

18+

ДМИТРИЙ САТАНОВСКИЙ | АННА НЕСТЕРЕНКО

НАКОРМИ СВОИ НЕЙРОНЫ

Как еда управляет настроением,
а мозг — пищеварением



МОЗГ • КИШЕЧНИК • ПИТАНИЕ • НАСТРОЕНИЕ • ЗДОРОВАЯ ЖИЗНЬ!



Дмитрий Сатановский

**Накорми свои нейроны. Как
еда управляет настроением,
а мозг — пищеварением**

«Издательские решения»

Сатановский Д.

Накорми свои нейроны. Как еда управляет настроением, а мозг — пищеварением / Д. Сатановский — «Издательские решения»,

НЕЗАКОННОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ, ИХ АНАЛОГОВ ПРИЧИНЯЕТ ВРЕД ЗДОРОВЬЮ, ИХ НЕЗАКОННЫЙ ОБОРОТ ЗАПРЕЩЕН И ВЛЕЧЕТ УСТАНОВЛЕННУЮ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВОМ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ. Почему после бессонной ночи тянет к сладкому, а перед важным разговором скручивает живот? Дмитрий Сатановский и Анна Нестеренко через клинические истории и понятные объяснения исследуют связь мозга, питания и пищеварения. Что известно о влиянии еды на настроение, сон и внимание? Когда нужны лекарства и добавки, а когда поиск идеального рациона становится проблемой? Книга о заботе о себе без страха перед едой и чувства вины. Мы лечим человека, а не его молекулы.

© Сатановский Д.

© Издательские решения

Содержание

Читателю	7
Вступление	8
Ошибка Декарта в вашей тарелке	8
Глава 1	10
Нерв, который действительно странствует	11
Кишечник не звонит мозгу по одному телефону	12
Когда часы сообщают, насколько вы сегодня здоровы	13
Потому что настоящий вагус действительно стимулируют электричеством	14
Глава 2	17
Внутри нас действительно кто-то живёт	18
Что бактерии получают от нас — понятно. А что получаем мы?	20
Тогда микробиом связан с депрессией и тревогой или нет?	22
Хорошо. А пробиотики?	23
Если микробиом настолько важен, почему бы не пересадить хороший?	25
Глава 3	27
Мозг действительно охраняют	28
Хорошо. А «дырявый кишечник» существует?	30
Что тогда показывает анализ на зонулин?	31
А что насчёт «токсинов»?	33
Глава 4	35
Зачем болезни менять характер человека	36
Микроглия — не выключатель	37
Значит, депрессия — воспалительное заболевание?	38
А питание может уменьшить нейровоспаление?	40
Пациентка с «нейровоспалением»	42
Глава 5	43
Маленькая электростанция с очень странной биографией	44
«Если у меня нет энергии, значит клеткам не хватает АТФ»	46
Настоящие митохондриальные заболевания	47
Хорошо. А можно митохондрии подкормить?	49
кетоны — более чистое топливо для мозга?	51
Глава 6	54
Что вообще значит «у меня нашли ген»?	55
Что такое это знаменитое «метилирование»?	57
Тогда когда вообще нужно сдавать MTHFR?	58
Что значит «полигенное»?	60
А что тогда такое эпигенетика?	61
Глава 7	63
«Девяносто пять процентов серотонина производится в кишечнике»	64
«Я решил поднять серотонин естественно»	66
Тогда мало серотонина вызывает депрессию или нет?	67
А можно измерить серотонин в крови и узнать, есть ли депрессия?	69

Женщина, которая боялась антидепрессанта	71
Глава 8	72
Что вообще делает дофамин	73
Сигнал ошибки	74
Конец ознакомительного фрагмента.	76

Накорми свои нейроны Как еда управляет настроением, а мозг — пищеварением

**Дмитрий Сатановский
Анна Нестеренко**

© Дмитрий Сатановский, 2026

© Анна Нестеренко, 2026

ISBN 978-5-0071-2919-0

Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero

Читателю

Книга носит информационный характер и не заменяет индивидуальную медицинскую консультацию, диагностику или лечение. Описанные клинические ситуации и результаты исследований не позволяют поставить себе диагноз или самостоятельно выбрать препарат и дозировку. Изменение назначенного лечения, приём добавок и строгие пищевые ограничения следует обсуждать с лечащим специалистом.

При внезапных опасных симптомах, угрозе жизни или намерении причинить себе вред нужна срочная медицинская помощь.

Клинические истории в книге обезличены; в некоторых случаях отдельные обстоятельства изменены или объединены для сохранения конфиденциальности пациентов без изменения медицинского смысла.

Научные данные и рекомендации проверены по доступным публикациям на 11 сентября 2026 года. Ссылки в квадратных скобках ведут к разделу «Литература».

Вступление

Ошибка Декарта в вашей тарелке

Представьте себе дом. В этом доме выбиты окна, протекает крыша, а в подвале прорвало канализацию. В комнатах холодно и сыро, на стенах появилась плесень. Вы вызываете мастера. Он внимательно осматривает дом и говорит:

— Я знаю, что делать. Давайте перекрасим стены гостиной в жёлтый цвет. Жильцам станет веселее.

Абсурд? Конечно. Но человеческий организм мы иногда пытаемся лечить похожим образом. У человека бессонница — мы смотрим только на сон. Тревога — только на тревогу. Запоры — только на кишечник. Усталость — только на анализ крови. Депрессия — только на настроение. Каждый специалист занимается своей комнатой. И это не значит, что современная медицина ошиблась, разделившись на специальности. Наоборот: именно специализация позволила нам невероятно глубоко изучить сердце, мозг, кишечник, иммунную и эндокринную системы. Проблема начинается тогда, когда за отдельной комнатой мы перестаём видеть весь дом.

Мозг не живёт отдельно от тела. Несколько столетий назад Рене Декарт сформулировал философское разделение тела и разума. Медицина давно ушла гораздо дальше декартовского дуализма, но его тень всё ещё легко узнать в нашем представлении о здоровье. Мы привыкли говорить: «Это у вас от нервов». Или наоборот: «Это соматика. К психике отношения не имеет». Между тем между мозгом и остальным организмом идёт постоянный обмен информацией: нервные импульсы, гормоны, иммунные медиаторы, метаболиты, сигналы от внутренних органов, молекулы, образующиеся в результате деятельности кишечной микробиоты.

Мозг получает эту информацию непрерывно и одновременно сам регулирует работу организма. Всё это работает вместе, и кишечник занимает в этой системе совершенно особое место.

Наверняка вы встречали фразу: «95% серотонина производится в кишечнике». Она звучит настолько эффектно, что из неё родилась целая индустрия объяснений: «Значит, депрессия начинается в кишечнике». Но здесь начинается настоящая наука — и она интереснее красивого лозунга. Действительно, подавляющая часть серотонина организма находится и синтезируется на периферии, преимущественно в желудочно-кишечном тракте. Однако периферический серотонин не пересекает гематоэнцефалический барьер и не превращается напрямую в серотонин вашего мозга. То есть кишечник не является баком, из которого мозг заправляется «гормоном счастья». [1]

Связь гораздо сложнее. Кишечник и мозг обмениваются информацией через блуждающий нерв, иммунную и эндокринную системы, метаболиты микробиоты, энтеральную нервную систему и обмен аминокислот, включая триптофан. Именно поэтому исследователи говорят об оси микробиота—кишечник—мозг. Это быстро развивающаяся область биомедицинской науки, в которой реальных открытий достаточно и без обещаний вылечить депрессию йогуртом. [2]

Здесь необходимо провести границу. Эта книга не против психиатрии, антидепрессантов, стимуляторов, противотревожной терапии или современной фармакологии вообще. Мы оба слишком близко знакомы с медициной, чтобы рассказывать читателю сказки о том, что любую болезнь можно победить брокколи, витаминами и правильным мышлением. Лекарства спасают жизни. Психотерапия меняет жизни. Но человек, принимающий лекарство, всё равно остаётся биологическим организмом: он спит, ест, двигается, получает или не получает необходимые питательные вещества, испытывает стресс. У него есть свой обмен веществ, генети-

ческие особенности, микробиота. Всё это способно взаимодействовать с его нервной системой, симптомами заболевания и лечением. Поэтому вместо спора «Что лучше — таблетка или питание?» мы будем спрашивать: «Какие факторы поддерживают здоровье именно этого человека и какие из них мы можем изменить?»

Меня зовут Дмитрий Сатановский. Я врач-невролог, психиатр, психотерапевт, кандидат медицинских наук. За годы практики я видел пациентов, которые приходили с диагнозом «депрессия», но одновременно имели тяжёлые нарушения сна. Пациентов с тревогой и выраженными желудочно-кишечными симптомами. Людей, жаловавшихся на «туман в голове», у которых требовалось искать соматические причины, нарушения сна, лекарственные эффекты или дефицитные состояния, а не изобретать ещё один психиатрический диагноз. И обратную картину: людей, годами лечивших сердце, желудок или головную боль, пока психическое состояние оставалось без внимания.

Именно на границе специальностей иногда находятся ответы, которые невозможно увидеть из одного кабинета. Мой соавтор — Анна Нестеренко, врач и молекулярный нутрициолог. Мы смотрим на одну и ту же систему с разных сторон. Я — со стороны мозга, нервной системы, психики и клинической медицины. Анна — со стороны питания, нутриентов, метаболизма и молекулярных механизмов. Между этими взглядами находится главный герой книги — человек, которого мы хотим видеть целиком.

В этой книге мы будем использовать понятие психонутрициологии как удобное название пространства, где встречаются психиатрия, нейробиология, наука о питании и медицина образа жизни. Но сразу договоримся о правилах. Мы не будем утверждать, что существует одна «диета от депрессии», искать один продукт, повышающий дофамин, обещать «перезагрузить вагус за семь дней» или объяснять каждое заболевание воспалением или микробиомом. Вместо этого мы будем постоянно задавать три вопроса: что известно, насколько убедительны доказательства и что из этого действительно имеет клиническое значение? Иногда ответ будет впечатляющим, иногда — неожиданным. А иногда самым правильным ответом окажется: «Мы пока не знаем». Для врача эти три слова не поражение. Это граница между медициной и маркетингом.

Мы начнём с одного из самых необычных нервов человеческого организма — блуждающего. Проследим путь сигналов от кишечника к мозгу. Познакомимся с триллионами микроорганизмов, которые живут внутри нас. Разберёмся, что на самом деле известно о микробиоме, нейровоспалении, митохондриях, триптофане, серотонине, дофамине, инсулине и механизмах нейропластичности. А затем перейдём от молекул к человеку: к депрессии, тревоге, синдрому дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), бессоннице, хронической усталости, женскому здоровью, стрессу и еде. И к вопросу, который интересует практически каждого пациента: «Хорошо, доктор. А что мне со всем этим делать?»

У нас будет для него отдельная часть. Но сначала нужно понять машину, которую мы собираемся обслуживать. И начнём мы с нерва, название которого буквально означает: «странник». Блуждающего нерва.

Глава 1

Блуждающий нерв: великий коммуникатор

Почему желудок иногда узнаёт о стрессе раньше, чем вы сами

На первом курсе медицинского института блуждающий нерв не казался мне особенно интересным.

В анатомическом атласе он выглядел как очередной жёлтый тяж, выходящий из черепа и отправляющийся куда-то вниз. Десятая пара черепно-мозговых нервов. *Nervus vagus*. Нужно было запомнить ядра, ветви, отверстия, через которые он проходит, какие мышцы и органы иннервирует, а потом воспроизвести всё это на экзамене с таким выражением лица, будто именно ради блуждающего нерва ты и решил стать врачом.

Мы учили: глотка, гортань, сердце, лёгкие, пищеварительный тракт. Выучили. Сдали. Пошли дальше. Спустя годы клинической работы я понял, что анатомия в тот момент сообщила нам почти всё необходимое и одновременно не рассказала самого интересного. Она показала, где проходит нерв, но не объяснила, насколько сильно он меняет наше представление о взаимоотношениях мозга и остального тела. Особенно хорошо это становится понятно не в анатомическом театре, а в кабинете врача.

Представьте человека, который приходит с довольно странным набором жалоб. У него периодически колотится сердце, хотя кардиолог серьёзной патологии не нашёл. Перед важными встречами скручивает живот. Иногда появляется тошнота. Стоит сильно понервничать — приходится искать туалет. По вечерам он не может расслабиться, плохо засыпает, а однажды в супермаркете вдруг почувствовал сильное сердцебиение, головокружение и совершенно отчётливую уверенность, что сейчас умрёт.

К психиатру он идти не хотел.

— Доктор, это же явно что-то с организмом. Я это физически чувствую.

И он прав. Тревога действительно физическая. Только из этого совсем не следует, что она не психическая. Мы слишком долго привыкали делить человека на две части: здесь находится тело, а где-то сверху к нему прикреплён мозг. Поэтому, когда эмоция проявляется сердцебиением, спазмом кишечника, потливостью или тошнотой, человеку кажется, что диагноз обязательно пропустили. Но мозг никогда не существовал отдельно от тела. Он получает от него информацию каждую секунду. И один из важнейших участников этого непрерывного разговора — тот самый нерв, который когда-то казался мне скучной страницей анатомического атласа.

Нерв, который действительно странствует

Название *vagus* переводят с латыни как «блуждающий», «странствующий». Здесь анатомы попали очень точно.

Блуждающий нерв выходит из ствола мозга, проходит через шею и грудную клетку и отправляет ветви к сердцу, лёгким и значительной части пищеварительной системы. Если представить организм большим городом, вагус будет похож не на один телефонный провод, а на длинную транспортную магистраль с огромным количеством съездов, развязок и пунктов обмена информацией.

Но у этой метафоры есть важное ограничение. Когда мы слышим слова «нерв идёт от мозга к желудку», легко представить, что мозг сидит наверху в роли начальника и раздаёт распоряжения органам: сердцу — биться медленнее, желудку — переваривать обед, кишечнику — двигать содержимое дальше. Часть работы действительно идёт в этом направлении. Но огромный поток информации движется обратно. Внутренние органы постоянно рассказывают мозгу о том, что с ними происходит. Растянулся желудок, в кишечник поступила пища, изменился состав внутренней среды, появился гормональный сигнал или возникло воспаление. Сердечно-сосудистая система перестраивается под текущую нагрузку — и об этом мозг тоже получает сведения.

Сенсорная часть вагуса устроена гораздо сложнее, чем один универсальный «датчик живота». Разные группы вагальных нейронов способны передавать разную информацию: о механическом растяжении, поступлении питательных веществ, метаболическом состоянии и некоторых сигналах, связанных с микробными метаболитами. Причём периферическую часть этой системы мы сегодня понимаем лучше, чем то, каким образом мозг затем собирает многочисленные входящие сигналы в единую картину состояния организма. [3]

Это последнее замечание особенно важно. Мы много знаем. Но не настолько много, насколько иногда кажется после пятнадцати минут в социальных сетях.

Закройте глаза и попробуйте почувствовать собственное сердце. Теперь обратите внимание на дыхание. Вспомните ощущение сильного голода. Или момент, когда вы съели слишком много и внезапно понимаете, что последняя ложка тирамису была стратегической ошибкой. Все эти ощущения объединяет одно: их источник находится внутри тела. Для восприятия внутреннего состояния организма существует термин интероцепция. Мы привыкли думать о мозге как об устройстве, которое наблюдает за внешним миром. Он видит свет, слышит звук, чувствует прикосновение, замечает приближающуюся машину и узнаёт лицо знакомого человека. Но параллельно идёт второй поток информации — изнутри.

Мозг получает сведения о дыхании, работе сердечно-сосудистой системы, наполнении желудка, состоянии кишечника, температуре, боли, энергетических потребностях и множестве других параметров. К счастью, большая часть этой информации не становится сознательной. Если бы каждое сокращение кишечника требовало нашего внимания, продуктивность человека резко упала бы ещё до изобретения смартфона. Но то, что мы чего-то не осознаём, не означает, что мозг этого не учитывает. И здесь начинает становиться понятным феномен, который пациенты описывают фразами вроде: «Я ещё не понял, что нервничаю, а живот уже понял».

В этом есть физиологический смысл. Организм не ждёт, пока сознание сформулирует предложение: «Кажется, текущая ситуация вызывает у меня стресс». Изменения в работе автономной нервной системы, дыхании, сердечно-сосудистой системе и желудочно-кишечном тракте могут начаться раньше, чем человек даст происходящему название. Но теперь важно не совершить обратную ошибку и не объявить вагус причиной всех этих ощущений. Потому что он не единственный участник разговора.

Кишечник не звонит мозгу по одному телефону

Популярная схема оси «кишечник — мозг» обычно выглядит прекрасно. Внизу нарисован кишечник, наверху мозг, между ними большая стрелка. Иногда рядом для убедительности помещают бактерии. После такой картинки хочется спросить только одно: кто кому звонит? Реальная биология значительно интереснее.

Информация от пищеварительной системы передаётся через вагальные и спинальные сенсорные пути. В процессе участвуют гормоны, иммунные медиаторы, продукты обмена веществ, энтеральная нервная система, клетки кишечной стенки и вещества, образующиеся при участии микробиоты. Некоторые сигналы действуют локально, другие попадают в кровоток, третьи взаимодействуют с нервными окончаниями. [3]

Поэтому фраза «кишечник разговаривает с мозгом через вагус» удобна для первого знакомства с темой, но недостаточна для понимания всей системы. Биология редко ошибается настолько красиво, насколько её упрощает интернет. Берётся настоящий механизм, затем его делают главным, потом — единственным, а ещё через несколько шагов появляется диагноз: «У вас нарушена ось кишечник — мозг». «У вас слабый вагус». «Вагус выключился». «Нужно активировать парасимпатику». Последнее особенно интересно, потому что здесь мы приходим к ещё одной удобной школьной модели.

Автономную нервную систему часто объясняют через две педали автомобиля. Симпатическая система — газ. Она помогает мобилизоваться: сердце работает быстрее, меняется кровообращение, организм готовится действовать. Парасимпатическая система — тормоз. Она связана с восстановлением, пищеварением и рядом процессов, которые особенно заметны в состоянии покоя. Для студента первого курса модель прекрасная. Проблемы начинаются, когда её пытаются использовать как полноценное описание человеческой физиологии. Организм не ездит по дороге, постоянно переключаясь между режимами «стресс» и «расслабление». Симпатические и парасимпатические влияния намного сложнее, а автономная регуляция различных органов не обязана меняться синхронно.

Именно поэтому выражение «я застрял в симпатике» может быть понятной метафорой состояния человека, но это не медицинский диагноз. То же касается «вагального тонуса». Особенно когда его пытаются измерить часами.

Когда часы сообщают, насколько вы сегодня здоровы

Последние годы сделали вариабельность сердечного ритма (ВСР) почти бытовым показателем. Умные часы показывают её утром. Кольцо сообщает, хорошо ли вы восстановились. Приложение строит график. Человек видит число ниже обычного и начинает беспокоиться. А беспокойство, как назло, тоже влияет на физиологию. Вариабельность сердечного ритма действительно содержит полезную информацию о регуляции сердца автономной нервной системой. Некоторые её компоненты тесно связаны с парасимпатическими влияниями на сердце. Но из этого выросло слишком заманчивое упрощение: ВСР = вагальный тонус. А затем ещё одно: чем выше ВСР, тем здоровее нервная система.

Так это не работает.

На вариабельность сердечного ритма влияют дыхание, возраст, положение тела, физическая нагрузка, частота сердечных сокращений, лекарства, сон, состояние сердечно-сосудистой системы и условия измерения. Даже показатели, тесно связанные с дыханием и вагальными влияниями на сердце, нельзя автоматически переносить на весь блуждающий нерв и тем более на парасимпатическую регуляцию всего организма.

Поэтому число на экране часов может быть полезным наблюдением за динамикой собственного организма, особенно если измерения проводятся в сопоставимых условиях. Но это не анализ крови на «вагус» и не процент исправности парасимпатической нервной системы. Часы могут дать полезную информацию. Но они не проводят неврологический осмотр блуждающего нерва, пока вы спите. И уж точно число в приложении не означает, что сегодня ваш вагус работает на 63 процента. [4]

Можно ли тогда «активировать вагус»? На этом вопросе настоящая физиология встречается с огромным рынком оздоровительных практик. Нам предлагают медленно дышать, петь, гудеть, полоскать горло, прикладывать холод, массировать ухо и двигать глазами. В интернете можно найти десятки способов «стимулировать вагус», и у многих есть очень убедительное объяснение. Некоторые действительно способны изменять физиологические показатели. Особенно хорошо это видно на примере дыхания. Сердечный ритм естественным образом взаимодействует с дыхательным циклом, а изменение частоты и глубины дыхания способно заметно менять показатели его вариабельности.

Но здесь необходимо разделить два вопроса. Первый: может ли действие вызвать физиологическую реакцию? Второй: лечит ли это действие заболевание? Это совсем не одно и то же. Допустим, пять минут медленного дыхания изменили частоту сердечных сокращений и вариабельность ритма. Это нормальный и интересный физиологический результат. Но из него нельзя автоматически сделать вывод, что мы «перезагрузили нервную систему», восстановили кишечный барьер, вылечили депрессию или устранили последствия психологической травмы. Между изменением физиологического показателя и лечением заболевания находится та самая часть науки, которую интернет особенно не любит: клинические исследования.

Потому что настоящий вагус действительно стимулируют электричеством

На этом месте у читателя закономерно возникает вопрос: если разговоры о «стимуляции вагуса» настолько часто преувеличены, зачем вообще существуют медицинские стимуляторы блуждающего нерва? Потому что сам принцип нейростимуляции совершенно реален. Классический вариант стимуляции блуждающего нерва (VNS) выглядит совсем не как дыхательное упражнение. Пациенту хирургически имплантируют генератор электрических импульсов, обычно под кожу грудной клетки, а электрод соединяют с блуждающим нервом в области шеи. Устройство периодически подаёт электрические импульсы по заданной программе. Исторически одно из главных применений такой стимуляции — лекарственно-резистентная эпилепсия. Она не означает, что человеку можно отменить противосудорожные препараты и поставить «электрический выключатель приступов». VNS обычно используется как дополнительный метод у тщательно отобранных пациентов, когда лекарственной терапии недостаточно.

Есть и другое, гораздо более узкое применение — терапевтически резистентная депрессия. Здесь тоже речь идёт не о лечении обычной тревоги или плохого настроения электричеством, а о пациентах с тяжёлым хроническим или рецидивирующим заболеванием, у которых стандартные подходы не дали достаточного результата. [3]

А в последние годы появилась ещё одна особенно интересная область: реабилитация движения руки после ишемического инсульта. В этом случае стимуляцию сочетают с реабилитационными упражнениями. Человек выполняет движение, и в определённый момент система подаёт импульс на блуждающий нерв. Здесь нас интересует уже не «успокоение парасимпатки», а способность нейромодуляции помогать мозгу перестраивать двигательные сети во время обучения.

Это очень хорошая иллюстрация того, насколько далеко реальная нейрофизиология находится от идеи универсальной кнопки «успокоить вагус». Один и тот же нерв может становиться мишенью совершенно разных лечебных стратегий, а результат зависит от заболевания, способа стимуляции, параметров импульсов, времени их подачи и того, что пациент делает одновременно со стимуляцией. [5]

Отдельный вопрос вызывают устройства, которые крепят не на шею, а на ухо. У этого есть настоящая анатомическая причина. У блуждающего нерва существует небольшая ушная ветвь, которую иногда называют нервом Арнольда. Её чувствительные волокна участвуют в иннервации части наружного уха. Благодаря этому появилась идея воздействовать на вагальные афференты без операции — через кожу ушной раковины.

Метод получил название транскутанной аурикулярной стимуляции блуждающего нерва, или taVNS. Электроды располагают в определённых участках наружного уха, где представлена ушная ветвь вагуса; в исследованиях часто используют верхнюю часть чаши ушной раковины и некоторые другие участки. При этом иннервация уха перекрывается с территориями других чувствительных нервов и отличается между людьми, поэтому фраза «прикрепили электрод к уху — значит точно стимулируем только вагус» была бы слишком смелой.

Сам метод существует и активно исследуется. А дальше начинается уже знакомая нам история. Если технология способна неинвазивно воздействовать на нервные пути, очень хочется предположить, что с её помощью можно лечить депрессию, тревогу, бессонницу, хроническую боль, воспаление, заболевания кишечника и всё остальное, где когда-либо упоминался вагус.

Исследования действительно идут во многих из этих направлений. В некоторых областях результаты выглядят обнадеживающе. Но методы отличаются по месту расположения электродов, частоте и силе тока, продолжительности стимуляции, выбору контрольной группы и харак-

теристикам пациентов. Пока всё это не позволяет поставить знак равенства между небольшим устройством на ухе и хорошо изученной медицинской VNS с конкретным показанием.

И уж тем более наличие ушной ветви вагуса не означает, что любой прибор, который пропускает ток через ушную раковину, автоматически становится лечением. Это различие нам ещё много раз пригодится в книге: существование биологического механизма не доказывает эффективность продукта, который на этот механизм ссылается.

Вернёмся к человеку из начала главы. Назовём его Андреем. Ему сорок два. Он руководит компанией, работает значительно больше, чем считает нормальным, и спит значительно меньше, чем считает опасным. Перед первой консультацией Андрей уже прочитал о блуждающем нерве.

— Мне кажется, я понял, что со мной, — сказал он. — У меня слабый вагус.

Это объясняло почти всё. Сердцебиение — вагус. Кишечник — вагус. Плохой сон — вагус. Тревога — вагус. Панические приступы — тоже вагус. В каком-то смысле диагноз был идеальным. Он объединял все симптомы одной причиной и, что особенно приятно, предлагал решение. Андрей уже нашёл дыхательные упражнения, холодный душ и устройство для стимуляции уха. Теперь мы хотя бы понимаем, откуда последнее взялось. Проблема была только одна. «Слабый вагус» не объяснял его состояние. Когда мы стали спокойно разбирать историю, картина оказалась гораздо менее эффектной и гораздо более полезной.

Андрей пил много кофе. Иногда пять-шесть чашек в день. Спал около пяти с половиной часов. Перед сном продолжал работать с телефоном. Последние месяцы практически перестал заниматься спортом. У него были панические атаки с выраженным страхом телесных ощущений: как только сердце начинало биться быстрее, он замечал это, пугался, прислушивался ещё сильнее, сердцебиение усиливалось, и круг замыкался.

Параллельно существовали функциональные кишечные симптомы, которые становились заметно хуже во время стресса. Был ли блуждающий нерв частью этой истории? Конечно — вместе с симпатической нервной системой, дыханием, кишечником, сердечно-сосудистой системой и мозговыми сетями, участвующими в оценке угрозы и interoцепции. Но лечить Андрея от «слабого вагуса» означало бы заменить сложного живого человека удобной физиологической метафорой. А медицина и так слишком часто этим грешит. Через несколько месяцев Андрей спал больше, значительно сократил кофеин, вернулся к физической активности и проходил психотерапию по поводу панического расстройства. Мы отдельно работали с тем, как он интерпретировал сердцебиение и другие телесные ощущения.

Живот тоже стал беспокоить реже. Никто не «починил вагус». Мы просто перестали требовать от одного нерва объяснения всей жизни человека.

Блуждающий нерв помогает увидеть принцип, на котором построена эта книга. Мозг получает информацию от тела и посылает ему свои сигналы. Кишечник, сердце, иммунная система и гормоны участвуют в этом разговоре. Микроорганизмы кишечника тоже способны менять химическую среду, в которой происходит этот обмен. Но у организма нет одной главной кнопки. Именно это отличает настоящую физиологию от большинства красивых схем в интернете. Чем глубже мы будем заходить в связь питания, кишечника и мозга, тем чаще нам будут предлагать одного виновника. В одной главе им окажется вагус. В другой — микробиом. Потом воспаление, митохондрии, серотонин, инсулин, кортизол или определённый ген.

Каждый из них существует. Каждый важен. И почти ни один не способен в одиночку объяснить человека. А теперь можно идти дальше. Потому что если блуждающий нерв — одна из дорог, по которым кишечник сообщает мозгу о происходящем, возникает следующий вопрос: кто ещё участвует в создании этих сигналов? И здесь нас ждёт население, численность которого трудно даже представить. Микроорганизмы, живущие внутри нас. В следующей главе познакомимся с микробиомом. И заодно разберёмся, действительно ли бактерии способны влиять

на настроение — или мы опять успели превратить интересную науку в слишком красивую историю.

Глава 2

Микробиом: серый кардинал

Кто живёт внутри нас — и действительно ли бактерии способны менять настроение?

Несколько лет назад ко мне на консультацию пришла женщина с тревогой, нарушением сна и довольно неприятными кишечными симптомами. Ничего необычного в таком сочетании нет. Тревога и желудочно-кишечные жалобы вообще любят появляться вместе, и дальше врачу приходится разбираться, что происходило первым, что поддерживает другое и нет ли за этим отдельного заболевания.

Но пациентка уже знала причину. Она положила передо мной несколько страниц лабораторного отчёта.

— У меня практически нет хороших бактерий.

Я посмотрел на заключение. Там действительно было много бактерий. Одни строки были зелёными, другие жёлтыми, несколько — красными. Рядом стояли проценты, стрелочки и рекомендации. Выглядело убедительно. Особенно красный цвет. Красный цвет вообще обладает удивительной диагностической силой. Если напечатать рядом с названием микроорганизма красную стрелку вниз, человеку довольно трудно поверить, что эта стрелка может вообще ничего не говорить о причине его тревоги.

— А что вам рекомендовали? — спросил я.

Оказалось, программу «восстановления микробиома»: специальную диету, несколько добавок, пребиотик и три пробиотика. Через несколько месяцев предлагалось повторить исследование и посмотреть, насколько хорошо восстановилась «правильная флора». Всё выглядело логично. Проблема заключалась в одном вопросе: а мы вообще знаем, как должен выглядеть правильный микробиом именно этого человека? Вот с этого вопроса и начнём.

Внутри нас действительно кто-то живёт

Микроорганизмы появились на Земле задолго до человека, нервной системы и самого понятия «мозг». Поэтому удивительно было бы скорее обратное: если бы за миллионы лет совместной эволюции жизнь микроорганизмов никак не пересеклась с нашей физиологией. Человеческое тело не стерильно. Микроорганизмы живут на коже, во рту, в дыхательных путях, желудочно-кишечном и мочеполовом трактах. Но когда сегодня говорят о микробиоме, чаще всего имеют в виду кишечник — прежде всего толстую кишку, где плотность микробного сообщества особенно велика. Здесь полезно сразу разобраться с двумя словами, которые постоянно используют как синонимы.

Микробиота — это сами микроорганизмы, живущие в определённой среде. Микробиом — понятие шире. В зависимости от определения сюда включают не только микроорганизмы, но и их генетический материал, функции, продукты обмена и окружающую их среду. Бактерии составляют наиболее изученную часть этой системы, но они там не одни. Есть археи, грибы, вирусы и бактериофаги — вирусы, поражающие бактерии. То есть внутри нас существует довольно сложная экосистема. И нет, она не весит пять килограммов и не содержит в десять раз больше клеток, чем весь человеческий организм.

Фразу «бактериальных клеток в человеке в десять раз больше, чем собственных» я слышал ещё задолго до того, как микробиом стал модным. Её повторяли в лекциях, книгах и научно-популярных статьях. Цифра великолепная. Она мгновенно заставляет почувствовать себя меньшинством в собственном теле.

Только более современные подсчёты дали гораздо менее драматичный результат. Количество бактериальных и человеческих клеток находится примерно в одном порядке величины. Точная пропорция зависит от размеров человека, содержимого кишечника и даже от того, какие клетки мы решили считать, поэтому превращать соотношение примерно один к одному в новую священную цифру тоже не стоит. [6]

Мне нравится эта история — и не столько из-за бактерий, сколько из-за науки. Мы десятилетиями повторяли красивое число. Потом кто-то решил нормально пересчитать, число изменилось, и ничего страшного не произошло. Наука не обязана защищать красивую историю только потому, что мы к ней привыкли. Она обязана менять историю, когда меняются данные. С микробиомом нам придётся делать это особенно часто.

Если человек не рождается с готовым взрослым микробиомом, возникает очевидный вопрос: откуда берётся эта огромная экосистема? Формирование микробиоты начинается очень рано и особенно интенсивно идёт в первые годы жизни. На него влияют множество факторов: роды, питание младенца, окружающая среда, контакты с людьми, антибиотики, инфекции, география и рацион. Потом система становится более устойчивой, но не превращается в музейный экспонат. Она продолжает меняться. Съездили в другую страну — состав может измениться.

Поменяли рацион — изменился доступный микроорганизмам субстрат. На микробном сообществе могут отражаться антибиотики, перенесённые болезни, возраст, изменение лекарств и массы тела. Поэтому вопрос «какие бактерии должны жить у здорового человека?» оказался гораздо сложнее, чем казалось в начале микробиомной революции. Одна из самых устойчивых ошибок — представлять кишечник как банку, в которой плавают хорошие и плохие бактерии. Хороших стало мало — добавим. Плохих стало много — уберём. Баланс восстановлен.

Если бы всё работало именно так, глава закончилась бы здесь. Мы написали бы название нужной бактерии, дозу, пошли пить кофе и оставили микробиологов без работы. Гораздо полезнее представить лес. В здоровом лесу невозможно выбрать одну идеальную сосну и ска-

зять: чем больше таких сосен, тем здоровее лес. Там есть деревья, кустарники, грибы, животные, насекомые, почва, вода, свет. Организмы конкурируют за ресурсы, помогают друг другу, поедают друг друга и меняют окружающую среду. Причём два совершенно здоровых леса могут выглядеть совсем по-разному.

С кишечной микробиотой происходит нечто похожее. Один микроорганизм может быть полезен в определённой экологической ситуации и вести себя иначе в другой. Два здоровых человека могут иметь заметно различающийся состав микробиоты. А разные микробные сообщества иногда выполняют похожие функции. Именно поэтому современная наука всё больше интересуется не только вопросом «кто там живёт?», но и «что они там делают?» Это гораздо труднее поместить на красивый лабораторный бланк.

Что бактерии получают от нас — понятно. А что получаем мы?

Представьте обычный ужин. Вы съели овощи, бобовые, кусок хлеба из цельного зерна, рыбу и, допустим, решили закончить всё яблоком. Для вас это еда. Для микробиоты часть непеваренных компонентов этой еды становится сырьём. Особенно интересны пищевые волокна. Некоторые кишечные микроорганизмы способны ферментировать их с образованием короткоцепочечных жирных кислот, среди которых наиболее известны ацетат, пропионат и бутират. Эти вещества участвуют в поддержании кишечного эпителия, обмене веществ и иммунной регуляции. Они также входят в число механизмов, через которые исследуют связь микробиоты с нервной системой. [2]

И здесь интернет обычно ускоряется. «Бутират полезен мозгу». Следующая остановка: «Клетчатка повышает бутират». Ещё одна: «Ешьте клетчатку, чтобы лечить депрессию через бутират». Мы проехали три станции, не купив билет на клинические доказательства. Биологический механизм может быть совершенно настоящим и одновременно не быть готовым методом лечения.

Как организм узнаёт, что делают бактерии? Микроорганизм из толстой кишки не отправляет молекуле сообщение: «Передай Дмитрию в префронтальную кору, что сегодня всё хорошо». Между микробиотой и мозгом существует несколько уровней связи. Часть микробных продуктов взаимодействует с кишечным эпителием. Другие влияют на иммунные клетки. Некоторые меняют обмен веществ. Сигналы могут передаваться через клетки кишечной стенки и нервные окончания. В обмене участвуют вагальные и спинальные пути, гормоны, иммунные медиаторы и продукты метаболизма. С одним участником этой системы мы уже познакомились — блуждающим нервом.

Но бактерия не обязана касаться его непосредственно. Между микробом и нейроном могут находиться несколько клеток-посредников. Получается что-то вроде международного разговора с последовательным переводом: информация дошла, но между исходной фразой и конечным слушателем работало несколько переводчиков. Это объясняет, почему выражение «бактерии разговаривают с мозгом» одновременно и верное, и опасное. Верное — потому что микробная деятельность действительно способна менять сигналы, достигающие нервной системы. Опасное — потому что создаёт впечатление прямого разговора. А дальше возникает ещё более эффектная история. [3]

«Бактерии производят серотонин». Значит, они делают нас счастливее? Некоторые микроорганизмы действительно способны производить или влиять на обмен нейроактивных веществ и их предшественников. В исследованиях микробиома обсуждаются серотонинергические механизмы, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин, глутамат и другие молекулы. После этого в популярной литературе иногда происходит удивительное превращение: бактерия способна влиять на нейрохимический обмен → бактерия производит нейромедиатор → нейромедиатор поступает в мозг → бактерия меняет настроение. Последние две стрелки нельзя добавлять автоматически. Возьмём серотонин. Большая часть серотонина организма действительно связана с периферией и желудочно-кишечным трактом. Микробиота способна влиять на его кишечный обмен. [7]

Но периферический серотонин не пересекает гематоэнцефалический барьер и не заправляет мозг серотонином. С ГАМК история тоже не превращается в «бактерия произвела — мозг получил таблетку транквилизатора». Нас интересуют более сложные пути: изменения метаболитов и предшественников, иммунные механизмы, кишечные клетки, нервная передача, обмен триптофана. Триптофан может использоваться для синтеза серотонина, но значительная его часть идёт по другому маршруту — кинурениновому. Иммунные процессы, питание и мик-

робная среда способны взаимодействовать с этим обменом. Некоторые продукты кинуренинового пути обладают нейроактивными свойствами. [2]

К этой теме мы ещё вернёмся подробно. Сейчас достаточно запомнить: кишечник может влиять на нейробиологию мозга, не отправляя туда готовый серотонин.

А мыши действительно становятся тревожными из-за бактерий? Да, и именно отсюда выросла значительная часть восторга вокруг оси «микробиота — кишечник — мозг». В экспериментах на животных изменение микробиоты способно сопровождаться изменениями стрессовой реакции, социального поведения, обучения и других функций. Особенно впечатляют исследования животных, выращенных в практически безмикробных условиях. Такие модели позволяют увидеть вещи, которые невозможно экспериментально сделать с человеком. И именно поэтому они чрезвычайно ценны. Но есть одна проблема. Мышь без нормальной микробиоты — очень необычная мышь.

И уж точно не сорокалетняя женщина с тревожным расстройством, двумя детьми, недосыпом, антидепрессантом, кофе по утрам и синдромом раздражённого кишечника. Доклиническое исследование отвечает на вопрос: может ли существовать такой механизм? Клиническое исследование должно ответить на другой: насколько этот механизм важен для реального человека и можем ли мы безопасно использовать его для лечения? Между этими вопросами иногда проходит двадцать лет. А иногда второй ответ вообще оказывается отрицательным. [2]

Тогда микробиом связан с депрессией и тревогой или нет?

Связан. Но здесь одно слово способно испортить всю главу. Связан — не значит вызывает. Исследователи действительно обнаруживают различия микробиоты между некоторыми группами пациентов с депрессией, тревожными и другими психическими расстройствами и контрольными группами. Но представим человека с депрессией. Он хуже спит, меньше двигается, может иначе питаться и употреблять больше или меньше алкоголя. Он принимает лекарства, испытывает хронический стресс; иногда меняется масса тела. Всё это само способно влиять на микробиоту. Поэтому, обнаружив различие в кишечных бактериях, мы должны рассмотреть по крайней мере три возможности. [2]

Микробиота действительно участвует в развитии заболевания. Заболевание и связанные с ним изменения жизни меняют микробиоту. Или на оба процесса действует третий фактор. Чаще всего реальность, вероятно, ещё сложнее: несколько направлений взаимодействуют одновременно. Поэтому сегодня совершенно нормально сказать пациенту: «Микробиота может участвовать в биологии депрессии». И совершенно ненормально после одного анализа кала сказать: «Вот причина вашей депрессии». Вернёмся к лабораторному отчёту моей пациентки. Слово дисбиоз существует. В научной литературе им описывают изменения состава или функций микробного сообщества, связанные с определённым состоянием.

Проблема начинается, когда дисбиоз превращается в самостоятельный универсальный диагноз. Чтобы уверенно сказать «ваш микробиом неправильный», нам сначала понадобился бы достаточно чёткий эталон правильного микробиома. А такого единственного эталона у нас нет. Микробиота зависит от возраста, географии, рациона, лекарств, перенесённых антибиотиков, образа жизни и множества других факторов. У двух здоровых людей она может существенно различаться. Более того, исследование стула показывает прежде всего то, что оказалось в конкретном образце. Это не идеальная карта всей пространственной экологии кишечника. Микроорганизмы, находящиеся в просвете, в слизистом слое и в разных отделах кишечника, — не обязательно одно и то же сообщество.

Поэтому красная стрелочка напротив бактерии не является диагнозом. Даже если выглядит очень убедительно.

А анализ микробиома тогда вообще бесполезен? Нет. И здесь важно не перейти из одной крайности в другую. Секвенирование микробиома — мощнейший исследовательский инструмент. Благодаря ему мы вообще получили огромную часть знаний, о которых сейчас говорим. Микробиологические исследования имеют и конкретные клинические применения, когда врач ищет возбудителя инфекции или решает определённую диагностическую задачу. Но это не то же самое, что коммерческий «анализ микробиома для оптимизации здоровья». В 2025 году международная группа специалистов выпустила отдельный консенсус по клиническому тестированию микробиома. Причина появления такого документа довольно показательна: технологии развиваются стремительно, коммерческих тестов становится всё больше, а доказательств их клинической полезности для многих предлагаемых применений пока недостаточно. [8]

Поэтому если здоровому человеку предлагают сдать стул, а затем по процентам бактерий подобрать персональную диету, пробиотики, добавки и лечение тревоги, я бы сначала спросил: какое клиническое решение этот тест способен изменить и доказано ли, что изменение этого решения улучшает здоровье? Это гораздо более полезный вопрос, чем «насколько подробный отчёт я получу». Иногда двадцать страниц цветных диаграмм дают меньше медицинской информации, чем правильно собранный анамнез.

Хорошо. А пробиотики?

Теперь мы переходим от наблюдений к вмешательству. Пробиотики — живые микроорганизмы, которые в достаточном количестве приносят пользу здоровью. Это не название одной таблетки и даже не название одного вида бактерий. Польза пробиотиков зависит от конкретного микроорганизма или комбинации, штамма, дозы, заболевания, продолжительности применения и изученного результата. Фраза «пробиотики полезны» примерно так же информативна, как «лекарства полезны». Какие? Для чего? Кому? В какой дозе? Если определённый штамм изучался при конкретном состоянии, нельзя заменить его первым препаратом из аптеки только потому, что на обеих коробках написано *Lactobacillus*.

Даже принадлежность к одному виду не делает разные штаммы функционально идентичными. Это особенно важно для следующего красивого слова.

Термин «психобиотики» звучит так, будто его придумали специально для обложки этой книги. Под психобиотиками обычно понимают микроорганизмы или более широко вмешательства, направленные на микробиоту, которые потенциально способны благоприятно воздействовать на психическое состояние через ось «микробиота — кишечник — мозг». Это уже не фантастика. Рандомизированные исследования на людях существуют, и метаанализы действительно обнаруживают снижение выраженности депрессивных и в некоторых работах тревожных симптомов на фоне отдельных пробиотических вмешательств. Но теперь посмотрим не только на направление стрелки, а на качество дороги. [9]

Исследования используют разные штаммы и их комбинации, разные дозы, разные группы пациентов, разные шкалы и разную продолжительность лечения. В части метаанализов неоднородность между исследованиями высокая. А один из наиболее свежих анализов пробиотиков как самостоятельного лечения депрессии обнаружил небольшой эффект, который переставал быть статистически убедительным после исключения некоторых потенциально проблемных исследований. [10]

Это не означает, что психобиотики «не работают». Это означает, что мы пока не имеем права написать на банке: «Пробиотик от депрессии». Сегодня их разумнее рассматривать как перспективное дополнительное направление, а не замену психотерапии, антидепрессантам или другому лечению, которое человеку действительно показано. Наука здесь уже достаточно интересна, чтобы относиться к ней серьёзно. И ещё недостаточно зрелая, чтобы относиться к ней как к готовой инструкции.

После разговора о пробиотиках я почти неизбежно слышу вопрос: нужно ли принимать их после каждого антибиотика? Антибиотики действительно способны заметно менять кишечную микробиоту. Масштаб и продолжительность изменений зависят от препарата, длительности курса, исходного состояния человека и других факторов. Но из этого не следует универсальное правило: антибиотик закончился — обязательно купите пробиотик. Для некоторых конкретных клинических ситуаций и отдельных пробиотических штаммов существуют данные о пользе, например в отношении определённых видов антибиотик-ассоциированной диареи. Но «восстановить микробиом после антибиотика» — гораздо более сильное обещание. [11]

Экосистема не восстанавливается простым заселением нескольких бактерий из капсулы. И уж точно не существует одного пробиотика, который после любого антибиотика возвращает каждому человеку его прежний микробиом. Есть ещё одна практическая деталь. Если антибиотик действительно нужен — например, при бактериальной инфекции с показанием к лечению, — страх «убить микробиом» не должен становиться причиной отказа от необходимой терапии. Антибиотики спасают жизни, а назначать их без показаний — значит подвергать человека ненужному риску.

А пребиотики — это что? Пробиотик содержит живые микроорганизмы. Пребиотик — это субстрат, который избирательно используется микроорганизмами хозяина и приносит пользу здоровью. Если вернуться к нашему лесу, пробиотик пытается добавить в экосистему определённых жителей. Пребиотик скорее меняет доступную для них пищу. Некоторые пищевые волокна обладают пребиотическими свойствами, но слова «клетчатка» и «пребиотик» не являются полными синонимами. А синбиотик объединяет живые микроорганизмы и избирательно используемый микробами субстрат, причём польза для здоровья должна быть показана для этой смеси. Часто это сочетание пробиотика и пребиотика, но современное определение допускает и специально разработанную совместную работу компонентов. Эти различия могут казаться терминологической мелочью, пока вы не открываете метаанализ и не обнаруживаете, что три разных вмешательства сложили в одну группу под названием «для микробиома». [12]

После этого точность внезапно становится очень полезной.

Если микробиом настолько важен, почему бы не пересадить хороший?

Прекрасный вопрос. И ответ на него одновременно показывает и огромный потенциал микробиомной медицины, и её нынешние границы. Трансплантация фекальной микробиоты означает перенос обработанного материала, содержащего микробное сообщество донора, в желудочно-кишечный тракт другого человека. Звучит не особенно романтично. Зато в одной области это уже настоящая медицина. При рецидивирующей инфекции *Clostridioides difficile* микробиомные методы способны существенно снизить риск новых рецидивов. В США одобрен даже препарат на основе очищенных микробных спор из донорского материала, который принимают внутрь в капсулах после антибактериального лечения рецидива этой инфекции. [13, 14]

То есть мы уже дошли до момента, когда содержимое донорского кишечного микробного сообщества стало регулируемым лекарственным продуктом. Это впечатляет. И сразу вызывает следующий вопрос: если можно изменить микробиоту при *C. difficile*, почему бы не пересадить микробиоту здорового человека пациенту с депрессией? Потому что заболевания разные, механизм разный и доказательства разные. При рецидивирующей *C. difficile* существует конкретная клиническая проблема: после антибиотиков нарушенная микробная экосистема не обеспечивает достаточной колонизационной устойчивости, и патоген снова получает возможность разрастаться.

Депрессия устроена несравнимо сложнее. Исследования трансплантации микробиоты при психических и неврологических состояниях ведутся. Но сегодня нельзя рекомендовать пересадку фекальной микробиоты как стандартное лечение депрессии или тревожного расстройства. И тем более нельзя делать её самостоятельно. С донорским материалом потенциально можно передать инфекционные агенты и, вероятно, другие нежелательные биологические характеристики, часть которых мы ещё даже не умеем полноценно оценивать. Поэтому «найдите самого здорового знакомого» — очень плохой медицинский протокол. [13, 14]

Тогда что мне делать со своим микробиомом? После нескольких тысяч слов о бактериях хочется получить что-нибудь конкретное. Желательно название. Ещё лучше — банку. Но для большинства людей самые разумные действия выглядят значительно скучнее. Микробной экосистеме постоянно приходится работать с тем, чем мы её кормим. Поэтому разнообразный рацион с растительными продуктами и достаточным количеством пищевых волокон, если человек их нормально переносит, имеет гораздо более серьёзную физиологическую основу, чем попытка охотиться за одной «идеальной» бактерией. Овощи, фрукты, бобовые, орехи, цельные злаки и другие источники растительной пищи дают микробиоте разнообразные субстраты. Ферментированные продукты тоже могут быть частью нормального рациона, хотя слово «ферментированный» само по себе не превращает продукт в лекарство.

Не менее важно не вмешиваться в экосистему без необходимости. Антибиотик должен применяться тогда, когда он нужен, а не при каждом насморке «на всякий случай». Сон, физическая активность, болезни, лекарства и общий образ жизни тоже связаны с микробной средой, хотя здесь опять не следует превращать каждую ассоциацию в лечебный рецепт. Практический вывод уже начинает складываться: разнообразная еда по переносимости и лекарства по показаниям полезнее охоты за цветными диаграммами. Пять пробиотиков не становятся необходимыми лишь потому, что каждый обещает добавить ещё несколько миллиардов бактерий.

Миллиарды на этикетке вообще звучат великолепно. Микробиология любит большие числа. Маркетинг — ещё больше.

С моей пациенткой мы начали не с лечения красных стрелочек в отчёте. Сначала выяснилось, что тревога появилась задолго до кишечного анализа. Затем обнаружили выраженные

нарушения сна, большое количество кофеина и типичные симптомы синдрома раздражённого кишечника. Она ограничивала рацион всё сильнее, потому что после каждого нового результата исключала очередную группу продуктов. Сначала молочные, затем глютен и сахар, потом почти все фрукты и несколько овощей, потому что они «кормили плохие бактерии». К моменту нашей встречи микробиомная терапия сделала её рацион значительно беднее.

Это прекрасный пример того, как забота о кишечнике иногда начинает вредить кишечнику. Мы вернули разговор от бактерий к человеку. Разобрались с тревогой и сном. Желудочно-кишечные симптомы получили нормальную клиническую оценку. Рацион постепенно расширили настолько, насколько позволяла переносимость. Я не могу сказать, какая бактерия изменилась у неё первой. Мы не передавали красивый отчёт. Он нам был не нужен.

Микробиом действительно оказался одним из самых интересных открытий современной биологии. Он участвует в обмене веществ, взаимодействует с иммунной системой и кишечным барьером, производит огромное количество биологически активных соединений и способен влиять на сигналы, которые в конечном счёте достигают нервной системы.

Игнорировать его уже невозможно. Но столь же опасно поставить его во главе организма и объяснять через него всё. Бактерии не управляют человеком из кишечного командного центра. Они являются частью системы. Иногда очень важной. При некоторых заболеваниях — настолько важной, что мы уже научились использовать микробные сообщества как лечение. При других — пока только видим интересные связи и пытаемся понять, где причина, где следствие и где случайный попутчик. Именно такой микробиом мне кажется гораздо интереснее его интернет-версии.

Огромная живая экосистема существует внутри другой огромной живой системы — человека. Названия «хороших» и «плохих» бактерий на бланке не передают всего этого многообразия. И теперь возникает следующий вопрос. Если между содержимым кишечника и внутренней средой организма происходит настолько активный обмен, почему бактерии, их компоненты и всё, что мы едим, просто не проходят сквозь стенку кишечника куда угодно? А если что-то всё-таки проходит — может ли оно добраться до мозга?

Для ответа нам придётся познакомиться сразу с двумя границами — кишечной и гематоэнцефалической — и разобраться, почему слово «дырявый» сделало обе значительно более знаменитыми, чем им хотелось бы.

Глава 3

Таможня мозга

Почему не всё из крови попадает к нейронам — и что на самом деле стоит за словами «дырявый кишечник» и «дырявый мозг»

Несколько лет назад пациент показал мне результаты анализов, которые, по его словам, объясняли почти всё. Усталость, тревогу, нарушение концентрации, периодические головные боли, плохое пищеварение и даже то, что он стал хуже переносить некоторые продукты. В заключении фигурировали два выражения: «повышенная кишечная проницаемость» и «нарушение гематоэнцефалического барьера». Пациент прочитал это проще.

— Доктор, у меня дырки и в кишечнике, и в мозге.

Фраза звучала так, будто человека нужно срочно госпитализировать в строительное отделение. Он уже получил рекомендации: убрать глютен, молочные продукты и сахар, начать несколько добавок «для восстановления плотных контактов», провести противогрибковый протокол и через три месяца повторить анализы. Схема была очень понятной. Кишечник стал дырявым, через дырки в кровь попали токсины, кровь принесла их к мозгу. Гематоэнцефалический барьер тоже стал дырявым — токсины проникли в мозг, а отсюда тревога, усталость и туман в голове. Если нарисовать эту последовательность стрелками, получается почти идеальная история.

А идеальные истории в медицине всегда заставляют меня немного нервничать. Потому что первая половина такой схемы может содержать совершенно настоящую физиологию. Проблема обычно начинается между третьей и четвёртой стрелкой.

Мозг действительно охраняют

Представьте международный аэропорт. Через него ежедневно проходят десятки тысяч людей. Одному достаточно паспорта. Другому нужна виза. У кого-то проверяют багаж. Кто-то имеет дипломатический статус. Определённые грузы проходят по специальным каналам, а некоторые вообще запрещены к ввозу. Теперь уберите паспортный контроль, таможенную досмотр и двери. Оставьте только открытый терминал, куда может попасть всё, что оказалось снаружи. Долго такой аэропорт не просуществует. С мозгом примерно та же история. Он чрезвычайно зависит от крови. Кровь приносит кислород, глюкозу, аминокислоты, гормональные сигналы и другие вещества, необходимые нервной ткани.

Но мозг не может позволить, чтобы всё содержимое крови бесконтрольно контактировало с нейронами. Нервная ткань слишком чувствительна к изменениям химической среды. Поэтому сосуды мозга устроены особым образом. Между кровью и нервной тканью существует система, которую называют гематоэнцефалическим барьером, или сокращённо ГЭБ. Название немного обманчиво. Слово «барьер» заставляет представить бетонную стену. ГЭБ скорее похож на очень умную таможенную. Он не запрещает движение. Он его регулирует. Основную внутреннюю поверхность мозговых капилляров образуют эндотелиальные клетки. В отличие от сосудов многих других тканей, эти клетки соединены между собой особенно плотно.

Между ними существуют белковые комплексы, которые называют плотными контактами. И вот здесь нам понадобится ещё одна картинка. Представьте две плитки в ванной. Если между ними широкая щель, вода легко проходит. Если шов плотный и герметичный, путь между плитками становится значительно сложнее. С клетками, конечно, всё устроено несравнимо сложнее, но смысл похож: вещества не должны бесконтрольно просачиваться между соседними эндотелиальными клетками. Кроме самого эндотелия в работе ГЭБ участвуют перicytes, базальная мембрана, отростки астроцитов и другие клеточные элементы. Всё вместе образует динамическую систему, которая не просто стоит на границе, а постоянно реагирует на состояние организма. [15]

Поэтому современное представление о гематоэнцефалическом барьере гораздо ближе к системе регулирования транспорта, чем к стенке.

Если мозг так хорошо защищён, каким образом действует антидепрессант, препарат от эпилепсии или анестетик? Этот вопрос возникает почти сразу. Потому что ГЭБ не герметичен. Разные молекулы пересекают его разными способами. Некоторые небольшие жирорастворимые вещества способны проходить через мембраны клеток относительно свободно. Для других существуют специальные транспортные белки. Какие-то вещества активно выводятся обратно в кровь. Большие и заряженные молекулы обычно проходят значительно хуже. То есть задача фармаколога заключается не только в том, чтобы создать молекулу, которая работает на нужную мишень.

Нужно ещё доставить её туда. В неврологии это одна из главных проблем разработки лекарств. Можно получить великолепное вещество в лабораторной чашке, которое прекрасно воздействует на нейроны, а потом обнаружить, что в реальном организме оно практически не добирается до мозга. ГЭБ сделал жизнь мозга безопаснее. А жизнь фармакологов — немного сложнее.

Мозгу постоянно нужна энергия. Но глюкоза тоже не просто «просачивается через стенку». Для неё существуют специальные переносчики, обеспечивающие транспорт из крови в нервную ткань. То же касается ряда аминокислот и других необходимых веществ. И это важная мысль. Защищённый мозг не изолирован от организма. Он постоянно обменивается с ним веществами и сигналами. Просто делает это избирательно.

Гематоэнцефалический барьер может нарушаться. Именно из этой части физиологии выросло выражение «дырявый мозг». При некоторых заболеваниях свойства ГЭБ действительно меняются. Это происходит при воспалительных процессах, инфекциях, травме мозга, инсульте, ряде нейродегенеративных и других неврологических заболеваний. Могут изменяться плотные контакты между клетками, работа транспортных систем, состояние эндотелия, взаимодействие сосудистых клеток с иммунной и нервной системами. В результате определённые вещества и клетки получают доступ туда, куда раньше проникали значительно труднее. То есть нарушение проницаемости ГЭБ — реальная медицинская проблема. [15]

Но «повышенная проницаемость» и «дырявый мозг» — не совсем одно и то же. Последнее выражение слишком грубое. Представьте таможню, где из-за чрезвычайной ситуации изменили правила досмотра, открыли дополнительные коридоры и пропускают некоторые категории людей иначе. Таможня стала работать по-другому. Но это не означает, что в стене аэропорта образовалась большая дыра и теперь туда может заходить кто угодно. С биологическими барьерами примерно так же.

Хорошо. А «дырявый кишечник» существует?

Теперь передадим слово Анне. Потому что здесь мы переходим от мозга к кишечной стенке. Содержимое вашего кишечника находится в удивительном положении. Вы уже съели пищу, проглотили её, желудок начал переваривание, всё находится внутри тела — и тем не менее с физиологической точки зрения большая часть этого содержимого ещё не стала частью внутренней среды организма. Чтобы попасть в кровь или лимфу, вещества должны пересечь кишечный барьер. Это довольно впечатляющая инженерная задача. Кишечнику нужно одновременно пропускать воду, электролиты и питательные вещества, но ограничивать проникновение бактерий, крупных антигенов и множества потенциально опасных соединений.

При этом прямо по другую сторону эпителия живут триллионы микроорганизмов. То есть эта граница работает буквально на линии соприкосновения с одним из самых густонаселённых микробных сообществ организма. И она справляется с этим каждый день. Кишечный барьер состоит не только из одного слоя клеток. В его работе участвуют слой слизи, эпителиальные клетки и плотные контакты между ними, иммунная система слизистой оболочки, микробное сообщество. Клетки постоянно обновляются. И через эту систему всё время идёт контролируемый транспорт.

Поэтому нормальный кишечник уже проницаем. Если бы он был абсолютно непроницаемым, человек умер бы от голода рядом с полной тарелкой. Проблема возникает не тогда, когда через кишечную стенку что-то проходит. Проблема возникает, когда характер этого прохождения меняется патологически. Вот это уже можно называть повышенной кишечной проницаемостью. И это реальное биологическое явление.

Самый очевидный пример — целиакия. У человека с целиакией воздействие глютена запускает иммунную реакцию, повреждающую слизистую тонкой кишки. Изменения барьерной функции здесь являются частью настоящего заболевания, а не диагнозом из социальных сетей. Другой пример — воспалительные заболевания кишечника, прежде всего болезнь Крона и язвенный колит. При активном воспалении структура и функция кишечного барьера могут серьёзно нарушаться. Изменения проницаемости исследуются также при инфекциях, критических состояниях, метаболических заболеваниях, синдроме раздражённого кишечника и ряде других состояний. [16]

Но степень доказанности и клиническая значимость здесь различаются. И именно на этом месте интернет обычно делает то, что у него получается особенно хорошо: берёт заболевание, где механизм доказан, и переносит этот механизм на всех остальных людей. При целиакии глютен повреждает кишечник. Следующий заголовок: «Глютен делает кишечник дырявым у всех». Вот это уже совсем другое утверждение.

Глютен открывает «ворота» кишечника? Здесь нам понадобится белок с почти кинематографическим названием — зонулин. Зонулин связан с регуляцией межклеточных контактов кишечного эпителия. В исследованиях целиакии его роль получила большое внимание, и со временем вокруг него сформировалась гораздо более широкая теория. Она звучит примерно так: глютен повышает зонулин → плотные контакты открываются → кишечник становится проницаемым → бактериальные токсины попадают в кровь → начинается системное воспаление → страдает мозг. Для человека с установленной целиакией взаимодействие глютена с кишечной иммунной системой действительно принципиально важно.

Но переносить эту последовательность на любого человека, съевшего булочку, нельзя. У здоровых людей употребление глютена не означает автоматически развитие патологической кишечной проницаемости с последующим повреждением мозга.

Что тогда показывает анализ на зонулин?

История этого анализа поучительна. Когда некоторый биомаркер становится популярным, довольно быстро появляются коммерческие тесты. Пациент получает число выше указанного рядом референсного диапазона. Логика кажется очевидной: зонулин высокий → плотные контакты открыты → кишечник дырявый. Проблема в том, что лабораторное измерение зонулина оказалось значительно сложнее, чем предполагала эта схема. Некоторые широко использовавшиеся коммерческие иммунологические наборы подвергались серьёзной критике из-за вопроса, какую именно молекулу они фактически измеряют. Поэтому отдельное повышенное значение коммерческого «зонулина» нельзя считать прямой фотографией состояния кишечных плотных контактов. [17]

Это не означает, что биология зонулина выдумана. Означает другое: от реального механизма до надёжного клинического теста иногда очень большое расстояние. И здесь появляется полезное правило. Если лаборатория говорит, что одним анализом нашла причину вашей тревоги, усталости, акне, головной боли и непереносимости еды, стоит сначала выяснить, насколько хорошо сам тест валидирован для этих задач. Красный цвет на бланке всё ещё остаётся просто красным цветом.

А проницаемость кишечника вообще можно измерить? Можно. Только настоящие методы выглядят немного менее эффектно, чем панель из тридцати «токсинов». В исследованиях и некоторых клинических ситуациях применяют тесты с веществами-маркерами. Человеку дают определённые молекулы, а затем оценивают, сколько их прошло через кишечный барьер и выделилось, например, с мочой. Известный пример — тесты с различными сахарами, включая сочетания лактулозы и маннитола. Есть и другие экспериментальные методы: оценка отдельных белков, эндоскопические методы, тканевые исследования и лабораторные модели. У каждого свои ограничения.

И главное: не существует одного универсального анализа, который отвечает на вопрос «у меня дырявый кишечник — да или нет?» для всех заболеваний и всех пациентов. Проницаемость может различаться в разных отделах кишечника. Она может изменяться во времени. Метод исследования тоже влияет на результат. Поэтому попытка превратить сложную физиологическую характеристику в бинарный диагноз обычно заканчивается потерей важной информации. [16]

А что такое липополисахарид? Если зонулин стал любимым сторожем ворот, то липополисахарид, или ЛПС, получил роль главного злодея. ЛПС — компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Иммунная система очень хорошо умеет его замечать. Когда значительное количество бактериальных компонентов оказывается там, где их быть не должно, это способно запускать выраженную врождённую иммунную реакцию. Поэтому ЛПС десятилетиями используют в экспериментальной биологии для изучения воспаления. И вот дальше появляется идеальная интернет-схема. Кишечник стал проницаемым. ЛПС вышел в кровь. Началось воспаление.

ГЭБ открылся. ЛПС попал в мозг. Депрессия. На каждой отдельной ступени этой лестницы можно найти настоящую научную работу. Проблема возникает, когда лестницу целиком объявляют установленной причиной симптомов конкретного человека. У пациента с тревожным расстройством нельзя по одному анализу сделать вывод: тревога → ЛПС → кишечник → мозг. Это пока не клиническое уравнение.

Значит, кишечник вообще не влияет на ГЭБ? Влиять может. Кишечная микробиота и её продукты взаимодействуют с иммунной и метаболической системами организма. Системное воспаление способно воздействовать на сосудистый эндотелий. Короткоцепочечные жирные кислоты, о которых мы говорили в предыдущей главе, изучаются как один из возможных

участников регуляции барьерных функций. В экспериментах на животных изменение микробиоты способно сопровождаться изменениями свойств гематоэнцефалического барьера. Это важное направление нейробиологии. Но обратите внимание на формулировку: «в экспериментах на животных».

Именно здесь особенно опасно перескочить от механизма к пациенту. Мы можем доказать, что дорога существует. Это ещё не означает, что знаем, кто ехал по ней вчера вечером и куда.

А что насчёт «токсинов»?

Слово «токсин» в коммерческой медицине удивительно удобно. Оно достаточно страшное, чтобы мотивировать человека на лечение, и достаточно расплывчатое, чтобы не объяснять, о каком именно веществе идёт речь. В настоящей токсикологии речь идёт о конкретном веществе с определёнными свойствами, дозой, путём воздействия и известными или предполагаемыми эффектами. Если вам говорят: «Через кишечник у вас проходят токсины», нормальный следующий вопрос — какие именно? В какой концентрации, каким методом это измерено и известно ли, что эта концентрация вызывает именно ваши симптомы?

Именно здесь многие эффектные истории начинают рассыпаться. Не потому, что кишечный барьер не существует. А потому, что слово «токсин» иногда заменяет несколько отсутствующих доказательств одновременно.

Может ли сахар сделать кишечник дырявым? Ещё один вопрос, который читатель этой книги совершенно закономерно задаст. Рацион действительно способен взаимодействовать с кишечным эпителием и микробиотой. Длительные особенности питания связаны с метаболизмом, воспалением и состоянием кишечной среды. Но утверждение: «вы съели сахар — открылись плотные контакты — токсины пошли в мозг» не является разумным описанием человеческой физиологии. Избыток добавленных сахаров может быть частью рациона, повышающего риск ожирения, сахарного диабета второго типа, кариеса и других проблем. Для этого нам не нужно придумывать мгновенные дырки в кишечнике.

Иногда достаточно оставить продукту его настоящие риски. Они и без маркетинга вполне серьёзные.

А алкоголь? Здесь доказательств влияния на кишечную барьерную функцию значительно больше, особенно при хроническом чрезмерном употреблении. Алкоголь и его метаболиты способны повреждать кишечный эпителий, менять микробную среду и способствовать повышению проницаемости. Но опять же значение имеют количество, длительность употребления, состояние печени, питание и другие факторы. Бокал вина за ужином и тяжёлое алкогольное расстройство нельзя объединять одной стрелкой «алкоголь = дырявый кишечник». Доза в медицине всё ещё имеет значение. [16]

А стресс? Стресс действительно способен влиять на желудочно-кишечную физиологию. Меняются моторика, секреция, висцеральная чувствительность, иммунные процессы и взаимодействие с микробиотой. Исследуются и изменения кишечной барьерной функции. Но человек, который неделю плохо спал перед экзаменом, не обязан после этого покупать протокол «восстановления кишечной стенки». Стресс — настоящий биологический процесс. Это не делает каждую коммерческую интерпретацию стресса настоящей медициной.

Тогда существует ли диагноз «синдром дырявого кишечника»? Повышенная кишечная проницаемость существует. «Синдром дырявого кишечника» как универсальный диагноз, объясняющий усталость, тревогу, депрессию, головные боли, кожные симптомы, пищевые реакции и десятки других проблем, — нет. В конкретном заболевании врач может обсуждать повреждение слизистой, воспаление, нарушение барьерной функции или изменение проницаемости. Это нормальная медицинская терминология. Но диагноз «у вас дырявый кишечник» без установленного заболевания, чётких критериев и валидированного способа измерения часто сообщает пациенту гораздо меньше, чем кажется.

Особенно если сразу после диагноза предлагается авторский курс лечения.

А «дырявый мозг»? С ним всё ещё проще. Это не клинический диагноз. Дисфункция гематоэнцефалического барьера существует и является серьёзной областью неврологии и нейробиологии. Мы изучаем её при инсульте, нейроинфекциях, рассеянном склерозе, травме, нейродегенеративных заболеваниях и других состояниях. Но пациенту с тревогой нельзя сдать

обычный анализ крови, получить результат «ГЭБ повышено проникаем» и поставить диагноз «дырявый мозг». В научных исследованиях состояние ГЭБ оценивают разными способами: с помощью нейровизуализации, анализа спинномозговой жидкости и крови, тканевых исследований, маркеров и экспериментальных методик. [15]

Ни один из этих подходов не превращает «дырявый мозг» в бытовой лабораторный диагноз. Если вам предлагают определить его по одной пробирке крови в рамках оздоровительного профиля, я бы сначала очень подробно спросил, что именно измеряет этот тест и для какого клинического решения он был проверен.

Но ведь после инфекции мозг действительно чувствует себя иначе. Да. И это прекрасный пример того, почему нам вообще понадобилась эта глава. Когда человек заболевает тяжёлой инфекцией, иммунная система начинает выделять сигнальные молекулы. Меняется обмен веществ, работа сосудистой системы и поведение. Человек чувствует слабость, ему хочется спать, снижается аппетит, труднее концентрироваться, иногда появляется подавленность. Чтобы вызвать эти изменения, бактерии совсем не обязательно должны физически войти в мозг. Иммунная система умеет передавать информацию центральной нервной системе множеством способов.

То есть организм способен сообщить мозгу: «У нас проблема» без необходимости проделывать отверстие в гематоэнцефалическом барьере. И это подводит нас непосредственно к следующей главе.

Вернёмся к пациенту, у которого были «две дырки». Человек пришёл ко мне с готовой последовательностью: кишечник → токсины → мозг → тревога и усталость. Когда мы убрали стрелки и вернулись к нему самому, картина стала менее эффектной, но гораздо более полезной для лечения. У него были хронический недосып, выраженная тревога, нерегулярное питание и желудочно-кишечные симптомы, которые требовали обычной гастроэнтерологической оценки. Отдельно выяснилось, что из страха перед «проницаемостью» он постепенно исключил значительную часть еды.

К первоначальным запретам добавились бобовые, потому что от них вздувало живот, затем часть фруктов. В результате человек, пришедший «лечить кишечный барьер», ел хуже, чем до начала лечения. Такое я вижу гораздо чаще, чем хотелось бы. Когда настоящая биология попадает в руки маркетинга, пациент иногда начинает бороться с механизмом вместо заболевания. Вместо «закрывания дырок» мы стали разбираться с его жалобами и с тем, как ограничения меняли его жизнь.

Организм построил несколько границ, которые одновременно должны защищать нас и оставаться открытыми для обмена. Их работа постоянно меняется в зависимости от пищи, окружающей среды, иммунных процессов и заболеваний. Иногда эти границы действительно повреждаются или становятся более проницаемыми, и это имеет огромное клиническое значение. А иногда пациент просто получил красивый отчёт с красной стрелочкой. Врачу приходится различать одно и другое. Для этого нужны история человека, признаки конкретного заболевания и подходящий метод исследования — одного образа кишечника-дуршлага недостаточно.

Но теперь у нас появился ещё один вопрос. Если кишечный и мозговой барьеры способны взаимодействовать с иммунной системой, что именно происходит, когда иммунитет начинает посылать мозгу сигнал тревоги? Почему при гриппе человек не хочет разговаривать, работать и даже вставать с кровати? Почему воспаление способно менять сон, аппетит, мотивацию и настроение? И если оно действительно влияет на мозг, означает ли это, что депрессия — воспалительное заболевание? Так мы подходим к нейровоспалению — одной из самых интересных и одновременно чаще всего неправильно пересказываемых историй современной психиатрии.

Глава 4

Когда иммунитет разговаривает с мозгом

Почему во время болезни нам ничего не хочется — и при чём здесь депрессия

Есть состояние, которое хотя бы раз переживал почти каждый человек. Вы заболели. Температура невысокая, горло болит, ломит тело. Ничего особенно драматичного. Но внезапно меняется не только физическое самочувствие. Не хочется ни работать, ни разговаривать, еда перестаёт особенно интересоваться. Человек, который вчера планировал встретиться с друзьями, сегодня хочет лежать под одеялом и чтобы все оставили его в покое. Даже любимый сериал иногда требует слишком много усилий. Мы привыкли считать это очевидным следствием болезни: организм ослаб, поэтому человеку плохо.

Но с точки зрения мозга происходит гораздо более интересная история. Иммунная система не просто борется с инфекцией где-то на периферии. Она сообщает мозгу: сейчас нужно изменить поведение. И мозг действительно его меняет. С этой связи между иммунитетом и мозгом стоит начать, чтобы разобраться в нейровоспалении.

Зачем болезни менять характер человека

Представим нашего далёкого предка с инфекцией. У него две стратегии. Первая: продолжать бегать, искать пищу, конфликтовать с соседями, размножаться и изучать новые территории. Вторая: снизить активность, меньше двигаться, экономить энергию, больше спать и переждать период, когда организму нужны ресурсы на иммунный ответ. С эволюционной точки зрения второй вариант выглядит довольно разумно. Поэтому во время инфекции меняется не только температура. Меняются мотивация, аппетит, сон, социальное поведение, концентрация и чувствительность к неприятным ощущениям. В науке для комплекса таких изменений существует термин болезненное поведение.

Само название немного неудачное: речь не о том, что человек «плохо себя ведёт». Это организованная физиологическая реакция на угрозу. Иммунная система обнаруживает проблему и выделяет сигнальные молекулы. Некоторые из них воздействуют на нервную систему напрямую, другие передают информацию через сосудистые, нервные и гуморальные пути. В результате мозг перестраивает приоритеты. Сегодня у нас нет задачи выиграть марафон. Сегодня задача — пережить инфекцию. И вот здесь пригодится предыдущая глава. Если между кровью и мозгом существует серьёзная система контроля, каким образом иммунная система вообще способна влиять на настроение и поведение?

Ей необязательно отправлять каждую молекулу через барьер и заливать мозг цитокинами. Организм устроен значительно умнее. Иммунные сигналы могут воздействовать на эндотелиальные клетки сосудов, взаимодействовать с участками, где барьер обладает особыми свойствами, запускать образование вторичных сигнальных молекул и передавать информацию через периферические нервные пути. В итоге мозг узнаёт о том, что происходит в организме, не теряя при этом необходимости защищать нервную ткань. То есть воспаление в теле и реакция мозга могут быть связаны даже без представления о том, что «токсины прорвались через дырявый барьер». [18]

Иногда одна нормальная физиологическая цепочка позволяет выбросить половину страшных схем из интернета.

Кто занимается иммунитетом внутри самого мозга? Когда-то нервную систему представляли почти как иммунологически изолированную территорию. Сегодня эта картина давно стала сложнее. В мозге есть собственные иммунокомпетентные клетки. Самые известные из них — микроглия. Если нейрон — главный герой большинства школьных рассказов о мозге, микроглия долгое время оставалась обслуживающим персоналом где-то за сценой. Теперь понятно, что это совершенно несправедливо. Микроглиальные клетки постоянно контролируют окружающую среду, взаимодействуют с нейронами и другими глиальными клетками, реагируют на повреждение и инфекционные сигналы, участвуют в удалении клеточных остатков и перестройке синаптических связей.

Особенно важно последнее. Иммунная система мозга не включается только тогда, когда человек заболел менингитом. Она участвует в нормальной работе нервной ткани. И поэтому выражение «активированная микроглия» само по себе ещё не означает болезнь.

Микроглия — не выключатель

В популярной литературе микроглию часто описывают примерно так: в норме она спит; появилось воспаление; микроглия активировалась; начала повреждать нейроны. Очень удобный сюжет. Но современные представления о микроглии значительно сложнее. Эти клетки способны переходить между множеством функциональных состояний. Их реакция зависит от причины, участка мозга, длительности процесса, возраста организма и множества других факторов. Даже слово «активация» иногда оказывается слишком грубым. Микроглия может способствовать воспалительной реакции, участвовать в восстановлении, очищать повреждённую ткань и влиять на синаптическую пластичность. [19]

Поэтому делить её на «хорошую спокойную» и «плохую активированную» примерно так же полезно, как делить врачей на «тех, кто сидит» и «тех, кто ходит». Факт движения ещё ничего не сообщает о задаче.

Тогда что вообще такое нейровоспаление? Вот здесь нужно остановиться, потому что само слово звучит гораздо страшнее, чем многие процессы, которые им обозначают. Если у человека воспалился сустав, он может покраснеть, стать горячим, опух и болеть. Когда мы говорим о нейровоспалении, речь обычно идёт не о такой картине. Это общий термин для иммунных и воспалительных процессов внутри центральной нервной системы: изменения активности глиальных клеток, продукции сигнальных молекул, состояния сосудистого эндотелия, взаимодействия иммунной и нервной систем. Выраженность может быть совершенно разной.

При бактериальном менингите мы имеем мощный воспалительный процесс. При нейродегенеративном заболевании — хроническую и значительно более сложную иммунную реакцию. При психических расстройствах, если воспалительные механизмы участвуют, речь чаще идёт о гораздо более тонких изменениях. Поэтому фраза: «У вас воспалён мозг» для пациента с депрессией в большинстве случаев скорее напугает, чем объяснит происходящее.

Воспаление заинтересовало психиатров потому, что некоторые симптомы воспалительного ответа подозрительно напоминают отдельные проявления депрессии. Снижение мотивации, усталость, изменение сна, снижение аппетита, трудности концентрации, потеря интереса к обычной активности. Но похожие симптомы ещё не доказывают одинаковый механизм. Гораздо сильнее повлияли другие наблюдения. У части пациентов с большой депрессией в крови обнаруживают повышенные концентрации некоторых воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок (СРБ) и отдельные цитокины. Некоторые заболевания, сопровождающиеся выраженной иммунной активацией, ассоциированы с повышенным риском депрессивных симптомов.

А отдельные виды терапии, которые специально стимулируют иммунную систему, исторически давали исследователям почти экспериментальную модель связи воспаления с настроением. Например, при использовании некоторых цитокиновых препаратов у части пациентов возникали выраженная усталость, снижение мотивации и депрессивные симптомы. То есть идея возникла не из воздуха. Иммунная система действительно способна менять психическое состояние. [18]

Значит, депрессия — воспалительное заболевание?

Не всю депрессию можно объяснить воспалением. У части пациентов воспалительные механизмы, вероятно, имеют значение, но большое депрессивное расстройство клинически и биологически неоднородно. Два человека могут соответствовать одним диагностическим критериям и при этом иметь совершенно разный набор симптомов, факторов риска и биологических особенностей. Один похудел и почти не спит, другой набрал вес и спит по двенадцать часов. Один чрезвычайно тревожен, другой почти ничего не чувствует. У одного выражено системное воспаление на фоне ожирения и метаболических нарушений, у другого СРБ совершенно обычный. Называть всё это одной воспалительной болезнью было бы слишком удобно — и неправильно.

Сколько пациентов имеют повышенное воспаление? Цифры зависят от того, какой маркер и какой порог использовать. В исследованиях большой депрессии у заметной части пациентов обнаруживают повышенный СРБ, но далеко не у всех. Кроме того, СРБ — крайне неспецифический показатель. Он может повышаться из-за инфекции, ожирения, курения, аутоиммунного заболевания, травмы и множества других соматических процессов. Даже если у человека одновременно есть депрессия и повышенный СРБ, это ещё не означает, что второй вызвал первое. Он сообщает о воспалительной активности в организме, но не объявляет: «Я нашёл причину вашей депрессии».

Тогда зачем вообще измерять СРБ в психиатрии? Сейчас это один из интереснейших исследовательских вопросов. СРБ дешёвый, широко доступный и хорошо стандартизированный показатель периферического воспаления. Поэтому он удобен для отбора участников исследований и попыток определить подгруппу пациентов, у которых противовоспалительное вмешательство может сработать лучше. В недавних рандомизированных исследованиях и их метаанализах действительно появляется интересный сигнал: среди людей с депрессией и повышенным воспалением противовоспалительные препараты в среднем несколько уменьшали выраженность депрессивных симптомов и ангедонии. Но результат нужно прочитать полностью. [20]

Эффект был небольшим, исследований немного, препараты очень разные. А повышение частоты ремиссии убедительно показать не удалось. Это означает, что мы видим потенциальную терапевтическую мишень. Но пока не получили новый универсальный алгоритм: СРБ выше 2 мг/л — назначаем противовоспалительное. Такой алгоритм был бы преждевременным.

А что такое «воспалительная депрессия»? Это полезная исследовательская концепция. Предполагается, что существует подгруппа пациентов, у которых системная иммунная активация особенно тесно связана с симптомами депрессии. В некоторых исследованиях такой профиль ассоциируется прежде всего с ангедонией, усталостью, снижением мотивации и определёнными метаболическими особенностями. Но на сегодняшний день «воспалительная депрессия» не является отдельным стандартным диагнозом, который врач ставит по анализу крови. Это попытка перейти от очень широкого ярлыка «депрессия» к более точной биологии. И направление мне нравится.

Психиатрия действительно должна становиться более персонализированной. Но персонализация начинается не тогда, когда мы придумываем новый красивый диагноз. Она начинается тогда, когда можем доказать, что определённый маркер меняет выбор лечения и улучшает результат.

Почему воспаление может влиять на настроение? Механизмов несколько, и они переплетаются. Иммунные сигналы способны взаимодействовать с системами, регулирующими дофамин, серотонин и глутамат. Воспалительные процессы могут менять обмен триптофана и усиливать его использование по кинурениновому пути. Некоторые метаболиты этого пути

воздействуют на нервную систему. Изменяется работа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Могут меняться нейропластичность, функционирование сосудов и взаимодействие глиальных клеток с нейронами. Но здесь снова не нужно искать один главный механизм. Фраза: «воспаление забирает триптофан и поэтому возникает депрессия» не намного лучше старой фразы: «депрессия возникает из-за недостатка серотонина». Обе пытаются объяснить сложное состояние одной стрелкой. [18]

После двух предыдущих глав почти неизбежен вопрос: а какова здесь роль кишечника? Кишечник — огромный иммунологический орган. Он постоянно контактирует с пищевыми антигенами, микроорганизмами и продуктами их обмена. Микробиота влияет на иммунную регуляцию. Кишечный барьер регулирует контакт внутренней среды организма с содержимым просвета. Поэтому кишечник теоретически способен участвовать в системных воспалительных процессах, которые затем взаимодействуют с мозгом. Но из этого нельзя сделать обратный диагноз.

Если у человека депрессия, мы не можем автоматически сказать: «ищите воспаление в кишечнике». Это снова превращение возможного механизма в обязательную причину. У пациента может быть болезнь Крона и депрессия. Может быть ожирение, высокий СРБ и депрессия. Может быть ревматоидный артрит. Может быть совершенно здоровый кишечник и депрессия. Человек всё ещё сложнее схемы.

А питание может уменьшить нейровоспаление?

Маркетинг уже готов открыть шампанское: противовоспалительная диета, противовоспалительные продукты, добавки и даже чай. Следующим, вероятно, появится противовоспалительный воздух. Но сама идея взаимодействия питания с воспалительными процессами вполне разумна. Общий характер рациона связан с метаболическим здоровьем, массой тела, чувствительностью к инсулину, липидным обменом и системным воспалением. Средиземноморский тип питания, большое количество растительной пищи, рыбы, орехов, цельных злаков и оливкового масла связан с благоприятными кардиометаболическими результатами и в некоторых исследованиях с более низкими воспалительными показателями. [21]

А рацион с большим количеством ультрапереработанных продуктов часто связан с худшим метаболическим профилем. Но ключевое слово здесь — рацион. Результат нельзя приписать одной куркуме, ягоде годжи или капсуле с названием «Детокс от нейровоспаления». Нельзя построить хронически нездоровый образ жизни, добавить сверху одну противовоспалительную специю и считать задачу решённой.

А омега-3? Эти полиненасыщенные жирные кислоты обладают биологическими эффектами, связанными в том числе с воспалительными путями. Некоторые препараты и формулы омега-3 исследовались как дополнение к лечению депрессии. Это отдельная большая тема, и мы подробно разберём её в клинической главе о депрессии. Сейчас достаточно понимать принцип: если вещество участвует в воспалительной биологии, это ещё не означает, что оно является лекарством от «нейровоспаления». Нам нужны клинические данные о конкретной молекуле и дозе, заболевании, группе пациентов и результате лечения. Без этих подробностей термин «противовоспалительный» мало что обещает.

А ибупрофен тогда может лечить депрессию? Самостоятельно лечить им депрессию не следует. Пожалуйста, не начинайте принимать противовоспалительные препараты ради настроения после этой главы. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) имеют собственные риски: желудочно-кишечные кровотечения, поражение почек, сердечно-сосудистые осложнения и лекарственные взаимодействия. В клинических исследованиях депрессии изучались разные группы противовоспалительных препаратов: от НПВС до цитокиновых ингибиторов и других средств. Результаты неодинаковы. И особенно важно, что возможная польза выглядит более заметной именно в группах пациентов с признаками повышенного воспаления. Это совсем не похоже на универсальный антидепрессант.

Скорее мы начинаем видеть будущую модель: сначала определяем биологический профиль; потом выбираем вмешательство. Но до рутинной практики такой модели ещё нужно пройти путь.

Почему ожирение так часто появляется в этих исследованиях? Потому что жировая ткань — не пассивный склад энергии. Она является эндокринно и иммунологически активной тканью. При избытке висцеральной жировой ткани меняется продукция ряда сигнальных молекул и часто формируется состояние хронической низкоинтенсивной системной воспалительной активности. Поэтому ожирение способно одновременно быть фактором риска повышенного СРБ и фактором, связанным с депрессией. И вот здесь появляется прекрасный пример того, почему лабораторную цифру нельзя рассматривать отдельно от человека. Пациент имеет СРБ 4 мг/л.

Это «воспалительная депрессия»? Возможно. А возможно, у него выраженное абдоминальное ожирение. Или он недавно перенёс инфекцию. Или курит. Или имеет заболевание пародонта. Или аутоиммунную патологию. Именно поэтому анализ без клинического контекста — это просто число. Обычная МРТ не показывает врачу экран с надписью: «нейровоспаление: 73%». Существуют исследовательские методы нейровизуализации, в том числе пози-

тронно-эмиссионная томография с молекулами, связывающимися с определёнными белками, ассоциированными с активацией глиальных клеток. Но даже такие методы имеют серьёзные ограничения интерпретации. Например, часто изучаемый транслокаторный белок (TSPO) экспрессируется не исключительно микроглией, а изменение его сигнала нельзя просто перевести в фразу «мозг воспалён». [22]

Поэтому пациенту с тревогой или депрессией не назначают обычную МРТ для поиска «нейровоспаления». Если МРТ показана, то обычно для решения другого клинического вопроса.

А можно сдать цитокины? Можно измерить множество молекул. Вопрос в другом: что вы будете делать с результатом? Интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин- 1β , различные хемокины — для исследователя это чрезвычайно интересные показатели. Для рутинного пациента с депрессией их интерпретация гораздо сложнее. Концентрации могут колебаться. Методы измерения отличаются. На показатели влияют инфекции, масса тела, курение, физическая нагрузка, время суток и многие заболевания. И самое главное — у нас пока нет стандартной клинической таблицы: «ИЛ-6 такой — назначить препарат А; ФНО такой — препарат Б; микроглия такая — добавить препарат В».

Если результат анализа не приводит к доказанному клиническому решению, иногда лучше не сдавать анализ. Эта идея плохо продаёт лабораторные панели. Но неплохо защищает пациентов.

Пациентка с «нейровоспалением»

Назовём её Ириной. Ей сорок пять. Несколько месяцев выраженной усталости, снижение мотивации, набор веса, трудности концентрации и ощущение, что «голова стала ватной». Она уже прочитала о нейровоспалении. В частной лаборатории сдала довольно широкий набор показателей. СРБ оказался повышенным. Заключение для неё было очевидным.

— Значит, у меня воспалился мозг.

Если бы мы остановились здесь, дальше можно было бы назначить противовоспалительную диету, куркумин, омега-3, несколько добавок и радоваться найденной причине. Но медицина начинается после первой очевидной версии. У Ирины действительно были депрессивные симптомы, а вместе с ними — выраженное ожирение, храп, дневная сонливость и артериальная гипертензия. Обследование выявило обструктивное апноэ сна. Её высокий СРБ не был бесполезной информацией. Но он не был диагнозом. Мы лечили депрессию и апноэ сна, работали с физической активностью, питанием и метаболическими рисками.

Через некоторое время улучшились и настроение, и энергия. Что именно «вылечило нейровоспаление»? Я не знаю. И вопрос поставлен неправильно. Мы лечили человека.

После всей этой осторожности у нас остаётся достаточно оснований серьёзно исследовать связь иммунитета и психического состояния. Возможно, именно различия между пациентами помогут понять, кому противовоспалительное лечение действительно принесёт пользу. Самая опасная псевдонаука редко начинается с полной выдумки: чаще настоящий факт растягивают дальше, чем позволяют доказательства. Иммунитет разговаривает с мозгом, но это не означает, что он пишет весь сценарий.

И теперь возникает энергетический вопрос. Иммунная реакция требует энергии. Работа нейронов тоже: поддержание мембранного потенциала, передача сигналов, синтез белков, восстановление клеточных структур — всё это постоянно расходует ресурсы клетки. Что происходит, когда её энергетическая система начинает работать иначе? Можно ли объяснить хроническую усталость «плохими митохондриями»? Почему митохондрии вообще начали обсуждать при депрессии, нейродегенерации и старении? И действительно ли их можно «разогнать» коэнзимом Q10, холодным душем или интервальным голоданием? Для ответа придётся спуститься внутрь клетки, к её маленьким электростанциям — митохондриям.

Глава 5

Митохондрии: электростанции, которые умеют гораздо больше

Почему мозгу постоянно нужна энергия — и почему усталость не всегда означает «энергетический дефицит клетки»

Когда пациент говорит мне: «У меня совсем нет энергии», я понимаю, что он имеет в виду. Когда лаборатория говорит ему: «У вас митохондриальная дисфункция», мне уже хочется задать несколько вопросов. Обычно всё начинается довольно правдоподобно. Человек несколько месяцев чувствует себя разбитым. Утром просыпается так, будто ночью разгружал вагоны. После обеда трудно концентрироваться. Спорт, который раньше давался легко, теперь требует усилий. К вечеру хочется только лечь. Он идёт искать объяснение. Щитовидная железа проверена. Общий анализ крови вроде нормальный. Железо когда-то смотрели. Потом человек попадает на сайт, где наконец находит ответ.

Митохондрии. Там всё сходится. Митохондрии производят энергию. У человека энергии нет. Следовательно, митохондрии плохо производят энергию. Логика настолько красивая, что почти не оставляет шансов. Дальше предлагается проверить органические кислоты, лактат, аминокислоты, карнитин, коэнзим Q10, окислительный стресс и ещё несколько показателей. В конце получается «митохондриальный профиль», после которого назначают набор добавок для «перезапуска клеточных электростанций». Пациент наконец получает объяснение своей усталости. Только усталость и недостаток аденозинтрифосфата (АТФ), основного переносчика энергии в клетке, — не синонимы. И прежде чем ремонтировать митохондрии, неплохо разобраться, что они вообще делают.

Маленькая электростанция с очень странной биографией

Почти в каждой клетке нашего тела находятся митохондрии. Количество их различается. Ткани, которым постоянно требуется много энергии, особенно зависимы от нормальной митохондриальной функции. К ним относятся мозг, сердце и скелетные мышцы. Школьное определение знакомо почти всем: митохондрии — энергетические станции клетки. Для начала это вполне хорошая метафора. Питательные вещества, которые мы получаем с едой, проходят длинную цепочку превращений. Углеводы, жиры и в определённых условиях аминокислоты становятся источниками молекул, электроны которых в конечном счёте поступают в дыхательную цепь митохондрий.

Дальше происходит замечательная вещь. Энергия переноса электронов используется для создания протонного градиента через внутреннюю мембрану митохондрии. Затем протоны движутся обратно через молекулярную машину под названием АТФ-синтаза. И она производит АТФ. Если вам кажется, что это похоже на крошечную турбину, встроенную внутрь клетки, вы не так уж далеки от истины. АТФ затем используется там, где клетке требуется энергия: для поддержания ионных градиентов, сокращения мышц, синтеза молекул, транспорта веществ и огромного количества других процессов. Но называть митохондрию только электростанцией примерно так же несправедливо, как называть смартфон фонариком.

Да, фонарик там есть. Но возможностей несколько больше. Митохондрии участвуют в регуляции клеточной гибели, обмене кальция, образовании и контроле активных форм кислорода, синтезе некоторых важных молекул, клеточной сигнализации, адаптации к нагрузке и даже в иммунных процессах, о которых мы говорили в предыдущей главе. То есть энергетический обмен — центральная функция митохондрий, но далеко не единственная. Более того, митохондрия — не статичная фасоль, которая лежит внутри клетки и круглосуточно производит АТФ.

Митохондриальные сети меняют форму, делятся, объединяются, перемещаются внутри клетки. Повреждённые части могут удаляться посредством механизмов клеточного контроля качества. Это живая динамическая система. И у неё есть одна совершенно удивительная особенность. У митохондрий есть собственная ДНК. Не вся информация, необходимая для их работы, хранится там — огромное количество митохондриальных белков кодируется ядерным геномом человека. Но небольшой отдельный геном внутри митохондрии сохранился. Почему? Наиболее убедительное объяснение даёт эндосимбиотическая теория. Очень давно предок современной эукариотической клетки вступил в необычные отношения с бактерией. Вместо того чтобы переварить её, клетка сохранила нового жильца внутри.

Отношения оказались настолько выгодными, что со временем бывший самостоятельный организм превратился в клеточную органеллу. Митохондрию. За огромный промежуток эволюции большая часть генов была утрачена или перенесена в ядро клетки, но небольшой собственный геном остался. Поэтому внутри вас прямо сейчас находятся потомки древнего события, произошедшего задолго до появления человека. Мне кажется, одной этой истории достаточно, чтобы митохондрия перестала казаться скучной электростанцией из школьного учебника. А кому мы обязаны этим наследством? Митохондриальная ДНК передаётся преимущественно по материнской линии, потому что митохондрии эмбриона в основном происходят из яйцеклетки.

Поэтому женщина передаёт свою митохондриальную ДНК детям обоих полов, а мужчина обычно дальше её не передаёт. Эта особенность чрезвычайно важна для диагностики некоторых наследственных митохондриальных заболеваний. Но тут возникает следующая сложность. Не все митохондрии внутри одной клетки обязательно имеют совершенно одинаковую ДНК. Представьте коробку со ста лампочками. Часть работает нормально. Часть повреждена. Если

повреждены две, вы, вероятно, ничего не заметите. Если восемьдесят — освещение изменится существенно. С митохондриальной ДНК существует отдалённо похожий принцип. В одной клетке могут одновременно присутствовать нормальные и изменённые копии митохондриальной ДНК. Это называется гетероплазмией.

Доля изменённых вариантов может различаться между тканями. И здесь появляется понятие порога. Ткань способна какое-то время компенсировать нарушение, но после определённого уровня функционального дефицита начинает страдать. Это одна из причин, почему митохондриальные заболевания могут выглядеть настолько по-разному даже у людей с родственными генетическими нарушениями. Один генетический дефект способен затронуть мозг, мышцы, сердце, глаза, слух и эндокринную систему, причём выраженность симптомов может сильно различаться. Вот это и есть настоящая митохондриальная медицина. Она значительно интереснее результата «митохондрии работают на 47 процентов».

Сколько энергии нужно мозгу? Много. Очень много относительно его размера. Мозг составляет лишь небольшую долю массы тела взрослого человека, но в состоянии покоя потребляет непропорционально большую часть энергии организма. Основные расходы идут не на то, чтобы человек решал интегралы или вспоминал пароль от электронной почты. Нервная система постоянно поддерживает электрохимические градиенты. Нейроны передают сигналы. Работают ионные насосы. Высвобождаются и перерабатываются нейромедиаторы. Поддерживаются синапсы. Клетки постоянно обслуживают сложнейшую инфраструктуру нервной ткани. Даже когда вы лежите на диване и уверены, что ничего не делаете, мозг с этим утверждением категорически не согласен.

Поэтому нарушения энергетического обмена действительно способны особенно сильно отражаться на нервной системе. Но здесь мы подходим к главной ловушке главы.

«Если у меня нет энергии, значит клеткам не хватает АТФ»

Не обязательно. Слово «энергия» используется в двух совершенно разных языках. В биохимии это физическая величина, связанная с химическими реакциями, градиентами и АТФ. В кабинете врача фраза «У меня нет энергии» обычно означает: «Я чувствую усталость, слабость, сонливость или отсутствие мотивации».

Эти состояния могут пересекаться, но они не идентичны. Человек может чувствовать колоссальную усталость при депрессии, анемии, гипотиреозе, обструктивном апноэ сна, после инфекции, при хронической боли или дефиците железа. Причиной могут быть лекарства, сердечная или лёгочная патология, недостаточное питание, тревожное расстройство, малоподвижность и выраженная детренированность. И, да, настоящее митохондриальное заболевание тоже возможно. Поэтому фраза «мне не хватает энергии» описывает симптом. Но не локализует поломку внутри клетки. Даже рекомендации для пациентов с подтверждёнными митохондриальными заболеваниями требуют при усилении усталости искать другие, потенциально лечимые причины — анемию, эндокринные нарушения, болезни сердца и лёгких, нарушения сна, дефициты и снижение физической подготовленности. [23]

Это очень хороший урок. Даже если у человека уже есть болезнь митохондрий, нельзя автоматически списывать на неё любую новую усталость.

Настоящие митохондриальные заболевания

Они существуют. И иногда бывают очень тяжёлыми. Первичные митохондриальные заболевания — группа генетических болезней, возникающих из-за патогенных вариантов в митохондриальной или ядерной ДНК, которые нарушают структуру или функцию митохондрий. Некоторые проявляются в детстве. Другие — позже. У пациента могут быть мышечная слабость и плохая переносимость нагрузки, опущение верхнего века — птоз — и нарушения движения глаз, эпилептические приступы, инсультоподобные эпизоды, кардиомиопатия, нарушения слуха, диабет, нейропатия или сочетание симптомов со стороны нескольких органов. Некоторые из этих болезней объединяют в узнаваемые синдромы, например синдром Ли.

Но даже эти названия не охватывают всей сложности. Современная митохондриальная медицина всё больше опирается на генетическую диагностику, потому что связь между генетическим вариантом и клинической картиной может быть весьма сложной. И это совсем другой мир, чем человек, который устал после трёх месяцев недосыпа и получил в интернете диагноз «митохондриальное истощение».

Существует ли тогда «митохондриальная дисфункция»? Конечно. Термин совершенно нормальный. Митохондриальная функция действительно может изменяться при старении, метаболических заболеваниях, воспалении, нейродегенеративных процессах, токсических воздействиях и множестве других состояний. Проблема не в словах. Проблема возникает, когда митохондриальная дисфункция превращается в самостоятельный универсальный клинический диагноз, который объясняет усталость, тревогу, туман в голове, бессонницу и отсутствие желания идти на работу. Это снова знакомая нам схема. Реальный механизм. Очень широкий термин. Неспецифические симптомы. Коммерческий тест. Лечение. Мы уже видели это с вагусом, микробиомом, кишечной проницаемостью и нейровоспалением. [24]

Митохондрии просто следующие в очереди.

А как врач действительно проверяет митохондрии? Не одним анализом. При подозрении на первичное митохондриальное заболевание сначала имеет значение клиническая картина. Какие органы вовлечены и когда начались симптомы? Есть ли мышечная слабость, птоз, ограничение движений глаз, непереносимость нагрузки, снижение слуха, эпилепсия, поражение сердечной мышцы или диабет? Как выглядит семейная история? Затем могут использоваться биохимические исследования, нейровизуализация, функциональные тесты и, что сегодня особенно важно, молекулярно-генетическая диагностика. Иногда требуется исследование ткани, в том числе мышечной. Но современный диагностический подход всё чаще начинает с генетики, а биохимические и морфологические методы помогают уточнить картину там, где это необходимо.

То есть настоящая диагностика выглядит не как: «сдать панель митохондрий». Она выглядит как расследование.

А лактат? Вот один из самых известных показателей. Если работа окислительного фосфорилирования серьёзно нарушена, обмен пирувата может смещаться в сторону образования лактата. Поэтому повышение лактата действительно встречается при некоторых митохондриальных заболеваниях. Но лактат крайне неспецифичен. Он может повышаться после физической нагрузки, при судорогах, недостатке кислорода, тяжёлой инфекции, нарушении кровообращения или из-за некоторых лекарств. Даже неправильный забор крови способен испортить результат. И наоборот: нормальный лактат не исключает митохондриальное заболевание. Поэтому лабораторная логика: лактат высокий = митохондрии сломаны не работает.

Как и обратная.

А органические кислоты в моче? Это реальное исследование, которое используется в метаболической медицине. Анализ органических кислот способен помочь обнаружить

характерные метаболические нарушения при некоторых наследственных заболеваниях. Но снова важен контекст. Тест, который имеет значение при подозрении на конкретное нарушение обмена веществ, не превращается автоматически в универсальный способ определить, насколько хорошо работают митохондрии у здорового взрослого человека. Если коммерческий отчёт показывает несколько метаболитов вне «оптимального диапазона» и затем сообщает, что вам не хватает витамина B2, магния и коэнзима Q10, это ещё не диагноз митохондриальной болезни.

Для настоящей диагностики нужны клиническая гипотеза и корректная интерпретация. Лаборатория должна отвечать на вопрос врача. А не придумывать вопрос после получения результата.

Можно ли измерить АТФ и наконец всё понять? Технически содержание АТФ в клетках измерять можно. В исследовательской лаборатории. Но количество АТФ в одной пробе крови не расскажет врачу, почему конкретный человек шесть месяцев чувствует усталость. Энергетический обмен постоянно меняется. Разные ткани имеют разные потребности. Мышца во время нагрузки и нейрон в покое находятся в совершенно разных условиях. Поэтому бытового анализа: «ваши митохондрии производят на 32 процента меньше энергии» в нормальной клинической практике не существует. Если вам выдали именно такую цифру, я бы прежде всего заинтересовался методом её получения.

Хорошо. А можно митохондрии подкормить?

Здесь начинается самая прибыльная часть истории: коэнзим Q10, L-карнитин, альфа-липоевая кислота, рибофлавин, магний, креатин и ещё десятки компонентов. Вместе их иногда называют митохондриальным коктейлем. Название великолепное. Почти хочется зонтик в стакан. Но за одним названием скрываются совершенно разные ситуации. При некоторых конкретных наследственных нарушениях определённое вещество действительно может иметь медицинское значение. Например, существуют первичные нарушения синтеза коэнзима Q10, при которых его назначение имеет совершенно другую биологическую логику, чем приём коэнзим Q10 здоровым человеком «для энергии».

При отдельных генетических дефектах используются рибофлавин и другие кофакторы. Карнитин может назначаться при документированном дефиците. Иными словами, в метаболической медицине добавка иногда является не «поддержкой митохондрий», а частью терапии конкретного биохимического дефекта. Это принципиальная разница. Коэнзим Q10 участвует в дыхательной цепи митохондрий и поэтому выглядит почти идеальным кандидатом для добавки. Если он участвует в производстве энергии, хочется предположить: больше коэнзим Q10 → лучше митохондрии → больше энергии. Но человеческая физиология редко подчиняется арифметике этикетки.

Даже при первичных митохондриальных заболеваниях клиническая доказательная база коэнзим Q10 значительно скромнее, чем можно предположить по популярности «митохондриальных коктейлей». Есть специальные состояния, при которых он обоснован, и экспертные рекомендации действительно используют его у многих пациентов с подтверждёнными митохондриальными болезнями, хотя качество доказательств для широкого применения остаётся ограниченным. [24]

А для обычного человека с неспецифической усталостью утверждение: «коэнзим Q10 восстанавливает митохондрии» слишком широкое. Сначала нужно понять, что мы вообще лечим. Карнитин участвует в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, где они могут использоваться для получения энергии. И снова механизм звучит настолько убедительно, что хочется сразу назначить капсулу. Но если у человека нет дефицита карнитина или конкретного нарушения обмена, наличие карнитина в биохимическом пути само по себе не доказывает клиническую пользу дополнительного приёма. Это одно из главных правил нутрициологии: участие вещества в важном процессе не означает, что добавление вещества улучшает этот процесс.

Вода необходима для жизни. Это не означает, что десять литров воды делают человека в пять раз живее.

А NAD+? Сейчас его капают повсюду. Если у митохондриальной моды есть современная рок-звезда, это NAD+. Никотинамидадениндинуклеотид участвует в окислительно-восстановительных реакциях и энергетическом обмене, а также в работе ферментных систем, связанных с репарацией ДНК и клеточной регуляцией. С возрастом метаболизм NAD+ действительно может меняться. В экспериментах на животных повышение доступности NAD+ иногда даёт очень интересные результаты. После этого возникла очевидная идея: а давайте повышать NAD+ людям. Используются его предшественники — никотинамидрибозид (NR) и никотинамидмононуклеотид (NMN). А в некоторых клиниках предлагают внутривенные капельницы NAD+ — для энергии, мозга, долголетия, восстановления после стресса и практически всего, что можно написать на сайте клиники.

Посмотрим, что произошло, когда эти механизмы начали проверять у людей. Исследования NR и NMN показывают, что эти вещества действительно способны менять уровни NAD-связанных метаболитов. То есть биологическая мишень реагирует. Это важно. Но клиниче-

ские результаты гораздо менее впечатляющие. В исследованиях метаболических, сосудистых, физических и связанных со старением показателей результаты неоднородны: где-то появляется сигнал, где-то эффекта нет, где-то меняется биомаркер без очевидного улучшения самочувствия или функции. И особенно интересна история внутривенного NAD+. [25, 26]

Несмотря на популярность капельниц в индустрии долголетия, качественных исследований, показывающих, что внутривенный NAD+ улучшает здоровье или «омолаживает митохондрии» у людей, чрезвычайно мало. Мы снова видим знакомый разрыв. Молекула важна. Механизм реален. Биомаркер можно изменить. Но пациенту нужен не красивый биомаркер. Ему нужен клинический результат.

А NMN тогда бесполезен? Так сказать тоже нельзя. Исследования продолжаются. Некоторые результаты интересны. Но сегодня было бы преждевременно рекомендовать NMN или NR здоровому человеку как доказанный способ продлить жизнь, улучшить мозг или восстановить митохондрии. И это хороший пример того, как следует читать современную биомедицину. Не спрашивать: «работает или не работает?» А спрашивать: «что именно уже доказано?» Для NAD-предшественников доказано, что они способны менять определённые показатели NAD-метаболизма. Доказательство значимого долгосрочного улучшения здоровья человека — совсем другой уровень.

До него мы пока не дошли.

кетоны — более чистое топливо для мозга?

Ещё одна красивая фраза. В условиях ограничения углеводов, длительного голодания или кетогенной диеты печень производит кетоновые тела. Мозг действительно способен использовать их как энергетический субстрат. Это не теория. Это нормальная физиология. Более того, кетогенная диета имеет вполне реальное место в медицине, особенно при некоторых формах лекарственно-резистентной эпилепсии. Исследуются и другие неврологические применения. Но из этого выросла идея, что кетоны являются универсальным «супертопливом», которое заставляет митохондрии работать лучше и поэтому полезно любому мозгу. Такого вывода данные пока не позволяют. [27]

Кетогенный метаболизм действительно меняет энергетические пути, митохондриальную биологию и сигнальные процессы. Но большая часть впечатляющих механистических данных происходит из экспериментальных моделей, а долгосрочные клинические преимущества кетогенной диеты для мозга здорового человека остаются значительно менее определёнными. Кетоз — метаболическое состояние. Не знак качества топлива.

А интервальное голодание? Здесь история похожа. Ограничение энергии и периоды без пищи запускают множество адаптационных процессов. В экспериментальных моделях изучаются аутофагия, митофагия, чувствительность к инсулину, клеточная стрессоустойчивость и митохондриальная адаптация. На животных некоторые результаты действительно впечатляют. Но человек не большая мышь, которая научилась пользоваться холодильником. Интервальное голодание может быть удобным способом организации питания для некоторых людей и в определённых условиях способствовать снижению энергетического потребления и массы тела. Но обещание: «16 часов без еды запускают митофагию и омолаживают митохондрии» значительно увереннее, чем наши клинические данные. [28, 29]

Мы не умеем посмотреть на часы после последнего ужина и сказать:

— Поздравляю, в 14:37 у вас включилась аутофагия.

Клеточная биология не работает по таймеру приложения.

Митофагия — часть клеточного контроля качества. Само слово звучит непривычно, но стоящая за ним задача понятна. Клеткам необходимо контролировать качество собственных компонентов. Повреждённые или ставшие ненужными митохондрии могут избирательно удаляться посредством процесса, связанного с аутофагией, — митофагии. Одновременно клетки способны образовывать новые митохондриальные компоненты и адаптировать существующую сеть. Баланс между созданием, перестройкой и удалением помогает поддерживать нормальную функцию. И это опять прекрасная биология, которую очень легко превратить в продукт. «Активатор митофагии». «Стимулятор митохондриального биогенеза». «Клеточный детокс». [28]

Но если добавка воздействовала на сигнальный путь в культуре клеток, это ещё не означает, что она омолодит мышцы или мозг человека. Мы уже знаем это правило.

Что тогда действительно хорошо тренирует митохондрии? Вот здесь наконец появляется вмешательство с очень скучным названием. Физическая нагрузка. Мышца обладает замечательной способностью адаптироваться к тому, что от неё требуют. Регулярные аэробные нагрузки стимулируют процессы, связанные с митохондриальным биогенезом и улучшением окислительной способности мышц. Меняются ферментные системы, сосудистая сеть, использование субстратов и физическая работоспособность. Силовая нагрузка даёт свой набор адаптаций.

Причём физические упражнения рассматриваются даже в ведении некоторых пациентов с подтверждёнными митохондриальными заболеваниями — разумеется, с учётом конкретного состояния и противопоказаний. Но само слово «усталость» ещё не является разреше-

нием тренироваться через ухудшение. Если небольшая нагрузка вызывает длительное усиление симптомов, особенно с задержкой до следующего дня, сначала нужно разобраться в причине. К постнагрузочному ухудшению при миалгическом энцефаломиелите/синдроме хронической усталости (ME/CFS) и длительных последствиях COVID-19 мы вернёмся отдельно.

Получается немного обидно. После десятков дорогих веществ одним из наиболее убедительных средств воздействия на энергетическую систему мышц оказывается посильная регулярная нагрузка, подобранная с учётом состояния человека. Митохондрии любят понимать, зачем они вам нужны. Недосып не означает, что за одну ночь митохондрии «сломались». Но хроническое нарушение сна меняет метаболическую, гормональную и нервную регуляцию, влияет на чувствительность к инсулину, аппетит, воспалительные процессы и физическую активность. Поэтому человек, который спит пять часов, почти не двигается и пытается компенсировать усталость NAD-капельницей, начинает ремонт не с самого очевидного места.

Это не значит, что сон лечит митохондриальные заболевания. Он лечит недосып. Иногда этого уже достаточно, чтобы человеку больше не хотелось искать заболевание митохондрий.

Вернёмся к пациенту из начала главы. Назовём его Михаилом. Тридцать восемь лет. Работает в сфере информационных технологий. Последний год жалуется на постоянную усталость, снижение концентрации и ощущение, что после любой физической нагрузки восстанавливается слишком долго. Он уже прошёл обследование в клинике функциональной медицины. По результатам нескольких метаболических показателей ему сказали, что митохондрии «работают недостаточно эффективно». Михаил принимал коэнзим Q10, карнитин, альфа-липоевую кислоту, магний, комплекс витаминов группы B, NMN и ещё несколько веществ, названия которых он уже не помнил.

Лучше не становилось. Когда мы начали разбирать обычную жизнь, выяснилось, что Михаил спит около пяти часов сорока минут. Храпит. За последние три года набрал почти пятнадцать килограммов. Работает сидя. Физическая активность практически исчезла. Утром просыпается разбитым. Днём иногда засыпает за компьютером. Вечером «второе дыхание» и снова работа до двух ночи. После обследования обнаружилось обструктивное апноэ сна. Кроме того, был дефицит железа, который тоже требовал выяснения причины. У Михаила действительно были митохондрии. И они действительно участвовали в производстве АТФ.

Но это оказалось не самым полезным диагнозом. Мы занялись лечением апноэ, сном, дефицитом железа и весом, постепенно возвращали физическую активность. Через несколько месяцев количество «митохондриальных» добавок уменьшилось. А энергии стало больше. Я не знаю, повысился ли у Михаила уровень митофагии. И не думаю, что нам нужно было это знать.

При этом после всей критики не должно возникнуть впечатление, будто митохондриальные заболевания настолько редки и экзотичны, что врач может о них не думать. Может и должен. Особенно если симптомы затрагивают несколько систем и образуют характерное сочетание: выраженная непереносимость нагрузки и миопатия, птоз или нарушение движений глаз, эпилепсия, необъяснимые неврологические эпизоды, кардиомиопатия, нарушения слуха, диабет, необычная семейная история и другие признаки. Иногда диагноз действительно годами остаётся нераспознанным именно потому, что каждый специалист смотрит только на свой орган.

Кардиолог видит сердце. Невролог — нервную систему. Эндокринолог — диабет. Офтальмолог — глаза. А генетическое нарушение находится во всех этих клетках одновременно. Вот где системное мышление действительно необходимо. Но системное мышление — не то же самое, что универсальное объяснение.

Мне нравятся митохондрии. Наверное, даже слишком: у них невероятная эволюционная история, собственная ДНК, сложнейшая система производства энергии, связи с иммунитетом, старением и клеточной смертью. Но именно поэтому им не нужно приписывать то, чего мы пока не доказали. Их реальная биология даёт нам другую важную мысль: гены опреде-

ляют часть клеточной машины, а условия, в которых эта машина работает, тоже имеют значение. Питание, физическая активность, возраст, болезни, лекарства, сон и окружающая среда взаимодействуют с клеточной физиологией. Отсюда появляется следующий соблазнительный вопрос: если образ жизни способен менять работу клетки, может ли он менять работу наших генов?

Менять не последовательность ДНК, а то, какие гены используются и насколько активно. Можно ли действительно «включить хорошие гены» едой? Нужно ли каждому сдавать MTHFR? Почему один вариант этого гена превратился в объяснение депрессии, бесплодия, тромбозов, мигрени, усталости и почти всего остального? И что вообще означает слово эпигенетика, прежде чем оно попадает на упаковку добавки? В следующей главе займёмся генами. И там нам придётся быть особенно дотошными. Потому что генетический анализ выглядит гораздо убедительнее красной стрелочки рядом с бактерией.

В конце концов, это ваша ДНК. Только наличие буквы в ДНК ещё не означает, что мы нашли причину вашей болезни.

Глава 6

Генетика и эпигенетика

Почему MTHFR — реальный ген, но не универсальное объяснение вашей жизни

Она достала из сумки папку ещё до того, как села. В папке было всё. Заключение невролога, эндокринолога, гинеколога, результаты обследований, список добавок, несколько распечаток из лаборатории и генетический отчёт, где одна строка была выделена красным. MTHFR C677T.

— Вот, — сказала она. — Наконец нашли.

— Что именно?

— Причину.

Она начала перечислять: тревога, мигрень, постоянная усталость, периодические проблемы с концентрацией, повышенный когда-то гомоцистеин, две потери беременности в прошлом. Ей уже объяснили, что из-за MTHFR организм «не умеет метилировать», фолиевая кислота практически не усваивается, токсины плохо выводятся, серотонин синтезируется неправильно, сосуды страдают, а эстрогены не проходят нормальную детоксикацию.

Если открыть интернет после получения такого анализа, за полчаса можно узнать о себе удивительно много. Гораздо больше, чем знает генетика. Дальше обычно следует лечение: метилфолат, метилкобаламин, витамин B6, триметилглицин, иногда холин, магний, ацетилцистеин и ещё несколько препаратов «для поддержки метилирования». Обычная фолиевая кислота при этом объявляется почти врагом. Пациент смотрит на свой генетический результат и чувствует странное сочетание страха и облегчения. С одной стороны, что-то сломано. С другой — наконец понятно что. Проблема в том, что между «у меня есть вариант MTHFR» и «мы нашли причину всех моих симптомов» лежит огромная территория.

И именно по ней мы сейчас пройдем.

Генетический результат выглядит убедительнее обычного анализа. Если в анализе крови повышен С-реактивный белок, человек ещё может подумать: может быть, недавно болел. Если микробиом показывает мало какой-то бактерии — возможно, результат изменится через месяц. Но ДНК другая. Она ваша. С ней вы родились. Она практически не меняется от того, что вы плохо спали, выпили кофе или нервничали перед сдачей анализа. Поэтому генетическая находка психологически воспринимается как окончательный ответ. Вот она, причина. Именно поэтому генетические тесты требуют особенно аккуратной интерпретации.

Потому что постоянство результата совсем не означает постоянство его клинического значения.

Что вообще значит «у меня нашли ген»?

Начнём с маленькой, но очень важной поправки. MTHFR есть не только у человека с красной строчкой в лабораторном отчёте. Он есть практически у всех нас. Это ген, который кодирует фермент метилентетрагидрофолатредуктазу. Фермент участвует в обмене фолатов и помогает образовывать 5-метилтетрагидрофолат — форму фолата, необходимую в реакции превращения гомоцистеина обратно в метионин. Название тяжёлое. Сам принцип проще. Представьте большой химический завод, где молекулы постоянно переходят из одного состояния в другое. На одной линии работает фермент MTHFR.

Он не отвечает за «всю детоксикацию». Не производит серотонин. Не решает, будет ли у человека депрессия. Он выполняет конкретную биохимическую работу внутри гораздо большей системы. А красная строка в генетическом отчёте обычно означает не отсутствие гена, а вариант его последовательности.

Слова «вариант», «полиморфизм» и «мутация» могут пугать, хотя сами по себе ещё ничего не говорят о болезни. ДНК людей очень похожа, но не идентична. В отдельных позициях последовательности встречаются различия. Некоторые редкие изменения действительно вызывают тяжёлые наследственные заболевания. Другие лишь немного меняют активность белка. Третьи вообще не имеют заметного медицинского эффекта. Поэтому сегодня генетики всё чаще используют нейтральное слово вариант. Сам факт того, что последовательность отличается от какой-то условной «референсной», не сообщает, опасно это или нет. У MTHFR особенно известны два распространённых варианта: C677T и A1298C.

В современной номенклатуре первый также обозначается как c.665C> T, второй — c.1286A> C. Это не экзотические мутации, встречающиеся у одного человека на миллион, а распространённые варианты в популяции. Очень многие совершенно здоровые люди являются их носителями. Большинство ядерных генов мы получаем в двух копиях — одну от матери, другую от отца. Поэтому по конкретному варианту человек может иметь две обычные копии, одну обычную и одну изменённую или две изменённые. Например, для C677T условно можно получить: CC, CT или TT.

CT называют гетерозиготным вариантом. TT — гомозиготным. Если лаборатория пишет слово «гомозигота», оно иногда звучит для пациента почти как диагноз. Но это всего лишь описание того, какие варианты находятся в двух копиях гена. Клинический вопрос начинается после этого: а что именно этот вариант меняет?

Вариант C677T способен снижать активность фермента MTHFR. Особенно заметно это у людей с генотипом TT. При определённых условиях это может быть связано с меньшим уровнем фолата и более высоким гомоцистеином. Но эффект зависит не только от генотипа. Он зависит от питания, обеспеченности фолатом и витамином B12, функции почек, возраста, курения, некоторых лекарств и других факторов. То есть даже здесь ДНК не работает в одиночку. Два человека с одинаковым вариантом MTHFR могут иметь совершенно разные уровни гомоцистеина и совершенно разное здоровье.

Вот это и есть одно из первых столкновений с реальной генетикой. Генотип не пишет судьбу. Он меняет вероятности и биохимический контекст.

Если фермент работает хуже, разве это не болезнь? Нет. И здесь особенно важно отделить распространённые варианты MTHFR от тяжёлого наследственного дефицита MTHFR. Настоящий тяжёлый дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы — редкое наследственное метаболическое заболевание. Он может приводить к выраженной гипергомоцистеинемии, неврологическим и психиатрическим проявлениям и требует специализированной диагностики и лечения. Это совершенно другая ситуация. Наличие распространённого C677T или A1298C само по себе не означает, что у человека «дефицит MTHFR» как наследственная болезнь. Сме-

шивать эти две вещи — всё равно что обнаружить распространённую особенность автомобильного двигателя и объявить её тем же состоянием, что полный выход двигателя из строя.

Название детали одинаковое. Масштаб проблемы — нет.

Популярность MTHFR объяснима: история почти идеальна для популярной медицины. Есть настоящий ген и фермент, фолатный цикл и гомоцистеин, реальные ассоциации с некоторыми заболеваниями — и возможность продать человеку конкретный ответ. Генетика вообще очень располагает к категоричным выводам. Если написать: «MTHFR влияет на обмен фолатов, а эффект варианта зависит от генотипа, обеспеченности витаминами и других факторов», — получается не очень вирусный ролик. Если написать: «У вас сломан ген метилирования», — всё становится намного понятнее.

И намного неправильнее.

Что такое это знаменитое «метилирование»?

Само слово тоже стало почти диагнозом. «Плохое метилирование». «Медленное метилирование». «Перегруженное метилирование». Иногда человеку предлагают определить даже психологический тип по тому, «как он метилирует». В биохимии метилирование — реальный и фундаментальный процесс. Метильная группа — маленький химический фрагмент, который может переноситься между молекулами. Такие реакции участвуют в синтезе и обмене множества соединений, регуляции экспрессии генов, метаболизме нейромедиаторов и других процессах. Один из центральных доноров метильных групп — S-аденозилметионин, или SAM. Для его образования важен цикл метионина.

А фолатный цикл с ним связан. Поэтому MTHFR действительно находится внутри системы, имеющей отношение к метилированию. Но выражение: «MTHFR сломан — значит организм плохо метилирует всё» примерно так же точно, как сказать: «одна улица в городе ремонтируется — значит транспорт во всей стране остановился». Биохимические сети обладают резервами, альтернативными путями и регулируются множеством факторов.

В этой истории есть и гомоцистеин — молекула, у которой существуют вполне конкретные диагностические применения. Гомоцистеин образуется в обмене метионина и может либо возвращаться обратно в метионин, либо переходить в другие метаболические пути. Для его нормального обмена важны фолат, витамин B12, витамин B6 и ферментные системы. Повышенный общий гомоцистеин действительно бывает при дефиците фолата или B12, нарушении функции почек, гипотиреозе, некоторых лекарствах и наследственных нарушениях обмена. Именно поэтому, если мы действительно подозреваем серьёзное нарушение реметилирования, современные рекомендации предлагают начинать не с популярной панели MTHFR, а с общего гомоцистеина; при повышении дополнительно оцениваются, среди прочего, фолат, B12, метионин и метилмалоновая кислота. [30]

Это хороший пример разницы между медициной и коллекционированием генов. Иногда функциональный результат пути рассказывает врачу больше, чем распространённый вариант одного фермента внутри этого пути.

Если гомоцистеин высокий — значит виноват MTHFR? Тоже нет. Допустим, человек получает результат: гомоцистеин — 19 мкмоль/л. А генотип MTHFR — TT. Очень хочется соединить две точки. Но сначала нужно проверить остальное. Каков B12? Каков фолат? Функция почек? Есть ли гипотиреоз? Какие лекарства принимает человек? Как он питается? Нет ли редкого наследственного нарушения, если уровень действительно необычно высок и клиническая картина соответствующая? Генетический вариант может участвовать. Но участие — не то же самое, что единственная причина.

Тогда когда вообще нужно сдавать MTHFR?

Вот здесь ответ многих удивляет. Для оценки наследственной тромбофилии рутинно — не нужно. Американский колледж медицинской генетики и геномики давно не рекомендует включать распространённые варианты MTHFR в стандартное обследование на тромбофилию. Специалисты по тромбозам вновь подробно разобрали этот вопрос в 2022 году: такие варианты не являются наследственной тромбофилией и не должны оставаться в соответствующих лабораторных панелях. Это особенно важная глава для женщины, которая после потери беременности получает результат MTHFR и начинает думать: «Вот почему это произошло». [31, 32]

Такой вывод генетический анализ не позволяет. И иногда он причиняет дополнительный вред, потому что человек получает иллюзию объяснения там, где причины могут быть совершенно другими.

Но ведь исследования связывали MTHFR с выкидышами? Связывали. Именно поэтому эта тема прожила так долго. В генетической эпидемиологии можно обнаружить статистические ассоциации между распространёнными вариантами и различными исходами. Потом появляются новые исследования, увеличиваются выборки, лучше учитываются другие факторы, способные влиять на результат. Становится понятно, что первоначальная связь была слабее, сложнее или клинически менее полезна, чем казалось. Это нормальная работа науки. Рекомендации ACMG как раз отражают клиническую сторону вопроса: распространённые варианты MTHFR не рассматриваются как полезный рутинный тест для тромбофилии или привычной потери беременности. [31]

Ген не исчез. Фермент не перестал существовать. Изменилась наша оценка того, насколько полезен тест для конкретного медицинского решения. И вот это намного важнее вопроса «ген настоящий или нет».

Связь MTHFR с депрессией изучали отдельно. Некоторые метаанализы находили небольшую статистическую связь C677T, особенно генотипа TT, с риском депрессии. Например, метаанализ 26 исследований показал умеренно повышенные шансы депрессии для TT по сравнению с CC, однако эффект различался между популяциями и не превращал MTHFR в диагностический тест. Более свежий систематический обзор 2026 года по резистентной депрессии тоже обнаружил возможный сигнал для вариантов C677T и A1298C, но сами авторы подчёркивают противоречивость результатов, небольшое количество исследований и различия в дизайне. [33, 34]

Здесь нужно аккуратно прочитать слово «риск». Если вариант немного повышает вероятность состояния, он не становится его причиной у конкретного человека. Курение значительно повышает риск рака лёгкого, но не каждый курильщик заболевает и не каждый пациент с раком лёгкого курил. Для распространённых генетических вариантов эффект часто намного меньше. Поэтому генотип MTHFR не способен ответить, есть ли у вас депрессия, почему она появилась, какой антидепрессант вам нужен и будет ли лечение успешным. Для этого нужна клиническая оценка, а не одна строка генетического отчёта.

Но из ограниченной ценности генетического теста не следует, что фолаты не могут иметь значения для лечения. Фолат действительно необходим для нормальной работы организма, включая процессы одноуглеродного обмена. А L-метилфолат исследовался как дополнительная терапия при большой депрессии. Метаанализ рандомизированных исследований показал пользу фолатных вмешательств как дополнения к антидепрессантам, хотя количество исследований ограничено и вмешательства различались. Поэтому было бы неправильно написать: «метилфолат — бесполезная модная добавка». Но столь же неправильно: «нашли MTHFR — вам обязательно нужен метилфолат». [35]

Это две разные логики. В первом случае мы обсуждаем возможное дополнительное лечение депрессии у определённых пациентов. Во втором пытаемся назначить лечение на основании одного распространённого генотипа. Пока доказательства не позволяют автоматически соединить эти вещи.

Значит ли MTHFR, что обычная фолиевая кислота мне противопоказана? Нет. Это один из самых устойчивых мифов. Часто пациенту говорят, что при варианте MTHFR организм вообще не способен использовать синтетическую фолиевую кислоту и поэтому нужно принимать исключительно «метилированный фолат». Это чрезмерное упрощение. Распространённый вариант MTHFR может изменять активность фермента, но не исключает весь обмен фолатов. Человек с C677T способен использовать пищевой фолат и фолиевую кислоту. И особенно важно не превращать интернет-советы в акушерскую медицину: профилактика дефектов нервной трубки с помощью фолиевой кислоты имеет огромную доказательную базу, а наличие распространённого MTHFR-варианта само по себе не является причиной отказаться от стандартной профилактики. [31, 36]

Если женщине требуется другая доза фолата из-за конкретного риска или заболевания, это отдельное медицинское решение. Не решение красной строчки в генетическом отчёте.

А что с B12? Вот здесь я бы был гораздо осторожнее с бесконтрольным фолатом. Фолат и витамин B12 связаны через метаболизм одноуглеродных соединений. Дефицит B12 способен приводить к анемии, неврологическим симптомам и повышению гомоцистеина. При этом большое количество фолиевой кислоты может улучшить гематологические проявления дефицита B12, не устранив неврологический риск. Поэтому если у человека действительно повышен гомоцистеин или есть подозрение на дефицит витаминов, правильнее оценивать весь контекст, а не просто начинать огромную дозу метилфолата. Иногда пациент покупает самый дорогой «активный В-комплекс», хотя ему нужен намного более скучный шаг: проверить B12. [37]

А анализ MTHFR может объяснить мигрень? Некоторые генетические ассоциации изучались и здесь. Особенно C677T исследовался в связи с мигренью с аурой и гомоцистеиновым обменом. Но снова возникает та же проблема. Даже если на уровне популяции вариант связан с небольшим изменением риска, генетическая находка не становится диагностическим тестом для конкретного пациента. Если женщина приходит с типичной мигренью с аурой, я ставлю диагноз по клинической картине. Мне не нужен MTHFR, чтобы доказать, что её мигрень настоящая. И если она имеет ТТ, это не означает, что мы нашли единственную причину её приступов.

Мигрень — полигенное заболевание. В её наследуемость вовлечено множество генетических вариантов. Один знаменитый ген не получает права забрать себе всю болезнь.

Что значит «полигенное»?

Вот здесь мы подходим к тому, как устроены большинство распространённых заболеваний. Есть болезни, где один патогенный вариант способен иметь очень большой эффект. Классический пример — некоторые моногенные наследственные заболевания. Но депрессия, тревожные расстройства, мигрень, ожирение, сахарный диабет второго типа, гипертония и большинство распространённых состояний устроены иначе. На риск влияют сотни и тысячи генетических вариантов. Каждый часто вносит очень небольшой вклад. К ним добавляются возраст, образ жизни, инфекции, лекарства, гормональные факторы, среда, социальные условия и случайность.

Поэтому желание найти один «ген тревоги», «ген ожирения» или «ген плохой детоксикации» понятно психологически. Но плохо соответствует биологии.

Значит, гены вообще мало что значат? Совсем нет. У некоторых заболеваний генетический вклад огромен. Но нужно различать наследуемость заболевания и способность одного генетического теста предсказать заболевание у конкретного человека. Это не одно и то же. Представьте футбольную команду. Можно доказать, что состав команды сильно влияет на результат сезона. Но по фамилии одного полузащитника всё равно нельзя точно предсказать счёт следующего матча. Генетика распространённых заболеваний во многом такая же. Мы знаем, что наследственность имеет значение. Но индивидуальный прогноз из одной буквы ДНК часто очень слаб.

Здесь пригодится ещё одно слово — пенетрантность. Пенетрантность описывает, насколько часто определённый генетический вариант проявляется соответствующим признаком или заболеванием у его носителей. Для некоторых патогенных вариантов риск может быть очень высоким. Для других — значительно ниже. А распространённые полиморфизмы вроде MTHFR C677T вообще лучше рассматривать не как «есть ген — будет болезнь», а как один из множества факторов, которые слегка меняют биологию. Именно поэтому фраза: «у меня ген депрессии» почти всегда неправильна.

А что тогда такое эпигенетика?

Если генетика стала звездой лабораторий, эпигенетика стала звездой социальных сетей. Особенно хорошо звучит: «Вы можете изменить свои гены образом жизни». И здесь одновременно есть что-то правильное и что-то очень неправильное. Последовательность вашей ДНК после тарелки брокколи обычно не меняется. Но клетки способны регулировать, какие участки генома активнее используются. Одним из механизмов такой регуляции является метилирование ДНК. Есть также модификации гистонов, изменение структуры хроматина и другие процессы. Всё это помогает клеткам с одинаковой ДНК становиться совершенно разными.

Нейрон и клетка печени в основном имеют один и тот же геном. Но работают они совершенно по-разному, потому что используют разные части генетической программы. Вот это уже настоящая эпигенетика.

Значит, едой можно включить хорошие гены? Не так просто. Питательные вещества, физическая активность, стресс, токсины, возраст и другие факторы действительно могут быть связаны с эпигенетическими изменениями. Но из этого нельзя сделать меню: брокколи включает ген долголетия; сахар выключает ген счастья; кофе активирует ген интеллекта. Эпигенетическая регуляция специфична для клетки, ткани, участка генома и времени. Если в исследовании обнаружено изменение метилирования определённого участка ДНК после вмешательства, нам ещё нужно понять: изменило ли это экспрессию гена; изменился ли соответствующий белок; изменился ли физиологический процесс; и, наконец, стало ли человеку клинически лучше.

Между первой и последней точкой может оказаться очень длинная дорога.

Но ведь травма может «записаться в гены»? Это один из самых впечатляющих и одновременно самых плохо пересказываемых сюжетов эпигенетики. Тяжёлый стресс действительно связан с изменениями регуляции некоторых генов, в том числе систем, связанных со стрессовым ответом. Изучаются последствия раннего неблагоприятного опыта. Изучается межпоколенческая передача некоторых эффектов. На животных существуют очень убедительные модели. У людей всё сложнее. Особенно когда речь идёт о заявлении: «травма вашей бабушки эпигенетически передалась вам». Такое возможно как исследовательская гипотеза для отдельных механизмов, но доказать настоящую трансгенерационную эпигенетическую передачу у человека чрезвычайно трудно. Нужно отделить биологическое наследование от воспитания, социального положения, питания, семейной среды и огромного количества других факторов. [38]

Поэтому эпигенетика не означает, что психологическая травма навсегда записала проклятие в вашу ДНК. И не означает обратного: что тридцать дней медитации это проклятие сотрёт.

Образ жизни способен менять экспрессию генов. Но это происходит постоянно. После физической нагрузки мышцы изменяют экспрессию множества генов. После еды меняется работа метаболических путей. Иммунная клетка при инфекции меняет свою программу. Организм постоянно адаптируется. Именно поэтому мне не очень нравится рекламная фраза: «эта программа включает ваши гены». Ваши гены и без программы работают круглосуточно. И довольно давно.

Чтобы не создалось впечатление, будто генетические тесты нужны только маркетологам, представим совсем другую историю. Молодой человек несколько лет наблюдался у разных специалистов. В подростковом возрасте появились неврологические симптомы. Позже добавились психические изменения. Гомоцистеин оказался резко повышенным, и в сочетании с остальной клинической картиной это заставляло подозревать наследственное нарушение обмена. Дополнительные исследования показали нарушения метионинового обмена. Генетическая диагно-

стика выявила редкое заболевание реметилирования. Вот здесь генетический результат действительно изменил всё.

Он уточнил диагноз, изменил лечение, позволил обследовать родственников и помог прогнозировать риски. Для тяжёлого MTHFR-дефицита рекомендации предусматривают специализированную терапию, в которой важное место занимает бетаин. Доказательств пользы дополнительных форм фолата для клинического результата гораздо меньше. Это совсем не та же ситуация, что распространённый C677T из коммерческой панели. Один и тот же ген. Две совершенно разные клинические истории. Именно поэтому нельзя интерпретировать генетику по названию гена. [30]

У нашей первой пациентки действительно был вариант C677T. Но затем мы посмотрели не на цвет лабораторного отчёта, а на неё. Гомоцистеин был нормальным.

Фолат — достаточным. B12 — нормальным. Функция почек — без особенностей. Мигрень соответствовала обычной мигрени. Тревожное расстройство имело собственную клиническую историю. А потери беременности требовали совсем другого акушерско-гинекологического и генетического разбора. В результате красная строка никуда не исчезла. Она всё ещё оставалась частью её генома. Мы просто перестали требовать от неё объяснить то, чего она объяснить не могла. Несколько добавок удалось отменить. И, что оказалось для пациентки неожиданно важным, перестала звучать фраза:

— У меня сломана генетика.

Нет. У неё была генетическая вариация. Как у всех нас.

Читая генетический тест, я бы начал с вопроса: «Какое медицинское решение этот результат меняет?» Если найден патогенный вариант, который объясняет заболевание, меняет лечение, скрининг или обследование семьи, это мощная информация. Если обнаружен распространённый вариант, слегка связанный с вероятностью состояния, клиническая ценность может быть значительно меньше. Перед тем как менять питание, начинать добавки или пугаться будущего, нужно понять, что именно нашли, насколько велик эффект варианта, есть ли связь с вашим заболеванием и изменится ли то, что врач сделает дальше. Если на последний вопрос ответ «нет», возможно, тест сообщил интересную биологическую информацию, но не обязательно полезную для лечения.

История MTHFR заставляет удерживать в голове сразу две вещи: биохимическая роль гена реальна, а клиническая ценность распространённых вариантов ограничена. Фолаты могут иметь значение для лечения, редкий тяжёлый дефицит требует специализированной помощи, но знакомая буква в генетическом отчёте не объясняет всю жизнь человека. Мне кажется, это хороший пример того, как должна работать современная медицина. [32]

Не отрицать механизм только потому, что вокруг него вырос маркетинг. И не принимать маркетинг за механизм только потому, что в нём присутствует название настоящего гена. Рассуждая о фолатах, триптофане, метилировании, кишечнике и депрессии, мы уже несколько раз подошли к следующей теме. Все дороги подозрительно часто приводят к одному слову: серотонин. Наверное, ни один нейромедиатор не получил такой славы. Его называют гормоном счастья. Говорят, что при депрессии его просто мало. Что 90—95 процентов серотонина производится в кишечнике.

Что банан повышает серотонин. Что антидепрессанты «заливают мозг серотонином». Что если улучшить микробиом, мозг наконец получит нужное количество. Почти каждое из этих утверждений начинается с настоящего научного факта. И почти каждое заканчивается намного дальше, чем позволяет этот факт. Поэтому в следующей главе нам придётся познакомиться с серотонином заново. Как с одной из самых неправильно понятых сигнальных систем человеческого организма, давно переросшей прозвище «молекула счастья».

Глава 7

Серотонин: самый неправильно понятый нейромедиатор

Если почти весь серотонин организма связан с кишечником, почему банан не лечит депрессию

— Я не хочу антидепрессант.

Эту фразу я слышу регулярно, и сама по себе она совершенно нормальна. У человека есть право задавать вопросы о препарате, который ему предлагают принимать. Интереснее обычно то, что звучит следом.

— Я боюсь, что мозг привыкнет к серотонину извне и перестанет вырабатывать свой.

Я спросил:

— А откуда вы решили, что таблетка содержит серотонин?

Пациентка немного задумалась.

— Ну... она же его повышает.

Вот в этом коротком разговоре поместилась почти вся проблема популярного представления о серотонине. Серотонин стал чем-то вроде внутренней валюты счастья. Если его мало — человек грустит. Если много — доволен жизнью. Антидепрессант якобы добавляет серотонин. Банан помогает его произвести. Кишечник производит почти весь серотонин организма, следовательно, если правильно кормить бактерии, можно наладить настроение без лекарств. Получается очень стройная система. Настолько стройная, что настоящая нейробиология в неё плохо помещается. Начнём с самого известного утверждения.

«Девяносто пять процентов серотонина производится в кишечнике»

По порядку величины эта фраза близка к правде. Основная масса серотонина человеческого организма находится не в головном мозге. Огромную роль в его периферическом синтезе играют энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта. И если остановиться на этом месте, заголовок для социальной сети уже готов: «Ваше счастье рождается в кишечнике». Проблема в том, что серотонин кишечника не является резервуаром, из которого мозг набирает себе нужное количество нейромедиатора. Здесь нам пригодится то, что мы узнали о гематоэнцефалическом барьере в третьей главе.

Сам серотонин практически не пересекает его в количестве, которое позволило бы кишечному серотонину просто попасть из крови в мозг и повысить настроение. То есть ваш кишечник действительно производит огромное количество серотонина. Но он не отправляет его экспресс-доставкой в префронтальную кору. [1]

Тогда зачем кишечнику столько серотонина? Потому что серотонин нужен не только для настроения. Вообще выражение «гормон счастья» — одна из самых неудачных рекламных биографий молекулы. Периферический серотонин участвует в работе желудочно-кишечного тракта, моторике и секреции, взаимодействии с нервными окончаниями, сосудистой и тромбоцитарной физиологии и других процессах. В самом кишечнике он служит важной сигнальной молекулой. Если кишечное содержимое изменяет механическое или химическое состояние слизистой, энтерохромаффинные клетки могут высвобождать серотонин. Тот взаимодействует с рецепторами на нервных и других клетках и помогает регулировать дальнейшую реакцию пищеварительной системы.

Для кишечника серотонин — вполне рабочий инструмент. Просто кишечнику неизвестно, что интернет назначил его ответственным за счастье.

А откуда тогда берётся серотонин в мозге? Мозг производит его сам. Для этого ему нужен триптофан — незаменимая аминокислота, которую мы получаем с пищей. Триптофан способен пересекать гематоэнцефалический барьер с помощью транспортной системы для крупных нейтральных аминокислот. Дальше внутри серотонинергических нейронов он проходит несколько превращений. Сначала образуется 5-гидрокситриптофан, или 5-НТР, затем серотонин — 5-гидрокситриптамиин, 5-НТ. На бумаге получается простая цепочка: триптофан → 5-НТР → серотонин. И тут появляется следующий очевидный рецепт: если съесть больше триптофана, мозг произведёт больше серотонина и станет веселее.

Но аминокислоты не стоят в отдельной очереди у ворот мозга. Они конкурируют между собой за транспорт. Кроме того, съеденный триптофан используется не только для серотонина.

Значительная его часть уходит по другим метаболическим путям, особенно по кинурениновому. Обмен триптофана связан с питанием, печенью, иммунной системой, микробиотой и множеством ферментных реакций. Современные обзоры оси кишечник—мозг именно поэтому рассматривают триптофан не как «сырьё для гормона счастья», а как точку пересечения сразу нескольких путей — серотонинового, кинуренинового и микробного образования индольных соединений.

Так что формула «больше триптофана = больше счастья» разваливается довольно быстро. Есть продукты, в которых серотонин действительно обнаруживается. И бананы здесь стали почти знаменитостями. Только съеденный серотонин не превращается автоматически в серотонин вашего мозга. Даже если молекула попала в желудочно-кишечный тракт, ей ещё нужно пережить пищеварение, всасывание, периферический обмен и, самое главное, гематоэнцефалический барьер. Поэтому идея: банан содержит серотонин → серотонин попадает в мозг → настроение улучшается не работает. Это не означает, что бананы плохие. [1]

Я бы вообще оставил их в покое. Банан — просто еда. И это вполне достойная профессия.

«Я решил поднять серотонин естественно»

Другой пациент пришёл уже с планом лечения. Он несколько месяцев ощущал снижение настроения, потерю интереса, усталость и нарушение сна. К психиатру идти не хотел, потому что боялся «химии». Поэтому выбрал натуральный путь. Утром — банан и овсянка. Днём — индейка, потому что там триптофан. Вечером — 5-НТР. Плюс пробиотик, который, по обещанию производителя, поддерживал ось кишечник—мозг и «естественную выработку серотонина». Через два месяца депрессия никуда не делась. Зато появилась новая проблема. Он решил увеличить дозу 5-НТР.

В этот момент разговор становится уже не только о доказательствах. А о безопасности.

5-НТР ведь действительно превращается в серотонин. Почему тогда не лечить им депрессию? Вот хороший пример вещества, у которого механизм значительно убедительнее клинической доказательной базы. 5-гидрокситриптофан действительно находится непосредственно на пути синтеза серотонина и способен пересекать гематоэнцефалический барьер. Исследования его применения при депрессии существуют давно. Систематический обзор и метаанализ обнаруживал возможный антидепрессивный сигнал, но качество и размер исходной базы были ограничены, исследования существенно различались, а многие были небольшими и методологически слабыми. То есть я не могу честно сказать: [39]

— 5-НТР никогда ни на что не действует.

Но я также не могу поставить его в один ряд со стандартными методами лечения большой депрессии, для которых существуют сотни рандомизированных исследований и крупные метаанализы. Особенно опасна идея принимать его самостоятельно вместе с другими серотонинергическими средствами. Биологически активная добавка не перестаёт взаимодействовать с рецепторами и ферментами только потому, что продаётся без рецепта. «Натуральное» — характеристика происхождения. Не сертификат фармакологической невидимости.

А серотониновый синдром? Вот здесь серотонин внезапно перестаёт быть молекулой счастья. Избыточная серотонинергическая активность может привести к потенциально опасному состоянию — серотониновому синдрому. Обычно он возникает при сочетании нескольких серотонинергических препаратов, передозировке или лекарственном взаимодействии, хотя возможны разные сценарии.

У человека могут развиваться возбуждение, спутанность, дрожь, усиление рефлексов, ритмичные мышечные подёргивания (клонус), потливость, диарея, повышение температуры и в тяжёлых случаях серьёзные системные осложнения. Если после добавления препарата или добавки быстро появились спутанность, высокая температура, выраженная мышечная скованность или подёргивания, нужна срочная медицинская помощь. Ждать, что организм «привыкнет», здесь опасно. [40]

Это важно не для того, чтобы напугать человека антидепрессантами. При нормальном назначении риск остаётся управляемым. Важно другое. Молекула, которая участвует в огромном количестве физиологических процессов, не может быть просто «чем больше, тем счастливее». В биологии почти никогда нет такой ручки громкости.

Тогда мало серотонина вызывает депрессию или нет?

Теперь мы добрались до вопроса, который последние годы вызывает особенно много споров. Десятилетиями депрессию нередко объясняли пациентам через модель химического дисбаланса: в мозге недостаточно серотонина, антидепрессант его повышает и исправляет дефицит. Как простое объяснение механизма препарата это когда-то казалось удобным. Но как полноценная теория происхождения депрессии модель оказалась слишком примитивной. Крупные обзоры не находят убедительных доказательств того, что большая депрессия в целом вызывается простым недостатком серотонина или снижением серотонинергической активности. Это относится и к исследованиям метаболитов серотонина, рецепторов, транспортёра, экспериментального снижения триптофана и генетическим данным. [41]

Но здесь есть очень важное слово: простым. Из того, что депрессия не является болезнью «низкого серотонина», совсем не следует, что серотонинергическая система не участвует в депрессии. Она участвует. Как участвуют дофамин, норадреналин, глутамат, стрессовые системы, иммунные процессы, нейропластичность и работа распределённых нейронных сетей. Современная дискуссия как раз сместилась от идеи одного дефицита к намного более сложной модели регуляции. Даже критика серотониновой гипотезы сегодня отдельно подчёркивает, что отрицание простого дефицита не равнозначно отрицанию модулирующей роли серотонина.

Тогда почему помогают препараты, действующие на серотонин? Этот вопрос показывает одну из самых частых ошибок в рассуждениях о медицине. Если препарат действует на определённую систему и помогает при заболевании, мы иногда автоматически предполагаем: значит, заболевание было вызвано недостатком этой системы. Но это необязательно. Парацетамол снижает температуру. Инфекция не возникает из-за дефицита парацетамола. Леводопа помогает при болезни Паркинсона, но даже здесь реальная патофизиология намного сложнее простого «добавили дофамин и всё исправили». СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — блокируют транспортёр серотонина SERT и довольно быстро изменяют серотонинергическую передачу.

Но клиническое улучшение, когда оно возникает, обычно развивается медленнее, чем первое действие препарата на транспортёр. Это наблюдение плохо укладывается в образ пустого бака, который нужно просто наполнить. Между первым фармакологическим действием и терапевтическим эффектом происходит много изменений, и мы пока не можем свести их к одному механизму. В эту цепочку могут входить изменения чувствительности рецепторов, внутриклеточных сигналов, нейронных сетей, пластичности и обработки эмоциональной информации. Есть интересная модель, согласно которой некоторые антидепрессанты сначала меняют эмоциональную обработку информации — например, уменьшают склонность автоматически придавать негативным стимулам повышенную значимость, — а уже затем через взаимодействие человека с окружающей средой это постепенно проявляется в настроении. Другими словами, таблетка не вкладывает счастье в синапс. Она может изменить условия, в которых мозгу легче выйти из патологического состояния. [42]

А антидепрессанты вообще точно работают? Да. Это важно сказать совершенно ясно, потому что критика упрощённой серотониновой гипотезы иногда превращается в ещё одну ошибочную стрелку: серотониновая теория слишком простая → значит СИОЗС не работают → значит антидепрессанты обман. Нет. Это разные вопросы. В крупных сетевых метаанализах антидепрессанты превосходят плацебо при острой большой депрессии. В крупном анализе 2018 года были объединены сотни рандомизированных исследований и более ста тысяч участников; все изученные антидепрессанты в среднем показали большую эффективность, чем плацебо, хотя величина эффекта и переносимость различались между препаратами. [43]

Механизм заболевания и эффективность лечения — две разные научные задачи. Мы можем не знать точной первопричины состояния и всё равно иметь работающее лечение. В медицине это вообще происходит чаще, чем хотелось бы.

«Но если я начну СИОЗС, мозг перестанет делать свой серотонин?» Нет. СИОЗС не содержат серотонин и не заменяют его как внешний гормон. Они изменяют работу транспортера, который участвует в обратном захвате уже высвобожденного серотонина. Серотонинергическая система при длительном лечении действительно адаптируется. Меняются рецепторы, транспортёры и нейрональная регуляция. Но это совсем не то же самое, что «мозг разучился производить серотонин». Этот страх часто происходит от аналогии с некоторыми гормональными системами, где внешнее поступление гормона действительно может подавлять собственную ось.

С серотонинергическими антидепрессантами такая картинка некорректна.

Тогда почему после отмены бывает плохо? Потому что адаптация нервной системы реальна. После приёма СИОЗС или других антидепрессантов прекращение лечения или снижение дозы у части людей может вызвать синдром отмены, особенно если делать это резко: головокружение, нарушения сна, необычные сенсорные ощущения, тревогу, раздражительность, тошноту и другие симптомы. Это не доказывает, что мозг «разучился производить серотонин». Это означает, что система адаптировалась к присутствию препарата и ей требуется время для обратной перестройки. Иногда симптомы проходят за одну—две недели, иногда длятся значительно дольше, вплоть до нескольких месяцев. Темп снижения дозы подбирают вместе с врачом, ориентируясь на переносимость, а не только на календарь. Именно поэтому антидепрессанты обычно не отменяют одним утром по принципу: [44, 45]

— Сегодня чувствую себя хорошо, значит больше не нужен.

После ремиссии вопрос длительности лечения и схемы снижения дозы решается отдельно. Современные данные показывают и реальный риск рецидива после прекращения поддерживающей терапии, и важность продуманной стратегии отмены. [45]

А можно измерить серотонин в крови и узнать, есть ли депрессия?

Это один из тех анализов, которые хотелось бы иметь. Представьте: человек приходит, мы берём кровь и получаем «серотонин 47, норма настроения 80—120» — диагноз готов. Но такой психиатрии у нас нет. Серотонин в периферической крови и серотонинергическая передача внутри головного мозга — не одно и то же. Большая часть периферического серотонина вообще находится в другой физиологической системе. Систематический обзор исследований периферического серотонина не обнаружил надёжной возможности использовать его исходный уровень для предсказания ответа на антидепрессивную терапию. Поэтому анализ крови на серотонин не отвечает врачу на вопрос: есть ли у этого человека депрессия; мало ли у него серотонина в мозге; нужен ли ему СИОЗС; или сработает ли конкретный препарат. [46]

Красивый лабораторный показатель опять оказывается не тем показателем, который нам нужен.

А если снизить триптофан, человек впадёт в депрессию? Такой эксперимент существует. Метод называют острым истощением триптофана. Участнику дают смесь аминокислот без триптофана, что временно снижает его доступность для мозга и влияет на синтез серотонина. Если бы депрессия была прямым следствием недостатка серотонина, здоровые люди после такого вмешательства должны были бы массово впадать в тяжёлую депрессию. Этого не происходит. Влияние на настроение зависит от контекста и особенно заметно у некоторых людей с повышенной уязвимостью или историей депрессии.

Это очень показательный результат. Серотонинергическая система может влиять на устойчивость настроения. Но снижение одной молекулы не воспроизводит заболевание целиком.

Почему тогда триптофан вообще имеет значение? Потому что отрицание простого правила не отменяет физиологию. Тяжёлый недостаток питания может нарушать поступление аминокислот. Воспалительные процессы способны менять метаболизм триптофана. Микробиота взаимодействует с его обменом. Гормональные и метаболические факторы тоже имеют значение. Поэтому триптофановый обмен остаётся серьёзной областью исследования психических и неврологических заболеваний. Просто это намного более интересная система, чем формула: ешьте индейку для серотонина. Большая часть триптофана организма вообще метаболизируется не по пути серотонина. Один из основных маршрутов — кинурениновый путь.

В результате образуется несколько метаболитов, которые могут по-разному взаимодействовать с нервной и иммунной системами. Некоторые из них изучаются в связи с глутаматергической передачей, нейровоспалением и нейродегенерацией. Иммунная активация способна влиять на ферменты этого пути. Здесь соединяются темы нескольких предыдущих глав: микробиом, кишечник, иммунитет, воспаление, триптофан и мозг. Связь между ними реальна. Но обратите внимание, насколько далеко мы уже ушли от фразы: «серотонин — гормон счастья». Настоящая биология почти всегда сложнее лозунга. Микробиота действительно способна влиять на серотониновую и триптофановую физиологию.

Некоторые микроорганизмы производят нейрoактивные вещества или изменяют доступность субстратов. Метаболиты бактерий могут воздействовать на энтерохромаффинные клетки и кишечную нервную систему. Но фраза: «бактерии производят вам серотонин для мозга» снова перепрыгивает через несколько этажей физиологии. Современные обзоры описывают воздействие микробиоты через обмен триптофана, короткоцепочечные жирные кислоты, иммунные механизмы, кишечную нервную систему и сигналы по оси кишечник—мозг. Это настоящее и перспективное направление исследований. Но пока оно не позволяет сдать кал, увидеть «серотониновые бактерии» и назначить пробиотик как эквивалент антидепрессанта.

А пробиотик может повысить серотонин и вылечить депрессию? Вот здесь снова важно не отвечать слишком категорично. Как мы уже обсуждали в главе о микробиоме, некоторые пробиотические и другие вмешательства, направленные на микробиоту, действительно показывают небольшие улучшения депрессивных симптомов в части исследований. Но это не доказывает, что эффект реализуется через «добавление серотонина». И уж тем более не позволяет сказать: конкретная бактерия = конкретная доза серотонина = антидепрессивный эффект. Для пациента важен конечный результат. Для исследователя — механизм. Эти два вопроса нужно изучать отдельно.

А секс, сон, солнце и спорт «повышают серотонин»? Это ещё одна популярная категория списков: десять способов естественно повысить серотонин. Физическая активность, свет, социальное взаимодействие, сон и другие факторы действительно влияют на нервную систему, настроение и нейромедиаторные процессы. Но превращать пользу каждого из них в одну серотониновую стрелку не стоит. Физические упражнения не полезны только потому, что «дают серотонин». Яркий утренний свет не работает как таблетка серотонина. Хороший сон не наполняет серотониновый бак. У каждого из этих факторов множество механизмов.

Иногда наша одержимость серотонином даже обедняет красивую физиологию.

Женщина, которая боялась антидепрессанта

Вернёмся к первой пациентке. Ей было тридцать четыре. Последние несколько месяцев она почти ежедневно просыпалась с тревогой. Перестала получать удовольствие от работы, которую раньше любила. Сон стал поверхностным, аппетит снизился, появилась постоянная виноватость перед семьёй. Антидепрессант ей уже предлагали. Но она отказалась.

— Я не хочу искусственно делать себя счастливой.

Вот это выражение я запомнил. Потому что оно очень точно показывает, каким странным образом мы иногда воспринимаем психофармакологию. Человека с бронхиальной астмой не считают искусственно дышащим, если препарат помогает расширить бронхи. Человека с гипертонией не обвиняют в искусственно нормальном давлении. Но улучшение настроения почему-то должно непременно происходить только собственными моральными силами. Мы подробно обсудили варианты лечения: психотерапию, сон, физическую активность, поддержку семьи и антидепрессант как один из инструментов. Через несколько недель она сказала мне:

— Знаете, я не чувствую искусственного счастья.

— А что чувствуете?

— Я снова могу нормально думать.

«Я снова могу нормально думать» — пожалуй, одна из лучших бытовых формулировок эффекта удачно подобранного лечения. Человек не обязан испытывать эйфорию или постоянно улыбаться: ему становится легче снова пользоваться собственным мозгом. Ради этого и стоит разбираться в серотонине: чтобы точнее понимать возможности лечения и не отказываться от помощи из-за страха перед красивой, но неверной схемой.

Есть одна молекула, которой повезло с популярной репутацией ещё меньше. Если серотонин назначили отвечать за счастье, то дофамин получил должность начальника удовольствия. С дофамином стали связывать и шоколад, и социальные сети, и секс, и кокаин, и бесконечные видео. Поэтому появились «дофаминовые детоксы», дни без телефона, обещания «сбросить рецепторы» и попытки жить так, чтобы мозг снова начал радоваться обычным вещам. Проблема в том, что дофамин вообще не обязан делать вас счастливым. Иногда он делает ровно противоположное.

Он участвует в том, что заставляет хотеть, идти, искать, повторять и учиться на разнице между ожидаемой и полученной наградой. А иногда — продолжать нажимать на кнопку даже тогда, когда удовольствия от этого уже почти не осталось. И вот это будет следующая глава.

Глава 8

Дофамин: не молекула удовольствия

Почему мозгу мало просто получить награду — ему нужно понять, стоит ли за ней идти ещё раз

Утром он открыл телефон только посмотреть время. 07:18. Через сорок три минуты он всё ещё лежал в кровати. Сначала ответил на одно сообщение. Потом открыл короткое видео. Потом ещё одно. Потом алгоритм показал ролик про продуктивность, за ним — обзор нового автомобиля, потом спор о питании, потом собаку, которая каким-то образом научилась открывать холодильник. В 08:01 он наконец отложил телефон. Работа начиналась в восемь.

— Я убил себе дофамин, — сказал он позже.

За предыдущий месяц он уже пробовал «дофаминовый детокс». Удалял социальные сети на выходные, отказывался от сладкого, кофе, музыки, сериалов и однажды даже решил целый день не разговаривать без необходимости. К вечеру воскресенья чувствовал себя не просветлённым, а злым. В понедельник установил всё обратно.

— Наверное, рецепторы ещё не восстановились.

Мне нравится эта история не потому, что она смешная. Она очень точно показывает, что произошло с дофамином в массовой культуре. Когда-то серотонин назначили молекулой счастья. Дофамину досталась более динамичная должность: молекула удовольствия, мотивации, зависимости, социальных сетей, секса, сахара, азартных игр и всего, что человеку нравится слишком сильно. Если удовольствие получилось интенсивным, говорят, что был «дофаминовый всплеск». Если ничего не хочется — «дофамин упал». Если скучно без телефона — «рецепторы сожжены». Если отказаться от развлечений на неделю — рецепторы якобы снова станут чувствительными, и чашка чая начнёт приносить такое же счастье, как в детстве.

Реальный дофамин интереснее. И гораздо менее моралистичен.

Что вообще делает дофамин

Дофамин — нейромедиатор. Но говорить о нём как об одной системе уже не совсем точно, потому что дофаминовые нейроны образуют несколько путей с разными функциями. Один особенно важен для движения. Именно поэтому гибель дофаминергических нейронов чёрной субстанции играет центральную роль при болезни Паркинсона. Другие пути участвуют в мотивации, обучении, оценке значимости событий и поведении, связанном с наградой. Есть дофаминовая регуляция в префронтальной коре, имеющая отношение к исполнительным функциям. Есть гипоталамический дофамин, который участвует в контроле секреции пролактина.

То есть ещё до разговора об удовольствии дофамин уже успел поработать в движении, гормональной регуляции, внимании и обучении. Называть его просто «гормоном удовольствия» примерно так же точно, как называть интернет системой для просмотра котиков. Функция реальная. Просто несколько неполная.

Но удовольствие ведь связано с дофамином? Связано. Только не так, как обычно рассказывают. Одна из самых важных идей современной нейронауки награды состоит в различии между желанием получить награду и удовольствием от её получения. Проще говоря, «хочу» и «нравится» — разные переживания. Кажется, что это почти одно и то же. Но мозг способен разделять их довольно сильно. Можно очень хотеть проверить телефон и почти не получать удовольствия от двадцатой минуты прокрутки. [47]

Можно хотеть ещё одну сигарету, хотя сама сигарета уже давно не приносит того удовольствия, которое было в начале. Можно продолжать делать ставку после нескольких проигрышей. Можно открыть холодильник не потому, что еда сейчас особенно вкусна, а потому что мозг научился связывать определённое состояние с действием. Дофамин особенно важен именно в системе мотивационной значимости, обучения и стремления к награде. А удовольствие как субъективное переживание создаётся более распределённой сетью. Это принципиально меняет картину зависимости. Человек может хотеть всё сильнее, даже если нравится ему уже меньше.

Сигнал ошибки

Представьте, что вы зашли в обычное кафе и заказали кофе. Ожидаете нормальный кофе. Он оказывается совершенно обычным. Ничего удивительного. Теперь другая ситуация. Вы заходите туда же, заказываете тот же кофе, а бариста говорит:

— Вы наш тысячный клиент. Вот вам ещё отличный десерт бесплатно.

Событие оказалось лучше ожидания. Мозгу полезно это заметить. А теперь третий вариант. Вы заплатили, ждёте кофе десять минут, после чего вам сообщают:

— Кофемашина сломалась.

Результат оказался хуже ожидания. Для обучения важно не просто получить или не получить награду. Важно сравнить полученное с тем, что ожидалось. Эту разницу называют ошибкой предсказания награды. Если результат лучше ожидаемого — положительная ошибка. Если полностью совпадает с ожиданием — неожиданности почти нет. Если хуже — отрицательная. В классических экспериментах на животных у определённых дофаминовых нейронов обнаружили одну из самых красивых закономерностей в нейробиологии. Сначала дофаминовый ответ возникает при неожиданной награде. Но если перед наградой регулярно появляется сигнал, который её предсказывает, ответ постепенно смещается с самой награды на этот сигнал. [48]

Мозг выучил правило: звук, свет, уведомление, запах, место или время суток сами начинают означать: возможно, сейчас произойдёт что-то ценное. И вот здесь становится намного понятнее, почему телефон может быть настолько притягательным. Само уведомление обычно ничего особенного вам не даёт. Это просто маленький значок. Но за ним может находиться что угодно. Сообщение от близкого человека, рабочее письмо, новый подписчик, комплимент, ссора, новость, деньги — или ничего интересного. Эта неопределённость может поддерживать привычку проверять телефон. Мозг не знает, какая награда его ждёт.

Иногда ничего. Иногда что-то очень значимое. В поведенческой психологии переменное подкрепление давно известно как особенно устойчивый способ поддерживать поведение. Поэтому приложение не обязано каждую минуту приносить огромное удовольствие. Ему достаточно регулярно создавать ожидание: а вдруг сейчас будет что-то интересное? Человек открывает. Не потому что предыдущий ролик был лучшим событием недели. А потому что следующий может оказаться лучше. Вот где «молекула удовольствия» начинает выглядеть слишком бедным объяснением.

Назовём его Игорем. Тридцать один год. Работал удалённо. В какой-то момент заметил, что каждые несколько минут автоматически берёт телефон. Не потому что ждёт сообщения. Просто рука тянется. На совещании, в лифте, на светофоре, во время фильма — даже когда собеседник делал паузу на две секунды. Самое интересное было в другом.

— Мне уже даже не нравится там сидеть, — сказал он. — Я закрываю приложение с ощущением, что зря потратил сорок минут. Через пять минут снова его открываю.

Вот вам различие между «хочу» и «нравится» в живом виде. Это не означает автоматически зависимость. Не каждое частое использование смартфона является психическим расстройством. Но механизм обучения становится понятнее. Мозг связал десятки состояний с привычным действием. Скука, тревога, сложная задача, пауза, ожидание, усталость — всё вело к телефону. Действие постепенно стало настолько автоматизированным, что субъективное удовольствие перестало быть главным условием его запуска. Поэтому фраза «это даёт дофамин» сама по себе не совсем бессмысленна.

Вознаграждение, новизна, социальные сигналы, ожидание значимого события и обучение действительно могут вовлекать дофаминергические системы. Но в популярном употреблении «это даёт дофамин» почти ничего не объясняет. С дофаминовой передачей связаны еда, физическая активность, успешное решение задачи, музыка, социальное взаимодействие,

секс, деньги и сигналы, предсказывающие награду. Если всё это объявить вредным только потому, что где-то участвует дофамин, придётся отказаться практически от всей мотивированной жизни. Мозг использует дофамин не потому, что современный мир изобрёл TikTok. Эта система существовала задолго до смартфонов.

Без неё нашему предку было бы сложно понять, стоит ли завтра снова идти к тому дереву, где вчера нашлись хорошие плоды. Сахар получил в этой истории особенную роль. Иногда можно услышать: «Сахар действует на мозг как кокаин». Звучит великолепно. И очень плохо описывает ситуацию. Вкусная еда действительно активирует системы награды. Сладкий вкус биологически значим. Ультрапереработанные продукты могут быть очень привлекательными и способствовать перееданию. У некоторых людей формируются повторяющиеся эпизоды потери контроля над едой. Но из того, что сахар и наркотические вещества способны затрагивать некоторые пересекающиеся нейронные цепи, не следует, что их действие одинаково.

Мозг вообще использует одни и те же системы в огромном количестве разных ситуаций. Кокаин, например, непосредственно изменяет моноаминергическую передачу, в том числе блокируя транспортёр дофамина и резко увеличивая его внеклеточную доступность в определённых структурах. Кусок торта так не работает. Поэтому сравнение «сахар = наркотик» почти всегда скрывает больше, чем объясняет.

Но почему тогда иногда так трудно перестать есть? Потому что пищевое поведение регулируется не одной молекулой. Есть системы голода и насыщения, поддерживающие энергетический баланс, гипоталамус, гормональные сигналы, вкус, запах и текстура пищи. Имеют значение обучение, привычки, стресс, сон, доступность еды, социальная среда и система награды. Если человек спал четыре часа, весь день себя ограничивал, вечером пришёл домой голодный, а на столе стоит высококалорийная привлекательная еда, объяснять происходящее одним «дофамином» будет просто ленью с нашей стороны. Хотя именно дофамин часто получает все обвинения.

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.