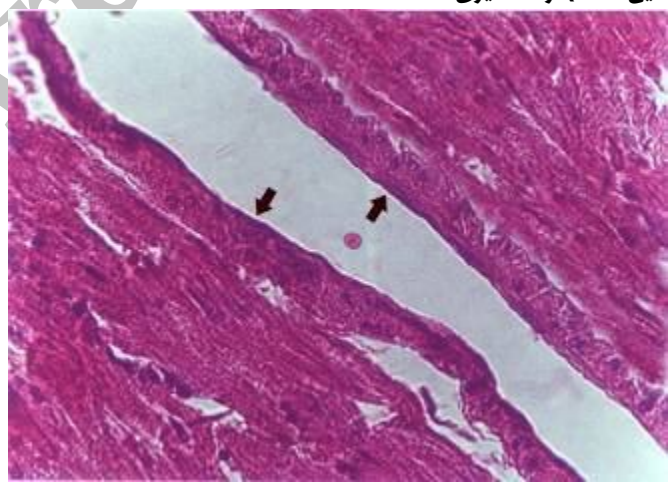
شکل 1: تصاویر میکروسکوپی اندوتلیوم آئورت در خرگوش های گروه کنترل. سلول های اندوتلیال کاملاً ممتد و سطح داخلی آئورت را پوشانده اند (نوک پیکان ها). الف) بزرگ نمایی x 10ب) بزرگ نمایی x 60. رنگ آمیزی H&E.

در نمونه های مربوط به حیوانات گروه تجربی که سرب دریافت کرده بودند، چسبندگی غیر طبیعی سلول های خونی به سطح داخلی رگ های مورد مطالعه واضح و مشخص بود (شکل 2 مورد الف). علاوه بر این سلول های اندوتلیال آئورت به صورت موضعی و در مواردی نیز در سطح وسیع تری از بین رفته بودند که در نتیجه ی آن بافت ساب اندوتلیال عریان گردیده، به طوری که این پدیده باعث چسبندگی و تجمع سلول های خونی در سطح بافت ساب اندوتلیال شده و این تغییرات به وضوح قابل مشاهده بود (شکل 2 موارد ب و ج).

www.SID.ir



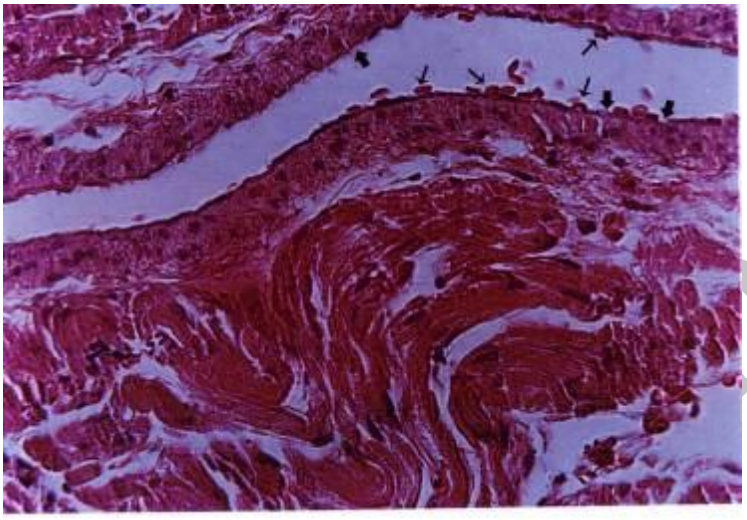
شکل 2: تصاویر میکروسکوپی اندوتلیوم آئورت در خرگوش گروه تجربی که سرب دریافت نموده است. الف) تعداد فراوان سلول های خونی به سطح اندوتلیوم چسبیده اند (نوک پیکان ها) (بزرگ نمایی 60x). ب) قسمتی از اندوتلیوم آسیب دیده و برداشته شده است (پیکان بزرگ) و تعدادی سلول خونی به سطح اندوتلیوم چسبیده است (پیکان های کوچک) (بزرگنمایی 40x). ج) قسمتی از اندوتلیوم برداشته شده و بافت زیر اندوتلیوم در معرض قرار گرفته است (پیکان های بزرگ) و تعدادی سلول خونی به بافت زیر اندوتلیال چسبیده است (پیکانهای کوچک) (بزرگنمایی x 60). رنگ آمیزی H&E.



شکل 3: تصویر میکروسکوپی اندوتلیوم شریان کرونر چپ در خرگوش گروه کنترل. سلول های اندوتلیال کاملاً ممتد و سطح داخلی شریان را پوشانده اند (نوک پیکان ها). رنگ آمیزی H&E (بزرگنمایی 40x).

www.SID.ir

سلول های اندوتلیال در شریان کرونر چپ حیوانات گروه تجربی که در معرض سرب قرار گرفته بودند نیز در برخی موارد از جدار رگ جدا شده بودند و بافت ساب اندوتلیال آن در تماس با سلول های خونی قرار گرفته بود و تجمع سلول های خونی در سطح اندوتلیوم این عروق نیز قابل مشاهده بود (شکل4).



شکل 4: تصویر میکروسکوپی اندوتلیوم کرونر چپ در خرگوش گروه تجربی که سرب دریافت نموده است. اندوتلیوم در قسمتی از شریان سلول های اندوتلیال برداشته شده است (پیکان های بزرگ). به تجمع سلول های خونی در سطح اندوتلیوم توجه کنید (پیکان های کوچک). رنگ آمیزی H&E (بزرگ نمایی 40x).

بحث

اندوتلیوم داخلی ترین لایه در جدار عروق بوده که از یک لایه ی ممتد از سلول اندوتلیال که بر روی غشای پایه قرار دارند ساخته شده است و نقش به سزایی در تنظیم هموستاز در عروق خونی بازی می کند (15). بدون شک می توان گفت که تغییرات مورفولوژیک در اندوتلیوم سبب افزایش نفوذ پذیری آن و به بیان بهتر عدم کارایی اندوتلیال می گردد. آسیب سلول های اندوتلیوم منجر به تجمع پلاکت ها و تعداد بسیار زیاد ماکروفاژهای پر از چربی به نام سلولهای کف آلود[1] در اینتیمای عروق می گردد که این خود منجر به شروع پاتوژنز آترواسکلروزیس می گردد (20,21).

نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که در شریان های آئورت و کرونر چپ حیوانات گروه شاهد، سلولهای اندوتلیال به شکل یکپارچه، ممتد و فاقد هر گونه چسبندگی سلولهای خونی به سطح داخلی شرایین مذکور می باشد (شکل 1و3). این فنوتیپ کاملا با الگوی طبیعی سلولهای اندوتلیال که در مطالعات قبلی به آن اشاره شده است، مطابقت داشت (22,23).

این در حالی است که نتایج بررسی ها در این پژوهش نشان داد که سرب می تواند سبب تغییرات مورفولوژیک از جمله تخریب سلول های اندوتلیال در یک ناحیه محدود و یا در منطقه وسیع تری از جدار داخلی عروق گردیده که این امر موجب تماس مستقیم سلول های خونی با بافت ساب اندوتلیال شده و منجر به چسبیدن تعداد فراوانی از سلول های خونی به سطح اندوتلیوم شود (شکل 2و4).

نتایج تحقیقات کاجی و همکارانش نشان داد که سرب در محیط کشت می تواند سبب کاهش تکثیر و یا آسیب شدید سلول های اندوتلیال شود (24,25). این محققین دلیل این امر را تأثیر سرب در خنثی سازی نقش فاکتورهای رشد فیبروبلاستی[2] ذکر نموده اند. این در حالی است که گروه دیگری از دانشمندان بر این عقیده اند که سرب همانند سایر فلزات سنگین باعث افزایش سطح استرس اکسیداتیو شده و در نتیجه موجب آسیب به ترکیبات مختلف سلول از

1- Foam Cells

2- Fibroblast Growth Factors (FGF)

www.SID.ir

جمله پروتئین ها، لیپیدهای غشا و اسیدهای نوکلئیک می شود (26). هم چنین برخی از محققیق مکانیسم اثر سرب را از طریق تأثیر بر پراکسیداسیون لیپیدها که می تواند ساختمان غشاء سلولی را تخریب نموده و در نقل و انتقالات غشایی اختلال ایجاد کند، تفسیر می نمایند (27).

تعدادی از پژوهشگران معتقدند که سرب در محیط کشت می تواند سبب اختلال در سنتز گلیکوزآمینوگلیکان ها، پروتئوگلیکان ها از جمله هپاران سولفات در سلول های اندوتلیال شود. با توجه به این که پروتئوگلیکان ها نقش مهمی در عملکرد سلول های اندوتلیال عروق خونی دارد و در ایجاد تیغه ی پایه که برای بقاء، رشد و تکثیر سلول های اندوتلیال ضروری است ایفای نقش می نماید، این ترکیبات از اهمیت به سزایی بر خوردار هستند و آسیب به آن ها جدی تلقی می گردد (28,29).

از طرف دیگر، سرب سبب تحریک تکثیر و تغییر شکل در سلول های عضله صاف جدار عروق می گردد و از این طریق می تواند بر مورفولوژی سلول های لایه داخلی عروق خونی تأثیرگذار باشد (30).

صاحب نظران معتقدند که سرب سبب افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و در نتیجه، افزایش سطح استرس اکسیداتیو در رت می شود (10). این افزایش سطح استرس اکسیداتیو می تواند به عنوان عامل تغییرات مورفولوژیکی که در سلول های اندوتلیال عروق مشاهده شده است مطرح گردد (31). بررسی های فوجی وارا و همکارانش نشان می دهد که سرب موجب مهار ترمیم بافت اندوتلیال در نواحی آسیب دیده ی عروق خونی می گردد که این امر سبب تحریک تجمع پلاکتی می شود (32).

یکی از علایم آسیب عملکردی سلول های اندوتلیال، چسبیدن سلول های خونی به سطح داخلی شرایین می باشد که در مطالعه ی حاضر نیز تجمع سلول های خونی در سطح اندوتلیوم آئورت و شریان کرونر چپ به خوبی قابل مشاهده بود (شکل 2و4). بررسی های به عمل آمده نشان می دهد که در سلول های اندوتلیال آسیب دیده، تولید سیتوکین ها و مولکول های اتصالی افزایش می یابد که این خود می تواند منجر به تجمع سلول های خونی در سطح اندوتلیوم شده و انتقال سلول های خونی به داخل اینتیمای عروق واسطه ای شود (33).

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این بررسی نشان می دهد که تماس با سرب سبب بروز تغییرات مورفولوژیک در سلول های اندوتلیال عروق آئورت و کرونر چپ در خرگوش می شود. علاوه بر این گاهی به صورت موضعی و در برخی موارد در ناحیه وسیعی از جدار داخلی شرایین سلول های اندوتلیال از بین رفته و بافت هم بند ساب اندوتلیال آشکار می گردد و در نتیجه سلول های خونی فراوانی به این مناطق می چسبند که این تغییرات شروع پاتوژنز آترواسکروز می باشد.

بنابراین تماس با سرب به خصوص در افرادی که تماس دایمی با این فلز مضر دارند، می تواند سبب تغییرات ریختی اندوتلیوم و اختلال در عمل طبیعی آن گردد و این افراد در معرض خطر ابتلا به آترو اسکلروز و سایر بیماری های قلبی-عروقی قرار دارند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می دانند از زحمات بی دریغ اساتید ارجمند آقایان دکتر ابراهیم اسفندیاری، دکتر محمد مردانی و دکتر مهدی نعمت بخش در طول انجام طرح و هم چنین معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت تأمین منابع مالی این طرح تشکر و قدردانی نمایند.

References:

1- Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. Bull World Health Organ 2000; 78(9): 1068-77.

2- Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. Altern Med Rev 2006; 11(1): 2-22.

Archive of SID
www.SID.ir

3- Vaziri ND, Gonick HC. Cardiovascular effects of lead exposure. Indian J Med Res 2008; 128(4): 426-35.

4- Lustberg M, Silbergeld E. Blood lead levels and mortality. Arch Intern Med 2002; 162(21): 2443-9.

5- Vaziri ND. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 295(2): H454-65.

6- Den Hond E, Nawrot T, Staessen JA. The relationship between blood pressure and blood lead in NHANES III. National Health and Nutritional Examination Survey. J Hum Hypertens 2002; 16(8): 563-8.

7- Nawrot TS, Thijs L, Den Hond EM, Roels HA, Staessen JA. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. J Hum Hypertens 2002; 16(2): 123-31.

8- Khalilmanesh F, Gonick HC, Weiler EW, Prins B, Weber MA, Purdy RE. Lead-induced hypertension: possible role of endothelial factors. Am J Hypertens 1993; 6(9): 723-9.

9- Gonick HC, Ding Y, Bondy SC, Ni Z, Vaziri ND. Lead-induced hypertension: interplay of nitric oxide and reactive oxygen species. Hypertension 1997; 30(6):1487-92.

10- Vaziri ND, Ding Y, Ni Z, Gonick HC. Altered nitric oxide metabolism and increased oxygen free radical activity in lead-induced hypertension: effect of lazaroid therapy. Kidney Int 1997; 52(4): 1042-6.

11- Dursun N, Arifoglu C, Süer C, Keskinol L. Blood pressure relationship to nitric oxide, lipid peroxidation, renal function, and renal blood flow in rats exposed to low lead levels. Biol Trace Elem Res 2005; 104(2): 141-9.

12- Vaziri ND, Ding Y, Ni Z. Nitric oxide synthase expression in the course of lead-induced hypertension. Hypertension 1999; 34(4 Pt 1): 558-62.

13- Vaziri ND, Lin CY, Farmand F, Sindhu RK. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and NADPH oxidase in lead-induced hypertension. Kidney Int 2003; 63(1): 186-94.

14- Goldstein GW. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. Neurotoxicol 1993; 14(2-3): 97-101.

15- Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Cells in focus: endothelial cell. Int J Biochem Cell Biol 2002; 34(12): 1508-12.

16- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation 2002; 105(5): 546-9.

17- Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? Atherosclerosis 2008; 197(1): 1-11.

18- Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 42(7): 1149-60.

19- Nematbakhsh M, Rajabi P, Samarian SH, Sabahi AR, Shirdavani S, Moradi I. The effect of lead on endothelial permeability in aorta. Journal of Iran University of Medical Sciences 1380; 23(8): 76-83. [In Persian]

20- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? Circulation 2004; 109(21 Suppl 1): II27-33.

21- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362(6423): 801-9.

22- Christensen BC, Tkocz I. Repair in arterial tissue. A semiquantitative scanning-electron-microscopic and light-microscopic study on the effects of toxic doses of noradrenaline on the endothelium of the rabbit thoracic aorta. Blood Vessels 1977; 14(2): 116-27.

23- Sokullu O, Karabulut H, Gercekoglu H, Coruh T, Bilgen F, Eren E, Ozler A. Coronary artery stabilization causes endothelial damage: an electron microscopic study on dogs. Cardiovasc Surg 2001; 9(4): 407-10.

24- Kaji T, Fujiwara Y, Hoshino M, Yamamoto C, Sakamoto M, Kozuka H. Inhibitory effect of lead on the proliferation of cultured vascular endothelial cells. Toxicol 1995; 95(1-3): 87-92.

Archive of SID

www.SID.ir

25- Kaji T, Suzuki M, Yamamoto C, Mishima A, Sakamoto M, Kozuka H. Severe damage of cultured vascular endothelial cell monolayer after simultaneous exposure to cadmium and lead. Arch Environ Contam Toxicol 1995; 28(2): 168-72.

26- Halliwell B, Gutteridge JMC. Protection against oxidants in biological systems: the superoxide theory of oxygen toxicity. In: Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radical in Biology and Medicine. 1st ed. Oxford: Clarendon Press 1989: 86-123.

27- Adonaylo VN, Oteiza PI. Pb2+ promotes lipid oxidation and alterations in membrane physical properties. Toxicol 1999; 132(1): 19-32.

28- Fujiwara Y, Kaji T. Possible mechanism for lead inhibition of vascular endothelial cell proliferation: a lower response to basic fibroblast growth factor through inhibition of heparan sulfate synthesis. Toxicol. 1999; 133(2-3): 147-57.

29- Kaji T, Yamamoto C, Sakamoto M. Effect of lead on the glycosaminoglycans metabolism of bovine aortic endothelial cells in culture. Toxicol 1991; 68(3): 249-57.

30- Fujiwara Y, Kaji T, Yamamoto C, Sakamoto M, Kozuka H. Stimulatory effect of lead on the proliferation of cultured vascular smooth-muscle cells. Toxicol 1995; 98(1-3): 105-10.

31- Oguogho A, Sinzinger H. Isoprostanes in atherosclerosis. J Physiol Pharmacol. 2000; 51(4 Pt 1): 673-82.

32- Fujiwara Y, Watanabe S, Sakamoto M, Kaji T. Repair of wounded monolayers of cultured vascular endothelial cells after simultaneous exposure to lead and zinc. Toxicol Lett 1998; 94(3): 181-8.

33- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol 2002; 90(10C): 40L- 48L.

Archive of SID

www.SID.ir

The Effects of Lead Acetate on Endothelium in Aorta and Left Coronary Artery in Male Rabbits

Javad Hami[1], Alireza Ebrahimzadeh Bideskan[2], Gholamreza Dashti[3] and Aliakbar Rajabzadeh[4]

Abstract

Background and Aim: Previous studies have demonstrated that lead exposure has destructive effects on some body systems. Lead, as a heavy metal, may produce variety of toxicity effects on endothelial cells lining luminal surface of the vascular system. Any changes or damages to endothelial cells may lead to cardiovascular diseases especially formation of atherosclerotic plaques. The aim of this study was to determine the effect of lead exposure on endothelium in the aorta and left coronary vessels in male rabbits.

Materials and Methods: Twenty white male rabbits (weighing 1.8-2 kg, and 4 months old) were obtained and divided randomly into a control group of nine and an experimental group of eleven. Both experimental and control groups were fed with a normal diet. The experimental group was given leaded water (547 ppm) and the control group was given unleaded water for 40 days. After treatment, all the rabbits were sacrificed and their thoracic aorta and left coronary artery were removed and processed according to routine histological methods. Formalin fixed, paraffin embedded and 5?m thickness sections were deparaffinized, rehydrated and stained with heamatoxilin-eosin and were then photographed.

Results: The results showed that lead can create pathological changes in endothelium of aorta and left coronary artery including disruption of endothelial cells, blood cells adhesion and aggregation on inner surface of mentioned vessels.

Conclusion: According to our findings, lead can cause morphological changes in endothelium. Thus, lead exposure may result in endothelial dysfunction, atherogenesis and cardiovascular pathogenesis.

Keywords: Aorta, endothelium, lead acetate, left coronary artery, rabbit

Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal. 2010; Vol. 16, No. 2

Archive of SID

1- PhD Candidate of Anatomical Sciences, Department of Anatomical Sciences and Cellular Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- **Corresponding Author:** Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences and Cellular Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Tel: +98 511 8828572 **Fax:** +98 511 8002484 **E-mail:** ebrahimzadehba@mums.ac.ir

3- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- PhD Candidate of Anatomical Sciences, Department of Anatomical Sciences and Cellular Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

www.SID.ir