

The background is a complex, layered abstract composition. At the top, a pair of blue eyes is visible within a reddish-brown, textured shape. To the left, a brown glass bottle is tilted, with a vibrant green liquid being poured into it. A large, billowing cloud of white foam with intricate bubble patterns dominates the center of the image. Below the foam, a dark, rounded glass vessel is partially visible. The overall color palette is earthy, with browns, greens, and blues, creating a sense of depth and mystery.

А Л А Н   К О Л О К

# С О В Р Е М Е Н Н Ы Е Я Д Ы

Д О З Ы  
Д Е Й С Т В И Е  
П О С Л Е Д С Т В И Я

 альпина  
ПАБЛИШЕР

Алан Колок

**Современные яды: Дозы,  
действие, последствия**

«Альпина Диджитал»

2016

**Колок А.**

Современные яды: Дозы, действие, последствия / А. Колок —  
«Альпина Диджитал», 2016

ISBN 978-5-9614-4570-1

Если в Средние века отравляющие вещества, природные и синтетические, применялись точечно, то в наше время они производятся и используются в промышленных масштабах. Сегодня химикаты или их следы можно обнаружить почти везде. Мы потребляем их с пищей, наносим на кожу и волосы. Наша одежда, дома, машины, любимые гаджеты – все это создается с «участием» опасной для здоровья химии. Вы узнаете из книги о том, что происходит в мире токсикологии сейчас, как и для чего ученые разрабатывают всё новые смертоносные яды, под какими красивыми масками они нам преподносятся, как проникают в наш организм и какие последствия вызывают, и, конечно, о тех маленьких бездумных преступлениях против окружающей среды, которые мы ежедневно совершаем не задумываясь.

ISBN 978-5-9614-4570-1

© Колок А., 2016

© Альпина Диджитал, 2016

# Содержание

Предисловие	6
Благодарности	8
Глава 1	9
Количественная оценка зависимости реакции от дозы	11
Танцы вдоль кривой	13
Исключения	15
Глава 2	16
Клеточная мембрана	18
Конец ознакомительного фрагмента.	20

# Алан Колок

## Современные яды: Дозы, действие, последствия

Переводчик *Мария Кульнева*

Научный редактор *Елена Ванисова*

Редактор *Антон Никольский*

Руководитель проекта *О. Равданис*

Корректор *И. Астапкина*

Компьютерная верстка *М. Поташкин*

Дизайн обложки *Ю. Буга*

Иллюстрация на обложке *shutterstock.com*

© Alan Kolok, 2016

Published by arrangement with Island Press

© Издание на русском языке, перевод, оформление. ООО «Альпина Паблишер», 2017

*Все права защищены. Произведение предназначено исключительно для частного использования. Никакая часть электронного экземпляра данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, включая размещение в сети Интернет и в корпоративных сетях, для публичного или коллективного использования без письменного разрешения владельца авторских прав. За нарушение авторских прав законодательством предусмотрена выплата компенсации правообладателя в размере до 5 млн. рублей (ст. 49 ЗОАП), а также уголовная ответственность в виде лишения свободы на срок до 6 лет (ст. 146 УК РФ).*

\* \* \*

## Предисловие

Токсикология – междисциплинарная область исследований. Другие предметы, например анатомию, можно изучать более или менее как самостоятельную дисциплину, не привлекая большого количества сведений из других научных сфер. Студентам можно рассказывать о строении и расположении костей, мышц или внутренних органов, не упоминая, к примеру, о химическом составе скелета или биомеханических основах мышечной активности. Токсикология же изучает вредное воздействие различных химических веществ на живые организмы, поэтому ее нельзя причислить исключительно к сфере биологии или химии. Она скорее представляет собой пересечение этих двух дисциплин.

Кроме того, токсикология – прикладная наука, отражающая изменения в окружающей среде и потребностях общества. С начала своего формирования, то есть уже более 500 лет, токсикология неразрывно связана с медициной. Врачи, сталкивавшиеся с ужасными последствиями отравлений, пытались понять механизмы действия яда на человека, в результате чего были сформулированы два общих принципа: воздействие яда зависит от дозы, и природа химических веществ раскрывается в их структуре. На ранних этапах развития токсикологии происходил постоянный обмен идеями с ее более милосердной сестрой – фармакологией, изучавшей полезное действие лекарственных веществ на организм. Действительно, эти две дисциплины очень прочно переплетены друг с другом; терапевтический эффект многих лекарств может обратиться во вред, если превысить дозировку или время воздействия.

Несмотря на историческую связь токсикологии с медициной, меняющаяся природа взаимодействий человеческого общества с химикатами изменила и контекст понятия токсичности. В старину воздействие ядов на людей было, как правило, индивидуальным. Контакт с ядовитым плющом, поедание несъедобных грибов или укусы змей могли привести к тяжелым последствиям или даже смерти; однако это происходило с отдельными людьми в отдельные моменты времени. Даже ранние исторические опыты в области металлургии и иных отраслей промышленности могли повлиять лишь на ограниченное число людей, работавших на небольших и относительно изолированных производствах. На протяжении долгих веков воздействие ядов было скорее личной проблемой, нежели общественной.

Все изменилось с наступлением индустриальной революции. С развитием тяжелой промышленности, в частности металлургии, и увеличением добычи полезных ископаемых началось масштабное загрязнение почв, воды и воздуха. Теперь воздействию вредных химических веществ подвергались уже не отдельные люди, а целые сообщества. Токсикология объединилась с эпидемиологией – разделом медицины, изучающим возникновение и распространение болезней в определенных человеческих популяциях. Начались исследования, призванные оценить опасность различных загрязняющих веществ для человеческого общества.

Химическая революция, более поздний отпрыск революции промышленной, породила огромное разнообразие химических веществ, попадающих в окружающую среду, и еще более изменила лицо современной токсикологии. Изначально воздействующие на человека химикаты имели природное происхождение или являлись относительно простыми видоизменениями существовавших в природе соединений, получавшимися, к примеру, при обогащении руд или сжигании древесного или ископаемого топлива. Начавшееся в начале XX в. развитие промышленного органического синтеза обогатило мир токсикологии новыми группами веществ, которые, как оказалось, ведут себя совершенно иначе, чем природные соединения. Вместо того чтобы быстро разлагаться в естественной среде, они сохраняются неизменными – в некоторых случаях на протяжении многих десятков лет. Более того, эти вещества стали обнаруживать в тканях различных животных в самых неожиданных местах.



С ростом объема и разнообразия загрязняющих веществ стала меняться и сама природа токсической реакции. Когда-то подавляющее большинство эффектов, которые оказывали на человека яды, – к примеру, при укусе змеи или пчелы, – были острыми и быстротечными, однако в современную эпоху существует все больше примеров воздействия долговременного и проявляющегося далеко не сразу. Такие загрязнители, наряду с лекарствами и средствами личной гигиены, стали действовать как непредусмотренные сигналы для клеток организма, нарушая их взаимодействие. Это приводит к таким неприятным последствиям, как канцерогенез, репродуктивная дисфункция, нарушения внутриутробного развития. Хуже всего то, что эти последствия проявляются спустя продолжительное время после того, как химический сигнал исчезает, – иногда даже у детей или внуков человека, подвергшегося воздействию яда. Когда ущерб становится очевидным, химического «взломщика» уже и след простыл.

Тройная угроза современных ядов – их глобальное распространение, огромное разнообразие и длительное неявное воздействие с отсроченными последствиями – сильно усложняет ситуацию в сфере токсикологических исследований. Поэтому нет ничего удивительного в том, что природа объектов исследований современной токсикологии не всегда ясна не только неспециалистам или студентам, но и серьезным ученым. Зачастую возникает неверное понимание метаболического пути, транспорта, абсорбции, выделения и биологической активности токсичных веществ.

Сложность понимания токсикологии, в силу описанных выше причин, стала поводом к написанию этой книги. Моя цель – внести немного ясности в существующий хаос и представить современные достижения в этой сфере таким образом, чтобы они были понятны непрофессионалу. Вероятно, кому-то материал книги покажется чересчур упрощенным, однако я не стремился создать исчерпывающий учебник по токсичным веществам, а всего лишь хотел познакомить широкий круг читателей с некоторыми тонкостями и нюансами современной токсикологии.

## **Благодарности**

Эта книга посвящается трем группам людей. Первая – мои коллеги, которые помогли в создании книги: Шеннон Бартелт-Хант, Шерри Чирек, Стивен Ресс, Кристин Кутукэш, Пол Дэвис, Элинон Роган, Филип Смит, Джереми Уайт и Хейко Шенфусс. Спасибо вам за редакторскую помощь и комментарии. Вторая – мой брат, сестра и мать, которые вежливо интересовались у меня, когда же книга будет окончена? Да, дорогая моя семья, после долгих лет этот момент наступил. И наконец, спасибо за терпение моим жене и сыну, Венди и Джареду. Они лучше других знают, что я имею в виду.



## Глава 1

### Все зависит от дозы

*Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным.*

**Парацельс**

Когда я учился в начальной школе, наши разговоры на игровой площадке нередко приобретали фаталистический характер. Быть может, это объяснялось эпохой холодной войны, но я хорошо помню, как мы с товарищами болтали о химии и смерти: «Если слишком глубоко дышать, можно умереть!», «Если выпить очень много воды, то умрешь!»

Сегодня людей волнует в основном не летальное количество этих относительно безобидных субстанций, а содержание в нашей пище, воде и воздухе вредных загрязняющих веществ. Однако, несмотря на недостаток образования, я и мои сверстники были не так уж далеки от истины. Мы тогда ничего не знали о токсинах, но по сути повторяли мысли Парацельса, врача XVI в. Его недаром считают отцом токсикологии, потому что именно Парацельс сформулировал первый и главный догмат этой науки – идею о том, что ядовитость вещества зависит от дозировки: «Все есть яд и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным». Иными словами, даже такое вроде бы совершенно безвредное вещество, как вода, будучи употреблено в избыточном количестве, может оказаться не менее опасным, чем всем известные яды, например мышьяк.

Революционная идея Парацельса отражает связь дозы с реакцией: в большинстве случаев чем выше доза, тем сильнее негативная (токсическая) реакция. Эта очевидная концепция создала тематическую платформу, на которой строится современная регуляторная токсикология. К тому же упомянутая связь куда интереснее, чем кажется на первый взгляд, так как и в дозировке, и в реакциях существует множество нюансов.

Когда химическое вещество, токсичное или безвредное, контактирует с организмом, оно оказывает на него определенное *воздействие*. Дозой воздействия, или экспозиционной дозой, называется количество вещества, которое подействовало на организм. Это количество можно измерить различными прямыми или косвенными методами. Для стандартных химикатов, которые человек принимает намеренно (например, лекарств), существует прямой путь воздействия – чаще всего оральный или инъекционный. Для такого типа воздействия доза обычно определяется через массу (в граммах или миллиграммах) вещества, назначаемого для приема. Например, обычная таблетка аспирина, одного из самых распространенных лекарственных средств, содержит 325 мг активного ингредиента – ацетилсалициловой кислоты. В этой таблетке также содержится ряд инертных химических веществ (наполнителей), но *дозировка* определяется именно количеством активного ингредиента. Точно так же выражается дозировка и для инъекционных препаратов. Например, эпинефриновый инъектор, широко используемый людьми, страдающими от различных пищевых аллергий, позволяет ввести дозу в 0,3 мг эпинефрина, несмотря на то что в растворе содержатся и другие вещества.

В приведенных примерах путь воздействия прямой и доза легко определяема, но что делать в тех случаях, когда воздействие оказывается косвенным и непреднамеренным? Это может происходить, если человек, к примеру, съел рыбу, которая прокачивала через свои жабры загрязненную воду, или же он является пассивным курильщиком. В таких случаях количество потребленного вещества сложно точно измерить. Поэтому проще определить не экспозиционную дозу, а концентрацию вещества в среде (в воде, которая проходит через жабры рыбы, или в воздухе, которым дышит животное или человек).

Вне зависимости от прямого или косвенного источника воздействия реакция животного (в том числе человека) на воздействие химического вещества может быть дискретной или непрерывной. Гибель организма – крайний случай дискретной реакции, в котором возможны лишь два состояния: жизнь или смерть. Как бы ни был печален факт смерти, она дает токсикологам очень ценный исследовательский материал. В других же случаях возможно весьма существенное разнообразие реакций на воздействие токсина. В качестве классического примера непрерывной реакции можно привести нарушения в когнитивной сфере в результате воздействия на мозг алкоголя. Реакция на алкоголь не происходит по типу «все или ничего»; она усиливается с увеличением дозы. То же самое можно сказать и о других типах нарушений, вызванных токсинами, например экспрессии генов или активности белков.

Что интересно, ни способ получения дозы воздействия – прямой или косвенный, – ни метод измерения реакции – дискретной или непрерывной, – не влияет на общий принцип связи между дозировкой и реакцией. В подавляющем большинстве случаев форма кривой этого взаимодействия остается неизменной вне зависимости от того, как представлены данные о дозе и реакции.

## Количественная оценка зависимости реакции от дозы

Зависимость реакции от дозы – очень полезный показатель, часто используемый регуляторными организациями. Стандартный подход к тестированию новых веществ или веществ, используемых в новом качестве, начинается именно с выяснения этого соотношения. Обычно на первой стадии определения токсичности проводится оценка способности вещества давать дискретный результат – а именно смерть – в популяции лабораторных животных, к примеру мышей.

Кривая зависимости реакции от дозы на самом деле описывает не смерть, а смертность. *Смерть* – это реакция отдельного организма, и здесь очевидно, что организм может находиться лишь в одном из двух состояний: он может быть либо жив, либо мертв. *Смертность* же – реакция популяции организмов. *Уровень смертности* – показатель, отражающий, какая часть популяции гибнет в результате воздействия токсина. В качестве графической иллюстрации смертности в группе животных, подвергшихся воздействию одинаковых доз токсичного вещества, мы используем дискретную кривую зависимости. В одной крайней точке токсикологической кривой все животные, подвергшиеся воздействию малых доз, выживают (уровень смертности равен нулю), а в противоположной – все животные, подвергшиеся воздействию высоких доз, гибнут (уровень смертности 100 %).

Между этими крайностями полной выживаемости и полной смертности зависимость реакции от дозы становится более интересной. В подавляющем большинстве случаев она описывается характерной S-образной, или сигмоидальной, кривой. При низких дозировках токсичного вещества постепенное повышение его концентрации не приводит к сильному увеличению смертности. При средних дозировках смертность начинает резко возрастать с повышением концентрации, а при высоких дозах разница в уровне смертности при увеличении дозы снова становится минимальной.

Важный параметр, который помогает прояснить зависимость – это *точка перегиба* кривой. В нижней части кривой повышение дозировки ведет не только к увеличению общего числа умерших животных, но и к увеличению количества животных, умерших с каждой новой дозой. Иными словами, угол наклона кривой при переходе от одной концентрации вещества к следующей продолжает увеличиваться, пока не достигнет максимума в точке перегиба. Дальнейшее повышение дозы действующего вещества продолжает приводить к усилению биологического ответа, но скорость, с которой ответ растет, начинает уменьшаться с каждым последующим повышением дозы. Точка перегиба всегда находится в средней части кривой, там, где при тесте на летальную токсичность наблюдается 50 %-ная смертность, и, как мы увидим далее, эта точка имеет большое значение при токсикологическом тестировании веществ.

Переход от экспериментальных данных к применимой на практике зависимости реакции от дозы (которая позволяла бы количественно определить интересующие точки на кривой) оказывается сложнее, чем кажется на первый взгляд. Для того чтобы заполнить пробелы между относительно немногочисленными экспериментально определенными точками и получить непрерывную кривую, необходимо найти математическое уравнение, описывающее эту зависимость. Когда такое уравнение найдено, с его помощью можно определить значения для любой точки кривой, а не только для тех, где имеются экспериментальные данные.

На практике, для того чтобы выявить зависимость реакции от дозы того или иного химического вещества, нужно преодолеть существенные трудности, связанные с методикой экспериментов. Например, если токсичное вещество является новым и ранее никогда не подвергалось тестированию, то исследователь вынужден «стрелять вслепую» и экспериментально устанавливать зависимость в очень широком диапазоне концентраций. Часто этот диапазон широк настолько, что ось  $x$  на координатной сетке выглядит не линейной (то есть 1, 2, 3 и т. д.),

а скорее логарифмической (то есть 1, 10, 100 и т. д.). В этом случае весьма вероятно, что в процессе эксперимента в одной или более группах животных уровень смертности будет нулевым из-за слишком малых концентраций, а одна или более экспериментальных дозировок приведут к 100 %-ной смертности. Важно, что эти дозировки не помогут выстроить кривую зависимости. После исключения их из анализа количество оставшихся точек, которые можно использовать для построения S-образной кривой, может оказаться слишком маленьким, и достоверность результатов тем самым серьезно снизится.

К счастью, существуют математические методы, которые позволяют обойти ряд сложностей. *Пробит-анализ*, к примеру, позволяет производить такие математические преобразования, в результате которых можно превратить сигмоидальную кривую в прямую линию. Как известно всем, кто изучал евклидову геометрию, кратчайшее расстояние между двумя точками – это прямая, и наоборот, любую прямую можно построить по двум точкам. Поэтому с помощью пробит-анализа можно точно оценить всю кривую зависимости реакции от дозы, имея данные всего лишь в двух точках, лежащих где-то между нулевой и 100 %-ной смертностью. Более того, если зависимость описывается линейным уравнением ( $y = \text{угол наклона} \times x + \text{свободный член}$ ), можно легко определить значение любой точки, подставив несколько цифр в это простое уравнение.

## Танцы вдоль кривой

Прелесть линейной зависимости реакции от дозы заключается в том, что она дает много предварительной информации о взаимодействии животного с химическим веществом. Например, угол наклона прямой сообщает нам об эффективности токсичного вещества, то есть его способности вызывать биологическую реакцию. С увеличением угла наклона эффективность также растет. Более того, если эффективности двух веществ оказываются сходными, то на основании зависимости реакции от дозы можно определить некоторые полезные точки, дающие при сокращении одно число, с помощью которого можно проводить сравнение токсичности различных веществ.

А теперь вернемся к точке перегиба. Эта точка в токсикологии и фармакологии известна как ЛД50, доза, при воздействии которой гибнет 50 % популяции животных. Эту точку можно определить и в тех случаях, когда животные подвергаются косвенному воздействию вещества (при содержании токсичного компонента в воздухе для животных, дышащих легкими, или в воде, для тех, кто дышит жабрами), но тогда она обозначается, как ЛК50 (концентрация вещества в среде, при которой 50 % организмов погибают). Эти точки перегиба дают ученым практический числовой индекс, с помощью которого можно сравнивать токсичность различных веществ.

Вторая точка, которую можно выявить из зависимости реакции от дозы, – это пороговая концентрация. *Пороговая концентрация* – та, при которой вероятность негативного воздействия (например, один случай заболевания на миллион человек) достаточно низка и считается допустимой. Интересно то, что, хотя пороговую дозу легко определить по зависимости реакции от дозы при условии наличия соглашения о приемлемом уровне негативного воздействия, допустимая вероятность этого негативного воздействия устанавливается не наукой, а на общественно-политическом уровне. Этот вопрос мы обсудим подробнее в главе 14.

Третья важная деталь, касающаяся пороговой дозы, состоит в том, что эта доза является не столько эмпирической, сколько математической. Иными словами, пороговая доза не ограничивается решениями ученого, проводящего тестирование. Если он, к примеру, вводил крысам какое-то вещество в пяти различных концентрациях (0,01, 0,1, 1, 10 и 100 мг на кг массы тела), то пороговая доза вовсе не обязательно будет одной из них. Прямая линия, которую мы получаем при пробит-анализе зависимости реакции от дозы, описывает взаимоотношения не просто нескольких точек на линии, а всех составляющих ее точек. Однако с двумя другими показателями, NOEC и LOEC, дело обстоит иначе. Эти показатели ранее часто использовались для описания химической безопасности продукта, но в настоящее время впали в некоторую немилость. NOEC – это максимальная из измеренных концентраций на кривой, при которой не наблюдается видимого положительного воздействия на организмы, а LOEC – минимальная из измеренных концентраций, при которой выявляется негативное биологическое воздействие химического вещества. Проблема в том, что эти показатели по своей сути необъективны. В то время как пороговая доза – это величина, выведенная математически с использованием всех точек кривой зависимости реакции от дозы, значения NOEC и LOEC связаны только с теми точками кривой, для которых были получены эмпирические данные. Поэтому общее число возможных значений для этих точек лимитируется количеством вариантов дозирования, выбранных экспериментатором. Например, если ученый вводил крысам вещество в пяти различных концентрациях (0,01, 0,1, 1, 10 и 100 мг на кг массы тела), то значения NOEC и LOEC могут соответствовать лишь каким-либо из этих пяти вариантов. Поэтому результаты очень сильно зависят от прихоти экспериментатора и весьма ограничены, тогда как при математическом вычислении они куда более точны и теоретически могут быть абсолютно любыми.

Когда какая-либо правительственная структура разрабатывает стандарты химической безопасности, считающаяся безопасной дозировка практически всегда оказывается ниже, чем реальная пороговая концентрация, рассчитанная на основании уравнения зависимости реакции от дозы. Это делается по чисто практическим причинам, так как токсикологическое тестирование обычно проводится на лабораторных грызунах (мышях и крысах), и его результаты экстраполируются на человека. Грызуны могут быть более чувствительны или менее чувствительны, чем люди, к тем или иным химическим веществам, поэтому максимально допустимый уровень загрязнения из соображений безопасности уменьшается на порядок по сравнению с экспериментальным. Кроме фактора возможных различий в реакции между биологическими видами, во внимание принимается также повышенный риск воздействия того или иного вещества на особо чувствительные группы людей (дети, пожилые и лица с нарушениями иммунной системы).

## Исключения

Но во всех ли случаях применима S-образная кривая? Возьмем, к примеру, витамин А. Это вещество представляет собой смесь компонентов, в том числе ретинола, ретиналя и других сходных по структуре каротиноидов. Недостаток витамина А в рационе может вызывать нарушения зрения, особенно при недостатке освещения. Однако витамин А – жирорастворимое вещество, которое не так быстро выводится из организма, как водорастворимые витамины, например витамин С. Поэтому, если употребить слишком много витамина А, возникает риск отравления. Постоянно повышенный уровень витамина А вреден для организма, особенно для развития органов плода. В случае с этим веществом кривая зависимости реакции от дозы будет не сигмоидальной. Она, скорее, напоминает чашу, где негативный эффект наблюдается как при низких, так и при высоких дозировках. В данном случае влияние дозировки будет двояким: при высоких концентрациях витамина А преобладает негативное воздействие, и чем ниже будет его концентрация, тем лучше. Однако в низких концентрациях витамин А действует как микроэлемент, дефицит которого также наносит организму вред, и в этом случае его концентрацию нужно увеличить.

На самом деле подобный дефицит нельзя считать истинно токсическим воздействием, но есть примеры и других веществ, которые оказывают на организм негативное воздействие как в низких, так и в высоких концентрациях. Прекрасный пример такого вещества – это 17-бета-эстрадиол. При высоких концентрациях это вещество обладает канцерогенным эффектом и очень токсично. Но при уменьшении дозы зависимость начинает приближаться к классической сигмоидальной кривой. Дозы ниже пороговых не увеличивают риск развития рака. Однако в концентрации намного ниже пороговой этот половой гормон действует так же, как клеточный сигнал, влияющий в том числе и на эмбриональное развитие у позвоночных животных. Хотя эстрадиол необходим для развития как мужских, так и женских особей, слишком высокий его уровень в определенные моменты может быть токсичным, в том числе приводить к развитию у плода мужского пола ряда женских признаков. Именно это является причиной необычной морфологии репродуктивных органов у некоторых животных, например развития женских фолликулов в ткани мужских семенников. (В последующих главах мы еще вернемся к влиянию различных химических веществ на внутриутробное развитие.)

Наш взгляд на токсичные вещества определяется идеями Парацельса. Вероятно, для подавляющего большинства токсинов все действительно зависит от дозы. Этот первый закон токсикологии породил огромное количество исследований и правовых актов, касающихся безопасности. В мире современных ядов многие виды взаимодействий между молекулой и организмом определяются именно этим простым, но элегантным принципом.



## Глава 2

### Природа химических веществ

*Некоторые вещи по сути своей никак не могут сочетаться – например, масло и вода, апельсиновый сок и зубная паста.*  
*Джим Батчер*

Второе правило токсикологии помогает нам понять, почему одни химические вещества легко выводятся из организма, а другие – нет. Оно же объясняет нам, почему разные яды действуют по-разному. Это правило первым сформулировал Амбруаз Паре, французский хирург XVI в., который сказал, что «яд... убивает определенным свойством, противоположным нашей человеческой натуре». Иными словами, конкретное действие вещества зависит от свойственной ему химической природы.

Эта идея на первый взгляд может показаться очень простой, но давайте попробуем разобраться, что такое «химическая природа» вещества? Нам известно, что эффекты, оказываемые на организм различными химическими веществами, зависят от структуры их молекул. Токсичность по определению проявляется на молекулярном уровне, потому что действие яда определяется тем, как его конкретные молекулы взаимодействуют с конкретными биологическими мишенями в организме. Эти биологические мишени могут быть общими, как, например, фосфолипиды – тонкий слой жиров, входящих в состав всех клеточных оболочек, или очень узкими – например, рецептор к какому-либо нейротрансмиттеру, который может быть навсегда заблокирован по-особому устроенной молекулой пестицида, подходящей именно к данному рецептору. Таким образом, природа токсичного вещества – это его молекулярная структура, так как именно она определяет его химическую активность.

Для многих токсичных веществ, особенно для тех «специалистов», что связываются со строго определенными клеточными рецепторами, кажется вполне логичным, что за воздействие несет ответственность именно трехмерная структура молекул токсикантов. Если токсичное вещество – это ключ, то рецепторная молекула – замок, и для многих токсичных веществ изменения химической структуры молекул (аналогично различиям в форме бородки ключа) могут приводить к изменению токсичности. Более того, если нам известен механизм токсического воздействия вещества на организм, можно сделать вывод, что молекулы со сходной структурой могут оказывать на организмы сходное воздействие. Зависимость активности от структуры – корреляция между структурой молекул химического вещества и его биологической активностью – важный принцип, который можно вывести из трудов Паре.

Зависимость активности от структуры помогает понять, почему разные члены некоторых небольших групп токсинов направленного действия (тех самых «специалистов») действуют на организм одинаково. Но давайте попробуем разобраться в общих закономерностях строения химических веществ. Если нарисовать все известные науке химические вещества на воображаемой школьной доске (доска понадобится о-о-очень большая!), их можно было бы разделить на многочисленные небольшие родственные группы: на одной части доски окажутся сахара, на другой – металлы, на третьей – диоксины и т. д. Какие же критерии можно использовать, чтобы объединить эти группы в более крупные подразделения?

Есть два весьма практичных и простых способа разделения всех веществ на нашей доске. Во-первых, можно выделить органические и неорганические молекулы – то есть, попросту говоря, отделить вещества, в которых есть углерод, от тех, в которых углерода нет. В общем можно сказать, что углеродсодержащие вещества могут быть химически модифицированы в результате процессов, происходящих в живых организмах, и считаются основой жизни. Все

необходимые для существования живых организмов молекулы – сахара, жиры, белки, ДНК и РНК, липидная мембрана и т. д. – являются органическими, так как содержат углерод.

Второй способ классификации химических веществ основан на их относительной растворимости; иными словами, вещества могут быть водо- или жирорастворимыми. В отличие от органической или неорганической природы, которая определена однозначно, относительная растворимость веществ может варьироваться – от высокой растворимости в липидах, или жирах, до высокой растворимости в воде. Тем не менее разделение веществ на водо- и жирорастворимые весьма информативно, так как позволяет многое объяснить.

Отличие водорастворимости от жирорастворимости можно легко понять, если представить себе процесс приготовления заправки для салата. Для традиционного итальянского салатного соуса нужно взять воду, оливковое масло и специи, соединить их в емкости и тщательно встряхнуть. Получившийся раствор на самом деле не раствор, а эмульсия – смесь веществ, которые не могут полностью соединиться. Со временем эмульгированные жидкости разделятся, и слой оливкового масла окажется поверх слоя воды. Теперь разберемся со специями, которые используются в заправке для салата: на молекулярном уровне некоторые из них (поваренная соль, сахара и т. д.) растворяются в первую очередь в воде, а не в масле. Другие (например, ванилин, экстракт мяты или винтергреновый экстракт – ну ладно, последний не назовешь традиционным компонентом салата) растворяются в оливковом масле, а растворить их в воде нельзя.

А теперь давайте посмотрим, что будет, если мы добавим к смеси воды и масла какое-нибудь из веществ, расположенных на нашей доске. Если хорошенько встряхнуть сосуд, а потом дать смеси отстояться и разделиться, вещество растворится в одном из слоев – в воде или масле – или не растворится вообще и окажется в виде кристаллов на дне сосуда.

На основании этих двух принципов разделения химических веществ на группы любое вещество можно отнести к одной из пяти категорий: нерастворимые вещества, жирорастворимые неорганические вещества, жирорастворимые органические вещества, водорастворимые неорганические вещества и водорастворимые органические вещества. Молекулы нерастворимых веществ, как органических, так и неорганических, связаны очень прочными химическими связями, которые трудно разорвать, поэтому они и не переходят в раствор. Если рассмотреть этот факт более пристально, становится понятно, что если вещество нерастворимо ни в воде, ни в липидах, значит, оно не может быть усвоено организмом, и, следовательно, не может быть токсично. Так что с точки зрения токсикологии нерастворимые вещества не представляют большого интереса.

Таким образом, классификацию токсичных веществ можно свести к четырем категориям: жиро- и водорастворимые неорганические вещества и жиро- и водорастворимые органические вещества. Список можно еще сократить, так как жирорастворимые неорганические вещества с точки зрения токсикологии также не слишком интересны<sup>1</sup>. Во многих смыслах разделение веществ на водо- и жирорастворимые не менее важно, чем их разделение на органические и неорганические. Чтобы понять это, необходимо получше приглядеться к месту, где химия буквально сталкивается с биологией: к клеточной мембране.

---

<sup>1</sup> Неорганические ионы, например ртути, трудно определить в какую-то из категорий. Ртуть – неорганическое вещество и в ионном виде растворяется в воде, однако может образовывать комплексные соединения с жирорастворимыми органическими веществами. – *Прим. авт.*

## Клеточная мембрана

Прежде чем обратиться к теме абсорбции веществ из среды организмом, давайте вспомним, как устроена живая клетка. Когда я читаю курс общей биологии студентам непрофильных специальностей, я прошу их взять лист бумаги и за отведенное время нарисовать клетку. Тут я хитрю, потому что без предупреждения даю им всего одну-две секунды, и, едва они успевают начать рисовать, кричу: «Время вышло!» За это очень короткое время большинство рисуют одно и то же – замкнутый круг. По сути, то, что они рисуют, – это клеточная мембрана. Хотя для жизнедеятельности клетки, несомненно, важны ядро, митохондрии, аппарат Гольджи и прочие органоиды, именно клеточная мембрана отделяет внешнюю среду от внутренней, и именно ее первым делом рисуют практически все, кому дается задание нарисовать клетку за несколько секунд.

Клеточная мембрана состоит из двойного слоя фосфолипидов. Во внешнем слое молекулы расположены так, что полярные головки молекул смотрят наружу, а неполярные хвосты направлены в сторону цитоплазмы. За первым слоем следует небольшая щель, а затем – внутренний слой фосфолипидов. В этом слое хвосты молекул направлены наружу, то есть к таким же хвостам внешнего слоя, а головки – внутрь клетки, в цитоплазму. Таким образом, с обеих сторон липидного слоя находятся полярные головки, а между ними – неполярные хвосты.

Для этой структуры полярные головки имеют принципиальное значение. Каждая из них имеет положительно и отрицательно заряженные стороны. Так как одинаковые заряды отталкиваются, а противоположные – притягиваются, липидный слой представляет собой непродолимый барьер для проникновения любых заряженных ионов – как органических, так и неорганических.

Эта относительная непроницаемость создает проблему, так как цитоплазма внутри клетки не может существовать без водорастворимых компонентов. Многие необходимые ионы – ионы натрия и кальция, хлорид, а также органические вещества, например глюкоза и другие сахара, – являются полярными и не могут преодолеть липидную мембрану. Как же им попасть внутрь? Для этого существуют специальные белки. Они усеивают двойной липидный слой, как стразы на узорчатом поясе. Эти белки работают как поры, или перевозчики, которые доставляют полярные молекулы с одной стороны мембраны на другую. Если начать подробно рассматривать различные биологические мембраны, то выясняется, что у наиболее активных структур (например, митохондрий) белков в мембранах больше всего, а у наименее активных (например, оболочках отростков нервных клеток), их, напротив, очень мало.

Чтобы возникла токсическая реакция, ядовитое вещество должно проникнуть к своей мишени. Иногда это рецептор, иногда – определенный белок или ядерная ДНК, но в целом можно сказать, что мишенью токсина является либо какое-то место внутри клетки, в пределах ее клеточной мембраны, либо сама эта мембрана (двойной липидный слой). Поэтому многие токсичные вещества, чтобы проявить свою активность, должны преодолеть мембраны, и как раз здесь на сцену выходит их растворимость. Водорастворимые вещества (и органические, и неорганические) не могут легко пройти сквозь липидные слои, если только не воспользуются белковыми каналами. Таким образом, транспорт водорастворимых веществ подвергается контролю, и содержание многих из них – например, таких неорганических ионов, как ионы натрия, хлорид, ионы калия или кальция, – поддерживается в клетке на постоянном уровне.

Данная система эволюционировала так, чтобы была возможна регуляция транспорта этих ионов, однако она не всегда работает безошибочно. Ионные каналы, точно регулирующие поступление неорганических или органических ионов в клетку, случайно могут пропускать и вредные токсичные ионы. Переносчики таких микроэлементов, как медь и цинк, не могут

отличить эти необходимые для жизнедеятельности металлы от потенциально опасных, таких как кадмий, серебро или ртуть.

С токсичными жирорастворимыми веществами дело обстоит иначе. Для них липидная мембрана не является препятствием, и поэтому они могут перемещаться по организму без всяких ограничений, словно бродяги. Хотя, согласно одному из определений, живой организм – это система, контролирующая свой внутренний состав, жирорастворимые молекулы умудряются обходить правила, регулирующие жизнедеятельность клеток.

Поскольку растворимость так важна для абсорбции и конечной судьбы молекул в организме, нам нужно ее как-то измерять. Это возвращает нас к аналогии с салатной заправкой. Если добавить в смесь (эмульсию) воды и масла некое таинственное вещество и дать смеси отстояться, чтобы масло оказалось сверху, все, что понадобится для определения растворимости, – это измерить содержание вещества в слоях воды и масла. В экспериментах по измерению степени растворимости в качестве масла используется октанол, и получившееся численное отношение называется коэффициентом распределения октанол/вода (Ков).

Если взять разные молекулы, от водорастворимых (поваренная соль) до жирорастворимых (холестерин), насколько разными будут их Ков? Оказывается, различаются они действительно очень сильно. Нередко бывает так, что вещество растворяется в воде в миллион раз лучше, чем в жире, и наоборот. Коэффициенты могут быть настолько велики, что обычно их представляют в виде логарифмической функции (Ков жирорастворимого вещества может составлять 1 000 000, или  $10^6$ , то есть  $\lg \text{Ков} = 6$ ), а разница в растворимости между водо- и жирорастворимыми веществами может превышать  $10^{12}$ , так что растворимость жирорастворимых молекул в двойном липидном слое мембраны может быть более чем в триллион раз выше, чем водорастворимого вещества в том же липидном слое.

Теперь мы можем рассмотреть двойной липидный слой как химический барьер с точки зрения Ков. Водорастворимое вещество по определению является жиронерастворимым и поэтому не может пройти через мембрану. Скорость его диффузии через этот барьер будет минимальной. Без помощи белков-переносчиков поступление этого вещества в клетку практически невозможно, поэтому минимальной будет и его токсичность. И наоборот, вещество, растворимое в масле или жире, легко проходит через клеточную мембрану и поэтому обладает большим токсическим потенциалом. Вещество с большим Ков легко растворяется в липидном слое, и скорость его диффузии в клетку будет гораздо выше, чем у водорастворимых веществ.

## **Конец ознакомительного фрагмента.**

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.