

**Mariusz Kobek\*, Zofia Olszowy\*, Zbigniew Jankowski\*\***

## **Zmiany histopatologiczne u szczurów po podaniu narkotyków opium w postaci tzw. „kompotu” w doświadczeniu podostrym**

### **Histopathological changes in rats after administration of opium narcotics („compote”) in a subacute experiment**

\* Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Śląskiej AM w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. H. Sybirska

\*\* Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM w Gdańsku

p.o. Kierownik: dr hab. Z. Szczerkowska - profesor AM

Prowadzone w Katedrze Medycyny Sądowej w Katowicach badania nad naturą patologicznych zmian narządowych osób zmarłych w przebiegu narkotyzowania się domowymi przetworami maku wskazują, iż czynnikami uszkadzającymi narządy wewnętrzne mogą być także zakażenia wirusami zapalenia wątroby i HIV. Obserwacje te skłoniły nas do podjęcia badań doświadczalnych na zwierzętach. Celem pracy była ocena histopatologiczna zmian narządowych w organizmie szczurów szczepu SPD, którym w cyklu 28-dniowym podano wyciąg ze słomy makowej (tzw. „kompot”) o znanej zawartości opiatów. Dodatkowo wykonano badania bakteriologiczne oraz mykologiczne krwi i wycinków z narządów wewnętrznych zwierząt doświadczalnych, a także badania bakteriologiczne, mykologiczne i serologiczne tzw. „kompotu”. Wyniki kompleksowych badań dostarczyły szerszych informacji dotyczących toksycznego oddziaływania tzw. „kompotu” oraz wpływu czynników zakaźnych na powstanie patologicznych zmian narządowych w przebiegu narkotyzowania się domowymi przetworami maku. Celem pracy była ocena histopatologiczna zmian narządowych w organizmie szczurów szczepu SPD, którym w cyklu 28-dniowym podawano wyciąg ze słomy makowej (tzw. „kompot”) w dawce 1.0 ml/1000 mg m.c. Wyniki kompleksowych badań dostarczyły szerszych informacji dotyczących toksycznego działania „kompotu” oraz wpływu czynników zakaźnych na powstanie patologicznych zmian narządowych w przebiegu narkotyzowania się domowymi przetworami maku.

The research on pathological changes of internal organs in victims of home-made poppy straw products carried at the Forensic Medicine Department in Katowice show that hepatitis and HIV viruses can be agents causing organie lesions. This made us perform an experiment on animals. The aim of our papor was to make a histological estimation of organie lesions in SPD breed rats which were administrated a known subacute opiate dose of 'compote' within 28 days. Additionally, cultures of blood and organie specimens from experimental animals Were performed for bacteriological and mycological examinations. „Compote” was also used for serological, bacteriological and mycological examinations. The results of all these

examinations gave us more information on the toxicological action of 'compote' and on the influence of infectious agents over the appearance of organie lesions in the course of taking home-made poppy straw products.

**Słowa kluczowe:** przetwory słomy makowej, zatrucie, doświadczenie podostre, histopatologia

**Key words:** poppy straw products, poisoning, subacute experiment, histopathology

## WSTĘP

Trudności w interpretacji zmian histopatologicznych oraz serologicznych stwierdzanych w narządach wewnętrznych i płynach ustrojowych osób zmarłych - za życia narkotyzujących się domowymi przetworami słomy makowej - skłoniły nas do podjęcia prac doświadczalnych na zwierzętach, którym w okresie 28 < podano wyciąg ze słomy makowej w ustalonej dawce.

## MATERIAŁ I METODYKA

Do badań użyto szczurów (samców), szczepu SPD, w wieku 3 miesięcy, 0 masie ciała 200 g każdy. Zwierzęta pochodziły z Centralnej Zwierząt Śląskiej Akademii Medycznej. Warunki środowiskowe pomieszczeń, w których i przebywały szczury były następujące: temperatura 20-22 °C (± 2°C), względna wilgotność powietrza 50-60%, wymiana powietrza 12x7 godz., rytm świetlny regulowany 12/12 godzin, światło sztuczne o natężeniu 150-200 Lux. Zwierzęta żywione były paszą granulowaną „Murigram” zgodnie z obowiązującą normą [1] pojone wodą wodociągową ad libitum. Zwierzęta losowo podzielono na dwie grupy: kontrolną - 4 szczury i badaną - 10 szczurów. Zwierzętom narkotyzowanym codziennie przez 28 dni, dootrzewnowo, podawano 0.2 ml przygotowanego „kompotu”, a grupie kontrolnej 0,2ml Aqua pro injectione. „Kompot” uzyskano przez zmieszanie, w stosunku objętościowym 1:1, kilku różnych prób domowych przetworów maku różnego pochodzenia znalezionych przy zwłokach narkomanów. Zawierał on heroinę - 0.18mg/ml, morfinę - 7. 75mg/ml, 6-monoacetylmorfinę - 0. 84mg/ml i kodeinę - 0,46mg/ml. Oprócz tego w roztworze tym oznaczono alkohol metylowy w stężeniu - 0.28%, kwas octowy / - 0.7%, toluen - 0,6%, aceton - 0.3% a także octan etylu i etanol poniżej progu oznaczalności. Tak przygotowany „narkotyk” badano na obecność antygenów HBs. Przez okres 28 dni zwierzęta przebywały w klatkach hodowlanych przy zachowanym podziale na grupy. W ostatnim dniu doświadczenia szczurów zatrutowanych i kontrolnych podzielono na dwie podgrupy. Podział ten był konieczny z uwagi na różny sposób zabezpieczania materiału tkankowego do badań histologicznych w mikroskopie elektronowym transmisyjnym i świetlnym.

Wszystkie zwierzęta użyte w doświadczeniu, przeznaczone do dekapitacji, a także te u których prowadzono perfuzję, usypiane były ketaminą podaną w dawce 10mg/100g m.c. Do perfuzji użyto soli fizjologicznej, a następnie 2,5% roztwór glutaraldehydu w buforze kakodylowym. Pobrane po perfuzji wycinki z narządów wewnętrznych szczurów: mózg, serce, płuca, wątroba, nerki z nadnerczami, trzustka, śledziona utrwalano podwójnie w roztworze 2.5% glutaraldehydu, a następnie w 1% czterotlenku osmu. Wycinki te po rutynowej obróbce odwadniającej zatapiało w żywicach epoksydowych a następnie skrawano uzyskując ultracienkie preparaty. Preparaty kontrastowano octanem uranylu i cytrynianem ołowiu. Oceny dokonano w mikroskopie elektronowym transmisyjnym firmy JEOL JEM 100CX przy napięciu 80 kV w zakresie powiększeń 1000-16500x, w odniesieniu do normatywów cytologicznych w mikroskopii elektronowej. Zwierzęta dekapitowane poddano szczegółowym badaniom sekcyjnym. Zabezpieczoną krew i materiał narządowy oraz podawany wyciąg ze słomy makowej poddano badaniom bakteriologicznym i mykologicznym - zgodnie z obowiązującymi zasadami w tego rodzaju badaniach. Pobrane w czasie sekcji narządy do badań histopatologicznych utrwalono w 4% roztworze formaldehydu. Po obróbce techniką parafinową, preparaty barwiono hematoksyliną eozyną oraz przy użyciu wybranych, poszerzonych technik barwienia tj.:

- Gomoriego, Massona i na obecność żelaza do preparatów z płuc
- Massona, Gomoriego, PAS do preparatów z serca
- Massona, Gomoriego, PAS, przy użyciu czerwieni olejowej i na obecność żelaza do preparatów z wątroby
- Gomoriego i PAS do preparatów z nerek

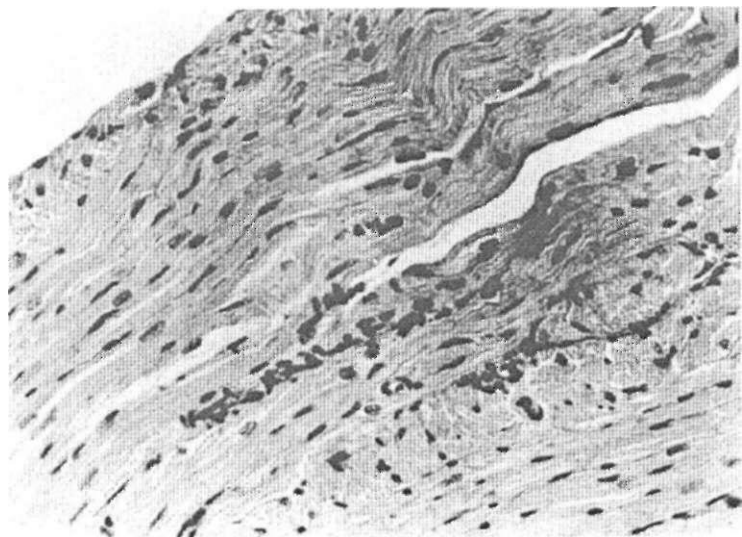
Ocena histopatologiczna przeprowadzona została przy użyciu mikroskopu świetlnego (w zakresie powiększeń 200x i 400x).

## WYNIKI I OMÓWIENIE

W trakcie doświadczenia u zwierząt narkotyzowanych obserwowano zaburzenia zachowania w postaci pionowego ustawienia ogonów i wyraźnego stuporu. Objawy te nasilały się w miarę podawania kolejnych dawek „kompotu”. Po 8 dniach szczury stały się agresywne - u 3 osobników stwierdzono samo-okaleczenia dystalnych części kończyn. W ostatnim dniu doświadczenia w zakresie budowy ciała u zwierząt nie stwierdzono istotnych odchyłań od stanu prawidłowego. Również w badaniu sekcyjnym nie wykazano patologicznych zmian makroskopowych.

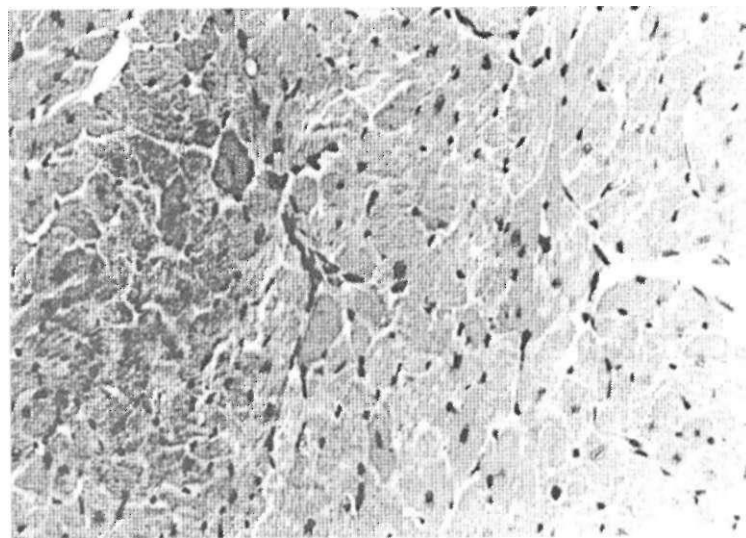
Zmiany histopatologiczne w poszczególnych narządach wewnętrznych szczurów przedstawiono w tabelach I—VI.

W sercu u większości szczurów zatrutowanych wykazano nacieki z komórek jednojądrowych wokół naczyń krwionośnych i skąpe wokół włókien mięśniowych (ryc. 1) oraz wzmożoną kwasochłonność i martwicę skrzepową (kwasochłonna) rozproszonych kardiomiocytów (ryc. 2). U zwierząt kontrolnych stwierdzono także wzmożoną kwasochłonność włókien mięśniowych o podobnym nasileniu.



Ryc. 1. Wycinek serca szczura. Materiał sekcyjny. Niewielkie nacieki z komór\* jednojądrzastych wokół naczynia. Pow. 400x. Barw. HE.

Fig. 1. Rat heart specimen. Autopsy material. Slight infiltration of mononuc\* cells around vessel. Enl. 400x. HE staining.



Ryc. 2. Wycinek serca szczura. Materiał sekcyjny. Wzmożona kwasochłonnoś cytoplazmy. Martwica skrzepowa pojedynczych kardiomiocytów. Pow 400x. Barw. HE.

Fig. 2. Rat heart specimen. Autopsy material. Increased cytoplasm acidit^ Coagulative necrosis of single cardiomyocytes. Enl. 400x. HE staining.

Tabela I. Zmiany histopatologiczne wykazane w sercu.

Table I. Histopathological changes in heart.

Zmiany histopatologiczne Histopathological changes	Liczba przypadków n Number of cases
Nacieki zapalne wokół naczyń i włókien mięśniowych Inflammatory infiltrations around vessels and muscle fibres	4
Wzmożona kwasochłonność i martwica włókien mięśniowych Increased acidosis and myonecrosis	4
Obrzęk podścieliska Stroma oedema	2
Przekrwienie Hyperaemia	2
Krwinkotoki wokół włókien mięśniowych Erythrorrhagia around muscle fibres	1

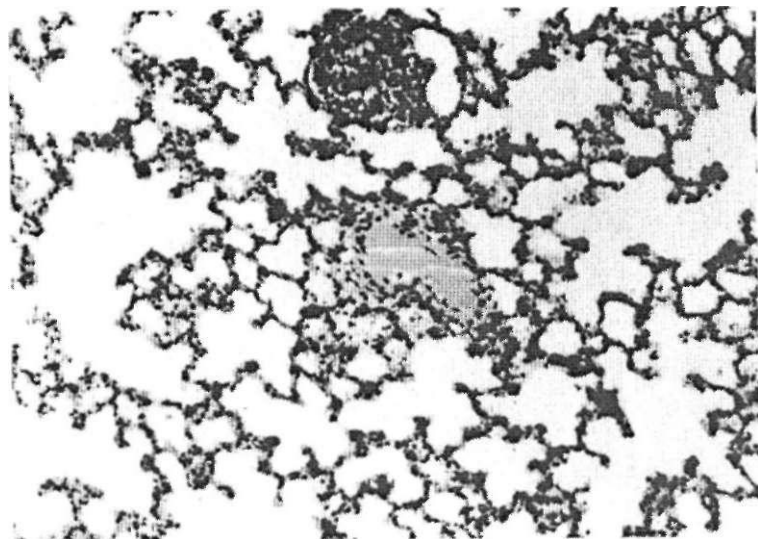
W mózgu wszystkich badanych zwierząt stwierdzono zaburzenia krążenia manifestujące się przekrwieniem oraz obrzękiem. W grupie kontrolnej nie obserwowano obrzęku ani przekrwienia o takim nasileniu.

Tabela II. Zmiany histopatologiczne wykazane w mózgu.

Table II. Histopathological changes in brain.

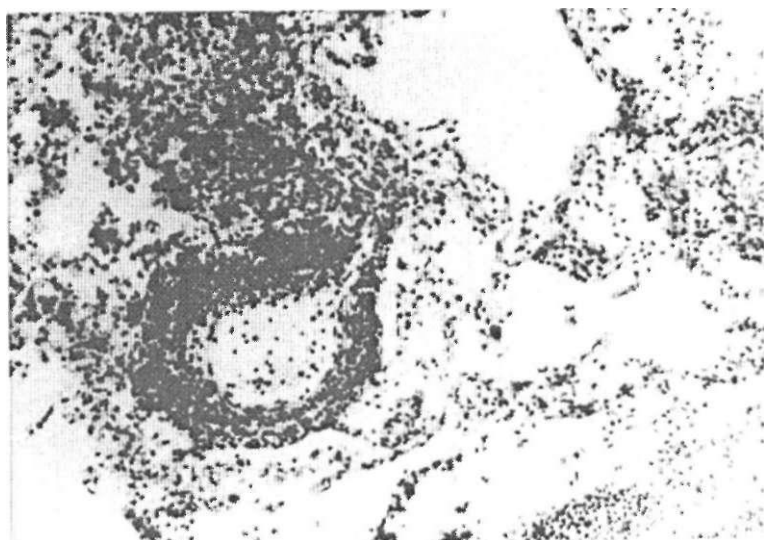
Zmiany histopatologiczne Histopathological changes	Liczba przypadków n Number of cases
Obrzęk Oedema	5
Przekrwienie Hyperaemia	5
Wylewy krwi pod opony miękkie Subarachnoid haemorrhagia	1

W płucach u wszystkich badanych zwierząt ujawniono okołonaczyniowe nacieki limfocytarne zlokalizowane w przydancie i w najbliższym otoczeniu naczyń (ryc. 3) oraz w pojedynczym przypadku śródmiąższowe, nieswoiste zapalenie płuc (ryc. 4). U jednego zwierzęcia kontrolnego stwierdzono nacieki zapalne okołonaczyniowe, lecz o znacznie mniejszym nasileniu niż w grupie badanej.



Ryc. 3. Wycinek płuca szczura. Materiał sekcyjny. Nacieki zapalne z komórek jednojądrzastych wokół naczyń. Pow. 200x. Barw. HE.

Fig. 3. Rat lung specimen. Autopsy material. Inflammatory infiltration of mononuclear cells around vessels. Enl. 200x. HE staining.



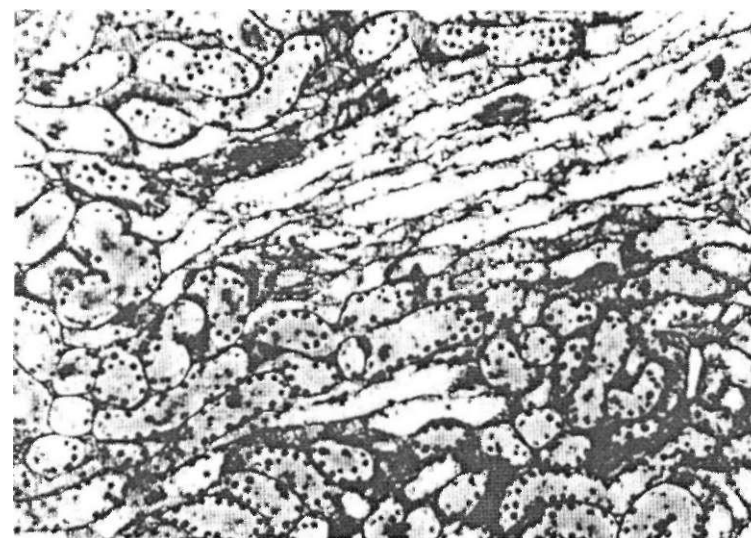
Ryc. 4. Wycinek płuca szczura. Materiał sekcyjny. Nieswoiste, śródmiąższowe zapalenie. Pow. 400x. Barw. HE.

Fig. 4. Rat lung specimen. Autopsy material. Non-specific interstitial inflammation. Enl. 400x. HE staining.

Tabela III. Zmiany histopatologiczne wykazane w płucach.  
Table III. Histopathological changes in lungs.

Zmiany histopatologiczne Histopathological changes	Liczba przypadków n Number of cases
Nacieki zapalne (z komórek limfocytarnych) w ścianie i/ lub okołonacyniowe Wall and/or perivascular inflammatory infiltrations (from lymphoid cells)	4
Zapalenie śródmiąższowe Interstitial inflammations	1

W nerkach u wszystkich zwierząt, zarówno badanych jak i kontrolnych, obserwowano zmiany o charakterze ubytków nabłonka kanalików w części rdzennej, a nasilenie tych zmian w obu grupach było podobne (ryc. 5).



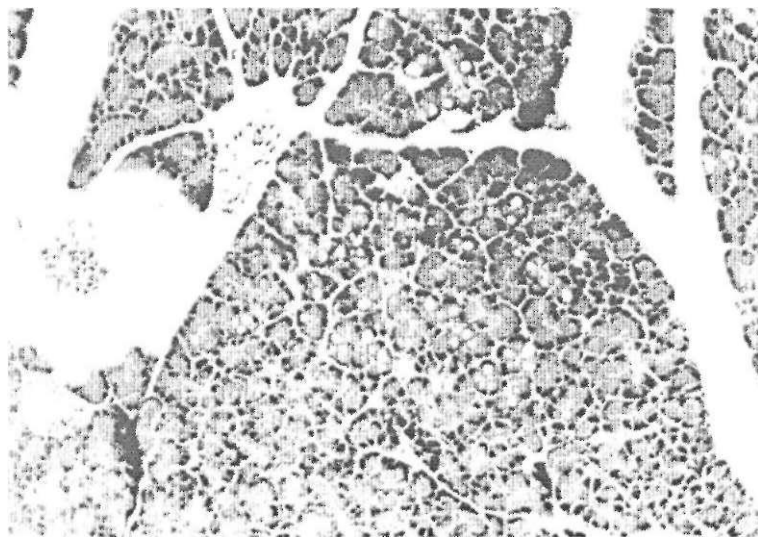
Ryc. 5. Wycinek nerki szczura. Materiał sekcyjny. Ubytki komórek wyścielających kanalik w części rdzennej. Pow. 200x. Barw. met. Gomoriego.

Fig. 5. Rat kidney specimen. Autopsy material. Renal medulla tubule cells defect. Enl. 200x. Gomory's staining.

Tabela IV. Zmiany histopatologiczne wykazane w nerkach.  
Table IV. Histopathological changes in kidneys.

Zmiany histopatologiczne Histopathological changes	Liczba przypadków n Number of cases
Ubytki nabłonka kanalików krętych Defects of convoluted tubule epithelium	5
Przekrwienie Hyperaemia	1

W trzustce w grupie badanej w większości przypadków ujawniono zwyrodnienie wodniczkowe w części zewnątrzwydzielniczej (takie same zmiany wykazano także w grupie kontrolnej), a ponadto u szczurów badanych cechy przewlekłego zapalenia otrzewnej trzewnej - w okolicy miejsca podania „kompotu” (ryc. 6).



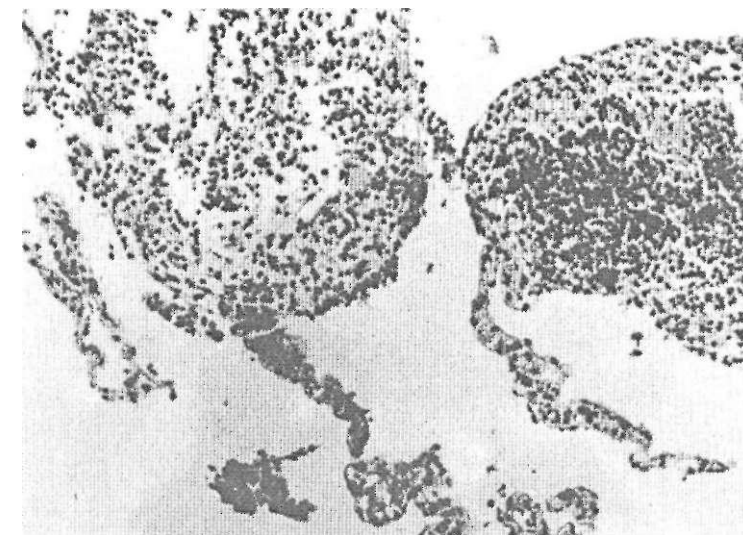
Ryc. 6. Wycinek trzustki szczura. Materiał sekcyjny. Zwyrodnienie wodniczkw części zewnątrzwydzielniczej. Pow. 200x. Barw. met. HE.

Fig. 6. Rat pancreas specimen. Autopsy material. Extrasecretory vacuolar degeneration. Enl. 200x. HE staining.

Tabela V. Wykazane zmiany histopatologiczne w trzustce.  
Table V. Histopathological changes in pancreas.

Zmiany histopatologiczne Histopathological changes	Liczba przypadków r Number of cases
Zwyrodnienie wodniczkowe części zewnątrzwydzielniczej Extrasecretory vacuolar degeneration	4
Przewlekłe zapalenie otrzewnej trzewnej Chronic inflammation of visceral peritoneum	4

W wątrobie u większości szczurów zatrutowanych stwierdzono obecność w hepatocytach ziaren treści PAS-dodatniej, zlokalizowanej tylko w strefie centralnej zrazików (ryc. 7) oraz w pojedynczych przypadkach dyskretne włóknienie w przestrzeniach wrotnych i przekrwienie. U zwierząt kontrolnych stwierdzono prawidłową budowę histologiczną.

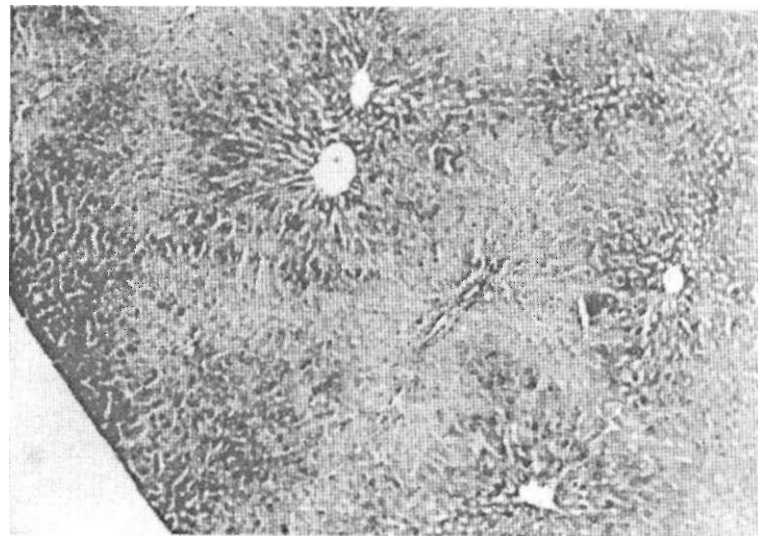


Ryc. 7. Wycinek trzustki szczura. Materiał sekcyjny. Przewlekłe, nieropne zapalenie otrzewnej w okolicy miejsca podania „kompotu”. Pow. 400x. Barw. met. HE.

Fig. 7. Rat pancreas specimen. Autopsy material. Non-purulent chronic peritonitis near the place of 'compote' injection. Enl. 400x. HE staining.

Tabela VI. Zmiany histopatologiczne wykazane w wątrobie.  
Table VI. Histopathological changes in liver.

Zmiany histopatologiczne Histopathological changes	Liczba przypadków n Number of cases
Obecność substancji PAS-dodatniej w hepatocytach strefy centralnej zrazików Presence of PAS-positive substance in hepatocytes of central hepatic tubules	4
Włóknienie przestrzeni wrotnych Fibrosis of portal spaces	1
Przekrwienie Hyperaemia	1



Ryc. 8. Wycinek wątroby szczura. Materiał sekcyjny. Dodatni odczyn PAS w otoczeniu żył centralnych. Pow. 200x. Barw. met. PAS.

Fig. 8. Rat liver specimen. Autopsy material. PAS-positive around central vessels. Enl. 200x. PAS staining.

W pozostałych narządach (śledziona, nadnerczach) poddanych ocenie histopatologicznej przy użyciu mikroskopu świetlnego, poza przekrwieniem, nie stwierdzono innych odchyłeń od stanu prawidłowego.

Badanie narządów wewnętrznych w mikroskopie elektronowym transmisyjnym wykazało u wszystkich narkotyzowanych zwierząt zmiany w postaci silnego obrzęku mitochondriów z zatarciem struktury ich grzebieni w mózgu i pogrubienia błon podstawnych w kanalikach nerki oraz włóknienia w przestrzeniach międzykomórkowych wątroby z poszerzeniem kanalików żółciowych. Tego typu zmian nie ujawniono u zwierząt kontrolnych.

Wykonane badania bakteriologiczne i mykologiczne „kompotu”, a także krwi i wycinków z narządów wewnętrznych nie wykazały w nich patologicznej flory bakteryjnej. W „kompocie” ujawniono natomiast obecność grzybów z grupy drożdżaków - *Candida albicans* w mianie 10 do 4 potęgi w 1 ml. Badanie mykologiczne krwi i materiału narządowego pobranego od szczurów - nie potwierdziły jednak zakażenia tym drożdżakiem.

## DYSKUSJA

W czasie badań histopatologicznych narządów wewnętrznych zwierząt po podaniu im tzw. „kompotu” ujawniono wiele zmian patologicznych, które jednak w większości były mało zróżnicowane i nie miały cech swoistych. Do tych zmian

zaliczyć przede wszystkim można zaburzenia krążenia, manifestujące się przekrwieniem we wszystkich badanych narządach oraz krwinkotokami w sercu i oponach miękkich mózgu.

Drugą grupę odchyłeń od stanu prawidłowego stanowiły zmiany patologiczne związane najprawdopodobniej z charakterem i warunkami przeprowadzonego doświadczenia, w tym także ze sposobem i miejscem podawania „kompotu”. Zmiany te manifestowały się w postaci wzmożonej kwasochłonności i ogniskowej martwicy skrzepowej (kwasochłonnej) kardiomiocytów, które obserwowano zarówno u szczurów zatrutowanych, jak i w grupie kontrolnej (1) oraz w postaci przewlekłego, nieropnego zapalenia otrzewnej pokrywającej trzustkę - w grupie badanej. Uszkodzenia mięśnia sercowego są najprawdopodobniej następstwem silnej sytuacji stresogennej w przebiegu doświadczenia, natomiast nieropne zapalenie otrzewnej (w okolicy miejsca podawania „kompotu”) - konsekwencją chemicznego jej drażnienia „narkotykiem” wstrzykiwanym do jamy otrzewnej.

Kolejną grupą zmian okazały się być ubytki nabłonka kanalików nerek i zwyrodnienie wodniczkowe komórek części zewnątrzwydzielniczej trzustki. Zmiany te zauważono także u zwierząt kontrolnych. Nie można ich zatem łączyć przyczynowo z toksycznym działaniem „kompotu” (2).

Na uwagę zasługiwały natomiast zmiany w postaci nacieków zapalnych z komórek jednojądrzastych w płucach i w sercu, które najczęściej zlokalizowane były wokół naczyń krwionośnych oraz włóknienie wrotne i ujawnione za pomocą mikroskopu elektronowego - włóknienie przestrzeni międzykomórkowych. Naszym zdaniem, negatywny wynik badania bakteriologicznego i mykologicznego oraz brak charakterystycznych zmian odpowiadających kryteriom rozpoznania nieropnego zapalenia serca i śródmiąższowego płuc, wskazuje, iż powstanie tych zmian należy łączyć z toksycznym wpływem składników „kompotu”, a zwłaszcza zawartych w nim zanieczyszczeń produkcyjnych. Zmiany te powstały najprawdopodobniej na drodze przewlekłego odczynu immunologicznego, stanowiącego reakcję na obecność substancji, które po wprowadzeniu do ustroju stały się haptenami (1, 3). Przedstawione wyniki badań wykazały obecność zmian patologicznych w narządach wewnętrznych zwierząt, w tym także takich, których powstanie należy łączyć z toksycznym działaniem składników „kompotu”. Trzeba jednak podkreślić, iż wyniki przeprowadzonych badań odnoszą się do modelu zwierzęcego. Dlatego ich uogólniona interpretacja i porównanie z przebiegiem zatrucia domowymi przetworami słomy makowej u ludzi - może być przyjęta jedynie warunkowo, m. innymi ze względu na występujące różnice gatunkowe i różną wrażliwość na działanie poszczególnych trucizn.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kita K., Kita I., Kalny H.: Wpływ wieku na zapis krzywych elektrokardiograficznych oraz na obraz morfotyczny mięśnia sercowego u szczurów. Zwierzęta laboratoryjne. 1982, 19, 1-2, 139-146. -2. Laciak M., Kita K., Kabes S., Kita I., Myrcik H.: Wpływ wieku na wartości wybranych parametrów krwi i moczu oraz na obraz nerek u szczurów. Zwierzęta laboratoryjne. 1982, 19, 1-2, 101-107., -3.

Luciak M., Kita K., Kita I.: Wpływ wieku na obraz morfologiczny płuc u szczurów  
Zwierzęta laboratoryjne. 1982, 19, 1-2, 165-171.

Adres pierwszego autora:  
Katedra Medycyny Sądowej Śląskiej AM  
ul. Medyków 18  
40-752 Katowice.

**Mariusz Kobek\*, Zbigniew Jankowski\*\*, Joanna Kulikowska\***

## **Zmiany histopatologiczne w narządach wewnętrznych u narkomanów zmarłych w przebiegu narkotyzowania się domowymi przetworami słomy makowej (tzw. „kompotem”)**

**Histopathological changes in internal organs of drug-addicts  
victims of home-made poppy straw products („compote”)**

\* Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Śląskiej AM w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. H. Sybirska

\*\* Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM w Gdańsku

p.o. Kierownik: dr hab. Z. Szczerkowska - profesor AM

Celem pracy była ocena histopatologiczna i określenie etiologii zmian narządowych u osób zmarłych w przebiegu narkotyzowania się domowymi przetworami maku - tzw. „polską heroiną”. Uzyskane wyniki badań wskazują, iż ważnym czynnikiem uszkadzającym narządy wewnętrzne w przebiegu narkotyzowania się tym środkiem odurzającym mogą być również zakażenia wirusami hepatotropowymi: HBV i HCV oraz zakażenie HIV, natomiast badanie histopatologiczne jest ważnym badaniem dodatkowym - pomocnym w ocenie stopnia zaawansowania zmian patologicznych w narządach oraz ustaleniu ostatecznej przyczyny i mechanizmu śmierci. W latach 1980-1999 r. w Katedrze i Zakładzie Medycyny Sądowej w Katowicach zdiagnozowano 176 przypadków śmiertelnych zatruc w przebiegu narkotyzowania się domowymi przetworami słomy makowej. U 70 osób oprócz analizy chemiczno - toksykologicznej dokonano również oceny histopatologicznej wycinków narządów wewnętrznych, przy wykorzystaniu podstawowych i poszerzonych technik barwienia. Od roku 1998r. zakres badań dodatkowych został poszerzony o oznaczenia we krwi osób zmarłych - markerów wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, przeciwciał anti-HIV1 i anti-HIV2, a także o badania bakteriologiczne i mykologiczne wycinków narządów wewnętrznych. Uzyskane wyniki badań zwracają uwagę, iż ważnym czynnikiem uszkadzającym narządy wewnętrzne osób zmarłych w przebiegu narkotyzowania tzw. „kompotem” mogą być również zakażenia wirusowe (wzw i HIV), zaś badanie histopatologiczne jest wartościowym badaniem dodatkowym - pomocnym w ocenie stopnia zaawansowania patologicznych zmian narządowych oraz ustaleniu ostatecznej przyczyny i mechanizmu śmierci.

In years 1980-1999, 176 cases of fatal poisonings with home-made poppy straw products were investigated at the Forensic Medicine Department in Katowice. Chemo-