

Я. М. КАБАК, И. Б. СИМОН и А. С. КОНИКОВА

ИСПЫТАНИЕ НОВЫХ «АНТИТИРЕОИДНЫХ» СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ПОМОЩИ РАДИОАКТИВНОГО ИОДА

(Представлено академиком В. А. Энгельгардтом 10 XII 1953)

Открытие веществ, тормозящих или, как говорят, блокирующих синтез тироксина, явилось существенным этапом в изучении физиологии щитовидной железы и дало новые возможности управления ее функцией (литературу см. (1)). Из веществ такого рода, для краткости условно называемых «антитиреоидными», широко применяются в экспериментальных исследованиях и в практической медицине преимущественно тироурацил, введенный Эствудом, и метилтиоурацил, предложенный в 1945 г. авторами настоящей статьи как еще более активное в указанном выше отношении соединение (2, 3).

Оба эти препарата, однако, далеко не идеальны: хроническое их введение в организм в достаточно больших дозах может вызывать побочные токсические явления, наиболее серьезными из которых являются определенные нарушения кроветворения. В связи с этим продолжает оставаться актуальной задача изыскания еще более активных в антитиреоидном отношении и в то же время менее токсичных веществ.

Однако ранее применявшиеся методики испытания антитиреоидных веществ, позволившие выявить такие соединения, как тироурацил и метилтиоурацил, оказались все же недостаточными для изыскания новых, еще более совершенных препаратов данного типа, так как выяснилось, что их относительная антитиреоидная активность, устанавливаемая в опытах на животных, может весьма значительно отличаться от относительной активности тех же веществ при их применении у людей.

Использование радиоактивных изотопов иода (в особенности J^{131}) открыло совершенно новые возможности прижизненного изучения функции щитовидной железы при разных условиях. Таким образом, в частности, удается обнаруживать даже кратковременное действие антитиреоидных препаратов не только у животных, но и непосредственно у человека (5, 6).

Под влиянием веществ типа тироурацила тормозится процесс образования органических соединений иода в щитовидной железе, в связи с чем поступающий обычно в организм стабильный иод, так же как и отражающий его движение J^{131} , накапливаются в ней в значительно меньшем по сравнению с нормой количестве, вплоть до того, что этот процесс может полностью приостанавливаться. Таким образом, уже в ближайшие часы после введения в организм вслед за радиоактивным иодом тироурацила действие последнего сказывается на кривой накопления J^{131} в щитовидной железе, причем степень и длительность наблюдаемых изменений в известных пределах зависят от дозы тироурацила.

В настоящей работе по этому показателю непосредственно на людях изучалось действие как упомянутых выше, так и ряда новых антитиреоидных препаратов и количественно определялась их сравнительная антитиреоидная активность.

Методика. J^{131} (в виде натриевой соли) давался испытуемым — здоровым людям — в большинстве случаев около 9 час. утра в количестве $10 \mu\text{Ci}$ в 50 мл воды. Эта порция немедленно запивалась чистой водой. Начиная с этого момента производились измерения радиоактивности в области расположения щитовидной железы, первые 4 раза каждые 30 мин., а затем с интервалами в 1—1½ часа и после ночного перерыва один раз на следующее утро. Счетная трубка для γ -лучей (типа Ам-4), помещенная в тонкостенный алюминиевый цилиндр диаметром 32 мм и соединенная с аппаратом гибким экранированным кабелем, прикладывалась к шее испытуемого непосредственно над ключицами, каждый раз строго на одном и том же месте, где укреплялась при помощи резиновых тесемок. Каждое измерение продолжалось 4 мин.

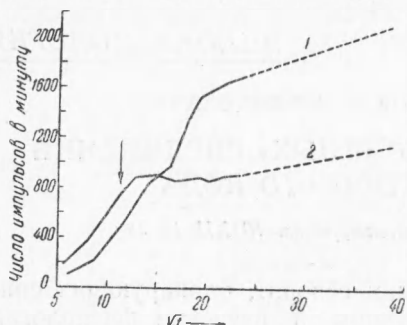


Рис. 1. Типичные кривые накопления J^{131} в щитовидной железе человека. 1 — в норме, 2 — действие 10 мг 2-меркаптоимидазола (стрелкой указан момент введения препарата). \sqrt{t} — время с момента введения J^{131} в \sqrt{t} мин.

Антигипотиреоидный препарат давался в легко растворимой капсуле также перорально через 2 часа после приема J^{131} . Исследование каждого нового препарата обычно начиналось с минимальной дозы, которая в последующих испытаниях постепенно увеличивалась до тех пор, пока не достигался указанный ниже и условно принимаемый в качестве порогового эффект или же не становилось ясным, что дальнейшие испытания данного соединения интереса не представляют. Ни в одном случае повторные испытания на одном и том же человеке не производились.

Кривая, отображающая процесс накопления радиоактивного йода в щитовидной железе, в норме поднимается сначала круто, а затем более полого и достигает максимума примерно в течение суток.

В качестве порогового эффекта наиболее рационально было избрать действие 200 мг тиюрацила (разовой лечебной дозы). Введение такой дозы тиюрацила быстро приводит к временному полному торможению процесса накопления J^{131} в щитовидной железе, в связи с чем соответствующая кривая перестает подниматься и на протяжении нескольких часов (более 4 и обычно менее 8) следует примерно параллельно абсциссе. Пороговая и подпороговая дозы обычно, за исключением особо оговариваемых случаев, испытывались не менее 3 раз, причем пороговой дозой мы обозначаем такую, которая у всех трех испытуемых оказывалась достаточной для вызывания соответствующего эффекта. Следует иметь в виду, что различные дозы каждого препарата отличались одна от другой обычно в 2 раза, а потому определенные нами величины пороговых доз следует понимать лишь с такой степенью точности.

Всего нами испытано 12 соединений*. Результаты исследований представлены в табл. 1, в которой для каждого из изучавшихся препаратов указано количество его в миллиграммах, достаточное для того, чтобы в указанных условиях полностью затормозить накопление J^{131} в щитовидной железе на срок более 4 час. и менее суток.

Общей для всех изучавшихся соединений является группа $\text{SC} \begin{matrix} \text{NH} - \\ \text{NH} - \end{matrix}$ т. е. остаток тиомочевины. Хорошо известно, что последняя сама оказы-

* Соединения специально синтезированы одним из нас (И. Б. Симоном) в Украинском институте экспериментальной эндокринологии (в синтезе принимала участие И. И. Ковтуновская).

Таблица 1

Препарат	Формула	Т. пл. в °С	Доза в мг
Тiouрацил		>280	200
Метилтиоурацил		>280	160
2-Меркаптоимидазол		222	10
1-Метил-2-меркаптоимидазол		142	5
1-Фенил-2-меркаптоимидазол		184	25**
1-Бензил-2-меркаптоимидазол		149—150	25***
4-Метил-2-меркаптоимидазол		244	100
4-Фенил-2-меркаптоимидазол		261—262	(100)*
4-Фенил-2-бензилтиоимидазол		175	(50)*
2-Меркапто-1(4'-метил-2'-тиазолил)имидазол		224	(25)*
2-Меркапто-1(2'-тиазолил)имидазол		212	(25)*

Таблица 1 (продолжение)

Препарат	Формула	Т. пл. в °С	Доза в мг
2-Меркапто-1-(п-сульфаниламидо) имидазол		247	(25)*

* Данная доза недостаточна для вызывания нужного эффекта, но большие дозы не испытывались.

** Положительный результат получен в двух опытах из трех.

*** Положительный результат получен в одном опыте из двух.

вает некоторое антииреоидное действие, но 2-тиоурацил, имеющий эту группу в своем составе, значительно более активен.

В предыдущих наших сообщениях (1-4) было показано, что введение метильной группы в 6-е положение 2-тиоурацила повышает его антииреоидные свойства. В поисках еще более активных соединений мы еще несколько лет назад обратили внимание на 2-меркаптоимидазол, а также синтезировали ряд его производных с целью установления зависимости между их химическим строением и антииреоидным действием (1). Аналогичные сообщения появились и из других лабораторий (7, 8).

Приводимые в табл. 1 данные подтверждают высокую активность 2-меркаптоимидазола. Введение метильной группы в N₁-положение этого соединения еще более повышает, а в четвертое положение — ослабляет его активность (присоединение группы CH₃ в 3-е или 5-е положения приводит к тем же, соответственно, соединениям).

Значительное увеличение молекулярного веса радикала в 1-м положении существенно уменьшает активность 2-меркаптоимидазола. Может быть, поэтому оказалась неудачной попытка еще более повысить его активность путем присоединения к нему антииреоидных веществ другого типа, например сульфаниламида.

Среди изучавшихся соединений могут представить большой практический интерес 2-меркаптоимидазол и 1-метил-2-меркаптоимидазол, соответственно в 16 и более чем в 30 раз превышающие по антииреоидной активности применяемый сейчас в медицине метилтиоурацил.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова и
Украинский институт экспериментальной
эндокринологии

Поступило
21 XI 1953

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Я. М. Кабак, Усп. совр. биол., 18, в. 2 (5) (1949). ² Я. М. Кабак, А. А. Беэр, А. Е. Рабкина, Бюлл. эксп. биол. и мед., 21, в. 1—2 (1946). ³ И. Б. Симон, Тезисы докл. Укр. ин-та эксп. эндокрин., 1947. ⁴ И. Б. Симон, И. И. Ковтуновская, ЖОХ, 21, № 4 (1951). ⁵ Г. Хевеши, Радиоактивные индикаторы, 1950. ⁶ М. М. Stanley, E. B. Astwood, Endocrinology, 41, No. 1 (1947). ⁷ M. M. Stanley, E. B. Astwood, *ibid.*, 44, No. 6 (1949). ⁸ D. A. McGinty, M. L. Wilson, *ibid.*, 44, № 6 (1949).