

HENRYK MŁODECKI, MIECZYŚLAW TRZĄSKI

ZMIANY W OBRAZIE KRWI KOTÓW ZATRUWANYCH PARATIONEM

Z Zakładu Badania Żywności i Przedmiotów Użytku PZH
i Laboratorium Centralnego Szpitala Klinicznego MSW

Stwierdzono i opisano zmiany w krwi kotów, jakie powstają w wyniku chronicznych zatruc parationem.

Paration (ester dwuetylowy kwasu p-nitrofenylofosforowego) jak wszystkie związki fosforoorganiczne, posiada wybitne działanie hamujące aktywność esterazy cholinowej. Jednakże zdolność ta nie jest jedyną właściwością tego związku. Aldridge (1) wykazał, że związki fosforoorganiczne działają hamująco również na inne enzymy. Uszkodzenia narządów wewnętrznych wywoływane przez paration były przedmiotem wielu publikacji (2, 3) przy czym wykazano w chronicznych zatruciach histologiczne zmiany w wątrobie, płucach, nerkach i mózgu. Wyniki doświadczeń świadczą o kumulatywnych właściwościach parationu (4, 5) nawet w małych dawkach (6).

Według Spynu (4) jako wczesne objawy działania parationu, występują zaburzenia odruchów warunkowych u zwierząt, uwydatniające się nasileniem procesów hamowania i obniżaniem pobudliwości. Te zmiany szybko się odwracają i dlatego wyrażono przypuszczenie że zaburzenia te mają charakter funkcjonalny. W chronicznych zatruciach (dawka 1 mg/kg ciała dziennie) daje się zaobserwować progresywny spadek ciężaru ciała zwierząt (koty) (4), w wyniku czego następuje w końcu śmierć zwierząt. Paration w mniejszych dawkach, podawany wraz z pożywieniem (zawartość trucizny 2 mg/kg paszy), zwiększa śmiertelność szczurów, hamuje przeciętny przyrost ciężaru, oraz powoduje zanik zdolności rozmnażania się; mimo małych dawek aktywność esterazy cholinowej krwi jest wyraźnie zahamowana (6).

Działanie toksyczne parationu nie ogranicza się jednak do wyżej opisanych objawów. Skutki działania tej grupy trucizn można zaobserwować również w obrazie krwi.

Velbinger (7) stwierdził leukocytozę u kotów i psów w chronicznych zatruciach parationem. Enders i współpracownicy (8) zaobserwowali u szczurów po 4 tygodniowym podawaniu parationu wyraźną anemię, a Enders i Grupp donieśli o występowaniu ciałek Heinza w czerwonych krwinkach. Klotsche (10, 11) po podawaniu różnych związków fosforoorganicznych stwierdził eozynopenię i neutrofilie a niekiedy lymfopenię. W doświadczeniach z malationem Vrbowský i współpracownicy (12) podkreślają jako skutki zatrucia anemię, leukocytozę, neutrofilie, eozynopenię i lymfopenię oraz zmiany w czerwonych krwinkach — jak anizocytozę makrocytarną, wielobarwność i występowanie erytroblastów.

Przeglądając piśmiennictwo fachowe, stwierdzić można, że jakkolwiek toksykologia związków fosforoorganicznych jest już dziś szeroko opracowana, to jednak wiedza nasza o wpływie tych związków na obraz krwi opiera się zaledwie na kilku doniesieniach. Postanowiliśmy zatem przebadać wpływ parationu na obraz krwi obwodowej kotów.

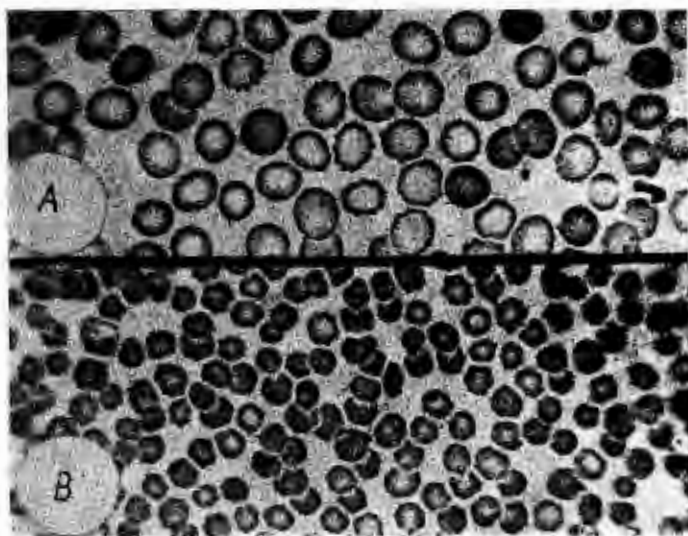
CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Do doświadczeń użyto preparat parationu przygotowany przez Zakład Chemii Organicznej Politechniki Łódzkiej.

Dane fizyczne i toksykologiczne preparatu:

t. wrz. 107⁰/0,03 mm; n_D²⁰ 1, 5368.

LD₅₀ preparatu oznaczano w podawaniu *per os* w roztworze olejowym (*Ol. Sojae*) na szczurach samcach o ciężarze 250 g. ($\pm 10^0/0$) wg *Kärbera* (13); wartość tego parametru wynosiła 12,5 mg/kg. Stężenie graniczne 100⁰/0-owego działania śmiertelnego na *imago Tenebrio molitor* wykonano metodą *Kamińskiego* (14); wyniosło ono 1 : 157400.



Ryc. 1. A — Krew obwodowa, krwinki czerwone ludzkie. B — krew obwodowa — krwinki czerwone kota.

Koty karmione były strawą gotowaną, mięsem surowym i mlekiem. Przed codziennym karmieniem podawano zwierzętom paration w roztworze olejowym (*Ol. Jecoris Aselli*) w ilości 1 mg/kg; w związku z progresywnymi zmianami ciężaru ciała regulowano ilość środka toksycznego.

Krew pobierano z żyły usznej około godz. 12 przed karmieniem. Założono, że okres doświadczeń będzie trwał 6 tygodni. W pobranej krwi oznaczano zawartość hemoglobiny metodą *Sahliego* oraz ilość czerwonych i białych krwinek w komorze *Bürkera*; odsetkowy skład białych krwinek wykonano wg *Schillinga*.

Do badań wytypowano 3 koty i 3 kotki; ponadto obserwowano krew kota kontrolnego, któremu nie podawano parationu (Nr 7).

Krwinki czerwone kotów są prawie 2-krotnie mniejsze od ludzkich (ryc. 1). W związku z tym ilości erytrocytów w krwi kociej są znacznie wyższe i dochodzą do 9,4 mil. w 1 mm³. W stosunku do ilości krwinek czerwonych hemoglobiny jest mało i dlatego wskaźnik zabarwienia wynosi średnio 0,5. W porównaniu z krwią ludzką, w krwi kociej obserwuje się zwiększoną ilość granulocytów pałeczkowatych, limfocytów oraz występowanie w krwi obwodowej histiocytów.

Wyniki zestawiono w tabeli I. Z przedstawionej tabeli wynika, że paration wywiera wyraźny wpływ na układ krwiotwórczy i to zarówno regeneratywny (w pierwszym okresie), jak i degeneratywny. Wpływ ten zależy od właściwości osobniczych. Nie wszystkie koty reagowały jednakowo. U jednych dawka 1 mg/kg w początkowym okresie jest dawką pobudzającą szpik do zwiększonej produkcji krwinek, a więc u tych osobników obserwujemy wzrost ilości krwinek czerwonych i hemoglobiny oraz krwinek białych; obserwuje się normalny skład odsetkowy krwinek białych (kot nr 1 i 2). U innych obraz krwi stopniowo pogarsza się (kot nr 3 i 6). U kotów nr 4 i 5 obserwuje się gwałtowne działanie parationu. Kot nr 4 padł po 12 dniach doświadczenia, a kot nr 5 po 5 dniach. Od kota nr 4 udało się pobrać krew w czasie agonii i okazało się, że w preparacie znaleziono jedynie pojedyncze limfocyty i stwierdzono brak granulocytów. Należy jeszcze zaznaczyć, że w wyniku doświadczenia wszystkie koty padły, z tym tylko, że te, u których w pierwszym okresie stwierdzono poprawę obrazu krwi obwodowej żyły dłużej. Zmiany patologiczne uchwycone w naszych doświadczeniach należy traktować jako wynik działania parationu na układ krwiotwórczy.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że paration u osobników silnych działa w pierwszym okresie pobudzająco na układ krwiotwórczy; zwiększa się poziom hemoglobiny oraz erytrocytów, leukocytoza wzrasta stosunkowo nieznacznie. Wzrostowi ilości białych krwinek towarzyszy zwiększenie ilości granulocytów pałeczkowatych granulocyty wielopłatowe, kwasochłonne, zasadochłonne, limfocyty i monocyty utrzymują się w granicach normy. W innych przypadkach obserwuje się stosunkowo szybki spadek hemoglobiny i erytrocytów; zjawia się anemia. W rozmazach krwi obwodowej stwierdza się pojedyncze normoblasty, krwinki czerwone wielobarwliwe i anizocytozę (ryc. 2). Ponadto leukocytoza wzrasta do 55 000 z równoczesnym przemieszczeniem w lewo do mielocytów (ryc. 3). Zjawia się limfopenia i eozynepenia.

W przypadku kotki nr 4 zaobserwowano — w rozmazach krwi pobranej w czasie agonii — prawie całkowity brak granulocytów, zmniejszenie ilości płytek i kilka dobrze zachowanych limfocytów. Stan ten wskazuje na całkowite uszkodzenie szpiku. Postanowiono sprawę tę wyjaśnić. W tym celu wytypowano kota i kotkę, którym podawano tę samą dawkę parationu. Po 6 tygodniach kotka padła; krew pobrano w czasie agonii z serca. Ilość białych krwinek w 1 mm³ wyniosła 8100. W rozmazie stwierdzono przesunięcie w lewo do metamielocytów, brak kwasochłonnych oraz pojedyncze normoblasty. Po 8 tygodniach padł kot; krew pobrano jednak dopiero po śmierci z serca (padł w godz. rannych). W rozmazach stwierdzono dość liczne granulocyty o zachowanej plazmie i rozpadłym jądrze, stosunkowo liczne komórki siateczki z jąderkami oraz komórki synsycjalne (ryc. 4). Tego rodzaju

Tabe

Nr kota płeć	Data badania	Ciężar g	% hemoglobiny	Ilość czerwonych krwinek w 1 mm ³ — miliony	Wskaźnik hemoglob.	Ilość krwinek białych w 1 mm ³
Norma wg Kudriawcewa (15)			70—100	6,6—9,4	0,7—1,1	10—29 tys.
1 ♂	19.3	2620	91	9,23	0,52	10200
	2.4	3020	92	9,48	0,49	11600
	15.4	3070	107	9,87	0,54	13200
	30.4	3150	110	10,13	0,5	12500
2 ♂	19.3	2900	65	6,38	0,51	9300
	2.4	2500	65	6,12	0,54	29000
	15.4	1950	72	6,03	0,6	20700
	30.4	2310	76	6,22	0,61	17000
3 ♂	19.3	1900	72	7,56	0,48	5600
	2.4	1620	65	6,54	0,5	7800
	15.4	1180	63	4,78	0,97	5800
4 ♀	19.3	2200	75	7,25	0,52	11500
	2.4	1800	—	—	—	—
5 ♀	19.3	2070	54	5,72	0,47	7200
6 ♀	20.3	3200	—	—	—	—
	2.4	2670	83	7,39	0,56	16600
	15.4	2460	89	8,15	0,54	19400
	25.4	—	63	5,49	0,57	32600
30.4	—	43	4,34	0,5	55000	
7 ♂	19.3	3570	46	4,63	0,5	6800
	2.4	3920	66	6,06	0,47	19900
	15.4	4050	70	7,50	0,47	10200
	30.4	4220	101	9,33	0,54	8100

obraz krwi sugeruje sprawę nowotworową. Ponieważ jednak krew była pobrana już po śmierci zwierzęcia, zachodziła obawa, że powyższe zmiany nie są spowodowane zmianami destruktywnymi działania trucizny a zmianami pośmiertnymi. W związku z tym kotu uspijonemu pobrano krew w identycznych warunkach jak kotu doświadczalnemu. Okazało się, że należy wykluczyć zmiany pośmiertne, gdyż w rozmazie obecne były wszystkie składniki normalnej krwi obwodowej w niezmienionej postaci, o czym świadczy ryc. 5. W związku z tym, należałoby przy-

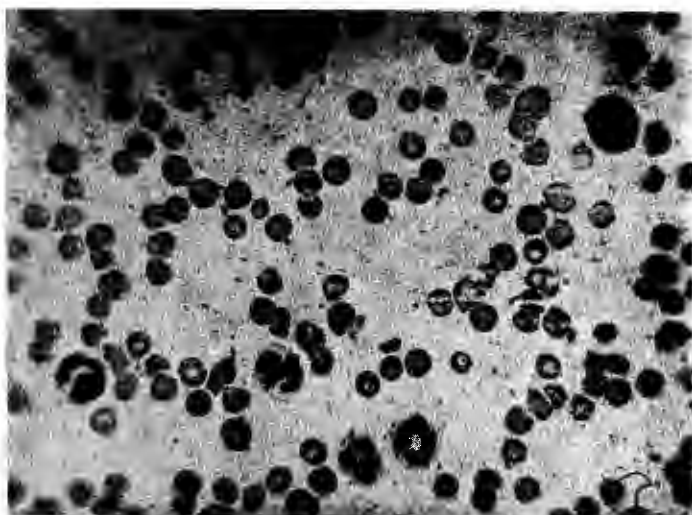
I a I

Skład krwinek białych w %										U w a g i
mielocyty	metamiel.	palczki	segment	zasado- chionne	kwaso- chionne	limfocyty	monocyty	histocyty		
0	0—1	3—9	40— —45	0	1—8	25— —57	1—3	2—8	<i>Kudriawcew</i> oblicza wskaźnik hemoglobiny dla celów weterynaryjnych dzieląc procent hemoglobiny przez ilość setek tysięcy erytrocytów, przez co wskaźnik ten jest 2-krotnie wyższy od obliczeń naszych podanych w tabeli.	
0	0	10	51	0	2	29	6	2		
0	0	5	51	0	4	30	7	3		
0	0	15	44	0	1	36	4	2		
0	0	6	47	0	2	39	4	2		
0	0	22	61	0	0	13	4	2	pojedyncze krw. czerwone wielobarwliwe, nieznaczna anizocytoza	
0	0	23	54	0	0	18	4	1		
0	0	25	52,5	0	0,5	20	2	0		
0	0	30	54	0	1	10	3	2		
0	0	20	62	0	1	10	4	3	padł dn 18.04	
0	0	25	60	0	2	8	3	2		
0	0	21	72	0	0	3	3	1		
0	0	6	68	0	2	18	4	2	padł; w preparacie znaleziono 3 limfocyty, mało płytek.	
—	—	—	—	—	—	3	—	—		
0	0	11	31	0	7	46	3	2	anizocytoza nieznaczna; padł 25.04	
—	—	—	—	—	—	—	—	—		
0	0	16	71	0	2	6	3	2	nieliczne krwinki wielobarwliwe, normoblast ortochromatyczny	
0	0	17	74	0	0	5	2	2		
0,5	3,5	56	34	0	0	4	1	1		
1	1,5	52	41,5	0	0	2	1	1		
0	0	15	45	0	3	23	10	4	nieznaczna anizocytoza, Nieliczne krw. czerwone wielobarwliwe.	
0	0	14	50	0	1	26	7	2		
0	0	20	41	0	2	26	9	2		
0	0	24	43	0	3	20	8	2		

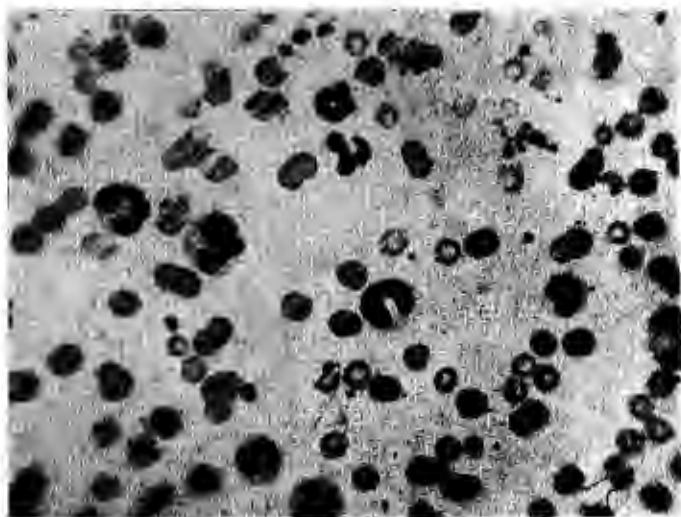
puszczać, że paration w swym działaniu toksycznym na układ krwiotwórczy może prowadzić do wywołania stanów białaczkowych.

Należy jeszcze zaznaczyć, że u obserwowanych kotów nie stwierdzono methemoglobinemii, stwierdzono natomiast obniżający się poziom aktywności esterazy cholinowej.

Wyniki badań w ogólnych zarysach zbieżne są z wynikami prac wymienionymi we wstępie. Jednakże *Enders* i współpracownicy (8) twierdzą, że mniejsze — stosowane przez nich dawki, a mianowicie 5 mg/kg,

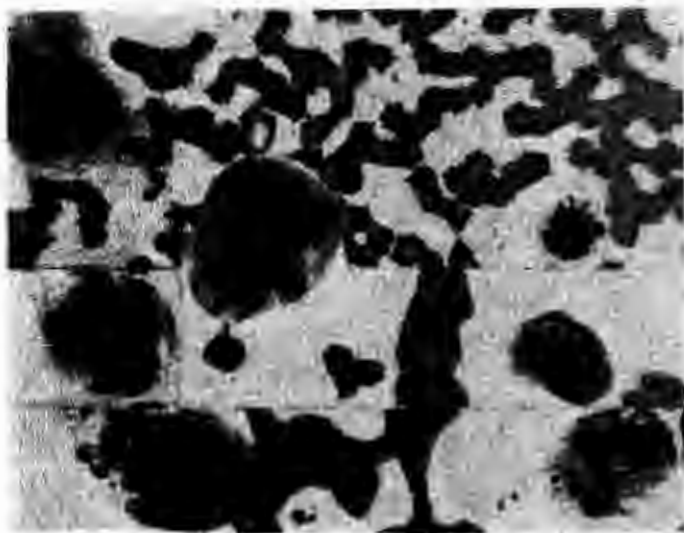


Ryc. 2. Krew obwodowa kota. Widoczna anizocytoza oraz normoblast.

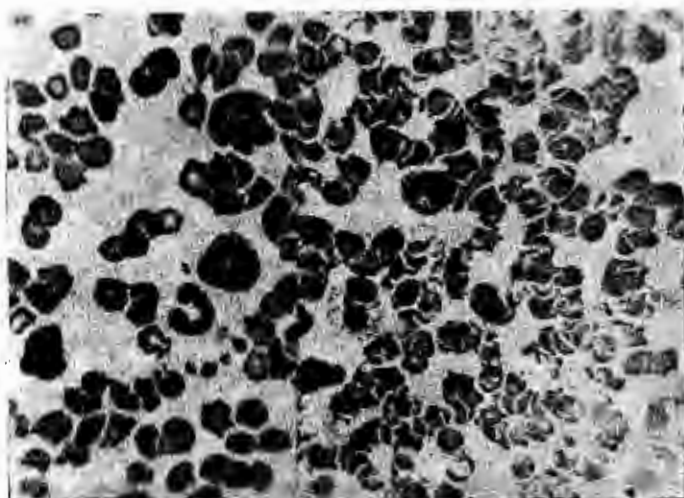


Ryc. 3. Krew obwodowa kota. 2 metamielocyty oraz granulocyty pałeczkowate i wielopłatowe.

wywołują u szczurów wzrost hemoglobiny a większe 10 mg/kg powodują nadmierny rozpad erytrocytów; w tym drugim przypadku, szpik nie może wyrównać strat i dlatego zjawia się anemia. Z naszych materiałów natomiast wynika, że mała dawka parationu — 1 mg/kg — wywołuje różne zmiany, zależne od odporności osobniczej badanych zwierząt — od stanów początkowej poprawy do niemal natychmiastowej śmierci. Poza tym w dostępnym nam piśmiennictwie nie znaleziono żadnej wzmianki o wywoływaniu przez paration leukopenii i ewentualnych zmian nowotworowych u zwierząt.



Ryc. 4. Krew obwodowa kota. Skupienia komórek niezróżnicowanych przypominające — syncytium, komórki siateczki i granulocyty z rozpadłym jądrem.



Ryc. 5. Krew obwodowa kota. Granulocyty pałeczkowate i wielopłatowe, obojętnochłonne i kwasochłonne.

U kota nr 7 — kontrolnego, który przebywał wraz z kotami doświadczalnymi, nie obserwowano wyżej opisanych zmian w elementach krwi obwodowej.

WNIOSKI

Chroniczne zatrucie parationem powoduje wyraźne zmiany w obrazie krwi obwodowej kotów. Przebieg zmian uwarunkowany jest ogólnym stanem zdrowotnym zwierzęcia. Zmiany w obrazie krwi obwodowej charakteryzują się: początkowym wzrostem a następnie spadkiem czer-

wonych krwinek i zawartości hemoglobiny, anemią, występowaniem normoblastów, leukocytozą, limfopenią, eozynopenią i neutrofilia. Ponadto w jednym przypadku spostrzeżono komórki siateczki z jąderkami, komórki syncycjalne oraz granulocyty z rozpadłym jądrem.

Dziękujemy p. prof. dr *J. Michalskiemu* z Politechniki Łódzkiej za dostarczony nam paration i mgr *M. Błaszczyszynowi* z Laboratorium Centralnego Szpitala Klinicznego MSW za wykonanie zdjęć.

X. М л о д е ц к и, М. Т ж о н с к и

IZMIEINENIA W KROWI KOSEK OTRAWIAEMYCH PARATIIONOM

Obznaczono LD₅₀ dla kryc, ktorym podawali per os w roctworze roctwielnego masła primenajemego w issledowaniach s paratiionom (= 12,5 mg/kg) i konstatirowano ego graniczną koncentrację 100%-ogo smiertelnoego wzliania dla *Tonobrio molitor* (= 1 : 157400).

Paratiion podawali koskam ejedniewno w kołichestwie 1 mg/kg. Chroniczne otrawienie paratiionom wzywaet otcetliwye peremeny w krwi koskek. Peremeny, obusłowlony sostoianiem zdrowia issledujemych żywotnych, stanowiąc s otcwidnymi w pierwonačalnem wzraście. Zatem wystupalo sniężenie krasnych krowyanych telec i hemoglobina, anemia, wystupanie normoplastow, leukocytow, limfopenia, eozopenia i neutrofilia.

W odnom słucae zamczono setczate kłetki s jądrami, a takżee granułyccity s rozpawimym jądrom.

H. Młodecki, M. Trząski

CHANGES IN THE BLOOD OF CATS INTOXICATED WITH PARATHIONE

LD₅₀ (Reed-Muench estimator) for parathione when fed in oil solution to rat (= 12.5 mg/kg) and the limit death concentration for *Tenebrio molitor* (= 1 : 157 400), were determined. Next, parathione was served in oil solution to cats in the dose of 1 mg/kg daily. Chronic intoxication with parathione gives remarkable changes in blood. These changes, which depend considerably on the health of the experimental animal, consist of: increase followed with decrease or the decrease only in red cell number, decrease in hemoglobin content, anaemia, presence of normoblasts, leukocytosis, lymphopenia, eosinopenia and neutrophilia.

PIŚMIENICTWO

1. Aldridge W. N.: Chem. a. Ind., cyt. wg *Perkow W.*, str. 473, 1954. Die Inskticide-Heidelberg, str. 240, 1956. — 2. Pribille O.: Arch. Toxikol., 15, 210, 1955. — 3. Rosival L., Vrbovský L., Selecký F. V., Kokavec M.: Bratislavské lekárske listy, 37, 339, 1957. — 4. Spynu E. I.: Farmakologia i Toksikologia, 19, zesz. dodatkowy do nr 6, str. 49, 1956. — 5. Rosival L., Selecký F. V.: Pracovní lékařství, nr 6, str. 1, 1955. — 6. Młodecki H.: Roczniki PZH, 11, 395, 1960. — 7. Velbinger H.: Pharmazie, 4, 165, 1949, cyt. wg poz. 12. — 8. Enders A., Körting G., Weiland D.: Arch. exp. Path. Pharm., 219, 43, 1953, cyt. wg poz. 12. — 9. Enders A., Grupp G.: Arzneim.-Forsch., 1, 79, 1951, cyt. wg poz. 12. — 10. Klotzsche C.: Arzneim.-Forsch., 8, 435, 1955, cyt. wg poz. 12.

11. Klotzsche C.: Z. angew. Zool., 1, 87, 1956. — 12. Vrobovský L., Rosival L., Selecký F. V.: Bratislavské lekárske listy, 38, 518, 1958. — 13. Jeske J.: Farmakologiczne metody badania leków, Warszawa 1955. — 14. Kamiński A.: Biuletyn DDD, 2, 96, 1958. — 15. Kudriawcew A.: Kliniczne badania krwi zwierząt domowych — tłum. polskie — Warszawa 1951.