

## O MECHANIZMIE DZIAŁANIA KOBALTU NA TARCZYCĘ I. WPŁYW KOBALTU NA PRZEMIANĘ $J^{131}$ W USTROJU

Z Zakładu Patologii Ogólnej i Doświadczalnej A. M. w Krakowie  
Kierownik: prof. dr med. B. Giędosz

Wolotwórcze działanie soli kobaltu znane jest dopiero od niedawna. Mimo to znamy już na ten temat liczne spostrzeżenia kliniczne (*Gairdner* i wsp., *Kriss* i wsp., *Gross* i wsp., *Breidahl* i *Fraser*, *Robey* i wsp., *Weissbecker*) i prace doświadczalne (*Antila* i wsp., *Szarkiewicz*). W naszej pracowni także stwierdziliśmy, że chlorek kobaltu wywołuje u świnek morskich zmiany morfologiczne tarczycy oraz jej zmiany czynnościowe (obniżenie poziomu jodu całkowitego we krwi oraz zmniejszenie w tarczycy zawartości jodu całkowitego). Obecnie przedstawiamy nasze próby wyjaśnienia mechanizmu działania kobaltu na tarczycę.

Doświadczenia przeprowadziliśmy na białych szczurach, samcach wagi od 130 g do 250 g, pochodzących z tej samej hodowli i znajdujących się w jednakowych warunkach pomieszczenia i odżywienia. Zwierzęta podzieliliśmy na cztery grupy: 1) grupa I służyła za kontrolną; 2) grupa II otrzymywała przez 10 dni roztwór chlorku kobaltu w ilości odpowiadającej 1 mg kobaltu dziennie na zwierzę; 3) grupa III otrzymywała przez 10 dni metyloitiouracyl w ilości 30 mg dziennie na zwierzę; 4) grupa IV otrzymywała jednocześnie chlorek kobaltu oraz metyloitiouracyl w ilości, w sposób i przez czas taki sam, jak zwierzęta w grupie II i III. Każda grupa liczyła 5 zwierząt. Wszystkie zwierzęta otrzymywały do picia mleko, do którego w odpowiednich grupach dodawano kobalt i metyloitiouracyl.

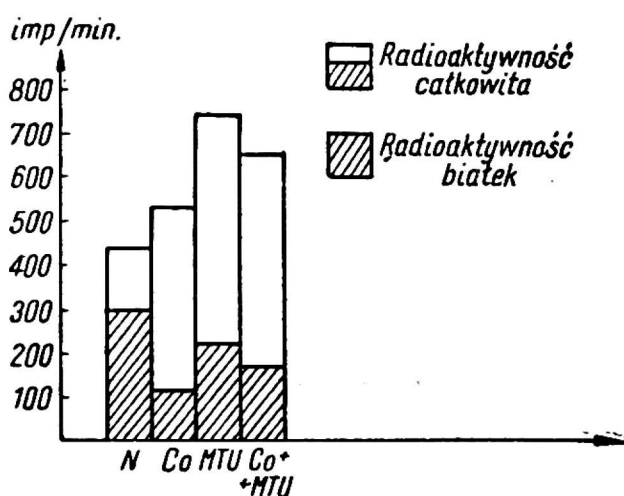
W ostatnim dniu doświadczenia wszystkie zwierzęta otrzymywały podskórnie  $3 \mu\text{C } J^{131}$  (wolnego od nośnika) w fizjologicznym roztworze soli kuchennej. W ciągu 24 godzin od chwili podania izotopu zwierzęta przebywały w klatkach metabolicznych. Po upływie tego czasu pobierano krew do oznaczenia jej promieniotwórczości. Mocz zaś zebrany w ciągu 24 godzin uzupełniano moczem pobranym z pęcherza po śmierci zwierzęcia, rozcieńczano go do określonej stałej objętości i pobierano próbkę do oznaczania promieniotwórczości. Radioaktywność surowicy krwi oraz jej części białkowej, a także radioaktywność moczu oznaczaliśmy przy zastosowaniu licznika Geigera-Müllera z okienkiem mikowym.

Bezpośrednio po zakończeniu doświadczenia pobieraliśmy także tarczycę do oznaczenia jej radioaktywności. Po odpowiednim przygotowaniu tarczycy oznaczaliśmy jej całkowitą radioaktywność. Część gruczołu ponadto przeznaczano do określenia promieniotwórczości pochodzącej od  $J^{131}$  nieorganicznego oraz od  $J^{131}$  związanego z białkiem. W tym celu odważony kawałek tkanki tarczycowej homogenizowaliśmy z 10% kwasem trójchlorooctowym i oddzielaliśmy frakcją  $J^{131}$  białkową od niebiałkowej w sposób opisany przez *Ingbara*.

### WYNIKI

Radioaktywność surowicy krwi (tabela I ryc. 1) w poszczególnych grupach zwierząt wykazała wyraźne różnice. Najwyższą radioaktywność wykazywała surowica zwierząt otrzymujących metyloitiouracyl. Radio-

aktywność surowicy zwierząt otrzymujących chlorek kobaltu była zbliżona do wartości wykazanych u zwierząt kontrolnych.



Ryc. 1. Radioaktywność całkowita surowicy krwi oraz radioaktywność białek surowicy krwi (w imp./min.).

Fig. 1. Total radioactivity of blood serum and radioactivity of proteins of blood serum (in impulses/min).

Radioaktywność części białkowej surowicy krwi (tabela I i ryc. 1) była najniższa u zwierząt otrzymujących chlorek kobaltu (przeciętnie niższa o około 62% w stosunku do grupy kontrolnej). Była ona mniejsza w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi także u zwierząt otrzymujących metylotiouracyl (o około 24%) i u zwierząt otrzymujących chlorek kobaltu + metylotiouracyl (o około 40%).

Radioaktywność moczu wydalanego w ciągu 24 godzin (tabela I ryc. 2) zmienia się wyraźnie jedynie po podaniu chlorku kobaltu (w grupie II); jeżeli wartość prawidłową (30,9%) przyjmiemy za 100%, to w grupie tej radioaktywność moczu wzrasta o około 81%. Mniejsze, choć też wyraźne różnice spostrzegaliśmy między grupą II (podawanie chlorku kobaltu) a grupą III (zwierzęta otrzymujące metylotiouracyl) oraz między grupą II a grupą IV (zwierzęta otrzymujące metylotiouracyl + chlorek kobaltu).

Z porównania wagi gruczołu tarczowego poszczególnych grup zwierząt (tabela II) wynika, że przyrost wagi był wyraźny jedynie u zwierząt otrzymujących metylotiouracyl oraz u zwierząt otrzymujących metylotiouracyl + chlorek kobaltu; u zwierząt otrzymujących chlorek kobaltu różnica w stosunku do zwierząt kontrolnych była nieznaczna.

Radioaktywność tarczycy (tabela II ryc. 2) wykazywała bardzo wyraźne różnice w poszczególnych grupach zwierząt. U zwierząt grupy II (otrzymujących kobalt), radioaktywność ta była najniższa (średnio o około 89% w stosunku do wartości kontrolnej przy przeliczeniu na 1 mg wagi gruczołu). Przy obliczeniu radioaktywności przypadającej na cały gruczoł, różnica ta zaznaczała się jeszcze wybitniej (średnio obniżenie o około 92% w stosunku do grupy kontrolnej). W grupie III zwierzęta otrzymu-

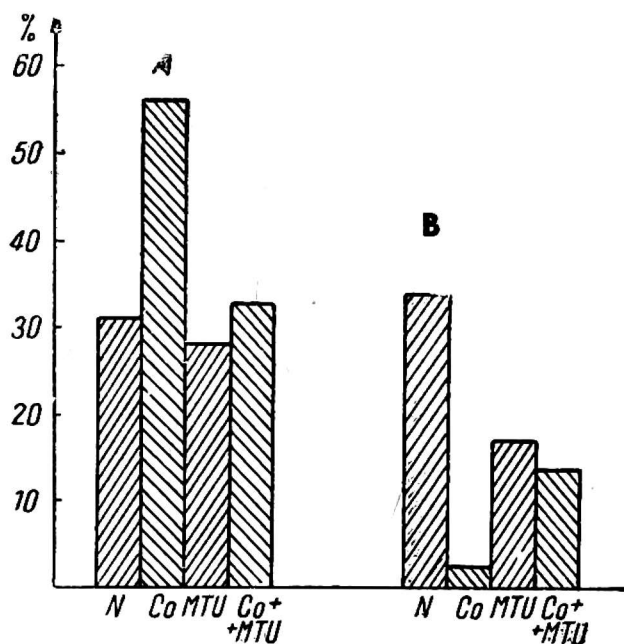
Tabela I

Radioaktywność całkowita surowicy krwi (0,5 ml) i radioaktywność białek surowicy krwi (0,5 ml surowicy) po 24 godzinach od podania  $J^{131}$  (w impulsach/min.) oraz wydalanie  $J^{131}$  z moczem w ciągu 24 godzin od podania (w odsetkach podanej dawki).

Wartości średnie w grupie  $\pm$  średnie odchylenie.

Total radioactivity of blood serum (0,5 ml) and the radioactivity of proteins of blood serum (0.5 ml of serum) 24 hours after  $I^{131}$  administration (in impulses/min and excretion of  $I^{131}$  in urine 24 hours after administration in percentages of the administered dose (average values in the group — standard deviation).

Grupa zwierząt	Radioaktywność surowicy krwi (w imp./min.)	Radioaktywność białek surowicy krwi (w imp./min.)	Wydalenie $J^{131}$ z moczem (w odsetkach podanej dawki)
Grupa I — zwierzęta kontrolne	440 $\pm$ 106	296 $\pm$ 102	30,9 $\pm$ 6,6
Grupa II — zwierzęta otrzymujące $CoCl_2$	533 $\pm$ 54	112 $\pm$ 15	56,2 $\pm$ 10,8
Grupa III — zwierzęta otrzymujące metylotiouracyl	743 $\pm$ 60	224 $\pm$ 46	28,0 $\pm$ 3,2
Grupa IV — zwierzęta otrzymujące metylotiouracyl + chlorek kobaltu	643 $\pm$ 73	175 $\pm$ 22	32,5 $\pm$ 11,2
Wartość „p”			
I względem II	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,01
I względem III	p < 0,01	p > 0,05	p > 0,05
I względem IV	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05
II względem III	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01
II względem IV	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,01
III względem IV	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05



Ryc. 2. A — wydalanie  $J^{131}$  z moczem; B: ilość  $J^{131}$  w całym gruczole tarczowym (w odsetkach podanej dawki).

Fig. 2. A — excretion of  $I^{131}$  in urine; B: the amount of  $I^{131}$  in the entire thyroid gland (in percentages of the administered dose).

Tabela II

Waga w mg i radioaktywność gruczołu tarczowego (w impulsach/min. i w odsetkach podanej dawki  $J^{131}$  po 24 godzinach od podania  $J^{131}$ ) wartości średnie w grupie  $\pm$  średnie odchylenie.

Weight in mg and radioactivity of thyroid gland (in impulses/min) and in percentages of the administered dose of  $I^{131}$  24 hours after administration of  $I^{131}$  (average values in the group — standard deviation).

Grupa zwierząt	Waga gruczołu tarczowego w mg	Ilość $J^{131}$ w 1 mg tarczycy (w imp./min.)	Ilość $J^{131}$ w całym gruczole (w odsetkach podanej dawki)	Zawartość $J^{131}$ związanego z białkiem w tarczycy (w odsetkach radioaktywności gruczołu tarczowego)
Grupa I — zwierzęta kontrolne	18,2 $\pm$ 6,1	10496 $\pm$ 1466	33,7 $\pm$ 7,6	85,2 $\pm$ 4,9
Grupa II — zwierzęta otrzymujące $CoCl_2$	14,4 $\pm$ 2,1	1115 $\pm$ 552	2,5 $\pm$ 1,1	63,2 $\pm$ 16,7
Grupa III — zwierzęta otrzymujące metylotiouracyl	40,4 $\pm$ 10,3	2323 $\pm$ 531	17,1 $\pm$ 5,0	70,9 $\pm$ 13,7
Grupa IV — zwierzęta otrzymujące metylotiouracyl + chlorek kobaltu	30,8 $\pm$ 6,8	2370 $\pm$ 523	13,7 $\pm$ 5,7	69,2 $\pm$ 7,4
Wartość „p”				
I względem II	p > 0,05	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,05
I względem III	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p > 0,05
I względem IV	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01
II względem III	p < 0,01	p < 0,05	p < 0,01	p > 0,05
II względem IV	p < 0,01	p < 0,05	p < 0,01	p > 0,05
III względem IV	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

jące metylotiouracyl) również stwierdziliśmy zmniejszoną zawartość  $J^{131}$  w porównaniu z wartością prawidłową; różnica ta jednak zarówno w przeliczeniu na 1 mg wagi gruczołu, jak i na cały gruczoł tarczowy nie była tak wybitna (odpowiednio w stosunku do grupy kontrolnej: około 78% i około 49%). U zwierząt otrzymujących metylotiouracyl + chlorek kobaltu stwierdziliśmy radioaktywność przypadającą na 1 mg tarczycy, podobną jak w grupie III; przy obliczeniu jednakże promieniotwórczości przypadającej na cały gruczoł stwierdziliśmy w porównaniu z odpowiednią wartością grupy III wyraźne obniżenie (średnio o około 59%), co pozostaje w związku z mniejszą wagą całej tarczycy w tej grupie zwierząt.

Radioaktywność  $J^{131}$  związanego z białkiem gruczołu tarczowego wykazywała wyraźne różnice w stosunku do zwierząt kontrolnych. Najwyższą zawartość  $J^{131}$  związanego z białkiem wykazywała grupa zwierząt prawidłowych, najniższą natomiast grupa zwierząt otrzymujących kobalt. Grupa zwierząt otrzymujących metylotiouracyl oraz grupa zwierząt otrzymujących metylotiouracyl i chlorek kobaltu wykazywały prawie taką samą radioaktywność.

Z przedstawionych powyżej wywodów wynika, że chlorek kobaltu powoduje znamienne statystycznie: 1) obniżenie radioaktywności części



białkowej surowicy krwi, 2) wybitne zmniejszenie zdolności wychwytywania jodu przez gruczoł tarczowy, 3) zmniejszenie zawartości  $J^{131}$  związanego z białkiem w gruczole tarczowym, 4) znaczne wzmożenie wydalenia jodu z moczem.

Metylotiouracyl zaś powodował statystycznie znamienne: 1) znaczny wzrost wagi tarczycy (charakterystyczny dla biologicznego działania metyloitiouracylu), 2) podwyższenie zawartości  $J^{131}$  w surowicy krwi, 3) znaczne zmniejszenie w tarczycy zawartości  $J^{131}$  przypadającej na 1 mg wagi gruczołu, jak również przypadającej na cały gruczoł.

Równoczesne podawanie metyloitiouracylu i chlorku kobaltu wywołuje statystycznie znamienne: 1) podwyższenie zawartości  $J^{131}$  w surowicy, 2) obniżenie zawartości jodu związanego z białkiem w surowicy krwi, 3) obniżenie zawartości  $J^{131}$  przypadającej na 1 mg tarczycy, jak również przypadającej na całą tarczycę; 4) obniżenie w gruczole tarczowym zawartości  $J^{131}$  związanego z białkiem, 5) wzrost wagi tarczycy.

Z doświadczeń naszych wynika więc (co zresztą stwierdziliśmy już w poprzednich naszych badaniach), że kobalt upośledza prawidłową czynność tarczycy i zmienia zachowanie się przemiany jodowej. Pozostaje jednak do wyjaśnienia mechanizm powstawania tych zmian. Wsunąć tu można następujące możliwości: 1) działanie bezpośrednie na tarczycę (jak chce *Kriss* i wsp.), 2) działanie na tarczycę pośrednio przez zmianę czynności przedniego płata przysadki, 3) zubożenie ustroju w jod w następstwie wzmożonego wydalania go przez nerki. Należy przy tym zauważyć, że pewne — choć, być może, drugorzędne — znaczenie posiadać tu może działanie kobaltu na inne gruczoły dokrewne.

Dla bliższego wyjaśnienia mechanizmu działania jonu kobaltowego na przemianę jodową przeprowadziliśmy niniejsze doświadczenia. Między grupą zwierząt otrzymujących metyloitiouracyl, a grupą zwierząt otrzymujących metyloitiouracyl i chlorek kobaltu nie stwierdziliśmy żadnych znamienych różnic w przemianie jodowej. Świadczyć to może o tym, że kobalt nie znosi biologicznego działania metyloitiouracylu na przemianę jodową, a więc prawdopodobnie nie upośledza wytwarzania hormonu tyreotropowego przez przysadkę. Z naszych doświadczeń wynika więc, że działanie biologiczne kobaltu na tarczycę i przemianę jodową nie jest wynikiem upośledzenia czynności przysadki ani zahamowania wpływu hormonu tyreotropowego na tarczycę. Zauważyć jednak musimy, że interpretacja otrzymanych wyników (zwłaszcza w grupie IV) zależy od odpowiedniego dobrania dawek metyloitiouracylu i kobaltu.

Według *Krissa* i wsp. kobalt ma hamować wytwarzanie tyroksyny przez bezpośrednie działanie na nabłonek pęcherzyków tarczycy. Na tej podstawie mechanizm biologicznego działania kobaltu można porównać z mechanizmem działania metyloitiouracylu, a stwierdzany przez niektórych autorów (m. in. przez nas) histologiczny obraz pobudzenia tarczycy przypisać trzeba wzmożonemu w tych warunkach wytwarzaniu hormonu tyreotropowego przez przysadkę. Wyniki niniejszych doświadczeń jednakże tylko w pewnym stopniu wskazują na podobny kierunek działania kobaltu i metyloitiouracylu. Kierunek zmian spostrzeganych w obu (II i III) grupach zwierząt jest taki sam, jeżeli chodzi o zawartość  $J^{131}$  całkowitego i związanego z białkiem we krwi i w gruczole tarczowym. Zdolność gro-

madzenia jodu przez tarczycę po kobalcie jest jednak znacznie mniejsza niż po metylotiouracylu\*.

Obok cech podobnych, stwierdziliśmy też i różnice w działaniu metylotiouracylu i kobaltu na tarczycę i przemianę jodową. Waga tarczycy u zwierząt otrzymujących kobalt utrzymywała się w granicach prawidłowych. Najbardziej jednak znamienym odchyleniem u zwierząt otrzymujących kobalt było znaczne w porównaniu z wszystkimi innymi grupami doświadczalnymi wzmożenie wydalania  $J^{131}$  z moczem. To ostatnie spostrzeżenie można by tłumaczyć w dwojaki sposób, a to bądź jako wynik zmniejszenia zdolności gromadzenia jodu przez tarczycę, bądź też jako sprawę pierwotną, związaną ze wzmożonym *clearance* nerki dla jodu.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnosić, że: 1) kobalt hamuje prawidłową czynność tarczycy, 2) kobalt nie działa na tarczycę za pośrednictwem przysadki mózgowej, 3) spostrzegane przez nas znaczne zwiększenie wydalania jodu z moczem pod wpływem kobaltu wskazuje, iż zubożenie ustroju w jod może mieć duże znaczenie w patomechanizmie zmian przemiany jodowej przy stosowaniu kobaltu.

З. Мах, Я. В. Гузек

## О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ КОБАЛЬТА НА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ. I. ВЛИЯНИЕ КОБАЛЬТА НА ОБМЕН $J^{131}$ В ОРГАНИЗМЕ

### Содержание

Опыты проводились на белых крысах, в четырех группах: 1) контрольные животные; 2) животные получающие в течение 10 дней внутрикишечным путем раствор  $CoCl_2 = 1$  мг Co на штуку ежедневно; 3) животные, получающие в течение 10 дней метилтиоурацил в количестве 30 мг на штуку ежедневно; 4) животные, получающие кобальт и метилтиоурацил в количествах и в течение времени, подобных группам 2 и 3. В последний день опыта все животные получили подкожно  $3\mu CJ^{131}$ . 24 часа спустя, определялась радиоактивность крови, мочи (с последних 24 часов) и щитовидной железы.

Константировано, что: 1) хлористый кобальт является причиной снижения радиоактивности белковой части сыворотки крови, ослабления способности щитовидной железы выхватывать  $J^{131}$ , уменьшения количества  $J^{131}$ , связанного с белком щитовидной железы, усиления удаления иода с мочей; 2) метилтиоурацил влечет за собой рост веса щитовидной железы, возрастание содержания  $J^{131}$  в сыворотке крови, уменьшенное содержание  $J^{131}$  в щитовидной железе; 3) метилтиоурацил и хлористый кобальт при одновременной подаче вызывают: повышение содержания  $J^{131}$  в сыворотке крови, снижение содержания  $J^{131}$ , связанного с белком в сыворотке крови, снижение содержания  $J^{131}$  в щитовидной железе, уменьшение в щитовидной железе  $J^{131}$ , связанного с белком, возрастание веса железы.

Авторы полагают, как следует из приведенных опытов, что кобальт: 1) тормозит правильную деятельность щитовидной железы; 2) не воздействует на щитовидную железу при участии гипофиза; 3) возрастание удаления  $J^{131}$  с мочей указывает на то, что обеднение организма иодом может иметь большое значение в патомеханизме изменений иодного обмена при применении кобальта.

\* Zauważyć trzeba, że w naszych doświadczeniach spostrzegaliśmy obniżenie zawartości  $J^{131}$  w tarczycy zwierząt po podawaniu metylotiouracylu. Jest to związane z okresem, w którym pobierano materiał do badania; wiadomo bowiem, że we wczesnych okresach po podaniu jodu zwierzętom przygotowanym przez podawanie metylotiouracylu stwierdza się — przeciwnie — wzmożone wychwytywanie  $J^{131}$  przez tarczycę.

Z. Mach, J. W. Guzek

## ON THE MECHANISM OF ACTION OF COBALT ON THYROID GLAND

### Summary

The experiments were carried out on white rats which were divided into four groups: 1) control animals, 2) animals receiving for 10 days into the intestines a solution of  $\text{CoCl}_2$ —1 mg Co per animal a day; 3) animals receiving methylthiouracyl for 10 days in the amount of 30 mg per animal a day; 4) animals receiving cobalt and methylthiouracyl in the amount and for the space of time similar to that of group 2 and 3. On the last day of the experiment all the animals received 3 m C  $\text{I}^{131}$  subcutaneously. After 24 hours the radioactivity of blood, urine (from the last 24 hours) and thyroid gland was estimated.

It was found that: 1) cobalt chloride causes decrease of radioactivity of the protein blood serum, brings about decrease in the capacity of picking out  $\text{I}^{131}$  by the thyroid gland, decrease of the amount of  $\text{I}^{131}$  combined with the protein of the thyroid gland, increase of iodine excretion in urine; 2) methylthiouracyl brings about increase of weight of the thyroid gland, increase of  $\text{I}^{131}$  content in blood serum, decrease of  $\text{I}^{131}$  content in thyroid gland; 3) methylthiouracyl and cobalt chloride administered at the same time bring about: increase of  $\text{I}^{131}$  content in blood serum, decrease of  $\text{I}^{131}$  content combined with the protein of blood serum, decrease in thyroid gland of  $\text{I}^{131}$  content, decrease in thyroid gland of  $\text{I}^{131}$  combined with the protein, increase of the weight of the thyroid gland.

The authors are of the opinion that from the above experiments it can be seen that cobalt: 1) checks the normal function of the thyroid gland, 2) does not act upon the thyroid gland through the medium of hypophysis, 3) increase of excretion of  $\text{I}^{131}$  in urine shows that the decreasing amount of iodine in the organism may be of great significance in the pathomechanism of changes of iodine metabolism during cobalt administration.

### PIŚMIENNICTWO

1. Mach Z.: Wpływ wapnia na zachowanie się  $\text{J}^{131}$  w ustroju, Pol. Tyg. Lek., 1958, 13, 161. — 2. Mach. Z.: Zachowanie się  $\text{J}^{131}$  w tarczycy i w niektórych tkankach po podaniu soli wapnia. Pol. Tyg. Lek., 1958, 13, 425. — 3. Mach Z. i Guzek J. W.: Pol. Tyg. Lek., 1956, 11, 1737 (tamże pozostałe piśmiennictwo). — 4. Robey J. S., Vearey P. M., Crawford J. D.: N. England J. M., 1956, 255, 955; cyt. wg Current List of Med. Literature, 1957, 31, 15895. — 5. Szarkiewicz I. N.: Problemy Endokr. i Gormonoter., 1956, t. 2, 3, 22.

Otrzymano dnia: 23.XI.1957 r.