

## *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 укус змеи 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.

# *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 непрямым 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  $LD_{50}$ , 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  $LK_{50}$  (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 попали 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 дозировок, 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.

# *Лекарства, наркотики и токсикология зависимости*

*Лучшие вещи для лучшей жизни... Благодаря химии.*  
Рекламный лозунг компании DuPont, 1935 г.

Наркотики бывают разными. И порой трудно провести грань между полезными лекарственными средствами, увеличивающими продолжительность жизни и повышающими ее качество, и вредными запрещенными средствами, которые подпитывают теневую экономику, разрушают жизни и вносят хаос в общество. Разделяя наркотики и лекарства, мы ориентируемся на их назначение и отношение к ним законодательства. Однако сегодня практически все признают, что алкоголь и табак, хотя и разрешены в большинстве стран, вызывают наркотическую зависимость. В то же самое время такой общепризнанный наркотик, как кокаин, действительно приносящий в больших дозах вред, в малых может быть в определенных случаях полезен. В этой главе мы рассмотрим токсичность веществ, которые человек принимает сознательно, чтобы снять боль, справиться с болезнью и изменить психологическое состояние.

## Самолечение

Лекарства, в том числе наркотики, попадая в организм человека или животного, вызывают изменения в функциях клеток. Некоторые лекарства могут быть синтезированы исключительно в лабораторных условиях, однако в основном они имеют природное происхождение. Первыми терапевтическими средствами, которые стали использоваться для борьбы с болью и болезнями, были растения. Поедание растений или других природных средств ради содержащихся в них веществ, имеющих терапевтический эффект, называется самолечением, и возникло оно еще до появления человека. Африканские человекообразные приматы жуют древесину некоторых растений, глотают листья и едят смесь из грязи и листьев лекарственных растений, чтобы избавиться от эндопаразитов и симптомов желудочно-кишечных расстройств. Бабуины и колобусы также занимаются самолечением, в первую очередь для борьбы с кишечными паразитами. Обезьяны-ревуны поедают растения, содержащие вещества, влияющие на репродуктивные функции, предположительно, чтобы изменять время между беременностями и пол будущего потомства.

По всей видимости, эволюционный путь самолечения от обезьян к человеку был непрерывен. Одни из наших ближайших родственников, неандертальцы, занимались самолечением с применением ботанического материала 24–30 000 лет назад. Доказательства этого были получены при изучении зубов скончавшегося давным-давно юного неандертальца. В них были обнаружены остатки горького (и неприятельного) растительного материала, который известен своей способностью подавлять аппетит. Это весьма интересный факт, так как он предполагает наличие у неандертальцев уровня ботанических знаний, ранее не предполагавшегося учеными.

Переход от самолечения растительными средствами к производству веществ для медицинского использования, то есть к фармакологии, произошел примерно 2000 лет назад. Археологами были обнаружены артефакты, проливающие свет на этот этап развития. Так, например, в 1989 г. из обломков затонувшего 2100 лет назад римского корабля была извлечена «аптечка» — тщательно запечатанный деревянный ящичек, в котором находились пилюли, изготовленные

из измельченных трав и овощей, в частности сельдерея, лука и моркови. Ингредиенты этих пилуль (химический анализ которых был проведен лишь недавно) упоминаются в классических медицинских текстах той эпохи. Это самые древние из найденных на сегодняшний день фармацевтических средств, и их относительно простой состав (измельченный растительный материал) как раз и отражает переходную ступень от самолечения биологическим материалом к истинной фармакологии. Вторым артефактом приблизительно того же времени — это папирус Эберса, написанный около 1500 г. до н.э. Этот один из самых ранних известных документов египетской медицины представляет собой свиток, заполненный магическими формулами и рецептами лечебных снадобий; также в нем описываются ожоги, опухоли, паразиты и даже такие психоневрологические нарушения, как депрессия и слабоумие.

## Психоактивные вещества как токсины

Появление фармакологии можно считать первым примером «лучшей жизни благодаря химии», так как лекарства издавна помогают людям справляться с болью и страданиями. История токсичности лекарственных средств многогранна, в ней сплетаются многие мотивы. Один такой мотив — вещества, становящиеся ядовитыми при неправильном употреблении, например ацетаминофен, о котором мы говорили в главе 5. Другой — вещества, представляющие риск при хроническом использовании, например тамоксифен, о котором я расскажу в главе 14. Но, наверное, лучше всего начать разговор о токсичности лекарств с психоактивных веществ и токсикологической зависимости.

Представьте себе жизнь среднестатистического древнего человека. Для многих представителей ранних цивилизаций контакт с различными природными веществами и тяжелый труд были нормой, а повседневная жизнь была физически и умственно изматывающей. Неудивительно, что человек стремился как-то бороться с усталостью, и любой натуральный продукт, который в этом помогал, приобретал большую ценность. Конечно, свидетельства первых случаев самолечения листьями коки или бетеля сгинули незадокументированными

в тумане доисторических времен, однако их терапевтическое употребление в более-менее природной и относительно слабодействующей форме сохранилось в мире и по сей день.

Помимо облегчения болезненных ощущений, психоактивные вещества применялись гражданами древних цивилизаций еще как минимум для двух целей: отдыха в социальном кругу и достижения измененного состояния сознания в духовных практиках. Алкоголь, по всей видимости, использовался в основном так же как и сегодня, будучи постоянным атрибутом праздников, религиозных церемоний и семейных ритуалов. В доисторических сообществах в этих случаях интоксикация была приемлема и ожидаема. Но даже при случавшихся время от времени праздничных пьянках злоупотребления и зависимость были редкими явлениями из-за ограниченности доступа к алкогольным напиткам и прочим психоактивным веществам, социальных табу и жестких условий повседневного существования. Для большинства людей опьянение было роскошью, которую можно было себе позволить лишь один-два раза в год.

Хотя многие из первых известных человеку психоактивных веществ применялись для снятия боли или подавления аппетита, жажды и усталости, был и еще один, так сказать, «духовный», класс веществ, применявшихся в те далекие времена. Эти вещества, называемые энтеогенами (психоделиками), вызывали галлюцинации и обладали способностью изменять ощущения, мысли и восприятие реальности. К этому классу относятся такие природные средства, как содержащий мескалин кактус пейот и псилоцибиновые грибы. Их употребление было широко распространено в первую очередь среди духовных лидеров древних сообществ, но не среди рядовых граждан.

Эти вещества в числе прочих породили идею Парацельса о том, что яд создает дозировка. От примитивных практик Древнего Египта до современной фармакологии каждое новое знание о химических свойствах и преобразованиях психоактивных веществ приводило к появлению способов усиления их воздействия. Уже в древние времена самолечения люди пытались изменить с этой целью химическую природу наркотических и терапевтических средств. Например, южно-американские индейцы, жевавшие листья коки, добавляли к ним щелочной агент, например известь, бикарбонат или древесный пепел.



Хотя алкалоиды, содержащиеся в натуральных листьях коки, более разнообразны и представлены в меньших концентрациях, чем те, что содержатся в очищенном кокаине, их преобразование при добавлении щелочного агента позволяет добиться более быстрого всасывания через слизистую ротовой полости.

Хотя повышение активности веществ в результате химических преобразований усиливало их действие, оно также повышало и вероятность неприятных последствий, вплоть до смерти. Мрачным напоминанием об этом служит тот факт, что передозировка лекарствами является вторым по распространенности методом самоубийства у женщин<sup>1</sup>. Хотя любое средство, принятое в чрезмерном количестве, опасно, к психоактивным веществам это относится в первую очередь. Многие, хотя и не все, психоактивные вещества могут порождать пристрастие, которое ведет к зависимости.

## Пристрастие к наркотикам

*Пристрастие* обычно развивается по схеме, начинающейся с психоактивного эффекта, постепенно порождающего компульсивное поведение. О наличии зависимости свидетельствует именно такое поведение — когда человек постоянно стремится найти наркотик. Психоактивный эффект возникает из-за стимуляции нервных синапсов в одном из центров удовольствия — или вознаграждения — головного мозга, и часто в нем принимают участие такие нейротрансмиттеры, как серотонин, норэпинефрин и дофамин. Центры вознаграждения обладают огромной властью, что было продемонстрировано еще в ранних опытах с электрической стимуляцией. Когда крысы в этих экспериментах могли нажимать на рычаг, вызывая электрическую стимуляцию лимбической системы мозга, они проделывали это почти постоянно, до 5000 раз в час, и прерывались только на сон. У человека стимуляция одного из центров вознаграждения ведет к ощущениям, сравнимым с сексуальным оргазмом, а стимуляция некоторых

---

<sup>1</sup> Для представителей обоих полов на первом месте стоит самоубийство с помощью огнестрельного оружия. Вторым по распространенности среди мужчин является повешение. — *Прим. авт.*

других зон может вызывать чувство общего удовлетворения, подавляющее негативные мысли.

Деятельность центров вознаграждения всегда связана с нейротрансмиттером дофамином. Было установлено, что он играет основную роль при стимуляции двух специфических центров вознаграждения, ответственных как за различные типы поведения, приносящие удовольствие, так и за ряд поведенческих реакций, связанных с зависимостью, причем как химической (например, пристрастие к алкоголю, кокаину и табаку), так и нехимической (например, пристрастие к азартным играм).

Психоактивные вещества, стимулирующие центры вознаграждения мозга, очень сильно воздействуют на личность человека и во многих случаях направляют его по пути психологической зависимости. В полном соответствии с догматом Парацельса, при увеличении числа психоактивных молекул, связывающихся с рецепторами нейронов, увеличивается и наркотический эффект. Это может достигаться двумя путями: либо увеличением числа молекул нейротрансмиттеров, высвобождающихся в синапс, либо уменьшением числа молекул, удаляемых из синапса (путем обратного всасывания или метаболизма). Например, метамфетамин стимулирует высвобождение нейротрансмиттеров норэпинефрина, дофамина и серотонина, а кокаин вызывает снижение уровня обратного всасывания дофамина, так что его молекулы остаются в синаптическом пространстве долгое время. Оба процесса вызывают наркотические эффекты, увеличивая общее число молекул нейротрансмиттеров в синапсе, узкой щели между соседними нейронами.

Помимо «большой тройки» нейротрансмиттеров — норэпинефрина, дофамина и серотонина, — экзогенные психоактивные вещества могут воздействовать и на другие рецепторы в головном мозге. Например, героин (морфин), вещество, которое можно считать вызывающим самую сильную зависимость, присоединяется к опиоидным рецепторам, которые в норме стимулируются классом естественных эндогенных нейротрансмиттеров — эндорфинами, самым распространенным из которых является бета-эндорфин. Тетрагидроканнабинол (ТГК), действующее вещество марихуаны, стимулирует каннабиноидные рецепторы, к которым в норме присоединяются

эндогенные каннабиноиды, синтезирующиеся в организме человека.

Эффекты трех наиболее популярных психоактивных средств — никотина, кофеина и алкоголя — объясняются примерно теми же процессами, что описаны выше. Например, никотин присоединяется к никотиноидным рецепторам мозга, стимулируя высвобождение дофамина. Кофеин воздействует на аденозиновые рецепторы, что косвенно ведет к усилению активности глутаматных и дофаминовых рецепторов.

Алкоголь, в отличие от многих психоактивных веществ, действующих на специфические рецепторы, воздействует на много типов рецепторов сразу. Этанол, так же как эфир или хлороформ, изменяет функционирование глутаматных рецепторов, что приводит к расслаблению мышц, потере координации движений, невнятной речи, шатающейся походке, нарушениям памяти и в тяжелых случаях потере сознания. Кроме того, алкоголь увеличивает активность ГАМК-рецепторов, что порождает чувство покоя, снижение тревожности и сон. (Сходный эффект на ГАМК-систему оказывает «Валиум»<sup>1</sup>.) Наконец, алкоголь, подобно кокаину и амфетамину, повышает уровень дофамина, стимулируя центры вознаграждения. А кроме того, под воздействием алкоголя также увеличивается и уровень эндорфина, что роднит его воздействие с эффектом морфина.

## Наркотическая зависимость

Хотя некоторые вещества вызывают как пристрастие, так и зависимость, наркотическая зависимость определяется двусторонним взаимодействием между наркотиком и его нейронным рецептором. Вещества, вызывающие зависимость, воздействуют на клеточный статус-кво, изменяя число нейромедиаторов (нейротрансмиттеров), на которые реагируют рецепторы. Этот процесс можно проиллюстрировать на примере реакции нейронов на экзогенные опиоиды. Когда

---

<sup>1</sup> В России этот лекарственный препарат больше известен под названием «Диазепам» — транквилизатор с успокаивающим действием. — *Прим. ред.*

человек принимает опиоидные болеутоляющие средства, их эффект основан на увеличении числа сигнальных молекул в синапсе между нейронами. В ответ на усиление стимуляции нейрон-мишень пытается восстановить гомеостаз, снижая количество рецепторов, доступных для сигнала. Например, при приеме героина в клеточной мембране постсинаптического (принимающего сигнал) нейрона уменьшается количество опиоидных рецепторов. После того как клетка приспособилась к такому положению дел, та же доза уже не вызывает того же эффекта, и у человека, принимающего наркотик, развивается толерантность к психоактивному воздействию. Доза, которая раньше вызывала эйфорию, перестает давать те же ощущения и тот же самый психоактивный эффект.

Люди, у которых развивается толерантность, часто пытаются справиться с этим, увеличивая принимаемую дозу. По мере повышения дозы нейроны вынуждены снова уменьшать число рецепторов. Из-за этого наркоман может вообще перестать испытывать эйфорию, но продолжает принимать наркотик, чтобы избавиться от неприятных ощущений, связанных с низким уровнем взаимодействия между нейротрансмиттерами и рецепторами.

Когда человек резко отказывается от наркотика, его нервные клетки далеко не сразу возвращаются к исходному состоянию, потому что число рецепторов уже сильно изменено. В этот период происходит «ломка», или синдром отмены. У употребляющих некоторые виды наркотиков (героин, кокаин, метамфетамин, никотин и алкоголь) синдром отмены длится болезненно долго: на то, чтобы вновь синтезировать рецепторные молекулы, требуется много времени. У других психоактивных веществ (кофеина) он существенно короче, поскольку общее число рецепторов с повышением дозы не меняется.

Важно отличать пристрастие от настоящей зависимости, так как не все вещества, вызывающие химическую зависимость, также порождают пристрастие, и не все пристрастия основаны на химической зависимости. Все мы знаем примеры когда что-то становится пристрастием, но не вызывает зависимость, — например, азартные игры. Человек, пристрастившийся к игре, испытывает такое сильное влечение к ее продолжению, что теряет над собой контроль, несмотря

на то что она может крайне негативно влиять на его финансовое положение и личную жизнь.

Интересно, что природные галлюциногены, такие как пейот и мескалин (и практически все остальные галлюциногены), не порождают компульсивного поведения или пристрастия, а также не вызывают химической зависимости. Отчасти это объясняется тем, что содержащиеся в них вещества не стимулируют дофаминергический центр удовольствия мозга, так как не взаимодействуют с дофаминовыми рецепторами и белками-переносчиками дофамина.

## Наркотики как экзогенные клеточные сигналы

Психоактивные вещества, рассмотренные выше, во многих случаях действуют как клеточные сигналы. Наркотики, присоединяющиеся к рецепторам нейронов, «маскируются» под эндогенные нейротрансмиттеры и посылают сигналы постсинаптическим нейронам, что дает в высшей степени приятный (хотя во многих случаях разрушительный) эффект. Нейротрансмиттеры — это один из важных классов сигнальных молекул, но в организме есть и другие, в частности гормоны. Гормоны переносятся кровью от производящей их железы к соответствующим рецепторам на поверхности мембраны или внутри клеток.

Интересно, что анаболические стероиды (которые принимают для наращивания мышечной массы и повышения спортивных результатов) в некотором смысле сходны с психоактивными веществами, хотя цель их использования обычно не состоит в получении приятных ощущений. На основании результатов опытов на грызунах ученые пришли к выводу, что анаболические стероиды являются веществами подкрепления, то есть их потребление дает чувство психологического вознаграждения. Это видно из экспериментов на предпочтение мест потребления: крысам вводили анаболические стероиды в одной из двух соединенных между собой клетках. Когда воздействие стероидов становилось хроническим, крысы начинали отдавать некоторое предпочтение той клетке, где они получали наркотик. Другие исследования на грызунах продемонстрировали, что анаболические стероиды воздействуют на дофаминергический центр вознаграждения головного

мозга, хотя механизм в данном случае оказывается не стимуляторным, как у амфетаминов и опиоидов, и не ингибирующим обратное всасывание дофамина, как у кокаина.

Анаболические стероиды — не просто средства подкрепления, как многие наркотики. Они также нарушают нормальное функционирование эндокринной системы, так что их можно назвать эндокринными дизрупторами. Присутствие в крови экзогенных анаболических стероидов порождает в головном мозге, в частности в гипоталамусе и гипофизе, отрицательную обратную связь. Она ведет к снижению синтеза гонадотропинов — водорастворимых гормонов, которые с кровью попадают к яичкам, где стимулируют синтез тестостерона. Снижение уровня тестостерона, в свою очередь, ухудшает способность яичек производить жизнеспособную сперму, и даже после окончания применения стероидов она восстанавливается очень медленно (не менее двух лет).

Так же как природные яды, психоактивные вещества и анаболические стероиды ломают возникшую в ходе эволюции систему коммуникации клеток. В случае с животными ядами это нарушение может иметь весьма печальные, вплоть до летальных, последствия. При применении лекарственных средств оно, напротив, может оказаться полезным. Терапевтическое применение экзогенных химических веществ, по всей видимости, существует столько же, сколько и сам наш вид, и за это время прошло долгий путь от самолечения травами до современной фармакологии. На психоактивные вещества и стероиды организм реагирует как психологически, так и физиологически, но преимущества, которые мы можем от них получать, сопряжены и серьезным потенциальным риском, от пристрастия до зависимости.