

A stylized human figure is drawn with thick black outlines. The figure's arms are raised, and its hands are open. The background is filled with various colorful, hand-drawn microbes, including bacteria, viruses, and fungi in shades of yellow, orange, red, green, and blue. The text is overlaid on the figure and background.

# Человеческий супер организм

КАК  
МИКРОБИОМ  
ИЗМЕНИЛ НАШИ  
ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
О ЗДОРОВОМ  
ОБРАЗЕ ЖИЗНИ

РОДНИ  
ДИТЕРТ

## Annotation

Каждый из нас представляет собой суперорганизм, состоящий из тысяч разновидностей бактерий, а результаты последних научных исследований подтверждают: объявленная в XX веке война со всеми микробами без разбора — это война с самими собой. Родни Дитерт, авторитетный американский микробиолог, более 35 лет изучавший воздействие различных внешних факторов на иммунную систему, наглядно демонстрирует, как посредством небольших изменений в рационе и поведении можно приручить свой микробиом и заставить наших биологических партнеров служить нам верой и правдой долгие годы.

---

- [Родни Дитерт](#)
  - 
  - [Введение: новый медицинский ландшафт](#)
    - [Новый лик человеческой болезни](#)
  - [Часть 1. Новое биологическое мышление](#)
    - [1. Конец старой биологии](#)
    - [2. Экология суперорганизма](#)
      - [Дождевые леса](#)
      - [Коралловые рифы](#)
      - [Сад нашего тела](#)
    - [3. Невидимый человеческий суперорганизм](#)
      - [Новые семейные отношения](#)
      - [Подарок новорожденному](#)
      - [Откуда мы взялись?](#)
      - [Что нас может убить?](#)
      - [Облачение супергероя](#)
    - [4. Неполющенное поколение](#)
      - [Эпидемия инвалидности](#)
      - [Атипичные люди](#)
      - [Социальный раскол](#)
    - [5. Генный обмен и переключения генов](#)
      - [Генный обмен](#)
      - [Переключения генов](#)
      - [Ламарк и жирафы](#)
      - [Программа здоровья взрослого человека](#)
  - [Часть 2. Революция в медицине](#)
    - [6. Новые перспективы прецизионной медицины](#)
    - [7. Когда иммунная система выходит из строя](#)
      - [Как развивается иммунная система](#)
      - [Неизученная иммунная система](#)
      - [Асбест: опасен, как бешеный пес](#)
      - [Тренировка иммунной системы](#)
      - [Микробиом и иммунная система](#)
    - [8. Паттерны болезней](#)
    - [9. Шесть причин эпидемии](#)
    - [10. Прецизионная медицина будущего](#)
      - [Всемогущая профессия врача](#)
  - [Часть 3. Наш здоровый суперорганизм](#)
    - [11. Микробы, тело и запахи](#)
      - [Пушистые детекторы микробиома](#)

- [Ароматный ландшафт](#)
  - [Электронные носы](#)
  - [Мощь обонятельных рецепторов](#)
  - [12. Обновление суперорганизма](#)
  - [13. Как стать микробным шептуном](#)
    - [Энтеротип и микробное разнообразие](#)
    - [Общественная жизнь микробов](#)
    - [Память и самооборона микробов](#)
  - [14. Микробы и мозг](#)
    - [Тяга к еде](#)
    - [Химический контроль мозга](#)
    - [Ребиоз головного мозга](#)
  - [15. Безопасность, польза и вред](#)
    - [Здоровый выбор](#)
    - [Пробиотики](#)
    - [Ферментированные продукты](#)
    - [Физическая активность](#)
    - [Красота древнего мира микробов](#)
  - [Информация о пробиотиках](#)
  - [Благодарности](#)
-

**Родни Дитерт**  
**Человеческий суперорганизм. Как микробиом**  
**изменил наши представления о здоровом образе**  
**жизни**

*Мой жене Дженис — возлюбленной, лучшему другу и блестящей писательнице*

## Введение: новый медицинский ландшафт

Двадцатый век изобилует идеями, открытиями и изобретениями, порожденными благими намерениями ученых и врачей избавить человечество от бактериальных, вирусных и паразитарных болезней. Замечательные научные открытия позволили существенно снизить детскую смертность, увеличить продолжительность жизни людей и внедрить в практику медицины эффективные технологии. Но фундаментальные представления о биологии человека, стоящие за этими достижениями, непреднамеренно породили настоящую эпидемию тяжелых заболеваний, поразившую людей в XXI в.

Двумя фатально ошибочными фундаментальными концепциями были:

1. Представление, что людям гораздо лучше быть «чистыми», свободными от микробов существами.
2. Положение, что человеческий геном (то есть геном человека как представителя класса млекопитающих) — наиболее важный биологический фактор, способный обеспечить людям лучшее будущее.

В первой части этой книги я покажу, как и почему эти два в корне неправильных принципа легли в основу медицинской науки и породили порочную парадигму, впоследствии причинившую здоровью человеческого рода огромный вред. Стремление к биологической «чистоте», которой в природе попросту не существует, и мечты о медицине будущего, построенной исключительно на человеческом геноме (то есть геноме, свойственном людям как млекопитающим), привели нас поистине к трагическим последствиям. Вырисовывающиеся передо мной перспективы идут вразрез со многими историческими медицинскими фактами и противоречат мыслям многих выдающихся лауреатов Нобелевской премии — блестящих ученых и педагогов. Но, как бы там ни было, наши представления об истинной природе людей претерпевают сегодня кардинальные изменения. И этот факт с каждым днем признают все больше представителей международного научного сообщества.

В 1890 г. немецкий врач и микробиолог Роберт Кох сформулировал положения, названные впоследствии постулатами Коха. Эти положения, по сути дела, и породили основную парадигму современной медицины, связывающую инфекции с болезнями. Это четыре критерия, используемые для установления причинно-следственных связей между микроорганизмами и заболеваниями:

1. Всякий раз, когда у человека возникает та или иная болезнь, в его организме должен присутствовать соответствующий микроб (бактерия, вирус), вызывающий это заболевание.
2. Микроб должен быть выделен из тела больного человека и выращен в искусственной среде (лаборатории).
3. Здоровое животное (или человек), зараженное этой выращенной в лаборатории культурой микроба, должно заболеть той же самой болезнью.
4. Затем нужно вновь выделить микробы из тела больного животного или человека и показать, что они представляют собой те же самые микроорганизмы, которые были выращены в лаборатории.

Используя критерии Коха, ученые быстро идентифицировали специфические микробы, вызывавшие в начале XX в. многие смертельно опасные заболевания — брюшной тиф, холеру, туберкулез, грипп и др. Вскоре стало ясно, что убивая болезнетворных микробов и ограждая людей от пагубного воздействия патогенных бактерий или вырабатывая с помощью вакцин защитный иммунитет против некоторых вирусов, можно значительно сократить человеческие потери от этих смертельных инфекций.

И вот человечество радостно шагнуло в эру антибиотиков (заклятых врагов бактерий) и вакцин, защитившись с их помощью от некоторых вирусных болезней. Первый антибиотик, пенициллин, изменил ход Второй мировой войны. До его создания раненые солдаты нередко умирали от последующего заражения бактериальными инфекциями. А доступные и достаточно эффективные лекарства того времени были довольно токсичными.

Широкомасштабное производство пенициллина сделало возможным лечение солдат в полевых условиях, а также их возвращение к жизни после серьезных хирургических операций, предотвращая развитие таких смертельно опасных осложнений, как гангрена и септицемия (заражение крови). Кто-то справедливо назвал пенициллин самым эффективным оружием, созданным во время Второй мировой войны. Но это оружие убивало микробов и, таким образом, спасало жизнь людям.

Антибиотики помогли людям обуздать и такие страшные болезни, как холера и тиф. До их появления единственным способом защиты от этих смертоносных инфекций была полная изоляция больных ими людей вплоть до их смерти. К числу болезней, унесших несметное число жизней людей, относятся и туберкулез, который прежде нередко называли «белой смертью», и проказа. Туберкулез (ТБ) был известен еще древним египтянам и грекам, а в XIX и XX вв. убил, по некоторым оценкам, около миллиарда человек. В первой половине XX в. пациентов с ТБ направляли в специальные больницы или санатории. Эффективная борьба с этим заболеванием стала возможной лишь с появлением второго поколения антибиотиков (например, стрептомицина). В начале XX в. туберкулезные санатории буквально заполонили США; эти заведения были предназначены главным образом для создания комфортных условий ожидающим смерти пациентам. В 1919 г. в Техасе даже возник крупный населенный пункт, не получивший, правда, официального статуса города, с собственным почтовым отделением — *Sanatorium, Texas*. А больных проказой (ле프로й), древней болезнью, обезображивавшей людей, отправляли на жительство в специальные изолированные колонии. В колонии для прокаженных на острове Молокаи (Гавайи) в разные времена проживало не менее 8000 человек, которых принудительно переселяли сюда в период между 1860-ми и 1960-ми гг. Там они и жили бок о бок друг с другом до самой смерти. Антибиотики спасли жизни многим тысячам прокаженных и позволили им не разлучаться со своими семьями.

Вирусы наводили на людей еще больший ужас, чем бактерии. Возможно, этот страх и ускорил создание противовирусных вакцин. Полиомиелит — это вирусное заболевание, которое поражает серое вещество (нейроны) спинного мозга, вызывает паралич и превращает человека в инвалида, а иногда и становится причиной его смерти. Поскольку дети подвержены этой болезни сильнее взрослых, на протяжении нескольких десятилетий XX в. она вселяла ужас в сердца родителей. Многие дети, перенесшие полиомиелит, оставались на всю жизнь калеками, однако в начале 1950-х гг. его вклад в общую смертность детей в возрасте от пяти до девяти лет составил всего 6 %.

Пожалуй, самой известной жертвой полиомиелита был президент США Франклин Д. Рузвельт. Горькие переживания, связанные с болезнью, и тяжелая борьба с ней превратили Рузвельта в настоящего медицинского филантропа. Все началось с поездки будущего президента на минеральные воды в г. Уорм-Спрингз (штат Джорджия) с целью испытать их целебные свойства. Впечатление оказалось настолько сильным, что Рузвельт приобрел этот курорт, создал в 1927 г. особый фонд и убедил своего партнера, юриста Бэзила О'Коннора, взять на себя управление этим фондом. В 1933 г. Рузвельт и О'Коннор начинают кампанию по привлечению к финансированию своего проекта других людей, а О'Коннор становится организатором ежегодных благотворительных балов, проводившихся в январе в день рождения Рузвельта с целью сбора денег на стационарное лечение больных полиомиелитом. Эти балы пользовались таким успехом, что в 1938 г. переросли в национальную кампанию, со временем превратившуюся в знаменитый благотворительный фонд *March of Dimes* («Марш гривенников»).

Но самое важное в том, что болезнь побудила Рузвельта инициировать крупную исследовательскую программу по борьбе с полиомиелитом. В 1954 г. был проведен самый широкомасштабный и дорогостоящий медицинский эксперимент того времени. В нем была использована вакцина против полиомиелита, разработанная вирусологом из Питтсбургского университета д-ром Джонасом Солком и другими учеными. В рамках так называемого двойного слепого рандомизированного исследования (когда ни пациенты, ни их врачи не знают, какой препарат используется) более миллиона детей получали либо вакцину Солка, либо плацебо. Стоимость этого эксперимента превысила 5 млн долларов. После его завершения Национальный фонд по борьбе с детским параличом одобрил вакцину Солка, и с тех пор призыв полиомиелита стал беспокоить людей гораздо реже.

Когда что-то идет не так, людям (по крайней мере представителям западной цивилизации) от природы свойственно стремление выяснить причину «неполадки». Пытаясь при этом улучшить состояние и работу биологической системы, мы, как правило,

предпочитаем не заморачиваться тем, насколько она может быть сложной. Но в большинстве случаев, похоже, использовать для улучшения здоровья человека лишь какой-нибудь один фактор (как, например, в случае с полиомиелитом) явно недостаточно. Обычно решать такие проблемы гораздо сложнее. Но коль скоро речь идет о человеческом здоровье, пренебрегать ими нельзя.

Эти новые терапевтические подходы (антибиотики и вакцины), неизвестные в золотой век медицинской парадигмы «микроб — болезнь», породили смертоносный побочный эффект. Пенициллин уничтожал не только бактерий, вызывавших болезни и убивавших толпы людей, — он уничтожал всех бактерий без разбору. К несчастью, наряду со смертоносными бактериями он убивал заодно и полезных, дружественных нам микробов. Глубоко укоренившаяся в сознании людей установка «мы против них» подразумевала в качестве идеального исхода уничтожение всех микробов и создание «биологически чистого» человека. Эта идея родилась в ответ на эпидемии туберкулеза, тифа, гриппа, проказы и полиомиелита и была для медиков путеводной нитью на всем протяжении XX в. Убежденность людей в необходимости войны против микробов трудно поколебать и в наши дни широкого распространения таких устойчивых к лекарствам болезней, как СПИД, коровье бешенство, лихорадка Эбола, метициллин-резистентный золотистый стафилококк и др.

Когда на Земле свирепствовали смертельные эпидемии, а биология зиждилась на устаревших научных представлениях XX в., эта идея была вполне закономерной. Но с тех пор многое изменилось. Мы знаем микробов гораздо лучше и понимаем, что «они» и «мы» неразделимы.

Серьезная проблема, связанная со стремлением медиков превратить человека в стерильное существо и безудержным уничтожением микробов в XX столетии, состоит в том, что эта практика идет вразрез со всей нашей природой. В целом здоровый человек состоит из тысяч различных видов микробов и примерно 100 триллионов клеток. Но около 90 % этого числа клеток являются микробными клетками. И, огульно объявляя непримиримую войну всем микробам, по сути дела, мы собираемся воевать с самими собой.

Внутри людей и на поверхности нашего тела в общей сложности живет свыше 10 000 различных видов микробов, хотя, конечно, ни у одного человека все эти микроорганизмы не встречаются одновременно. В теле обычного человека со здоровым микробиомом, как правило, присутствуют примерно 1000 различных видов кишечных бактерий, около 300 видов бактерий, живущих во рту, 850 видов кожных бактерий и от нескольких десятков до нескольких сотен бактериальных видов, населяющих мочеполовые пути. И это не считая вирусов, микроскопических грибов и паразитов, которые тоже входят в состав нашего микробиома. На 1 кв. см нашей кожи может насчитываться более 1 млрд микроорганизмов, а общая площадь кожи взрослого человека составляет приблизительно 2 кв. м. Каждый из нас изо дня в день носит в себе и на себе миллиарды микробов. Разные части нашего тела сильно различаются количеством видов и составом населяющих их микробов. Так, например, на наших стопах живет меньше видов бактерий, чем на предплечьях, зато предплечья сильно уступают стопам разнообразием грибов, однозначно предпочитающих селиться на потных пальцах ног.

Люди — особые млекопитающие. Нам нужны специфические виды микробных партнеров. Они сосуществовали с нашими далекими предками испокон века, обеспечивая их выживание. Лишь недавно мы бездумно решили исключить их из своей жизни, протекающей в современном мире антибиотиков, искусственных пищевых смесей, новорожденных, появляющихся на свет в результате кесарева сечения, и детей, подрастающих в городской среде в окружении дезинфицирующих средств и антибактериального мыла. Но сделав такой выбор, мы поставили под угрозу собственное здоровье. Зарождается новая биология, требующая полного переосмысления традиционных представлений о сути человека, здоровье и здоровом образе жизни и нас самих, и наших детей.

Сторонники интегративной медицины говорят о лечении не конкретных болезней, а всего человека в целом. Это полезный подход. Под «лечением человека в целом» обычно подразумевается, что при разработке диетологических и медицинских стратегий лечения необходимо учитывать физиологические, психологические и духовные потребности человека и рассматривать их в совокупности. Сегодня, однако, мы вынуждены выходить далеко за рамки этих традиционных представлений и считаться с тем, что полезно, а что вредно для наших микробов. И первый решающий шаг в постижении основ новой биологии — начать

рассматривать свой организм как нечто большее, чем совокупность клеток, свойственных млекопитающим.

Это противоречит некоторым основным принципам биологии, которые излагаются в средней школе и которые впервые сформулировал в XVIII в. великий шведский натуралист Карл Линней. Линней заложил основы современной систематики (таксономии) — раздела биологии, который описывает и обозначает все существующие ныне и вымершие организмы, а также классифицирует их по группам (таксонам) в соответствии с их родственными связями. Благодаря Линнею биологи получили возможность ориентироваться в бесконечном многообразии живых существ. Труды ученого оказали огромное влияние на целые поколения эволюционных биологов, в частности на знаменитого американского палеонтолога и историка науки Стивена Дж. Гулда. Хотя таксономия не теряет своей важности по сей день, проблема разграничения видов заводит ее в некоторый тупик.

В соответствии с негласным постулатом человек представляет собой особый вид живых существ. Классическая таксономическая система Линнея обозначает человека как *Homo sapiens* и относит его к группе (классу) млекопитающих, но фактически она ошибается при этом на 90 %. Ошибка связана не только по преимуществу с «микробным» составом нашего тела, но и с генами, которые мы передаем следующим поколениям потомков. Классическая таксономия считает человека одним из видов млекопитающих. На самом же деле каждый человек представляет собой суперорганизм, состоящий из многих тысяч биологически различных видов. И давайте этим гордиться!



## Новый лик человеческой болезни

Болезни XXI в. ставят перед людьми совершенно новые проблемы. Современные недуги — это болезни, которые мы прежде называли хроническими, а в последнее время все чаще именуем неинфекционными заболеваниями (НИЗ). Хроническими их называли потому, что они имеют затяжной характер, медленно поддаются лечению и нередко мучат человека всю жизнь. В отличие от острой болезни (например, вызванной вирусом простуды) через неделю хроническая болезнь не исчезнет. Фактически, заболев хроническим недугом, вы рискуете провести с ним остаток жизни. Они не передаются через чихание или кашель, но калечат людей и убивают их точно так же, как и острые заболевания.

К числу НИЗ относятся такие недуги, как аллергия, рак, болезни сердца, ожирение и даже психические расстройства (например, депрессия). Они совсем не похожи на хвори, которыми страдали наши предки еще какой-нибудь век назад. На первый взгляд может показаться, что эти болезни XXI столетия появились ниоткуда. Они изменили не только сроки и причины смерти людей, но и качество нашей жизни и характер проблем, которые нам приходится решать, пока мы живы. Эти новые заболевания превратились в настоящую эпидемию, противостоять которой мы пока вообще-то не готовы.

Современная, непрерывно разрастающаяся эпидемия НИЗ гораздо опаснее и требует от человечества гораздо больше сил и средств, чем вместе взятые эпидемии гриппа, кори и лихорадки Эбола. По данным Всемирной организации здравоохранения, НИЗ убивают почти в три раза больше людей (68 % смертей), чем инфекционные болезни (23 % смертей). Но эпидемия НИЗ носит скрытый характер. Существует множество государственных организаций и учреждений по борьбе с инфекционными болезнями, но аналогичных структур по противодействию НИЗ в целом сравнительно мало. Усилия, предпринимаемые обществом в этом плане, обычно принимают форму постепенно реализуемых программ, рассчитанных на борьбу лишь с определенными НИЗ (например, раком, ожирением, болезнями сердца, аутизмом, болезнью Альцгеймера и т. д.). Всесторонние же меры по противодействию эпидемии НИЗ как глобальному явлению далеко отстали от темпов и масштабов ее распространения.

Эпидемия НИЗ не ограничена какой-либо одной культурой, социально-экономическим классом или географической областью. Почти три четверти смертей вследствие НИЗ приходится на страны с низким или средним уровнем социально-экономического развития, хотя в пересчете на общую смертность этот показатель выше в богатых странах мира (87 % всех смертей). К сожалению, в будущем следует ждать лишь значительного усиления эпидемии НИЗ. Но произошло ли вам слышать что-либо об этой катастрофе в выпусках новостей? Встречали ли вы упоминания о ней в *Facebook* или *Yahoo*? Обсуждают ли ее в *Twitter*? Нет? Но почему? Ведь эта страшная эпидемия уже охватила весь мир. Почему вокруг тишина?

В отличие от гриппа, кори и лихорадки Эбола, НИЗ не заразны. Ими нельзя заразить членов семьи, друзей и соседей через кашель, чихание или рукопожатие. Их распространение происходит незаметно. Против них нет вакцин, а карантин бесполезен. Не имея возможности ни предотвращать эти болезни (например, с помощью прививок), ни по-настоящему лечить их, врачи, сознавая свою беспомощность, обычно вынуждены ограничиваться лишь облегчением их симптомов. Невозможность излечиться от болезни, в свою очередь, существенно сказывается на качестве жизни, личной продуктивности и социально-экономической эффективности человека. Пациенты с НИЗ обречены на пожизненный прием лекарств, что зачастую порождает целый новый «букет» осложнений. Большинство современных лекарств вызывает серьезные побочные эффекты, для устранения которых требуется назначение новых препаратов. В результате жизнь человека может превратиться в сплошную череду тревожных сигналов, напоминающих ему о необходимости приема все большего количества таблеток. Устроит ли вас такая жизнь? Такой ли жизни вы хотите для своих детей?

Обуздать эпидемию НИЗ очень трудно. Мы привыкли возлагать вину за человеческие болезни на бактерии, вирусы и прочие патогены, и до недавнего времени многие медики делали то же самое и в отношении некоторых НИЗ (включая рак). В этом случае, однако, ситуация совершенно иная. Эпидемия НИЗ подразумевает нарушение баланса экологической

системы. Она имеет неоднородный характер и связана не с каким-то одним заболеванием или одним специфическим патогеном (например, вирусом гриппа), а включает множество разнообразных болезней, поражающих различные органы тела и требующих разных медицинских подходов. Именно по этой причине эпидемию НИЗ было так трудно обнаружить и идентифицировать как явление; по этой же причине ее так трудно остановить. Для медиков, как и для политиков, было бы гораздо проще вообще не обращать на нее внимания. Но эпидемия НИЗ распространяется, и для ее обуздания требуется кардинальное переосмысление существующих представлений о биологии человека.

Болезни являют нам свой новый лик на каждом шагу — особенно там, где люди вынуждены взаимодействовать с неблагоприятной окружающей средой. Люди борются за каждый глоток воздуха, плохо переваривают ту же пищу, какую легко усваивали их родители, с трудом перемещаются с места на место, а в некоторых случаях даже страдают в присутствии себе подобных. Взаимодействуя с окружающей средой, они вынуждены проявлять все большую осторожность. Постоянно растет число людей, с детства страдающих различными болезнями, живущих в изоляции и явно плохо приспособленных к современному миру; для этих людей взаимодействия с окружающей средой представляют сегодня реальную опасность.

Итак, добро пожаловать в мир XXI в., пораженный эпидемией НИЗ. Эти болезни повинны не только в 68 % случаях всех смертей, они являются главной причиной потери трудоспособности и наносят огромный ущерб экономике. По оценкам специалистов, всего через 10 лет они будут обходиться нам примерно в 47 триллионов долларов в год. НИЗ уже поставили мир на грань глобального кризиса, а поскольку они становятся все тяжелее и распространяются все шире, то требуют самого пристального внимания Всемирной организации здравоохранения и Организации Объединенных Наций.

К числу НИЗ относятся такие хорошо знакомые всем недуги, как пищевые аллергии, артрит, астма, аутизм и расстройства аутистического спектра, болезнь Альцгеймера, рак (все формы!), болезни сердца, диабет 1-го и 2-го типа, целиакия, воспалительная болезнь кишечника, волчанка, метаболический синдром, остеоартрит, саркоидоз, тиреоидит (как Хашимото, так и Грейвса), гипо- и гипертиреоз и т. д. и т. п. Эти поразительно разнообразные и стремительно распространяющиеся заболевания атакуют буквально каждую часть нашего тела и влияют на все аспекты жизнедеятельности — от психического здоровья и переносимости пищи до прочности костей и работы мышц.

Эпидемия НИЗ ответственна не только за преждевременную смерть людей; она сильно сказывается и на нашей повседневной жизни. Как трудно стало подобрать провизию, одинаково хорошо подходящую для всех малышей, пришедших на празднование дня рождения вашего шестилетнего ребенка! Современные родители недоумевают: они уверены, что делают все возможное во благо семьи, а между тем здоровье их детей ухудшается на глазах и все попытки медиков исправить ситуацию ощутимых результатов не приносят. Год за годом мы постепенно превращались в общество с непрерывно растущим числом инвалидов, а также детей, которые не способны ощущать жизнь так же полно, как их родители, и многих из которых в зрелом возрасте ждут серьезные испытания.

Прежде чем выяснять причины свирепствующей эпидемии НИЗ, попробуем представить себе ее возможные последствия. Чтобы облегчить задачу, рассмотрим лишь один из аспектов современной жизни. С тех пор как в 1966 г. Джон Денвер сочинил песню «Улетая на реактивном самолете» (*Leaving on a Jet Plane*), воздушные путешествия стали самым обычным делом. Сегодня авиация составляет значительную часть нашей экономики, в этой области работают многие люди, а для некоторых самолет — это место, где можно хорошо выспаться и отдохнуть. Я вспоминаю своего деда, который был членом городского совета в Техасе и впервые перебрался из Сан-Антонио в Даллас на реактивном самолете. Будучи ребенком, я преодолевал это расстояние чуть больше 450 км в автомобиле со взрослыми, и вспоминаю это путешествие как многочасовое изнурительное испытание под палящими лучами солнца. А мой дед добрался до Далласа всего за 45 минут, сделал там несколько фотографий и тут же вернулся домой. Все путешествие по воздуху заняло у него полтора часа. Мне казалось это настолько невероятным, что, помню, долго приставал к деду с вопросом: «Ты и вправду там был?» Реактивная авиация изменила практику далеких путешествий до неузнаваемости. Но с распространением НИЗ эта практика вновь претерпевает сильные изменения — и не в лучшую сторону.

В августе 2014 г. семейство Платтен возвращалось с отдыха на о. Тенерифе (Канарские о-ва) домой в графство Эссекс (Англия). Родители сели в самолет вместе со своей белокурой четырехлетней дочерью Фэй. Поскольку у Фэй была сильная аллергия на арахис, ее мать сообщила об этом обстоятельстве экипажу самолета, который трижды предупредил авиапассажиров не открывать упаковок с этим продуктом во время полета. Когда самолет находился на высоте около 10 000 м, один из пассажиров, сидевший через четыре ряда кресел от Фэй, вскрыл-таки пачку арахиса — и тут же разразилась катастрофа. У Фэй начала отекает слизистая оболочка рта, губы покрылись волдырями, девочка стала задыхаться и в конце концов потеряла сознание. Ее жизнь спас только укол адреналина. Виновниками этого кошмара стали мельчайшие частицы арахиса, развеянные по всему салону системой кондиционирования воздуха. Один из новостных репортажей назвал мужчину, вскрывшего упаковку арахиса, «невероятным эгоистом». Но так ли это на самом деле? Скорее всего, он был просто рассеянным человеком — таким, каким время от времени бывает каждый из нас. А может быть, ему просто не повезло родиться и жить во времена «чумы» неинфекционных заболеваний.

Для человека, страдающего диабетом, резкое и сильное падение уровня сахара в крови может оказаться таким же фатальным, как аллергия на арахис у маленькой Фэй Паттен. Представим себе человека с инсулинозависимым диабетом 1-го типа. Клиника Майо разработала длинный перечень рекомендаций для диабетиков во время путешествий, особенно за границу.

Во-первых, диабетикам рекомендуется запастись достаточным количеством инсулина, которого хватило бы на все время их пребывания за рубежом, а также соответствующей справкой или сопроводительным письмом от лечащего врача. Этот инсулин должен быть точно такой же торговой марки и типа, какие обычно используются диабетиком-путешественником: любые отклонения могут вызвать изменения уровня сахара в крови. Инсулин должен храниться в охлажденном контейнере. Кроме того, диабетик должен учитывать смену часовых поясов, перепады высот и изменения в рационе. Он должен чаще проверять уровень сахара в крови и соответствующим образом его корректировать. От сильного падения уровня сахара в крови диабетик может потерять сознание и, если при этом он быстро не получит сахар, упасть в кому и умереть.

И наконец, Клиника Майо рекомендует диабетикам всегда иметь при себе пищу. Одним из продуктов, возглавляющих этот список, является арахисовое масло — идеальное средство как для повышения, так и для стабилизации уровня сахара в крови.

И тут я развожу руками. А что, если человек, сидевший за четыре ряда от Фэй Паттон, был инсулинозависимым диабетиком? Возможно, он следовал медицинским рекомендациям Клиники Майо и, когда самолет достиг крейсерской высоты полета, решил проверить свой уровень сахара в крови. А вдруг он заметил при этом, что сахар в крови падает, и решил воспользоваться своей подручной «скорой помощью»? Какова дилемма! Открыть пачку арахиса — значит поставить под угрозу жизнь маленькой девочки. Не открывать ее — поставить под угрозу собственную жизнь. Быть может, именно такая драма разыгралась в самолете в тот роковой день? Наверное, нет, но такое вполне возможно. Фактически вероятность описанного сценария растет с каждым днем.

Но диабетик, летящий в самолете и срочно нуждающийся в коррекции уровня сахара в крови, — далеко не единственная проблема. А что, если бы у пассажира была целиакия? Еще одна дилемма! Единственные закуски, бесплатно предлагаемые авиапассажирам во время полета, — это арахис, сухие соленые крендельки и печенье. Но у человека, страдающего целиакией, тяжелую реакцию могут вызвать даже крошки сухарей, приставших к блюду во время жарки. Так что единственный безопасный продукт из всего самолетного меню для человека с целиакией — арахис.

Как-то раз мы с женой наведались в Техас к одному нашему знакомому и все вместе посетили деревню ремесленников. Здесь мы зашли в небольшую пекарню, хозяйка которой продавала фадж — молочно-шоколадный ирис. Лакомство выглядело великолепно, но наш знакомый страдал целиакией, а потому предусмотрительно расспросил хозяйку о том, какие ингредиенты она использует при его изготовлении. Женщина достала из коробки список смешиваемых продуктов. Мы внимательно изучили его, но никаких признаков пшеницы или глютена не обнаружили. Успокоенные и счастливые, мы купили несколько кусков фаджа и, поддавшись соблазну, по пути домой съели по несколько ломтиков лакомства. Когда мы добрались до дома, кишечник нашего приятеля агонизировал; остаток вечера и всю ночь он

провел взаперти в ванной комнате. На следующее утро он вернулся в деревню и вновь принялся расспрашивать хозяйку пекарни о приготовлении фаджа. В конце концов выяснилось, что после варки купленного нами ириса она выложила его на противни, на которых до того выпекала печенье. Хотя затем она ополоснула их водой, приставшего к поверхности глютена оказалось вполне достаточно, чтобы обеспечить нашему знакомому несколько часов мучений.

Легко может случиться так, что все три упомянутые неинфекционные болезни — арахисовая аллергия, диабет и целиакия — будут присутствовать у людей, собравшихся вместе в одном самолете, на круизном лайнере или в школьной столовой. Проблема НИЗ стала настолько всеобъемлющей и злободневной, что в 2009 г. специальным решением суда целиакия и пищевые аллергии были причислены к списку расстройств, фигурирующих в федеральном законе США «Об американцах-инвалидах» (*Americans with Disabilities Act*). И это только проблемы, связанные с тремя НИЗ — пищевой аллергией, диабетом и целиакией. А что делать с такими НИЗ, как аутизм и дыхательные аллергии? Еще в 2002 г. расстройства аутистического спектра (РАС) отмечались в среднем у одного из каждых 150 американских детей. В 2010 г. они присутствовали у каждого 68-го американского ребенка, а в 2014-м — уже у каждого 45-го.

Недавно некая проживающая в Орегоне семья решила свозить свою 15-летнюю дочь, страдающую аутизмом, во флоридский «Мир Уолта Диснея». Люди с аутизмом нередко отличаются повышенной чувствительностью к температуре и тактильным раздражителям, а также повышенной сосредоточенностью на внутренних ощущениях. Особенность нашей девушки состояла в том, что она могла есть только обжигаяще горячую пищу. Кроме того, ей нужно было принимать пищу сразу же после того, как появлялись первые признаки голода, — в противном случае девушка начинала нервничать, капризничать и чесаться из-за испытываемого дискомфорта и неспособности наладить нормальное общение с окружающими. В самолете такое поведение девушки вызвало некоторый переполох. Мать убедила стюардессу подогреть немного еды. Девушка съела ее, успокоилась и как ни в чем не бывало принялась смотреть фильм. Тем не менее в Солт-Лейк-Сити самолет совершил экстренную посадку. В салон вошли полицейские и из-за случившегося ранее инцидента вывели все семейство из самолета. Хотя аутизм угрозы для жизни не представляет, описанный инцидент создал проблемы во время полета и заставил близких девушки пережить смущение, унижение и страх. Если ее мать сдержит обещание и предъявит иск авиакомпании, дело осложнится также судебными дразгами и значительными финансовыми издержками.

Ожирение — такое же органическое неинфекционное заболевание, как, например, аутизм, а отнюдь не результат отсутствия силы воли, как ошибочно полагают многие люди. Его распространение тоже приняло характер эпидемии: с 1976 г. его частота выросла более чем в два раза. В настоящее время ожирением страдает более трети населения США, а к 2030 г. эта цифра, по оценкам экспертов, достигнет 42 %. Для авиаперевозчиков эта болезнь представляет особую проблему.

Учитывая тот факт, что авиакомпании стараются вместить в салон самолета как можно больше кресел, тучные авиапассажиры сталкиваются до и во время полета со все большими трудностями. Жителя Уэльса весом 235 кг, решившего слетать в Ирландию и обратно, авиакомпания заставила забронировать два места. Но поскольку сотрудники компании и сами имели смутное представление, что нужно делать в подобных случаях, на первый рейс они продали пассажиру билеты на два места, разделенных еще одним креслом — одно у прохода, а другое — у окна. А на обратный рейс авиакомпания продала несчастному толстяку билеты на два места в двух разных рядах кресел. Глупый, казалось бы, случай, но, к сожалению, в подобные ситуации, которые мы предпочитаем игнорировать, толстяки с каждым годом попадают все чаще.

Кевин Шене, 22-летний француз, страдающий серьезным гормональным расстройством и весящий без малого 230 кг, прилетел в США из Франции на лечение. В 2013 г., полтора года спустя, он попытался вернуться домой самолетом *British Airways*. Авиакомпания, однако, сообщила ему, что «не сможет безопасно разместить клиента ни в одном из ее самолетов». Кевин и сопровождавшие его члены семьи были вынуждены добираться до Нью-Йорка поездом, а оттуда плыть домой через Атлантику на корабле.

Подобные ответы тучным людям быстро становятся стандартной практикой авиакомпаний. Три американские авиакомпании — *Southwest*, *American* и *United* — требуют

от своих потенциальных пассажиров, неспособных из-за своей слишком широкой талии пристегнуть ремень безопасности, бронирования для полета сразу двух мест. А компания *Samoa Air* и вовсе проводит политику ценообразования на авиабилеты в зависимости от веса пассажира.

Сами того не замечая, мы превращаемся в общество, настолько беспомощное в биологическом плане, что даже обычные пешие перемещения — как на близкие, так и на далекие расстояния — становятся для нас серьезным испытанием. В 2008 г. американская киностудия *Disney-Pixar* выпустила анимационный фильм «ВАЛЛ-И» (*WALL-E*), в котором показан пугающий футуристический мир сверхожиревших людей, неспособных даже передвигаться без помощи роботов. В фильме подразумевается, что людей сделали такими неправильное питание и недостаток движений. Но этот социальный феномен можно объяснить и иначе.

Ожирение превращается в серьезную проблему не только для авиации, но и для политики и юриспруденции. В 2015 г. в Пуэрто-Рико был принят закон штрафовать родителей детей, страдающих ожирением, и квалифицировать их как лиц, причиняющих вред детскому здоровью. Родителей, которые не обеспечивают своим детям здоровое питание или не могут этого сделать, хватает повсюду. Как часто приходится видеть молодых матерей, пичкающих своих малышей жареной картошкой в какой-нибудь закусочной фастфуд. Напряженный рабочий график родителей нередко заставляет их выбирать для своих детей в качестве «воспитателя» телевизор, DVD-плеер или игровую приставку, особенно в наши дни, когда такой популярностью пользуется практика «свободного выгула» детей, разрешающая им играть на улице без присмотра взрослых.

Закон, принятый в Пуэрто-Рико, не учитывает последние научные данные, указывающие на то, что детское ожирение может быть следствием дисфункциональности микробиома. Родители, которые послушно следуют рекомендациям врачей производить ребенка на свет с помощью кесарева сечения (в сочетании с профилактическим использованием антибиотиков) и нередко лечат антибиотиками дыхательные и ушные инфекции своих отпрысков, сами того не ведая, способствуют формированию у них проблемного микробиома. Эти новейшие медицинские протоколы препятствуют посеву здорового микробиома и его надлежащему созреванию. А это в свою очередь сильно повышает риск детского ожирения. Так что в причинении вреда детскому здоровью на самом деле следует обвинять врачей, родителей и политиков, не понимающих основ человеческой биологии.

Но это лишь верхушка айсберга. Существуют сотни различных НИЗ, и каждому из них присущ особый набор ограничений и повседневных рисков.

Представьте себе ситуацию, когда человека ежеминутно может убить сама среда, в которой он живет и работает. А именно так сложилась судьба виконта Яна Саймона, вице-спикера палаты лордов британского парламента и члена Лейбористской партии. Саймон страдал астмой, приступы которой возникали вследствие тяжелой аллергии на духи, табачный дым и химические испарения. Даже слабый запах духов, одеколона или сигаретного дыма мог вызвать у него 20-секундный приступ удушья. Однажды он лишился сознания от нехватки кислорода просто оттого, что к нему подседа баронесса, недавно вымывшая волосы душистым шампунем. В другой раз, когда виконт исполнял обязанности вице-спикера, ему вручили послание, написанное на слегка надушенной бумаге. Едва вдохнув аромат, Саймон стал задыхаться и с посторонней помощью был быстро выведен из кабинета.

По собственным словам лорда Саймона, он не посещал кинотеатров с 1986 г. Столько же времени он не ездит на поезде и автобусе и не летает на самолете. В далеком прошлом остались и редкие посещения ресторанов. Жене Саймона пришлось сменить все средства личной гигиены, которыми она пользовалась до замужества. Ее обоняние стало настолько острым, что нередко она шествует впереди мужа, чтобы обнаружить запахи, способные вызвать у него приступ астмы. Даже приглашенные в его дом гости должны строго следовать внушительному списку инструкций, чтобы хозяин мог безопасно наслаждаться их компанией.

В современных школах уже устроены специальные зоны, где нельзя есть арахис; прежде чем собирать гостей на детские праздники, родители вынуждены тщательно проверять меню; люди с высоким риском приступов аллергии, оказавшись в общественном транспорте, должны внимательно присматриваться к своим попутчикам, чтобы не стать нечаянными жертвами своего недуга. Не исключено, что лет через двадцать мы увидим начало новой эры

сегрегации, не имеющей никакого отношения к расовым различиям, а связанной с опасными для жизни НИЗ. Представьте себе школы, разделенные на зоны для учеников с различными формами пищевой аллергии. Многие учителя уже прошли специальное обучение и теперь могут экстренно сделать укол адреналина потенциальным жертвам этой новой болезни.

В ответ на изменения нашей биологической природы возникают все новые социальные адаптации. В 2009 г. в Центрах по контролю и профилактике заболеваний США впервые появились «беззапаховые рабочие места», а вскоре этому примеру последовали и другие учреждения. Канадский Центр охраны и безопасности труда разработал целый список рекомендаций по внедрению этой практики в жизнь. Мы изменились настолько, что даже не в состоянии выносить вещи, которые нашим предкам доставляли удовольствие. Аллергия на запахи стала настолько злободневной проблемой, что недавно Европейский союз запретил использование трех особенно аллергенных ингредиентов, входящих в состав многих популярных духов. Две главные жертвы этого запрета — Chanel No. 5 и Miss Dior. Первые духи считаются самым популярным (по результатам продаж) парфюмом в мире. Они были созданы еще в 1921 г. и в середине XX в. стали особенно популярными благодаря Мэрилин Монро. Как могли старинные, всеми любимые благоуханные композиции, всего несколько десятилетий назад вызывавшие всеобщее восхищение, вдруг превратиться для многих в ядовитую смесь? Состав духов с тех пор не изменился; изменились мы сами. Среди нас появляется все больше людей, подобных лорду Саймону.

Для нас с женой социальные ограничения, связанные с НИЗ, не являются абстрактной теорией или умозаключениями, основанными на лабораторных исследованиях. У каждого из нас — свой комплект НИЗ, многие из которых имеют прямое отношение к запахам и пищевым продуктам. Недавно мы присутствовали на конференции в Нью-Йорке, где я должен был выступить с докладом, а затем нам обоим предстояло принимать участие в однодневном семинаре. Конференция, на которой собрались замечательные, одаренные люди, стала для нас настоящим интеллектуальным стимулом. Но самое сильное впечатление произвела на нас еда, которой нас там кормили. В меню, казалось, фигурировали все доступные в общепите продукты, способные надолго вывести из строя любого человека с какой-либо из всех известных форм пищевой аллергии. Стоит ли говорить, что нашу первую ночь и первое утро мы провели в жестоких страданиях?

С совершенно противоположной ситуацией я столкнулся в Вашингтоне, куда меня пригласили прочитать лекцию на конференции Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (ISAPP). Все ее участники были загодя опрошены по поводу имеющихся у них пищевых ограничений. И на всем протяжении конференции был доступен широкий выбор качественной еды.

Безусловно, эпидемия пищевых аллергий — совершенно новая реальность для общества и кошмар для всех организаторов массовых мероприятий. Она уже отразилась на деятельности самых разных социальных институтов — от церковных ритуалов и собраний масонов до школьных церемоний награждения спортсменов. Похоже, эпидемия НИЗ ведет общество к растущей разобщенности всех групп населения — сверстников, коллег, семей и т. д. Мы быстро превращаемся в расу людей с ограниченными возможностями.

Наша книга предлагает альтернативу этой печальной ситуации.

## **Часть 1. Новое биологическое мышление**

## 1. Конец старой биологии

А что, если сама биологическая сущность человека радикальным образом отличается от того, чему нас учили в школе? Первым делом такая мысль вызывает растерянность и замешательство. В конце концов, большая часть моей жизни уже прожита, и я прожил ее, пребывая в полной уверенности, что уж в людях-то я разбираюсь неплохо. Увы! Выясняется, что все мои представления о фундаментальных основах человека были ошибочными. И в этом я далеко не одинок.

О том, что значит быть человеком, мы обычно узнаем еще в детстве, по большей части на уроках в школе. Эти знания, как правило, включают биологическую природу людей и особенности, отличающие их от животных. Нередко школьные знания дополняются наставлениями со стороны церкви или религиозных общин. И, разумеется, изо дня в день мы получаем соответствующие представления о людях от членов своих семей. Родители, братья и сестры с утра до вечера забрасывают нас провокационными вопросами типа «Зачем ты это сделал?» или «О чем ты вообще думал?». А вопросы, звучавшие в нашем семействе, и вовсе предвосхищали идеи о суперорганизме, например: «А каким местом ты думал, когда решил это сделать?»

На наши представления о природе и/или биологии человека могут оказывать влияние общественные и даже государственные организации. Школа, церковь и семья довольно полно разъяснили мне, что я представляю собой как человек и какое место я занимаю в окружающем нас мире. Но идеи, почерпнутые мною в детстве из этих разных источников, не всегда совпадали. Даже люди, к которым я прислушивался больше всего, имели различные точки зрения. И это было прекрасно! В моем случае ни один из источников информации о людях не настаивал на том, чтобы мое мнение совпадало с его собственными взглядами. За исключением разве что эволюционного учения Дарвина, которое, безусловно, требовалось знать для успешной сдачи школьного экзамена по биологии.

Школа познакомила меня с эволюционной догмой, что человек — вершина развития жизни на Земле — достиг господствующего биологического положения благодаря жесткому естественному отбору. Эти идеи отражали общебиологические представления Чарлза Дарвина и его учение о борьбе за существование и изменение видов. С этими академическими мантрами я сталкивался на протяжении большей части моего биологического образования.

Я помню, как сильно увлекся незаслуженно забытой книгой Феодосия Добржанского — знаменитого генетика растений, биолога-эволюциониста и ученого, прославившегося переосмыслением классических идей Дарвина в свете открытия генов в XX в. Я высоко ценил работы Добржанского в области генетики и эволюционной биологии, но заинтересовавшая меня книга не имела отношения к эволюционной биологии. Это были рассуждения о генетике и природе человека под названием «Биологические основы человеческой свободы» (*The Biological Basis of Human Freedom*, 1954). В этой книге Добржанский вышел за узкие рамки генетического исследования и затронул более общие проблемы биологии, такие как родство человека с природой и взаимоотношения между генами, окружающей средой и культурой. Он отстаивал мысль о пользе кооперативного поведения для формирования приспособленности и естественного отбора людей. Сотрудничеству между людьми Добржанский посвятил многие страницы своей книги. А в этой книге я размышляю о сотрудничестве, осуществляющемся внутри человека. Каждый человек — это деревня. Самобытное, невероятно широкое мировоззрение Добржанского отчасти и побудило меня заняться генетикой в колледже, а эти генетические исследования в свою очередь позволили мне стать сотрудником Корнеллского университета. Я всегда восхищался тем, как широко мыслил Добржанский о возможностях своей науки (генетики) применительно к людям — как к отдельным индивидам, так и к человеческому обществу в целом.

К концу моего обучения в университете дарвиновскую теорию эволюции дополнили захватывающие идеи еще одного блестящего ума. В 1976 г. бывший профессор Оксфордского университета Ричард Докинз опубликовал книгу «Эгоистичный ген» (*The Selfish Gene*). В ней ученый высказал предположение, что человеческие существа, по сути дела, представляют собой «генные машины», чья биологическая деятельность определяется тщательно



отобранными в процессе эволюции человеческими генами. Очень смелое утверждение! Но оно было основано на общих представлениях XX в. о биологии млекопитающих, и это обернулось его недостатком. Если люди — роботы, управляемые генами, то какие именно гены управляют нашей жизнедеятельностью? Некоторые гены на всем протяжении нашей жизни так никогда и не «включаются» (то есть так никогда и не становятся активными); другие, напротив, никогда не «выключаются»; третьи выключаются на какое-то время, а затем включаются вновь. Следует ли нам принимать в расчет только включенные гены? Но кто или что в таком случае заставляет их «включаться»?

Эти соображения из области эпигенетики позволяют нам говорить о том, что идеи о «генных роботах» или «эгоистичном гене» немного устарели. Для этого, пожалуй, есть и еще более важное основание: сегодня мы знаем, что 99 % генетической информации, содержащейся в той части пространства, которая называется «человеком», никакого отношения к его собственному геному не имеет. Наши собственные гены несут лишь 1 % информации, управляющей работой клеток нашего тела. Проблема в том, что всякий раз, когда нам начинает казаться, что мы знаем абсолютно всё, что происходит в биологии, кто-нибудь открывает нечто, о чем прежде мы даже не догадывались, и это нечто порой бывает весьма существенным. Не корректнее ли было бы говорить о людях не как о «генных машинах», а как о «машинах для хранения микробов», предназначенных для их передачи будущим поколениям людей?

Когда я был ребенком, церковь познакомила меня с креационистскими взглядами на человека как на организм, созданный на небесах и водворенный на прежде безлюдную землю. Кроме того, церковь снабдила меня рекомендациями о том, как люди должны вести себя в этом мире. Я отобрал из них те, что соответствовали моим собственным взглядам, и, рассуждая о возможных путях происхождения жизни, решил проявлять известную гибкость.

В своих представлениях о людях моя далекая от атеизма семья находилась где-то в самой середине широкого спектра научных и религиозных концепций. К счастью, мои близкие предоставили мне полную свободу в оценке этих разнообразных взглядов и в формировании собственных представлений о людях, Земле и Вселенной. В 25 лет я довольно твердо стоял на позициях эволюционного креационизма, и так продолжалось десятилетиями. Я даже немного гордился «гибкостью» и «оперативностью» своих представлений о людях и жизни на Земле. Довольный и умиротворенный, я продолжал жить с этими представлениями вплоть до недавнего времени.

Истинную биологическую тайну, сокрытую в людях, не понимал почти никто. Даже лучшие умы человечества, такие столпы биологии, как Чарлз Дарвин, Феодосий Добржанский, Ричард Докинз, Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик, упустили из виду один из ключевых элементов биологии человека. А именно: люди — совсем не те существа, которыми мы все считали себя прежде. Каждый человек, пребывающий в собственном теле, совсем не одинок.

В 1953 г. Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик выяснили природу ДНК и в 1962 г. получили за свою работу Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Почти через полвека после этого открытия был совершен новый прорыв в биологии, который, как надеялись многие, окончательно раскроет все тайны человеческой природы: ученые почти полностью расшифровали человеческий геном, то есть определили последовательность нуклеотидов (и генов) в молекуле ДНК. Эти знания, казалось бы, должны дать нам все необходимое для понимания природы человека, его здоровья и болезней.

Разработка проекта «Геном человека» началась еще в конце 1980-х гг., а для его полного осуществления потребовалось три пятилетних плана. Проект осуществлялся в Национальных институтах здоровья США, координировался Национальным институтом исследований человеческого генома и финансировался Конгрессом США. Его общая стоимость, по примерным оценкам, составила около 3 млрд долларов. К участию в проекте были также привлечены несколько федеральных ведомств США и около двадцати крупных научно-исследовательских институтов и организаций в Северной Америке, Европе и Азии. Скрупулезную трудоемкую работу выполняли легионы ученых. Одним из положительных «побочных эффектов» этого титанического труда стала разработка новых технологий молекулярного анализа. Результаты проекта изменили биологию — но далеко не в том направлении и не в той степени, как ожидали сами исследователи.

По иронии судьбы одно из величайших научных свершений современности положило конец старой биологии. В феврале 2001 г. журнал *Nature* опубликовал наиболее значимые результаты глобального научного исследования. Это событие стало кульминационным пунктом долгой генетической революции в биологии XX в. и ознаменовало собой успешное завершение основного этапа проекта «Геном человека».

Что дает нам основание полагать, что один из величайших проектов в истории науки положил конец целой эпохе биологического мышления? Все очень просто: его результаты. Факты, выявленные при его реализации, разительно отличались от ожидаемых. До начала проекта ученые считали, что наш геном состоит приблизительно из 50 000 генов. Основываясь на научных представлениях того времени, ведущие ученые мира полагали, что наш геном управляет белковым синтезом, метаболизмом и развитием клеток и тканей. А значит, возможность контролировать геном должна была подарить медикам чудодейственный эликсир от самых разных болезней. Всё правильно — за исключением только того обстоятельства, что ученые сильно недооценили роль окружающей среды. Короче говоря, результаты титанического труда по расшифровке человеческого генома никого в восторг не привели.

Выяснилось, что геном человека насчитывает не 50 000, а всего примерно 22 000 генов — менее половины от ожидавшегося количества. Кроме того, эта цифра существенно ниже того числа генов, которое, по мнению ученых, должно соответствовать невероятной сложности и разнообразию биологической активности человека. Фактически по количеству генов, кодирующих белки, мы едва превосходим аскарид и других круглых червей (нематод): их геном состоит примерно из 20 000 генов. Человек — вершина эволюции?! Может быть. Но если мы такие особенные, то уж точно не из-за того, что наш геном сильно превосходит числом генов геномы других видов.

Так что с человеческим геномом в 22 000 генов дело обстоит не так просто. В соответствии с идеями биолога-эволюциониста Ричарда Докинза, всем управляют наши человеческие гены (то есть гены, свойственные нам как млекопитающим). И, научившись управлять этими генами, мы, несомненно, смогли бы лечить любые человеческие болезни. Во всяком случае, такова и была грандиозная конечная цель проекта «Геном человека». Но как столь небольшому количеству генов удастся управлять жизнедеятельностью, развитием, выживанием и даже благоденствием такой фантастически сложной системы, как человек? Ответ один: никак.

Будь у нас одни только человеческие гены (то есть гены, роднящие нас с млекопитающими), ни о каком благоденствии не было бы и речи; мы были бы обречены на болезни и умирание. Эти гены не предназначены для поддержания долгой и здоровой жизнедеятельности людей. Они составляют лишь небольшую часть нашей системы жизнеобеспечения. Именно поэтому результаты проекта «Геном человека» и ознаменовали собой начало эры новой биологии. Самый важный его результат заключается в том, что наш базовый человеческий геном составляет лишь ничтожную часть системы, благодаря которой здоровые дети превращаются в здоровых взрослых и производят на свет новое поколение здоровых людей.

Разочаровавшие результаты проекта заставили нас задуматься о том, что может скрываться за пределами человеческого генома. Люди — неизолированные самодостаточные организмы, состоящие исключительно из клеток, свойственных млекопитающим. Мы вправе претендовать на большее. Человек — это суперорганизм.

XX в. был временем выдающихся научных свершений. В известном смысле мы стали хозяевами нашей среды обитания. А эта среда включает не только всю планету, но и космические путешествия за ее пределы. Во введении я описал изменения, которые претерпела ситуация с инфекционными заболеваниями в середине XX столетия. В детстве, пришедшемся на 1950-е гг., мне посчастливилось стать очевидцем некоторых из этих изменений, когда благодаря научным инновациям люди одержали верх над многими смертельными инфекционными недугами.

Это было время, когда становились широкодоступными вакцины Солка и Сэбина против полиомиелита, и на моих глазах из медицинской практики постепенно исчезло «железное легкое» — аппарат для стимуляции дыхания жертв полиомиелита. Скарлатина и дифтерия перестали быть тотальной угрозой для детей. У многих представителей моего поколения

беби-бумеров до сих пор заметен небольшой шрам на плече, оставшийся после прививки от оспы (у большинства представителей более молодых поколений он отсутствует).

В те времена ученые были вполне уверены, что знают людей, знают среду их обитания и знают, как управлять и людьми, и этой средой для достижения всеобщего благоденствия. Они полагали, что раз антибиотики — благо, то чем больше их будет, тем лучше. В те времена люди без вопросов принимали все новшества химической промышленности, пищевой индустрии и транспорта. Ведь все они шли нам только на пользу! В конце концов, теперь людям стало по силам создать новый тип искусственной среды, где можно было бы контролировать выброс химических веществ и даже изолировать себя от микробов. Теперь мы могли радикальным образом изменить доступность пищи, разнообразие продуктов питания и выбор диет. Мы могли полностью оградиться от окружающего мира защитным коконом и управлять из него внешним миром.

Хотя намерения людей прошлого века были самыми похвальными, фундаментальное непонимание истинной природы человека завело нас в тупик. Мы думали, что нам совсем не обязательно существовать в окружающей нас среде, а на самом деле вне этой среды наша жизнь невозможна.

Руководствуясь представлениями старой биологии, в XX в. люди, по сути дела, занимались заменой одного набора своих болезней другим. Мы снизили риск смерти от инфекционных болезней, но повысили риск пожизненной нетрудоспособности и преждевременной смерти от хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ).

В 2012 г. мне предложили написать статью для специального выпуска научного журнала *Entropy*. Этот выпуск был посвящен одной из актуальных проблем современности: можно ли предсказать, будет ли человек здоровым на протяжении жизни или его будут вечно мучить болезни? Какие факторы нужно для этого учитывать, какие показатели и параметры следует измерять? Существуют ли некие биологические признаки, позволяющие предсказывать здоровье? Я был уверен, что смогу ответить на этот вопрос — в конце концов, с ним и была связана вся моя работа на протяжении последних 35 лет. На начало статьи у меня ушло полдня, я стал просматривать написанное и чем внимательнее вчитывался в свои рассуждения, тем менее убедительными они мне казались. И я сник. Что случилось? То ли день выдался неподходящим для литературных трудов, то ли у меня просто-напросто не было правильного ответа.

Обескураженный, я лег спать. В середине ночи я проснулся от яркого сновидения. Некоторые его эпизоды тут же улетучились из моей памяти. Но в ней сохранилось главное — новое представление о том, что составляет суть здорового человека. И это определяющее начало здоровья вполне поддается количественной оценке у новорожденного младенца — его микробиом.

Микробиом человека обычно определяют как совокупность микробов, живущих внутри его тела и на его поверхности. Этим термином нередко обозначают как микробные клетки, так и их гены. Совокупность микробов, использующих наше тело в качестве жилища, иногда называют также микробиотой. Микробиом не связан с какой-то определенной частью тела, напротив, он рассредоточен практически по всем его участкам, граничащим с внешней средой. Он присутствует в дыхательных путях (в носу, бронхах, легких), желудочно-кишечном тракте (во рту, глотке, тонком и толстом кишечнике, слепой кишке), в половых путях, на коже и т. д.

Разные участки тела заселены различными видами микробов, предпочитающими жить именно в этих местах. Эти микробы — такая же неотъемлемая часть нашего тела, какой они были у наших предков.

Мысль, разбудившая меня среди ночи, — что для здоровья малышу требуются как человеческие клетки и гены, так и полный комплект микробов, — была подробно изложена в 2012 г. в одной из моих статей и получила название «гипотезы полноценной биологической сущности человека». Моя гипотеза утверждает, что вопреки тому, чему в детстве нас учат школа и церковь, люди как «чисто» млекопитающие существа на самом деле нежизнеспособны. Теряя микробных партнеров, мы лишаемся важной части своей биологической сущности, без которой невозможно не только наше благоденствие, но и само существование. В своем полноценном виде каждый человек представляет собой конгломерат из тысяч различных видов существ. Если мы лишаемся каких-то ключевых видов микробов,

начинаются проблемы со здоровьем. По сути дела, все мы «гибриды»: каждый человек — это суперорганизм.

Прежние представления о человеке отражали наиболее распространенные в XX в. биологические и богословские концепции. Теперь, однако, мы мыслим иначе. Человек — это микрокосм, заселенный самыми разнообразными видами существ. Фактически наше тело является их пленником: они живут и в его внутренностях, и на поверхности. В нашем теле обитают археи — микроскопические существа, населяющие также подледные озера Антарктиды, глубочайшие океанические впадины, горячие источники с почти кипящей водой и прочие земные местообитания с экстремальными условиями. Люди связаны с окружающей средой самыми разными способами, многие из которых нам даже и не снились.

Но вернемся ненадолго к идее Ричарда Докинза об эгоистичном гене. Вот основная предпосылка ученого: «Мы — всего-навсего машины для выживания, самоходные роботы, слепо запрограммированные на сохранение эгоистичных молекул, известных под названием генов. Эта истина до сих пор наполняет меня изумлением» (Ричард Докинз, «Эгоистичный ген»).

Основное допущение здесь состоит в том, что человеческий геном в значительной степени определяет существование и поведение человека. В 1998 г., в программе «Вера и разум» американского канала PBS, Докинз объяснил также, каким образом гены, определяющие развитие нервной системы человека и животных, используют их поведение в своих интересах. В свете дарвиновских эволюционных идей эта мысль звучит вполне логично, но она подразумевает, что именно человеческие гены определяют формирование человеческой нервной системы, которая в свою очередь заставляет нас вести себя соответственно интересам тех же самых человеческих генов.

Теперь, руководствуясь представлениями новой биологии, мы понимаем, что это не так. Сегодня известно, что наши микробные гены, называемые также вторым геномом человека, определяют поведение (например, вызываемое голодом потребление пищи), которое поддерживает существование бактериальных генов и их воспроизводство. Если в людях и присутствуют по-настоящему «эгоистичные гены», то, скорее всего, они находятся в микробах, а не в человеческих клетках. Старая биология такую ситуацию предвидеть не могла.

Как станет ясно из последующих разделов книги, наши микробные партнеры (то есть микробиом) оказывают существенное влияние на поведение человека. Так кто же здесь главный? Кто именно сидит за рулем автобуса, называемого человеческим суперорганизмом? Люди обзаводятся микробами, чтобы стать более совершенными, или же микробы «конструируют» более совершенного человека в качестве нового и более подходящего вместилища для последующих поколений своих потомков?

А может быть, на самом деле здесь нет ни «начальников», ни «подчиненных»? Но теперь-то мы знаем, что суперорганизм современного человека складывается из тысяч видов существ, а потому лучший вывод, который можно сделать в таких обстоятельствах, заключается в том, что в нашем многовидовом суперорганизме преобладают гены, готовые к сотрудничеству и согласованной работе, — то есть не эгоистичные гены. Люди без микробов начинают болеть. Микробы без людей превращаются в бомжей.

На самом деле эта взаимосвязь имеет еще более замысловатый характер. Как показали исследования, между микробами и клетками нашего собственного тела существует обмен генами. Человеческий организм представляет собой сплошную «мешанину» даже на клеточно-молекулярном уровне. Многие из наших «современных» генов изначально были не «нашими». Их подарили нам древние микробные партнеры. Человек — совсем не то существо, о котором нам рассказывали до сих пор. Человек — нечто гораздо большее. Человек — это микрокосм, отражающий весь мир, в котором он живет.

Но может быть, рекламируя «новую биологию», я лишь напускаю еще больше туману вокруг таких извечных вопросов, как природа Человека и Вселенной? Это не так. Я твердо убежден, что новое биологическое мировоззрение в конечном итоге изменит всю нашу жизнь — и изменит ее в лучшую сторону. Это изменение произойдет очень постепенно, но оно неизбежно отразится и на качестве медицины, и на безопасности людей и окружающей их

среды. Изменит оно и наше понимание межличностных взаимодействий. Не исключено, что оно даже приведет к изменению культурного и политического климата на планете.

Но первым делом нужно поближе познакомиться с той невидимой, но в высшей степени полезной частью нашего организма, о которой и шла до сих пор речь, — нашим микробиомом.

## 2. Экология суперорганизма

Главное различие между «старой» биологией, рассматривающей человека как обособленный организм определенного вида, и «новой» биологией, считающей его суперорганизмом, состоящим из множества видов, — сложная сеть экологических взаимодействий. Экология — это наука о взаимодействиях живых организмов друг с другом и с окружающей их средой. В этих взаимодействиях могут участвовать растения, животные и микробы или же представители всех этих групп живых существ одновременно. Звучит довольно просто! Попробуем копнуть глубже.

Когда я учился в университете, мне пришлось сдавать множество трехчасовых письменных экзаменов по самым разным разделам биологии. Одним из таких разделов была экология. Этот экзамен требовал особенно тщательной подготовки, поскольку экология не была основным предметом моих интересов или образования. А в Корнеллском университете в то время преподавали несколько блестящих экологов. Доставшийся мне экзаменационный вопрос особой сложностью не отличался: «Что такое экологическая ниша?» В дискуссиях об эволюции нам часто приходится слышать, как какой-нибудь организм достиг эволюционного расцвета, потому что нашел нишу, где, возможно, не было особо острой конкуренции за жизненно важные ресурсы. Не помню, как в точности я ответил тогда на этот вопрос, но сейчас, 39 лет спустя, я вспоминаю, что для внятного ответа на него мне пришлось за три часа исписать 30 листов бумаги. Я помню, с каким волнением ожидал результатов этого и других экзаменов, поскольку от них во многом зависели мои дальнейшие академические перспективы. По иронии судьбы результатов экзамена по экологии я так и не дождался. Мне сообщили, что двое-трое профессоров-экологов, составлявших экзаменационные вопросы и оценивавшие ответы на них, так и не смогли прийти к согласию относительно моей писанины.

Как издавна повелось в науке, новые выдающиеся идеи в конце концов побеждают старые. Иногда эта борьба сопровождается громкой шумихой; иногда новые научные представления зарождаются постепенно и почти незаметно. Но, пожалуй, чаще всего этот процесс можно сравнить с длительными родами после первой беременности: здесь и неопытность, и тревога, а нередко и сильная боль. Но рождение новых научных идей может приносить и блаженную радость — точно так же, как и результаты родовых мук.

Доводы в пользу иного, более экологического, понимания человека убедительно прозвучали во вступительных фразах статьи Дэвида Релмана «Познавая самих себя», опубликованной в журнале *Nature*. Релман пишет, что «начало XXI века ознаменовалось возникновением главного направления в биомедицинских исследованиях — изучением молекулярных и генетических основ сущности человека. Как ни удивительно, своей биологией и индивидуальностью мы, похоже, во многом обязаны микробам, живущим внутри нас и на поверхности нашего тела, и осознание этого факта обещает радикальное изменение принципов и практики медицины, здравоохранения и вообще фундаментальной науки». Релман указывает на то, что микробы настолько сильно влияют на нашу сущность, что нам даже не всегда легко отделить самих себя от их эффектов. Биологическая идентичность и здоровье человека тесно переплетены с биологией его партнеров-микробов.

Пропаганда экологии в популярной культуре нередко напоминает мыльные оперы или телевизионные реалити-шоу типа «Когда животные атакуют!». Для разъяснения идей, пропагандируемых этой книгой, лучше подойдут менее «кусачие» и жестокие названия телефильмов — что-нибудь вроде «Когда виды взаимодействуют». Рассуждая на эту тему, мы обычно имеем в виду взаимодействия, которые можно наблюдать со стороны. Так, на ум сразу же приходит египетская цапля на спине коровы, коала в кроне эвкалипта, жующий листу этого дерева, или подлетающая к цветку пчела. А я сразу же представляю при этом своего одержимого голубями пса, которые, по его мнению, постоянно вторгаются на его территорию. На самом же деле понятие экологического взаимодействия носит более широкий характер и описывает взаимоотношения между видами, разделяющими общее жизненное пространство — например человеческое тело.

Для описания различных типов взаимодействий между видами ученые используют различные названия. Так, если взаимодействия между двумя видами идут на пользу обоим партнерам, они называются мутуализмом. Если пользу от взаимодействий получает лишь

один из партнеров, а на другом партнере они никак не отражаются, речь идет о комменсализме. И наконец, при паразитизме выгоду от взаимодействий получает один вид, а другому они идут во вред. В человеческом суперорганизме едва ли не каждый день реализуются все эти три типа экологических взаимодействий. Правильно обращаясь с тысячами видов составляющих его живых существ, мы пребываем в добром здравии. И по большей части вся эта экосистема, представляющая нас во всей нашей неповторимой сложности, складывается помимо нашей воли — в соответствии с законами природы.

Большинство из нас впервые знакомятся с паразитами, давая своим собакам лекарства от сердечных червей филлярий и других глистов. Многие знают о паразитических ленточных червях и соблюдают надлежащие меры предосторожности при стряпне и приеме пищи, а некоторые, возможно, умышленно заражались круглыми червями анкилостомами для лечения аллергий и некоторых аутоиммунных заболеваний (так называемая гельминтотерапия). Менее известен тот факт, что малярию тоже вызывает паразит, живущий в красных кровяных тельцах (эритроцитах). Этот паразит — микроб из группы простейших, называемый плазмодием (*Plasmodium*). Из сотен видов плазмодиев, поселяющихся в организме различных животных и растений, пять видов способны заражать людей и вызывать малярию. Паразитизм — самая простая и наименее интересная, по крайней мере, для этой книги, форма межвидовых взаимодействий. Действительно, иногда некоторые паразиты приносят пользу своим хозяевам, но в общем и целом они причиняют им вред — сказать об этих существах что-либо новое трудно. Мы никогда не хотели иметь паразитов внутри нашего тела, не хотим этого и сейчас.

Гипотеза биологически полноценного человека зиждется на двух важных экологических понятиях. Первое из них — комменсализм. В переводе с латыни это слово буквально означает «еда за одним столом» или «совместная трапеза», чем, собственно говоря, и занимаются тысячи видов наших партнеров-микробов. Комменсализм свойствен большинству микробов, живущих на поверхности и внутри нашего тела, но, как правило, не вызывающих инфекций. Обычно их называют комменсалами или комменсальными бактериями. Основы терминологии, связанной с комменсальными бактериями, были разработаны еще во времена «старой» биологии. Это важно отметить потому, что сегодня наши отношения с большинством этих микробов рассматриваются совершенно иначе, чем прежде.

Согласно представлениям нашей старой биологии, кишечные бактерии извлекают пользу из партнерских отношений с людьми, поскольку способны утилизировать перевариваемую нами пищу. Прежде считалось, что на наш организм присутствие этих микробов не оказывает ни положительного, ни отрицательного влияния. Теперь же мы знаем, что практически каждый микробный компонент нашего микробиома оказывает определенное воздействие либо на наш собственный организм, либо на присутствующих в нем других микробов.

Многие взаимоотношения между нашим телом и микробами носят не комменсальный, а мутуалистический характер (мутуализм — второе ключевое понятие экологии, означающее взаимовыгодные связи между видами). Возьмем, к примеру, некоторых бактерий, переваривающих сахара, которые присутствуют в материнском молоке и не могут перевариваться нашим организмом. Это бактериальное пищеварение и образование разнообразных пищевых метаболитов обеспечивают грудного ребенка необходимыми для его развития питательными веществами, получить которые иным путем он не может. Но пищу при этом получают и сами бактерии. Таким образом, выгоду из сложившихся партнерских отношений извлекают и клетки растущего тела млекопитающего, и живущие в нем бактерии.

Мы, как «хозяева» микробов, получаем от них огромную пользу: они способствуют созреванию наших физиологических систем. До тех пор, пока тело новорожденного малыша не заселят определенные микроорганизмы и не помогут его развитию, его организм остается «недоукомплектованным», то есть биологически неполноценным (отсюда и гипотеза биологически полноценного человека). И такая экологическая ситуация должна сохраняться на протяжении всей человеческой жизни.

Вплоть до недавнего времени иммунологи полагали, что организм новорожденного ребенка снабжен всем необходимым для нормального функционирования иммунной системы. Этому учили и меня на лекциях по иммуногенетике в университете. А возникло такое представление потому, что иммунологи, подсчитывая и маркируя клетки, воочию видели, что при рождении ребенка в его организме, казалось бы, присутствуют все клетки иммунной системы. Ошибочность этого вывода основывалась на допущении, что все эти клетки были

полностью созревшими, нормально функционировали и присутствовали в крови в надлежащих соотношениях.

Но в действительности доступные методы подсчета и маркировки клеток не давали ученым сколько-нибудь ценной информации о событиях, происходящих в тех случаях, когда иммунная система подвергается серьезным испытаниям — как, например, при инфекциях. Здесь-то и заблуждались иммунологи, воспитанные в традициях «старой» биологии. Если иммунные клетки не «подрастают» в организме ребенка бок о бок со своими партнерами-микробами, когда-нибудь впоследствии его иммунная система будет отвечать на такие воздействия неадекватными реакциями. Если наш организм не содержит полного комплекта микробных партнеров, мы обречены на расстройства и заболевания, основанные на иммунных дисфункциях. Вот как все просто!

В качестве моделей для разработки действенных подходов к пониманию экологии человеческого организма полезно рассмотреть две хорошо изученные экологические системы нашей планеты. Это тропические дождевые леса, произрастающие в экваториальных регионах Земли, и коралловые рифы у морского побережья некоторых континентов. Эти примеры не дадут нам заново изобретать велосипед, когда мы будем разбираться в нашей собственной экологии, включающей микробиом.

### Дождевые леса

В документальном фильме про микробиом, вышедшем в 2014 г. под названием «Микророждение» (*Microbirth*), для описания партнерских отношений между микробами и развивающимся организмом малыша я прибег к аналогии с пышным, богатым жизнью тропическим дождевым лесом. Подобно участкам нашего тела, заселенным разнообразными микробами, здоровый дождевой лес изобилует живыми существами — их великое множество. По мнению ученых, дождевые леса занимают всего 2 % общей площади земной суши, но при этом в них обитает более 50 % всех живущих на Земле видов растений и животных. Эти леса имеют огромное значение для благосостояния человечества и планеты в целом, а также представляют собой отличную модель для изучения видов при изменении условий окружающей среды.

Недавно большая группа ученых провела перепись видов живых существ на трех участках амазонского дождевого леса. Они обнаружили, что в общей сложности здесь произрастает примерно 16 000 видов деревьев. Но в разных участках леса эти виды представлены неодинаково. По данным Комитета по охране природы, на участке тропического дождевого леса площадью около 10 кв. км может обитать до 700 видов деревьев, 400 видов птиц и 150 видов бабочек. Но эти цифры не отражают вклад в эту экосистему редких видов живых существ. А в нашем организме редкие виды микробов могут отвечать за жизненно важные физиологические функции.

Дождевые леса богаты не только изумительной красоты птицами и бабочками — здесь живет и множество лекарственных растений. Этнофармакология — область медицины, изучающая использование лекарственных растений в аборигенных культурах — сегодня превратилась в самостоятельную науку, приверженцы которой выпускают несколько научных журналов и объединены в научные сообщества. Препараты, получаемые из лекарственных растений, применяются для лечения самых разных болезней и включают самые разные средства — от противораковых лекарств до природных противомикробных средств. Вот лишь два примера: противомаларийное средство хинин, выделенное из коры хинного дерева, и антилейкемические препараты, полученные из катарантуса (розового барвинка).

В 1990-х гг. мне посчастливилось работать бок о бок с Томасом Айснером: в те времена мы оба были научными сотрудниками Корнеллского центра по охране окружающей среды. Основатель химической экологии, Айснер был активным и деятельным сторонником проведения в дождевых лесах широкомасштабной «химической разведки»: по его мнению, это могло бы обеспечить человечество новыми лекарственными препаратами и одновременно способствовало бы сохранению биологического разнообразия тропических дождевых экосистем. Он не только пропагандировал этот род деятельности, но и активно сотрудничал с фармакологическими компаниями и природоохранными организациями с целью ее практической реализации. Всякий раз, когда речь заходит об экологической безопасности людей, я невольно ощущаю, какое большое влияние на меня оказали идеи Айснера.



Дождевой лес можно условно разделить на несколько «этажей» — ярусов. Над лесным пологом возвышаются деревья в несколько десятков метров: их кроны получают самое большое количество солнечного света и атмосферных осадков. Кроме того, они очень эффективно осуществляют фотосинтез. На верхних ярусах полого живут многочисленные животные — обезьяны, ленивцы, попугаи и другие пернатые, бабочки и т. д. В здоровом дождевом лесу низкорослые деревья получают лишь рассеянный солнечный свет и гораздо меньшее количество осадков. Кроме того, здесь не бывает сильных порывов ветра.

Растения, образующие подлесок, обычно существуют в условиях повышенной влажности и более низких температур — ведь они постоянно находятся в тени. Этот ярус леса отличается высокой сыростью. Филодендроны и многие другие зеленые обитатели подлеска превратились в популярные комнатные растения. Животные представлены здесь древесными змеями, амфибиями, носухами и крыланами.

К числу обитателей самого нижнего яруса дождевого леса — лесной подстилки — относятся муравьеды и другие крупные звери, а также термиты, муравьи, скорпионы и гигантские дождевые черви. Именно здесь происходит важнейший процесс в жизни леса — разложение растительного материала. Живущие в лесной подстилке бактерии и грибы разрушают мертвые ткани и высвобождают питательные вещества в почву для их повторного использования растениями и животными.

Девственные дождевые леса поражают красотой и разнообразием. Но в наши дни они интенсивно уничтожаются. Вырубка деревьев на древесину, под строительство дорог и поселений приводит к дроблению лесных массивов на все более мелкие участки и превращение лесных угодий в сельскохозяйственные. Череду событий, сопровождающих утрату лесом биоразнообразия, и общие последствия вырубки лесов можно использовать в качестве удобных моделей для прогнозирования событий, которые могут произойти в результате сокращения биоразнообразия нашего собственного суперорганизма.

Слишком интенсивная вырубка деревьев-великанов, возвышающихся над пологом дождевого леса, оборачивается печальными последствиями не только для живущих на них существ, но и для животных и растений, населяющих нижние ярусы. Катастрофические изменения лесной экологии вызывает расчистка леса под сельскохозяйственные угодья, когда за считанные дни исчезают обширные участки джунглей. Менее очевидные изменения вызывает сооружение лесных дорог. В результате их прокладки увеличивается число деревьев, вынужденных расти на границе леса, где сильно изменяются характер ветров, уровень освещенности и влажности, а эти факторы могут оказывать сильное влияние на рост и устойчивость некоторых древесных пород. Животные, использующие такие деревья в качестве источников пищи и/или укрытий, будут вынуждены покинуть их. И если они не найдут им равноценной замены, это может привести к изменению численности и динамики популяций.

Если исчезнет защитный лесной полог, живущие под ним растения подлеска окажутся подверженными всем изменениям местного климата. При изменении окружающих условий и истончении лесного полога в подлесок устремятся потоки прямого солнечного света. В результате в этом ярусе леса усилится испарение воды и повысится температура воздуха. А это в свою очередь приведет к оскудению источников корма животных и уменьшению количества доступных для них укрытий. События будут следовать друг за другом по принципу домино.

Вырубка леса и изменение условий окружающей среды сильно влияют как на биоразнообразие экосистемы в целом, так и на численность каждого из населяющих ее видов живых существ. При изменении среды и видового разнообразия возникает «эффект домино»: изменения одной группы живых существ вызывают изменения других групп. Недавно такую зависимость обнаружила международная группа ученых, изучавшая видовой состав популяций растений и грибов на границах между дождевым лесом и сельскохозяйственными землями.

## **Коралловые рифы**

Второй, не менее полезный пример экологических взаимодействий между многочисленными видами живых существ — жизнь кораллового рифа. Мало кто видел красоту коралловых рифов воочию, но почтовые открытки не врут. Они действительно

представляют собой одно из величайших сокровищ природы. Коралловые рифы — не только богатые жизнью морские экосистемы с непропорционально высоким биоразнообразием на единицу площади, но и защитные барьеры для береговых линий и очищающих воду мангровых лесов. Три самых крупных коралловых рифа на Земле — это Большой Барьерный риф у побережья Австралии, барьерный риф, протянувшийся вдоль побережья Белиза (Центральная Америка), и Флоридский риф неподалеку от островов Флорида-Кис. Коралловые рифы образованы мириадами известковых скелетов коралловых полипов — крошечных морских животных, близких родственников актиний. Твердый наружный скелет защищает полипа и служит опорой его мягкому нежному телу.

Кораллы живут в симбиотических отношениях с водорослями зооксантеллами. Водоросли обеспечивают кораллы кислородом и энергией, вырабатываемыми в процессе фотосинтеза. Кроме того, водоросли образуют сахара, служащие кораллам дополнительным источником пищи в бедной питательными веществами среде. Кораллы дают водорослям неорганический углерод (в виде углекислого газа) и подкисляют микросреду, облегчая тем самым процесс фотосинтеза для водорослей. Различную окраску кораллам придают в большей степени водоросли, нежели полипы. На коралловом рифе или поблизости от него обитают тысячи видов живых существ, и их выживание напрямую связано с жизнеспособностью рифа. Среди наиболее распространенных его обитателей — морские коньки и другие рыбы, омары, губки, голожаберные моллюски, морские змеи, морские звезды, морские ежи, двусторчатые моллюски и улитки.

Коралловые рифы, как и люди, имеют бактериальных и вирусных партнеров. Изучение сложных взаимодействий между различными обитателями коралловых рифов дает ученым ценные ориентиры для понимания сосуществования человека с его многочисленными партнерами-микробами, а также тех рисков, которыми чревато снижение его собственного внутреннего биоразнообразия. С коралловым рифом связано возникновение понятия «холобионт», введенного в науку в 1992 г. биологом-теоретиком Дэвидом Минделлом. Холобионт — это организм-хозяин вместе со своими симбионтами, то есть сосуществующими с ним живыми организмами других видов. Таким образом, холобионт — это группа организмов, симбиотический комплекс, который изменяется в процессе эволюции. В случае кораллового рифа холобионтом является вся совокупность составляющих его видов, каждый из которых зависит от жизни рифа в целом.

Недавно ученые использовали коралловый риф во всем его видовом многообразии в качестве аналога для описания жизни человека вместе с его микробными партнерами. Человек также является холобионтом. И если человеко-микробный холобионт «недоукомплектован», по сути дела он представляет собой дефектный организм — биологически неполноценное существо. Человеческий микробиом подвержен повреждениям и разрушению точно так же, как и коралловые рифы. Последствия этих процессов тоже схожи — они предсказуемы и потенциально катастрофичны.

Кораллы очень чувствительны к изменениям окружающих условий и порой повреждаются от одного лишь прикосновения лапа аквалангиста или лодочного якоря. Загрязнение воды, инфекционные болезни, чрезмерный вылов рыбы, использование рыболовных сетей, цунами, штормы и климатические изменения — все эти факторы могут сильно повредить здоровью рифа. Как и в случае тропического дождевого леса, многочисленные виды, жизнь которых неразрывно связана с жизнью рифа в целом, тесно взаимодействуют друг с другом, так что любое изменение в состоянии одного из видов неизбежно отразится и на состоянии других. Коралловым рифам нужна чистая вода: для осуществления фотосинтеза партнерам кораллов, водорослям, требуется много солнечного света. Загрязнение воды и заиливание моря, связанные с жизнью крупных прибрежных городов и землечерпательными работами, могут лишить водоросли достаточного количества света. А это повышает риск заболевания и разрушения кораллового рифа в целом.

Поскольку своей красивой расцветкой кораллы обязаны полезным микроводорослям, существует простой способ оценки их состояния: ухудшение здоровья водорослей приводит к обесцвечиванию кораллов. Они утрачивают свои яркие цвета и предстают перед ныряльщиками в виде белеющих в воде невзрачных известковых конструкций. На протяжении последних десятилетий обесцвечивание кораллов во всех морях планеты постоянно усиливается.

Другой тип разрушения кораллов обнаруживает поразительное сходство с эпидемией ожирения среди людей. Он связан с интенсивным ростом крупных разновидностей

водорослей, не обеспечивающих жизнедеятельность коралловых полипов. Эти макроводоросли способны погубить многих обитателей рифов. Чрезмерное содержание питательных веществ в морской воде вследствие ее загрязнения в сочетании с недостаточным поеданием крупных водорослей рыбами может привести к опасному разрастанию этих вредных «морских сорняков». Этот процесс во многих отношениях напоминает развитие воспаления, связанного с ожирением, у людей. Чрезмерное потребление питательных веществ вызывает такие изменения в нашей собственной экосистеме, которые привлекают микробных партнеров, нуждающихся в этих специфических «нутриентах ожирения» и в свою очередь еще сильнее изменяющих нашу внутреннюю среду. Когда морская вода становится чрезмерно питательной и начинают разрастаться крупные водоросли, жизнеспособность кораллового рифа снижается. Если населяющие риф рыбы не в состоянии достаточно быстро уничтожить эти водоросли, риф начинает погибать.

В последнее время человечество наконец-то обратило должное внимание на плачевное состояние тропических дождевых лесов, коралловых рифов и других сложных биологических экосистем. Мы все острее осознаем биологические риски, связанные с разрушением этих природных комплексов, и все четче представляем себе и благотворные факторы, обеспечивающие их жизнеспособность, и пагубные влияния, приводящие к их гибели. В этой связи возникает важный вопрос: когда же наконец люди проявят такую же озабоченность состоянием своей собственной внутренней экосистемы и начнут принимать такие же действенные меры по ее защите от разрушения?

### Сад нашего тела

Как уже отмечалось в главе 1, микробиом — это совокупность тысяч различных видов бактерий, грибов и вирусов, живущих внутри и на поверхности тела. Эти микробы представляют все три домена жизни — эукариот (*Eukaryota*), архей (*Archaea*) и бактерий (*Bacteria*). Считается, что на нашей коже живет примерно 1000 различных видов бактерий, большинство из которых относится к типу актинобактерий (*Actinobacteria*).

Микробиом кишечника представлен главным образом бактериями, относящимися к двум типам — *Bacteroidetes* и фирмикуты (*Firmicutes*; например, присутствующие в йогурте лактобациллы). Но масса наиболее интересных различий отмечается на уровне отдельных видов бактерий, их генов и метаболических профилей. По мнению ученых, в кишечнике, как и на коже, живет порядка 1000 видов бактерий. Но кишечные бактерии отличаются от кожных не только видовой принадлежностью, но и генетическими характеристиками. Общее количество генов кишечных бактерий во всей человеческой популяции достигает почти 10 млн, но большинству людей свойственна лишь небольшая часть этих генов. Некоторые бактерии представлены множеством штаммов, слегка различающихся числом копий генов и характеристиками. Штаммы некоторых видов кишечных бактерий различаются своими генами аж на 25 %.

Недавно международный консорциум ученых представил 3D-карту микробиоты примерно на 400 различных участках человеческой кожи. Полученные данные еще раз подтвердили преимущества экологического подхода для понимания характера распределения микробов на поверхности человеческого тела. На лице, спине и груди, где находится множество сальных желез, преобладают одни виды бактерий, а в области паха, для которой характерен более теплый «микроклимат» с повышенной влажностью, — другие.

«Топографические» особенности распределения микробов касаются не только кожи, но и всего человеческого тела. Его отдельные участки, по сути дела, представляют собой различные экологические регионы, различающиеся такими характеристиками, как кислотность, содержание кислорода, температура, доступность питательных веществ и влажность. Эти локальные различия влияют на состав микробных «смесей», способных жить в том или ином месте тела. Метафорически говоря, одни микробы предпочитают жить во Флориде, а другие — на Аляске. Хотя рот, желудок, толстый и тонкий кишечник представляют собой отделы одной и той же анатомической структуры — пищеварительного тракта, они сильно различаются профилями населяющих их микробов. Точно так же, как микробная смесь нашего рта сильно отличается от микробной флоры влагалища. Микробы хотят жить там, где они имеют доступ к пище и могут расти и размножаться, а мы хотим, чтобы их местожительство ограничивалось только этими специфическими участками нашего тела.

Попав «не на свое место», обычно дружелюбные нам микробы могут стать причиной болезни. Так, проникнув в полость тела, кишечные бактерии способны быстро вызвать септический шок — и смерть человека. Так что каждый микроб «правильно» работает только в собственном закрытом сообществе.

Микробы, живущие в различных местах нашего тела, имеют древнюю историю взаимодействия именно с теми клетками, из которых и состоят эти части тела. Сотруднические отношения между ними выработывались веками и тысячелетиями. И, как будет показано в последующих главах книги, они даже делятся друг с другом самыми разными продуктами — от короткоцепочечных (летучих) жирных кислот (КЦЖК) до генов.

Чтобы лучше уяснить себе ситуацию, вообразите, что вы выращиваете микробный сад. Каждый «комплект» микробов имеет определенные потребности для своего роста и жизнедеятельности. Одни любят тепло, другие — прохладу. Одни хорошо себя чувствуют в очень кислой среде, другие — в более щелочной. Некоторые микробы любят свет, а другие ненавидят его. Есть микробы, нуждающиеся в кислороде, а есть такие, которые не выносят его присутствия.

Микробы, о которых нам чаще всего приходится слышать, составляют лишь небольшую часть нашего общего микробиома. В дискуссиях по поводу пробиотиков нередко звучат такие названия, как лактобациллы, бифидобактерии, фирмикуты и бактериоиды. Но существует и масса других микробов, и многие из них отнюдь не бактерии.

Человек может утратить свою биологическую целостность в результате экологических изменений того же типа, что влияют на состояние тропических дождевых лесов и коралловых рифов. Недавно Донна Билз назвала этот процесс истощением биома. Отсутствие привычных микробных партнеров оказывает пагубное воздействие на наши собственные клетки и ткани. Какой, казалось бы, вред может причинить нашему организму утрата нескольких микробов, если наш микробиом содержит их многие тысячи видов? Как-нибудь переживет! Но экологические исследования свидетельствуют о том, что этого может и не случиться.

Поддержание здоровой жизнедеятельности таких сложных экосистем, как человеческий суперорганизм, имеет два слабых звена. Во-первых, преобладающие в экосистеме виды могут обладать особым комплексом потребностей, от удовлетворения которых зависит их выживание и сохранение главенствующего статуса в экосистеме. Виды, представленные в экосистеме в наибольшем изобилии, потребляют наибольшее количество пищи и, соответственно, производят основную массу метаболитов и шлаков, тем самым влияя на общее состояние среды экосистемы. В известном смысле они определяют объем ресурсов, доступных для остальных видов. Изменение доступности пищи и других условий системы может повлиять и на доминирующий статус самих этих видов, и в результате — на среду обитания большинства других видов.

Ученые провели массу исследований, посвященных таким группам преобладающих видов в самых разных экосистемах, например в тропических лесах и человеческом кишечнике. Но опять же, господствующее положение, которое некоторые виды занимают в экосистеме, далеко не всегда соответствует их значимости в ее жизни. Фактически в экосистемах, отличающихся высоким биоразнообразием — таких, например, как дождевой лес, наш кишечник, кожа, дыхательные пути и репродуктивная система, — критические функции (например, содействие созреванию иммунной системы) выполняют как раз редкие или малочисленные виды. Но когда экосистема подвергается повреждениям, они могут оказаться самыми уязвимыми. Такие виды живых организмов называются ключевыми. В таких экосистемах недостаток резервов, необходимых для поддержания критических функций, которые выполняют редкие виды, может стать главным фактором утраты экосистемой жизнеспособности.

В тропическом дождевом лесу 55 % видов деревьев, участвующих в выполнении критических функций, представлены в репрезентативных выборках единичными экземплярами. Удалите их — и целый участок леса станет нежизнеспособным. А теперь вновь вспомним о нашем кишечнике, коже и дыхательных путях. Разные отделы кишечника заселены сильно различающимися микробными видами, приспособленными к поддержанию специфических физиологических функций этой части пищеварительной системы (сильно различаются, например, микробы толстого и тонкого кишечника). Заботясь о здоровье внутренней экосистемы человека, приоритеты нужно отдавать самым слабым звеньям в

каждом из отделов кишечника. Сказанное можно проиллюстрировать примером из жизни лабораторных животных.

На долю сравнительно редкой, узкоспециализированной бактерии аккермансии (*Akkermansia*) приходится всего 3–5 % всей бактериальной кишечной флоры. Тем не менее эти бактерии играют важную роль во взаимодействиях с клетками кишечного эпителия и регуляции выработки слизи. Слой слизи имеет критическое значение для того, чтобы удерживать другие бактерии на безопасном расстоянии от нашей кишечной выстилки и находящихся в ней иммунных клеток. Если количество аккермансий в кишечнике снизится, что иногда происходит при изменении некоторых условий среды, кишечник утрачивает одну из своих критических функций — поддержание нормального состояния своей слизистой выстилки. Снижение численности аккермансий ученые связывают с одной из форм воспаления, способствующей развитию ожирения.

Неудивительно, что вплоть до недавнего времени бактерии аккермансии оставались малоизученным компонентом кишечной микробиоты: учитывая их малочисленность, у ученых не было достаточных оснований считать их важным компонентом кишечной микрофлоры. А сегодня отсутствие аккермансий рассматривается в качестве одного из главных факторов развития множества воспалительных болезней и состояний. Защита самых уязвимых и наиболее важных звеньев, способствующих поддержанию здорового микробиома и эффективной физиологии человека, становится, похоже, приоритетной задачей медицины.

О том, чем чревато разрушение, повреждение или даже утрата микробиома, наглядно свидетельствуют многочисленные исследования на грызунах и других лабораторных животных. Сценарий этих событий напоминает мне сюжетную линию классического фильма Фрэнка Капры «Эта прекрасная жизнь» (*It's a Wonderful Life*). Мы располагаем достаточной информацией, чтобы заглянуть немного вперед и увидеть, что ожидает живое существо с поврежденным микробиомом. Ничего хорошего! И совсем не то, чего можно было бы пожелать себе или своим детям.

Когда мы теряем своих микробных партнеров, нормальное развитие и функционирование организма изменяется — и не в лучшую сторону. Свидетельства этого известны ученым уже довольно давно. Еще в 1971 г. был опубликован исчерпывающий обзор научных данных о том, какие эффекты развиваются у лабораторных животных в отсутствие микробиома; его выводы позволяют точно предсказать, что ожидает человека, когда он как биологический вид остается наедине с самим собой. Без микробных партнеров его жизнь превращается в сплошную череду биологических нарушений и болезней, завершающуюся смертью.

В качестве примера рассмотрим 40–50-летний опыт разведения и изучения двух типов мышей — гнотобиотических (абсолютно стерильных) и лишенных части микробов. Эти мыши содержатся в стерильных условиях, едят стерильную пищу и даже рожают своих детенышей — по крайней мере на первых порах — с помощью кесарева сечения. Мыши-гнотобиоты полностью лишены бактерий, включая и нормальную микробиоту. Чтобы выжить, они должны получать особые пищевые добавки. Это связано с тем, что кишечные бактерии образуют специфические питательные вещества, необходимые животным для здоровой жизни, а клетки млекопитающих их вырабатывать не могут. К числу таких питательных веществ относится, например, жирорастворимый витамин К. Уровень образуемых бактериями витаминов и других метаболитов имеет критическое значение для выживания животных. Так, например, если мыши-гнотобиоты получают в качестве пищи стандартный сухой корм для грызунов, через три дня они заболевают и погибают. Страдают они и дефицитом тимидина, так как им недоступен образуемый бактериями тимидин. Грызуны, полностью лишенные микробиома и не получающие добавок бактериальных метаболитов, обречены на скорую гибель.

Но и это еще не все. На долю одного из отделов кишечника, слепой кишки, у грызунов обычно приходится от 6 до 10 % общей массы тела. При полном отсутствии кишечных бактерий слепая кишка сильно увеличивается в размерах и составляет от 20 до 25 % массы тела; это осложнение может привести к гибели животного. Сердце, напротив, уменьшается в размерах, что сопровождается ослаблением кровотока и снабжения тканей кислородом. Двигательная активность животных также снижается. Отмечается недостаточность иммунной системы и иммунных ответов.

Как же живут мыши, полностью или частично лишённые микробиома? Прежде всего их приходится содержать в стерильных лабораторных условиях. Оказавшись в обычных условиях, они быстро погибают от инфекций. По информации одного из производителей гнотобиотических мышей (компания *Taconic*), для поддержания их жизнедеятельности в корм необходимо добавлять смеси пробиотиков. В противном случае животные будут страдать от дефицита витамина К, поскольку его вырабатывает микробиом. Интересно отметить, что лечение людей антибиотиками может привести к значительному снижению уровня витамина К, поскольку антибиотики убивают и кишечных бактерий.

Как и в случае тропического дождевого леса и кораллового рифа, повреждение или разрушение «микробиомного сада» человека приводит к самым серьёзным последствиям. Чтобы жизнь была здоровой и долгой, наш микробиом должен быть полноценным, а мы сами — иметь доступ к достаточному разнообразию микробных партнёров.

### 3. Невидимый человеческий суперорганизм

Люди состоят главным образом из микробов. Ученые подсчитали, что количество микробов, живущих внутри и на поверхности нашего тела, в 10 раз больше, чем его собственных клеток. А генетики, сравнив количество микробных и человеческих генов, обнаружили, что в еще большей степени наша «микробная природа» выражена на генетическом уровне; в наших клетках содержится примерно 22 000 генов, свойственных млекопитающим, а количество микробных генов, которые мы носим с собой, составляет приблизительно 10 млн. Всю совокупность этих микробных генов, включая гены бактерий, вирусов, грибов и паразитов, по праву можно назвать нашим вторым геномом.

Второй геном важен не только из-за его громадного численного превосходства. Изменить человеческий геном — значит изменить хромосомы в каждой клетке нашего тела. Хромосомы представляют собой нитевидные структуры, которые присутствуют во всех живых клетках, состоят из нуклеиновых кислот и белков и содержат гены. Учитывая общее количество подлежащих изменению хромосом и клеток, следует признать, что перделка человеческого генома — невероятно сложная задача. Но если человеческие гены изменить очень трудно, то замена микробных генов особых проблем не представляет. По сути дела, достаточно изменить микробную «смесь» тела, а это автоматически приведет и к изменению микробных генов. Этот факт дает в распоряжение ученых и медиков новую мощную стратегию для улучшения нашего здоровья и физического благополучия.

Другая проблема, возникающая при изменении человеческого генома, связана с тем обстоятельством, что многие гены млекопитающих работают группами. Попытка изменить один ген может запустить цепную реакцию в других генах, что приведет к неполной экспрессии некоторых генов. А это в свою очередь чревато изменением или даже утратой некоторых функций организма. Даже если подобрать «правильную смесь» генов, с большинством неинфекционных болезней ей, скорее всего, справиться не удастся. Похоже, лечение таких заболеваний, как астма, диабет, ожирение и аутизм, требует изменения многих генов и метаболических путей, связанных с иммунной системой, а также с различными органами и тканями. В любом случае основное ограничение терапии, предполагающей манипуляции с человеческими генами, состоит в том, что она нацелена лишь менее чем на 1 % нашего общего количества генов (первый *плюс* второй геном).

А теперь задумаемся над возможностью манипуляций с нашими микробными генами — а на их долю приходится 99 % общего количества наших генов! — путем замены кишечных и кожных микробов. И это отнюдь не научная фантастика. Ученые и клиницисты уже доказали работоспособность этой концепции. Они уже научились осуществлять такие изменения и располагают всеми необходимыми для этого методами. Описывая в этой главе человеческий суперорганизм, основное внимание я буду уделять нашим генам — как микробным, так и сугубо человеческим: какое влияние они оказали на нашу историю и современное состояние и как они могут повлиять на наше будущее и будущее наших детей.

#### Новые семейные отношения

Перифразируя слова популярной песни *We Are the World* («Мы — это мир»), написанной в 1985 г. Майклом Джексонем и Лайонелом Ричи и исполненной большой группой американских певцов, без преувеличения можно сказать, что каждый из нас — «это целый мир» живущих внутри и на поверхности тела микробов. Человек — это микрокосм, состоящий из тысяч видов живых организмов. Ты не одинок. Ты — нечто гораздо большее, чем даже можешь вообразить себе. Существа, живущие в каждом из нас, живут также в миллионах других людей в самых разных уголках мира. Даже в тех уголках планеты, где мы никогда не были. И мы связаны со всеми этими людьми «микробными» родственными узами. Потому что микробы каждого из нас — родственники микробов тех людей, которые живут на других континентах планеты сегодня и жили на Земле за многие десятилетия до нас.

В недалеком прошлом мы относились к таким микробам «общего пользования» резко отрицательно — ведь чаще всего они вызывают разгуливающие по всему свету инфекции. Именно так возникали эпидемии чумы, оспы, тифа, туберкулеза и полиомиелита. Но по миру разгуливают и живущие в нас микробы, которые обычно не вызывают никаких болезней и обеспечивают надлежащее созревание и функционирование нашего организма. Размышляя о

своим родстве с жителями других континентов, мы, как правило, вспоминаем лишь общность наших предков. Но если учитывать общий «генный состав» людей, включая и микробные гены, всеобщее родство оказывается почти неизбежным.

Семейные связи всегда отличались большой прочностью и сохранялись тысячелетиями. Кровные узы составляли основу сообществ, племенных союзов и кланов во многих семейно-родовых культурах. Кровные родственники носили особые одежды или украшения, указывающие на их принадлежность к определенному роду — будь то шотландский тартан, нитка бус или татуировка на коже. Геральдические символы на щитах и доспехах, а иногда и семейные девизы обозначали родовую принадлежность воинов во время битв и сражений. В старину, когда даже многие аристократы были неграмотными, эти символы заменяли людям личную подпись в письмах и на официальных документах.

Долгое время родство составляло и основу политики, а во многих местах — от Казахстана до Кеннебанкпорта в штате Мэн — оно продолжает оставаться ее основой по сей день. Большинство из нас и сегодня воспринимает семейную принадлежность как один из неотъемлемых принципов мироустройства.

Наши предки не видели микробов и ничего не знали о них, как, например, ничего не знали о красном пигменте крови гемоглобине. До сравнительно недавнего времени ничего не знали они и о том, что означает для организма присутствие или отсутствие в нем микробов. Сегодня все больше биологов во всем мире начинают понимать, что, возможно, потеря микробов значит даже больше, чем их передача по наследству от родителей детям. Основываясь на результатах исследований, профессор Нью-Йоркского университета Мартин Блейзер в недавно опубликованной книге «Когда не хватает микробов» (*Missing Microbes*) высказывает мнение, что люди попросту не могут позволить себе и дальше лишаться микробного разнообразия, которое и так уже быстро сокращается — отчасти из-за злоупотребления антибиотиками. Автор этой прекрасно аргументированной книги убедительно показывает все преимущества создания и поддержания здорового «семейного» микробиома.

Подобно древним шотландцам, щеголявшим клановыми тартанами, мы должны с гордостью носить «геральдические цвета» своих микробиомов и всячески стараться защитить их и сохранить в целостности и сохранности. Переключая внимание с первого генома, состоящего из человеческих генов (то есть генов млекопитающих), на более многочисленный второй (микробный) геном, мы, похоже, меняем и свое отношение к вопросам происхождения и наследства.

Не исключено, что представление о человеке как суперорганизме в корне изменит и представления об извечной «битве полов», занимающей центральное место в самых разных культурах. Вот ведь какие фундаментальные проблемы позволяет решать новый подход к человеку! Взаимоотношения между мужчинами и женщинами, мужьями и женами предстают при этом совершенно в новом свете. Недавно мы вместе с женой провели исследование и написали статью, посвященную недооцененной роли женщин в истории ювелирного дела в Шотландии. Мы обнаружили, что женщины оказывали сильное влияние на состояние всей этой отрасли; пользуясь своими семейными связями, они определяли, например, какие юноши шли в подмастерья к тем или иным ювелирам и даже какие изделия производили мастера. Мужчинам оставалось лишь учить присланных к ним учеников и выдавать требуемую продукцию.

На всем протяжении человеческой истории существовали два основных типа учета происхождения, родства и наследования — патрилинейность (по отцовской, то есть мужской, линии) и матрилинейность (по материнской, то есть по женской, линии). Значение имело также место, где поселялись молодожены — в доме (общине) отца мужа (патрилокальность) или матери жены (матрилокальность). Кроме того, существовали правила, определявшие, какая сторона (жениха или невесты) платит за привилегию вступления в брак, кто наследует семейную собственность и т. д.

Сходные правила распространялись и на формы перехода власти (например, монархической), и на состав выборщиков, решавших, кто будет править общиной (так, предводители некоторых коренных американских племен избирались женщинами). Хотя на всем протяжении человеческой истории (включая и наши дни) существовали общества, в которых доминирующую роль играли либо мужчины, либо женщины, примерно 80 % из них были патриархальными. По мнению антропологов, главная причина такого неравенства —



войны. Матрилинейная система происхождения и наследования (от матери к дочери) нередко была связана с озабоченностью людей относительно достоверности отцовства. Главной же движущей силой патрилинейности стало стремление сохранить целостность фамильного человеческого генома (то есть немикробного генома) в родословной.

Правила родства и правопреемства делают жизнь гораздо более интересной. Взять хотя бы знаменитый исторический факт, бесконечно обыгрываемый в кинофильмах, телевизионных шоу и даже операх — английский король Генрих VIII и его многочисленные жены.

Можно утверждать, что английский протестантизм возник потому, что Генрих VIII не смог заставить хотя бы один из своих сперматозоидов, несущих Y-хромосому, оплодотворить яйцеклетку какой-нибудь из его жен-королев. Но, согласно биологическим представлениям XVI в., вина за неспособность произвести на свет ребенка мужского пола целиком возлагалась на женщин. Однако даже если бы у Генриха родился наследник мужского пола, истинное генетическое наследие он получил бы с микробным геномом своей матери. Поскольку единственный сын Генриха умер в 15-летнем возрасте, королевой Англии впоследствии стала его дочь Елизавета. Когда Елизавете, дочери второй жены Генриха VIII Анны Болейн, было три года, ее мать казнили. Но так как микробный геном составляет 99 % всех наших генов и наследуется от матери, Елизавета была королевой в гораздо большей степени по линии Анны, нежели по линии одержимого наследником Генриха.

По свидетельству современников, во время беременности Анна объедалась яблоками; возможно, это помогло ей сформировать особый микробиом, переданный ею затем Елизавете. За две недели до родов она удалилась в покои, которые, по описанию очевидцев, напоминали собой нечто среднее между молельней и больничной палатой, обитой войлоком. С приближением родов в покои Анны стали допускаться только женщины. Это позволяет предположить, что все «сторонние» микробы, переданные ей, а затем и Елизавете через кожные контакты, принадлежали придворным дамам, а не королю Генриху. Елизавета появилась на свет 7 сентября 1553 г. в результате естественных родов; биология младенца полностью сформировалась под влиянием микробиома, переданного ему Анной Болейн. Очевидцы отмечают, что от Генриха Елизавета унаследовала рыжие волосы, а от Анны — темные глаза. Но, разумеется, когда Елизавета всходила на британский престол, им и в голову не могло прийти, что в ее теле было гораздо больше генов Анны, чем Генриха.

Если оценить вклады Анны и Генриха в геном Елизаветы — учитывая тот факт, что ее геном, как и у всех людей, примерно на 99 % состоял из микробных генов и лишь на 1 % из человеческих, — получается, что от Генриха Елизавета унаследовала всего 0,5 %, а от Анны Болейн — 99,5 % общего количества генов (не считая немногочисленных микробных генов, полученных ею от акушерок и, возможно, от кормилиц). Так представитель какого же рода взошел в конце концов на английский трон? По большей части — рода Болейн.

Хотя Елизавета твердой рукой правила Англией в течение 45 лет, она так никогда и не вышла замуж и не произвела на свет королевского наследника. Вопрос о ее праве на престол породил серьезные распри. За эту честь с Елизаветой соперничала ее кузина, шотландская королева Мария Стюарт; полная драматизма борьба за власть двух королев стала легендой. Чтобы прекратить притязания Марии на английскую корону, Елизавете пришлось держать кузину в заточении и в конце концов казнить ее. Но по причудливому капризу судьбы преемником Елизаветы на английском престоле стал сын Марии Яков, который еще в детском возрасте был провозглашен королем Шотландии. И Мария продолжала жить внутри тела Якова и на его поверхности — благодаря кишечным микробам, которыми она снабдила его пищеварительную систему во время родов, и кожных микроорганизмов, которые она передала малышу, нянча его на руках. Большинство микробов и генов, переданных по наследству Анной Болейн ее дочери Елизавете или шотландской королевой Марии ее сыну Якову, не имели никакого отношения к родству, определяемому человеческими генами. Микробы содержали гораздо больше биологической информации. Не пора ли писать новые сценарии для фильмов и новые либретто для опер про короля Генриха и Анну Болейн?

Чтобы отыскать примеры сообществ, где власть, деньги и даже слава передавались по наследству по отцовской линии, далеко углубляться в историю не придется. Патрилинейность и в наши дни господствует в некоторых культурах и обществах, а ее пагубное влияние, возможно, даже усиливается. Ее существование, по-моему, обусловлено тем, что я называю «однопроцентным мышлением» — убежденностью, что передача хромосом из поколения в поколение наследниками мужского пола и обеспечивает фамильное благосостояние и

подлинность родословной. С биологией такое представление не имеет практически ничего общего.

Предпочтительное отношение к сыновьям, зародившееся в некоторых земледельческих культурах и охватившее всю планету, связано с расхожим мнением, что они могут больше заработать. Обычай давать за невестой приданое, обеспечивавшее ей право выйти замуж, также способствовал «обесцениванию» женщин. В XX в. эта архаичная традиция переплелась с новыми технологиями и приняла поистине опасные формы. Возникшая в 1980-х гг. возможность пренатального определения пола ребенка сильно изменила положение дел сначала в Китае, а затем и в других странах мира. Эта практика в совокупности с возможностью селективного прерывания беременности имела ужасное, но вполне предсказуемое последствие — искусственный отбор в человеческой популяции, направленный против женщин. Плоды женского рода абортировались, а мужского сохранялись. Понятно, что такая практика чревата серьезными и долгосрочными биологическими последствиями.

Предрассудок, согласно которому семейную линию продолжают отпрыски мужского пола, основан на псевдонаучном представлении, что именно непрерывная череда мужчин обеспечивает передачу «надлежащих» родовых генов. Но, как уже отмечалось, хромосомы, передаваемые из поколения в поколение мужчинами, содержат менее 1 % общего количества присущих нам генов. В то же самое время 99 % передаваемых в череде поколений микробных генов наследуются в семьях по женской линии. Представители некоторых культур — как, например, древние шотландские пикты — понимали истинное положение дел.

Китай, самая многочисленная страна мира, в 1979 г. начал претворять в жизнь программу «Одна семья — один ребенок», разрешавшую супружеским парам обзаводиться только одним малышом. Если первым ребенком была девочка, в некоторых провинциях семьям разрешалось иметь двоих детей. По первоначальному замыслу, программа должна была охватить лишь одно поколение людей, но потом власти ее продлили. Ограничение численности семьи вкупе с культурно-историческими предпочтениями китайцев в пользу рождения сыновей привели к критическому переизбытку мужчин и недостатку женщин в стране. Согласно данным Бюро информации по вопросам народонаселения (США), сегодня в Китае насчитывается более 41 млн холостяков, а к 2020 г. эта цифра может возрасти до 55 млн. Безысходность ситуации вынудила китайские власти в 2013 г. объявить о смягчении демографической политики и разрешить супружеским парам обзаводиться двумя детьми.

Не лучше и ситуация в Индии. В 2013 г. в газете *New York Times* была опубликована статья, посвященная «мужской проблеме» в этой стране. Ее автор заключает, что переизбыток в Индии неженатых мужчин привел к возрастанию уровня насилия в отношении женщин. Кроме того, в некоторых регионах Индии — особенно там, где девушек принято выдавать замуж с приданым, — остро стоит проблема селективных аборт по признаку половой принадлежности. Хотя были приняты законы, призванные изменить традицию приданого и запрещающие аборты, их практическое исполнение проблематично.

Представление, которое сегодня считается биологической полуправдой, стало причиной бесчисленного множества конфликтов, войн, распрей из-за наследства и даже гендерно-селективных абортов и детоубийств. Его в свою очередь породил довлеющий над нами предрассудок, что мы таковы, какими нас видят другие люди. Такому подходу к оценке человека способствует и реклама в нашей глянцевой онлайн-культуре. Всем нам нравится красивое человеческое тело и его изображения. Но эти изображения двуногих млекопитающих — совсем не то, что мы представляем собой на самом деле. Человек — не просто тело, человек — это суперорганизм. Если хотите отыскать свою истинную сущность, понять, что сокрыто в недрах вашего тела, научиться управлять своим здоровьем, настроением и взаимоотношениями с окружающими людьми, постарайтесь постичь ту часть своего суперорганизма, на долю которой приходится 99 % его генов.

## Подарок новорожденному

Микробиом новорожденного малыша начинает формироваться во время его появления на свет. Но, развиваясь в матке, малыш также подвергается воздействию некоторых микробов (например, бактерий плаценты), что, несомненно, способствует его пренатальному иммунному созреванию.

Плацентарное сообщество бактерий немногочисленно и включает представителей таких типов, как *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria*. Плацентарный микробиом, похоже, сильнее всего напоминает микробиом полости рта. Разнообразие микробов здесь, по-видимому, тесно связано с пренатальным развитием малыша. В недавно проведенном исследовании группа пекинских ученых обнаружила, что плацентарные микробиомы женщин, вынашивавших детей с нормальным и недостаточным весом при рождении, значительно различались. Плаценты женщин, вынашивавших малышей с недостаточным весом тела, отличались меньшим бактериальным разнообразием и пониженным процентным содержанием лактобактерий, или лактобацилл (*Lactobacillus*).

Огромную роль в формировании микробного разнообразия, наследуемого будущим ребенком, играют условия жизни матери, включая диету, стрессы и прием лекарств (например, антибиотиков). А самое главное событие в процессе обсеменения новорожденного микробами — момент его появления на свет. Именно во время продвижения по влагалищу малыш заражается как вагинальными микробами, так и микробами материнской слепой кишки — начального отдела толстого кишечника, снабженного червеобразным отростком (аппендиксом). Одними из первых в кишечнике новорожденного появляются бактерии, способные жить как в присутствии кислорода, так и без него — например энтеробактерии (семейство *Enterobacteriaceae*), которых вскоре замещают несколько разновидностей анаэробных («ненавидящих кислород») бактерий — бифидобактерии (*Bifidobacterium*), бактероиды (*Bacteroides*) и клостридии (*Clostridium*).

Эти микробы и являются первыми биологическими партнерами новорожденного младенца. К числу микробов относятся такие древние и чрезвычайно просто устроенные формы жизни, как бактерии, вирусы, микроскопические грибы и некоторые эукариотические существа (то есть организмы, чьи клетки содержат ядро, например дрожжи). Поскольку физиологические системы младенца активно созревают в течение первых 5–12 месяцев жизни, взаимодействие его организма с этими первыми микробными поселенцами оказывает сильное и продолжительное влияние на развитие органов и тканей.

Процесс «посева» микробиома завершают кожные контакты между матерью и ее ребенком, а также его грудное кормление. Организм малыша засеивается при этом специфическими микробами, многие из которых отличаются от микробов, полученных им во время родов. Выхаживание недоношенных младенцев, предполагающий длительный кожный контакт между матерью и ребенком, получило название «метода кенгуру». «Кенгуру» не только способствует формированию кожного микробиома недоношенного малыша, но, похоже, и позволяет ему быстро догнать в развитии доношенных детей. Когда младенец подрастает и источники его пищи становятся более разнообразными, его микробиом начинает меняться.

Идеальная пища для младенца — грудное молоко. Одно из исключений из этого правила — чрезмерная зараженность грудного молока токсическими веществами, способными причинить вред ребенку. Грудное молоко не только обеспечивает организм малыша специфическими иммунными факторами, защищающими его от инфекций, но и содержит особые сахара (олигосахариды), которые наш организм переваривать не может, но которые нужны нашим микробам. Состав грудного молока словно специально рассчитан на кормление микробов, только что заселивших кишечник малыша, и способствует их созреванию на ранних стадиях жизни ребенка. По сути дела, человеческое грудное молоко содержит питательные вещества, предназначенные *исключительно* для микробов. Этот факт как нельзя лучше свидетельствует о том, какую огромную важность имеет микробиом для нашего организма. Кроме того, грудное молоко, по-видимому, служит источником дополнительных микробов, передаваемых матерью ребенку во время грудного кормления, а потому является своего рода пробиотическим продуктом.

Грудное молоко содержит несколько сотен видов бактерий. Эти микробы вкупе с присутствующими в нем пребиотиками (микробной пищей) способствуют нормальному созреванию кишечника младенца. Фактически грудное молоко — первый пробиотический продукт, вкушаемый малышом. Состав микробиома грудного молока зависит от нескольких факторов — в том числе от того, каким образом ребенок появился на свет (в результате естественных родов или кесарева сечения). Неудивительно, что в грудном молоке очень много лактобацилл и других бактерий, питающихся молочной кислотой. Но это только вершина айсберга. В нем содержатся и другие бактерии, например различные виды бифидобактерий (*Bifidobacterium*) и золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*). Прием

антибиотиков во время беременности или лактации может отразиться на концентрации бактерий в грудном молоке. Следует отметить к тому же, что молоко матерей, рожавших естественным образом, обладало большим видовым разнообразием бактерий и в нем присутствовало меньше видов стафилококков, чем молоко женщин, рожавших с помощью кесарева сечения. Как и другие пробиотики, содержащиеся в пище или пищевых добавках, микробы человеческого молока способны изменять метаболизм младенца и могут даже на длительное время поселиться в его кишечнике.

В свою очередь, когда кишечные микробы малыша получают свою излюбленную пищу, в результате ее расщепления они образуют метаболиты (продукты метаболизма), необходимые для нормального роста и развития ребенка. Это обстоятельство снова наводит на мысль, что грудное молоко содержит уникальные питательные вещества, предназначенные не для человеческих клеток тела младенца, а для их утилизации его микробами, которые в результате синтезируют необходимые ему витамины и прочие метаболиты. Очевидно, молочные смеси и другие суррогаты грудного молока, неспособные обеспечить вновь сформированный микробиом младенца адекватным питанием, могут изменять нормальный процесс развития этого микробиома и вызывать различные нарушения развития физиологических систем малыша. В XX столетии разработчики молочных смесей этого факта попросту не понимали: они руководствовались представлениями «старой» биологии.

Вскоре после рождения ребенка микробы заселяют и другие части его тела, открытые для воздействия внешней среды (например, дыхательные и мочеполовые пути). Вообще говоря, о микробах пищеварительного тракта известно сегодня гораздо больше, чем о микроорганизмах других частей тела. Но этот факт отражает всего-навсего больший объем научных исследований, посвященных изучению кишечного микробиома, чем микрофлоры кожи, дыхательных путей или мочеполовой системы.

По мере роста и развития ребенка постепенно растет и созревает и его микробиом. Речь идет о настоящем партнерстве малыша с микробами, тонко приспособленными к существованию в определенных частях его тела и взаимодействиям именно с теми клетками, из которых эти части тела состоят. Каждая стадия роста и развития ребенка сопровождается изменениями как его физиологических систем, так и микробной смеси в его теле. События, происходящие с микробиомом на этих ранних стадиях, имеют критическое значение для здоровья человека в будущем. Это связано с тем, что с момента зачатия и на протяжении первых двух лет жизни малыш очень чувствителен к так называемому перинатальному программированию активности его генов. Эти периоды (окна) развития, которые в своих ранних публикациях я назвал «критическими окнами уязвимости», представляют собой этапы развития, когда внимательная забота и кормление микробиома могут принести впоследствии максимальные дивиденды. Похоже, для каждой физиологической системы существуют специфические «критические окна уязвимости», когда она особенно чувствительна к внешним воздействиям, включая и эффекты микробиома. А это значит, что формирование хорошо сбалансированного микробиома в ранней жизни повышает шансы человека на крепкое здоровье в будущем.

### Откуда мы взялись?

Мир микробов гораздо обширнее, сложнее и разнообразнее, чем мы привыкли считать. В почве и тканях некоторых растений живут бактерии, способные «фиксировать» атмосферный азот. Они могут поглощать этот газ из воздуха и превращать его в соединения (например, аммонийные), которые могут усваивать горох, соя, люцерна и другие бобовые растения, обогащая ими почву. В свою очередь, эти мутуалистические азотфиксирующие бактерии, живущие в клубеньках на корнях растений (за что их обычно называют клубеньковыми бактериями), получают от растения источник энергии — сахара.

Без преувеличения можно сказать, что сама Земля находится внутри гигантского «микробного пузыря». Как показали недавние исследования, область распространения микробов простирается до верхних слоев атмосферы с невероятно суровыми жизненными условиями. Более того, по мнению многих ученых, микробы, по-видимому, могут влиять на климат нашей планеты (а быть может, даже управлять им). Анализ недавно бушевавших на планете ураганов показал, что бактериальные сообщества в центре вращающейся воронки воздуха сильно отличаются по своему составу от обычной бактериальной флоры верхних слоев атмосферы. Ураганы — это сильные возмущения атмосферы, вызывающие резкие

сдвиги в распределении атмосферных микробов по сравнению с нормой; не исключено, что события, происходящие в человеческом теле при различных «пертурбациях» микробиома, сходным образом приводят к возникновению «ураганов» в виде неинфекционных болезней.

Один из актуальных вопросов современной науки — способность микробов жить в космосе. Одну из недавно открытых бактерий, отличающуюся невероятной выносливостью, ученые дважды обнаруживали в различных установках космических агентств, которые подготавливали к отправке в космос тщательнейшим образом стерилизованные материалы. Первый из этих случаев произошел в Космическом центре Кеннеди во Флориде, второй — в Европейском космическом агентстве во Французской Гвиане. Недаром ученые присвоили этой новой бактерии название, часть которого на латинском языке означает «чистый». Имеются свидетельства, что некоторые бактерии способны выживать в суровых космических условиях. Эксперименты, проведенные на Международной космической станции, показали, что споры бактерий *Bacillus pumilus*, предварительно выделенных из образцов материалов ее внутренней отделки, и в самом деле сохраняли жизнеспособность после длительного пребывания в открытом космосе. Бактериальные клетки, в которые впоследствии превратились эти споры, обнаружили повышенную устойчивость к большинству повреждающих воздействий ультрафиолетового излучения.

Независимо от того, являемся ли мы суперорганизмами, возникшими здесь, на Земле, или в каких-то других местах Вселенной, ясно одно: микробы были неотъемлемой частью жизни наших древнейших предков. Необычная команда дотошных исследователей с антропологических, информационно-технологических, экологических и биохимических факультетов нескольких американских университетов изучила микробы, присутствующие в образцах экскрементов, которые были найдены во время археологических раскопок поселений древнейших человекоподобных существ. Ученые установили, что содержащиеся в этих образцах микробы во многом соответствовали микробиомам современных людей. При этом самое большое сходство было выявлено между микробиомами наших вымерших древних предшественников и современных людей, живущих в земледельческих общинах. Городской образ жизни, похоже, вызвал значительные изменения нашего микробиома, так что он стал сильно отличаться от микробиома наших самых древних из найденных до сих пор предков.

И неудивительно: ведь по мере того как на заре развития человечества менялось наше поведение и источники пищи, изменялся и наш микробиом. Австралийские ученые провели анализ ДНК микробиома ротовой полости людей на разных стадиях развития человеческой цивилизации, используя в качестве лабораторного материала археологические находки древних зубов. Они обнаружили, что переход первобытных людей от охоты и собирательства к земледелию и скотоводству был напрямую связан с изменением бактериальных сообществ в их ротовой полости. Наш микробиом как нельзя лучше соответствует нашему образу жизни — и так было испокон века.

Смелое утверждение, что человечество обязано своим непрерывным существованием микробам и без своих микробных партнеров перестанет эффективно функционировать и даже утратит здоровье, совсем не так крамольно, как может показаться на первый взгляд. Надежный фундамент для такого представления заложила своими работами Линн Маргулис — знаменитый биолог, член Национальной академии наук США, а затем и профессор Бостонского университета. Одно время Маргулис была замужем за Карлом Саганом — астрономом, физиком и биологом, профессором Корнеллского университета и популяризатором науки, впоследствии прославившимся на весь мир благодаря телесериалу «Космос». А теперь попробуйте представить себе, какие разговоры вели эти супруги за обеденным столом! В течение нескольких лет Маргулис и Саган составляли типичную «ученую» чету, но еще до того, как к каждому из них пришла настоящая слава, их жизненные пути разошлись...

В 1967 г. Маргулис предположила, что древние бактерии имели столь критическое значение для функционирования наших собственных клеток, что последние начали поглощать их и включать в собственную структуру. Эндосимбиоз — это взаимовыгодное сосуществование двух организмов, относящихся к разным доменам жизни, при котором один из организмов обитает внутри другого. Люди, как и все другие млекопитающие, имеют клетки с ядром и относятся к домену эукариот (*Eukaryota*). Нашими клетками в буквальном смысле поедались одноклеточные организмы, относящиеся к домену бактерий, но не переваривались ими, а сохранялись вместе с их генами в своей цитоплазме как часть новых

гибридных клеток. Такими «останками» древних бактерий являются митохондрии, находящиеся в каждой человеческой клетке за пределами ядра, где «живут» наши хромосомы и гены. Все клетки живых существ, имеющие ядро, имеют и митохондрии.

Клетки растений оснащены не только митохондриями, но хлоропластами — зелеными органеллами, осуществляющими фотосинтез, которые в незапамятные времена тоже, по-видимому, были бактериями. Как митохондрии, так и хлоропласты обеспечивают клетки энергией, но делают это совершенно иначе, нежели сами клетки. В результате вновь возникшие гибридные клетки обрели дополнительную жизнеспособность и приспособляемость.

Суть этой концепции изложена в книге «Обретение геномов» (*Acquiring Genomes*), написанной Линн Маргулис совместно со своим сыном Дорионом Саганом. Маргулис считала, что виды, установившие эндосимбиотические отношения с другими видами, прогрессировали в эволюционном отношении гораздо быстрее, чем «виды-одиночки». Это утверждение, очевидно, не могло прийти по нраву сторонникам строгого дарвинизма, традиционно отстаивавших идею медленного, скучного эволюционного развития на основе мутаций. Но, в самом деле, зачем так долго ждать и надеяться на сомнительные мутации, когда можно выпросить, позаимствовать или попросту украсть полезный геном либо, на худой конец, некоторые полезные бактериальные гены? В конце концов, существуют убедительные свидетельства того, что живые существа нередко обмениваются своими генами. Результаты молекулярных исследований указывают и на то, что многие хромосомные гены эукариот, возможно, изначально возникли у архей и бактерий. Иными словами, люди — химеры. И похоже, некоторые функции, осуществляемые человеческим геномом, возникли еще у наших бактериальных прапрапредков.

Если учесть, что человеческое тело служит обиталищем мириадам микробов, и добавить к этому возможность горизонтального переноса бактериальных генов млекопитающим (включая людей), становится понятным, какой впечатляющей системой является наш суперорганизм. Человек — такой же холобионт, как и коралловый риф с его фантастическим многообразием живых существ, совместная деятельность которых создает нечто неизмеримо большее, чем просто сумма составляющих его компонентов.

### Что нас может убить?

Мои обязанности как исследователя-токсиколога, занимающегося изучением иммунной системы, директора проводимой в Корнеллском университете токсикологической программы и ведущего сотрудника корнеллского Центра охраны окружающей среды требовали от меня серьезных размышлений над вопросами, связанными с оценкой безопасности людей. Я думал не только о системе здравоохранения — ее истории, современном положении и будущем развитии, но и о безопасности среды, в которой мы живем. По сути дела, фундаментальный принцип токсикологии и безопасности окружающей среды был сформулирован в XVI в. знаменитым швейцарским врачом, алхимиком и энциклопедистом Парацельсом. Этот принцип и определил все дальнейшее развитие науки токсикологии. Звучит эта мантра так: «Доза делает [лекарство] ядом». На практике это значит, что вещество, безопасное и даже полезное в одних дозах, в более высоких дозах может причинить вред здоровью человека или даже убить его. Этот принцип остается главной движущей силой современной токсикологии и применяется во всем мире в соответствии с правилами безопасности, принятыми в разных странах. Он имеет силу для всей токсикологической практики за некоторыми исключениями. Так, например, в настоящее время ученые и контролирующие органы решают, существуют ли безопасные уровни содержания свинца и некоторых других тяжелых металлов в организме человека. Поскольку наши возможности оценивать пагубные эффекты свинца за последнее десятилетие значительно расширились, безопасный уровень содержания этого металла в организме нуждается в уточнении.

То, что мы считаем безопасным, безопасно ровно настолько, насколько совершенны наши методы, используемые для оценки безопасности. Хотя теория и практика токсикологии спасли несметное число человеческих жизней и за несколько столетий, истекших со времен подневольных «дегустаторов» потенциально отравленной пищи, значительно эволюционировали, дело не обошлось без многочисленных исторических «накладок». Фактически история этой науки полна неприятных сюрпризов, которые и породили твердое убеждение, будто нас может сгубить всё, что нам пока толком не знакомо.

Принято считать, что посуда из свинцово-оловянного сплава и свинцовое стекло ускорили падение Римской империи. По свидетельству шотландского врача и химика XVIII столетия Уильяма Каллена, в Средние века мышьяк считался едва ли не традиционным средством для совершения политических убийств. К этому яду частенько прибегало семейство Борджа; от отравления мышьяком, вероятно, умер Наполеон Бонапарт. К неожиданным последствиям нередко приводило и промышленное использование ртути. Английское выражение «безумен как шляпник», породившее одноименного персонажа сказки «Алиса в Стране чудес» и суперзлодея из комиксов про Бэтмена, связано с психическими расстройствами, возникавшими у шляпных мастеров вследствие вдыхания паров ртути при выделке тонкого плотного войлока — фетра. Непредвиденным рискам подвергались и другие ремесленники. Когда в XIX в. в Лондоне, Бирмингеме, Эдинбурге и других британских городах стала приобретать популярность технология гальванического серебрения изделий, многие ювелиры отправились в сумасшедшие дома или просто в могилу.

Мышьяк фигурирует в качестве орудия массовых убийств в комедии с участием Кэри Гранта «Мышьяк и старые кружева», поставленной в США в 1944 г. по написанной несколькими годами ранее одноименной пьесе Джозефа Кесселринга. А в литературе и романтических операх XIX в. нередко фигурируют более экзотические токсины, в том числе и яды, полученные из тропических растений. Так, например, главная героиня последней оперы Дж. Мейербергера «Африканка» вдыхает ядовитый аромат цветов манцинеллового дерева (манцинеллы), млечный сок которого богат самыми разнообразными токсинами. Другое ядовитое дерево, приобретающее зловещую литературную славу, — анчар, произрастающий в некоторых регионах Юго-Восточной Азии. Содержащиеся в нем токсины вызывают нарушение сердечной деятельности. Но, для того чтобы эти соединения приобрели силу смертельного яда, подстегнувшего творческое вдохновение деда Чарлза Дарвина, Эразма Дарвина, русского поэта Александра Пушкина и других, их концентрацию необходимо увеличить с помощью перегонки млечного сока дерева.

В бытность директором токсикологической программы мне иногда приходилось писать краткие аннотации на статьи, публиковавшиеся в научном разделе газеты *New York Times* и посвященные различным аспектам здравоохранения и токсикологии. Спектр затрагиваемых в них вопросов был очень широк — от «Какие продукты можно сочетать с голубыми плесневыми сырами, чтобы не умереть?» до вопросов, связанных с токсичностью косточек некоторых фруктов (например, абрикосов). Дело в том, что в косточках содержится вещество амигдалин, которое при воздействии желудочной кислоты образует ядовитый цианид. Тогда мне и в голову не могло прийти, что публикация этой статьи в конце концов приведет к выявлению некоего импортируемого пищевого продукта, буквально начиненного амигдалином, который долгие годы подвергал опасности здоровье жителей Манхэттена.

Природа вообще богата токсическими веществами. Кожный яд тропических лягушек древолазов и по сей день используется коренными жителями Южной Америки: они натирают им наконечники охотничьих стрел. Зерно, семена и плоды многих растений могут быть заражены грибами, вырабатывающими сильнейшие яды афлатоксины; человека, отведавшего такие продукты, ждет неминуемая болезнь и смерть. Но, если вокруг столько ядов, как же нам удается оставаться в живых?

## Облачение супергероя

Недавно ученые выявили еще одну важную функцию микробиома: он служит своего рода защитным облачением, смягчающим наши контакты с окружающей средой — чем-то вроде костюма Бэтмена или Человека-паука. Такая «одежда» помогает нам оставаться самими собой.

Микробиом проверяет и сортирует все воздействующие на нас факторы внешнего мира (пищевые продукты, лекарства, химические вещества, чужеродные микробы) и, подобно привратнику, решает, какие из них имеют право достичь наших человеческих клеток, тканей и органов. Микробиом можно представить и в виде универсального преобразователя окружающего мира, который без него показался бы нам полным угроз и опасностей. Профессор Эллен Силбергелд из Школы здравоохранения Джонса Хопкинса и я опубликовали совместную работу, посвященную этим «охранным» функциям микробиома. Питер Тэрнбо с сотрудниками и некоторые другие ученые описали важность микробиома для наших взаимодействий с так называемыми ксенобиотиками — чуждыми нашему организму

химическими веществами внешнего мира. Микробиом связывает внешний мир с нашей внутренней средой, причем общение между этими двумя мирами интерактивное — оно осуществляется в обоих направлениях. Если микробиом отсутствует, неполон или поврежден, наша жизнедеятельность и динамические связи с внешним миром нарушаются. При этом само наше существование превращается в непрерывную войну с окружающей средой — войну, где в качестве единственного судьи выступает наша недоразвитая, нетренированная иммунная система. Микробиом отлично знает и наш внутренний мир, и то, что существует за его пределами. Выходя из строя, он превращается в систему, не способную распознать, что есть мы, а что — не мы. Последствия такой поломки, нередко принимающие чудовищный характер, мы можем видеть повсюду.

Микробиом должен подходить человеку как перчатка. Он может и должен идеально соответствовать «человеческой составляющей» нашего суперорганизма — только тогда будет обеспечена слаженная работа этих двух компонентов. Работая над первой главой книги, я случайно наткнулся в спортивной прессе на неплохую аналогию.

В соревновательных видах спорта костюмы нередко помогают атлетам добиваться выдающихся достижений. Это особенно касается тех видов спорта, где от атлетов требуются скорость, ловкость и/или выносливость. Костюм, плотно прилегающий к коже, дает спортсмену аэродинамическое преимущество, не ограничивает свободу движений и позволяет ему проявить максимум физической работоспособности. Такой костюм обеспечивает спортсмену конкурентный перевес. В мир спортивной одежды стремительно внедряются технологии космического века. В 2008 г. на летних Олимпийских играх в Пекине фурор произвели облегающие костюмы *Speedo*, в которых выступали американские пловцы, а в 2010 г. на зимней Олимпиаде в Ванкувере сенсацией стали горнолыжные костюмы компании *Spyder*, в которых выступали золотая медалистка Линдси Вонн и другие американские горнолыжники.

Но какие бы высокие технологии ни использовались при создании спортивной одежды, если она не соответствует личным, индивидуальным потребностям спортсмена, чудес от нее ждать не следует. Вспомним хотя бы прославленную команду американских конькобежцев, использовавших специально сконструированные, высокотехнологичные спортивные костюмы особого дизайна, для создания которых, однако, требовалось, чтобы мерки снимались со спортсменов задолго до соревнований. Новые костюмы, названные *Mach 39*, прибыли прямо перед открытием зимних Олимпийских игр в Сочи в 2014 г. и вызвали множество нареканий со стороны спортсменов. Выступать в них они не смогли. Напротив, голландские конькобежцы привезли с собой испытанные временем и соревнованиями старые костюмы, а заодно прихватили с собой и портного, подгонявшего их прямо перед забегами. В конце концов слабые результаты заставили американских конькобежцев в самый разгар выступлений сменить новые костюмы на старые, а тем временем голландцы изумили мир количеством медалей, завоеванных на сочинской олимпиаде в этом виде спорта. Если уж спортивная одежда должна тщательно подгоняться по фигуре каждого атлета, чтобы позволить ему проявить максимум своих способностей, а не кроиться по общему лекалу или наспех вытаскиваться из шкафа накануне соревнований, то что же говорить о микробиоме, который должен в точности соответствовать уникальному человеческому геному каждого индивида? Нашему телу он должен казаться старым надежным другом. В биологическом смысле это означает, что они должны сотрудничать друг с другом подобно тому, как сотрудничают обитатели кораллового рифа, чтобы обеспечивать собственное выживание. Появляясь на свет в результате естественных родов, мы наследуем не только содержавшуюся в оплодотворенном яйце смесь хромосом своих родителей, но и мириады микробов, которые сосуществовали с человеческими генами нашей матери и которые она передала нам во время нашего появления на свет. Научные исследования показывают, что наш микробиом как нельзя лучше дополняет наши человеческие гены.

Один из способов сравнительного изучения эффектов генетических и средовых факторов у человека — исследование идентичных (однояйцевых) близнецов, то есть близнецов, которые развились из одной оплодотворенной яйцеклетки и имеют одинаковые наборы генов. Неидентичные близнецы возникают из двух разных яйцеклеток, оплодотворенных двумя разными сперматозоидами, но в материнской утробе они развиваются бок о бок. Кроме того, такие близнецы могут крепиться пуповиной к общей плаценте или каждый из них иметь свою собственную плаценту. Поскольку «человеческие» гены у идентичных близнецов одинаковы, для ученых они — благодатное поле для исследований.



До сих пор речь шла о близнецах-двойняшках, но еще большую ценность для ученых представляют тройняшки. В г. Корке (Ирландия) было проведено исследование кишечного микробиома трех «комплектов» тройняшек с момента их рождения до конца первого года жизни. В каждой тройне два малыша были идентичными близнецами (то есть возникли из одной и той же яйцеклетки и обладали одинаковыми хромосомами), а третий ребенок развился из другой яйцеклетки, оплодотворенной другим сперматозоидом, и, соответственно, отличался от первых двух малышей частью своих генов. Все новорожденные появились на свет в результате кесарева сечения и, таким образом, не получили материнских вагинальных микробов, которые обычно получают новорожденные, появляющиеся на свет естественным образом. Кормили малышей грудным молоком и искусственными молочными смесями.

Особый интерес у ученых вызвала тройня здоровых малышей, не получавших антибиотики. Когда малышам исполнился месяц, было установлено, что микробиомы двух идентичных близнецов тройни обнаруживают поразительное сходство, в то время как фекальный профиль кишечных микробов третьего малыша, порожденного другими яйцеклеткой и сперматозоидом, но выношенного той же матерью, сильно от них отличается. К концу первого года жизни, однако, различия в характеристиках микробиомов трех здоровых малышей тройни почти исчезли. Этот факт заставляет предполагать, что наши человеческие гены, возможно, оказывают определенное влияние на микробов, подходящих для комплектации нашего микробиома. Заключается своего рода брачный союз между двумя наборами генов — человеческих и микробных, — который продлится по меньшей мере первые несколько дней жизни малыша.

Две тройни близнецов, в которых некоторые малыши получали антибиотики, показали иные результаты. Разрушение младенческого микробиома антибиотиками оказывало на смесь кишечных микробов гораздо более сильное воздействие, чем человеческая генетика (то есть различия в унаследованных от родителей наборах генов). После лечения малышей антибиотиками эти различия переставали иметь сколь-либо существенное значение.

Чтобы понять, каким образом наши человеческий и микробный компоненты гармонически сочетаются друг с другом в единый и целостный суперорганизм, нелишне спросить, а кто, собственно, управляет всем этим «автобусом»? Этот вопрос о механизмах управления нашим сложно устроенным телом открыл — по крайней мере для меня — совершенно новую грань современной биологии. В своей недавно опубликованной статье Джон Крайэн и его сотрудники из Коркского университета не исключают возможности, что микробиом выступает по отношению к нам почти так же, как сказочный кукольный мастер Джеппетто — по отношению к Пиноккио. Они описывают, какое сильное воздействие микробы могут оказывать на функции нашего мозга и поведение. Вопрос «кто здесь главный — наш микробиом или наша человеческая сущность?» — по сути дела, остается открытым. Но работа Крайэна и сотрудников убедительно показывает, что, во-первых, наши кишечные микробы способны вызывать не менее сильные «умопомрачающие» эффекты, чем некоторые психотропные вещества, и, во-вторых, что эта их способность может пригодиться в будущем в терапевтических целях.

Психологические эффекты, вызываемые микробами, с которыми мы вынуждены вести совместное существование, порождают массу тревожных вопросов экзистенциального характера. Возможно, самый злободневный из них звучит так: сколько самоубийств вызвали микробы?

Когда мы будем рассматривать другие представления новой биологии и их применимость к нашему здоровью, станет очевидной одна важная вещь. Микробиом — ключевой фактор, определяющий возможность здоровой жизни. Независимо от того, считаем ли мы микробов «водителями автобуса» нашего суперорганизма или же обычными «пассажирами», просто занимающими в нем большинство мест, эти существа так или иначе постоянно сопровождают нас в нашем жизненном путешествии. Совсем скоро вы тоже научитесь немного управлять своим персональным микробиомом. Но какую пользу можно из этого извлечь?

## 4. Неполюценное поколение

Врожденные пороки, или пороки развития, — не самая веселая тема для обсуждения. Достаточно вспомнить малышек с отсутствующими или деформированными конечностями или темными пятнами на коже! Говоря о врожденных дефектах, мы в первую очередь и представляем себе изуродованные формы и искаженные цвета. Именно они особенно пугают родителей. Но, по мере того как ребенок подрастает, нередко возникают и худшие последствия. Среди них — пожизненная инвалидность или преждевременная смерть. К тому же многие врожденные пороки лечению сегодня не поддаются.

Часть врожденных пороков имеет генетическую природу; к их числу, например, относится муковисцидоз — наследственная болезнь, связанная с поражением желез наружной секреции и сопровождающаяся серьезными нарушениями дыхания, и синдром Дауна — генетическая аномалия, обусловленная присутствием в клетках лишней (третьей) копии 21-й хромосомы. Пороки развития, однако, могут возникать и в результате воздействия внешних факторов, нередко называемых тератогенами. В качестве примера можно привести талидомид — лекарство, назначавшееся в 1950–1960-х гг. беременным женщинам от тошноты и как седативное средство. Оказалось, что этот препарат вызывает у младенцев множество аномалий развития, включая деформацию конечностей и пороки сердца. История талидомида — один из наиболее трагических примеров того, как предположительно безопасная медицинская процедура (в данном случае — прием лекарства во время беременности) может привести к развитию тяжелых врожденных дефектов. Другой пример тератогенного действия — алкогольный синдром плода, когда злоупотребление беременными женщинами алкоголем приводит к развитию у их потомков серьезных неврологических и сенсорных расстройств.

А теперь уместно и полезно взглянуть на болезни человеческого суперорганизма, возникающие в раннем детстве и связанные с микробиомом, как на новый тип врожденных пороков. На свет то и дело появляются младенцы, лишенные той или иной существенной части тела. Не менее важной частью организма является и микробиом. Будем называть его неполноценность тем, чем она и является на самом деле, — врожденным пороком, или дефектом развития. Не исключено, что подобный диагноз, дополненный определенным диагностическим кодом, будет способствовать учреждению новых исследовательских фондов и заставит клиницистов более серьезно относиться к таким расстройствам.

Поиском средств для профилактики и лечения таких болезней, как астма, аутизм, диабет и ожирение, активно занимается целая армия специалистов, связанных со здравоохранением, — ученых, врачей и исследователей, работающих в медицинской и фармацевтической индустрии. Все перечисленные диагнозы утверждены официальной медициной. Не менее серьезным заболеванием, однако, является и недостаточность микробиома. Когда определенные дыхательные расстройства были официально признаны астмой, для защиты беременных женщин и младенцев тут же были выделены необходимые средства.

Я уверен, кое-кому официальное признание нового типа врожденного порока доставит большие неудобства (например, связанные с финансовыми затратами). Тем не менее это поможет людям вести более здоровый образ жизни, что и является главной целью всех моих усилий. Медицинское признание микробиомных дефектов заставит врачей более внимательно относиться к этим нарушениям. А это, в свою очередь, ускорит официальное использование пробиотиков и других стратегий коррекции микробиома медицинским сообществом.

Сделать это нетрудно. Ниже приведены определения врожденных пороков, сформулированные некоторыми уважаемыми организациями и учреждениями:

1. Согласно определению Центров по контролю и профилактике заболеваний США, основные врожденные пороки включают «структурные изменения одной или нескольких частей тела... присутствующие при рождении... [которые] оказывают серьезное неблагоприятное влияние на здоровье, развитие и функциональные способности младенца».

2. Тератологическое общество США — самое старое в мире общество, занимающееся изучением врожденных дефектов, — дает более широкое определение, включающее

структурные, функциональные и физиологические изменения у младенцев.

3. Национальный институт детского здоровья и развития человека Юнис Кеннеди Шрайвер (США) разделяет все врожденные пороки на структурные, функциональные и пороки, связанные с процессом развития. В последнюю категорию включены болезни нервной системы, сенсорные, метаболические и дегенеративные расстройства.

4. Благотворительная организация *March of Dimes* («Марш десятицентовиков»), занимающаяся финансовой поддержкой медицинских исследований, нуждающихся семей и женщин, определяет врожденные пороки как «присутствующие при рождении аномалии формы или функций одной или нескольких частей тела... [которые] вызывают ухудшение общего состояния здоровья и развития или функционирования организма».

5. И наконец, рассчитанный на обывателей справочник издательства *Merriam-Webster* рассматривает врожденный порок как «присутствующий при рождении физический или биохимический дефект, который может иметь наследственную природу или возникать под влиянием внешних факторов».

Понятно, что организации и учреждения, сформулировавшие эти определения врожденного порока, сильно расходятся также и в том, какие нарушения следует относить к этой категории заболеваний, а какие — нет. Поскольку у недоношенных детей расстройства аутистического спектра (РАС) встречаются чаще, чем у доношенных младенцев, организация *March of Dimes* включает их в свой список врожденных пороков, а Центры по контролю и профилактике заболеваний — нет.

Все эти перечни врожденных пороков постоянно меняются: с течением времени и по мере совершенствования исследовательских и диагностических технологий ученые и медики обнаруживают все новые пороки развития. Один из таких недавно выявленных врожденных пороков получил название синдрома капиллярной и артериовенозной мальформации. Мутация одного-единственного гена вызывает серьезную аномалию развития сосудистой системы, приводящую к смертельно опасным осложнениям.

По мере того как ученые делают все новые открытия, изменяются и наши представления о причинах врожденных пороков. На ежегодном заседании Тератологического общества ученые сообщают новые данные о человеческих тератогенах (пищевых продуктах, химических веществах и лекарственных препаратах, способных вызывать аномалии развития), включая и сведения об идентификации неизвестных тератогенов.

Врожденные пороки, связанные с микробиомом, могут возникать в результате передачи ребенку микробиома, содержащего микробные гены, ответственные за развитие ожирения, диабета, болезней сердца, неврологических расстройств или одного из многочисленных аллергических либо аутоиммунных заболеваний. По сути дела, нет никакой разницы в том, передаются ли младенцу дефектные гены вместе с микробными генами или генами человеческого хромосом. Дефекты микробиома могут возникать под влиянием диеты, лекарств, чрезмерной санитарии, стресса или вследствие воздействия веществ, «неумышленно» убивающих микробов и повреждающих микробиом (о потенциальной токсичности многих веществ для наших микробов мы просто пока ничего не знаем).

Тот факт, что окружающие условия — как в пренатальной жизни младенца, так и после его рождения — могут оказывать сильное влияние на его организм и повышать риск врожденных пороков, вызывает целый ряд интересных вопросов. Должен ли врач пытаться сбалансировать микробиом беременной женщины, если у нее выявлен метаболический синдром и она вот-вот должна передать этот несовершенный микробиом своему ребенку? Как относиться к медицинскому вмешательству, истощающему микробиом, который беременной женщине предстоит передать малышу? А именно такое вмешательство и имеет место, когда во время беременности женщины принимают антибиотики. Как относиться к кесареву сечению, если появляющийся при этом на свет ребенок не получает важную часть материнского микробиома? Если в результате медицинского вмешательства (или его отсутствия) у рождающегося ребенка возникает микробиомная недостаточность, то в принципе такое вмешательство (невмешательство) может стать причиной врожденного порока.

Гипотеза биологической полноценности как биологической конструкции, обеспечивающей здоровье и физическое благополучие человека, автоматически предполагает и существование биологической неполноценности. Эта неполноценность — при рождении

или в детском возрасте — может отразиться на здоровье человека в позднем возрасте. В своей статье, опубликованной в 2014 г. в одном из научных журналов, посвященных порокам развития, я высказал мысль, что биологическая неполноценность суперорганизма (то есть его «недосформированность») равнозначна врожденному пороку. Поскольку эта работа была признана Терапевтическим обществом лучшей статьей года, в 2015 г. я получил возможность познакомить со своей концепцией широкий круг специалистов по врожденным дефектам накануне ежегодного заседания общества.

Хотя неполноценность человеко-микробиомного суперорганизма сильно отличается от «традиционных» врожденных пороков (хотя бы тем, что ее нельзя увидеть невооруженным глазом), этот дефект затрагивает все системы нашего тела. Если растущий организм не будет получать сигналов к созреванию от здорового микробиома, наше тело лишится необходимых ему питательных веществ, физиологические системы не смогут формироваться должным образом и функции иммунной системы будут нарушены. Именно так новая биология видит события, происходящие в человеческом теле. Именно так она видит события, происходящие в организме ребенка с неполным («недоукомплектованным») микробиомом.

Деррик МакФейб, доктор медицины и исследователь-невролог из Университета Западного Онтарио, занимающийся изучением микробиома и расстройств аутистического спектра, убедительно продемонстрировал способность микробов влиять на процессы социализации и функциональные возможности животных. МакФейб показал, что он может заставить мышей и крыс превратиться в совершенно антисоциальных существ и полностью игнорировать своих братьев и сестер по помету, просто-напросто изменяя концентрацию одного из метаболитов кишечных микробов — представителя класса короткоцепочечных (летучих) жирных кислот, пропионовой кислоты.

Образование специфических метаболитов — пропионовой кислоты, бутирата, витаминов В<sub>3</sub> (ниацина), В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub> (активной формы), В<sub>12</sub> и К, серотонина, дофамина и несметного числа других побочных продуктов микробного метаболизма — представляет собой лишь один из способов, с помощью которых микробиом способен влиять практически на все физиологические системы и ткани организма, включая и головной мозг. Если микробиом неполон, истощен или не сбалансирован, образуемые им метаболиты могут вызывать различные физиологические нарушения. Так происходит, например, когда иммунная система развивается при отсутствии критических метаболитов бактерии *Bacteroides fragilis*. Ущербность микробиома в ранней жизни приводит к формированию дефектной иммунной системы, что повышает риск аутоиммунных заболеваний.

Микробиом, неинфекционные заболевания (НИЗ) и пороки развития образуют своего рода треугольник, соединяющий микробиом с НИЗ, НИЗ с пороками развития, а пороки развития с микробиомом. До сих пор ученые уделяли основное внимание лишь каким-нибудь парам вершин этого треугольника — например связям между микробиомом и НИЗ или НИЗ и пороками развития. Но в реальной жизни важно рассматривать весь этот треугольник в целом.

Брайан Лав, профессор Фармакологического колледжа Южной Каролины и отец двух детей, заинтересовался связью между приемом антибиотиков и пищевыми аллергиями. Руководимая им группа ученых разного профиля решила проверить гипотезу, что повреждение микробиома от употребления антибиотиков может вызывать иммунные расстройства и пищевые аллергии. В процессе работы ученые неожиданно выяснили, что в любой, даже самой маленькой университетской группе студентов, обязательно найдутся молодые люди с пищевыми аллергиями. Это «открытие» навело их на мысль выяснить точную связь между приемом антибиотиков и риском детских пищевых аллергий и отыскать средства профилактики эпидемии пищевой аллергии.

Во введении мы уже описали несколько примеров социальных последствий пищевой аллергии, взятых из реальной жизни. Но пищевые аллергии — это всего лишь одно из многочисленных проявлений связи между дисфункцией микробиома и НИЗ. А что произойдет, если соединить все три составные части триады — дисфункцию микробиома, возникающие в результате НИЗ и пороки развития? Скорее всего, результат приведет к значительным социальным сдвигам.

Дефекты микробиома могут породить всевозможные НИЗ. А НИЗ в свою очередь нередко приводят к серьезным ограничениям функций и ухудшают качество жизни пациентов. Эти ограничения могут быть очевидными (как, например, в случае некоторых

аутоиммунных и неврологических состояний), но часто остаются незаметными. Кроме того, последствия могут в полной мере проявиться лишь после того, как ребенок подрастет и его нервная, иммунная, пищеварительная, дыхательная, эндокринная и репродуктивная системы окончательно созреют и попытаются работать «по-взрослому». К этому времени поражения и функциональные расстройства обычно становятся уже явными и проявляются в виде НИЗ. Тем не менее и в это время нелишне провести оценку микробиома с помощью так называемых биомаркеров. Эта оценка может включать либо исследование самих микробов, либо анализ их специфических микробных функций (таких, например, как выработка определенных витаминов и других веществ).

Биологи самого разного профиля нередко называют микробиом «недавно признанным органом». В литературе порой встречается и его другое образное название — «отсутствующий орган», хотя на самом деле микробиом всегда с нами. Мы просто не видим его и не чувствуем его присутствия. А между тем его функционирование во многом напоминает работу других органов. Биологи, изучающие гормоны, рассматривают микробиом в качестве одной из эндокринных желез, то есть органов, вырабатывающих гормоны (как щитовидная железа, надпочечники и т. д.). Нутриционисты, диетологи и биохимики иногда называют микробиом «второй печенью»: он обладает мощными пищеварительными и метаболическими способностями. Для иммунологов микробиом — инструмент, «тренирующий» иммунную систему, а для нейробиологов и психологов — орган, контролирующий мышление и поведение людей. Но какие бы функции ни выполнял микробиом — дополнительной эндокринной железой, второй печени, «тренера» иммунитета или неврологического «контролера» — его неадекватное формирование во время и после рождения человека чревато для него как суперорганизма очень серьезными проблемами.

### **Эпидемия инвалидности**

В недавнем отчете некоммерческого Фонда семьи Г. Дж. Кайзера проблема врожденных пороков и «неполноценного поколения» рассматривается под иным углом зрения. В документе говорится, что НИЗ повинны в смерти миллионов людей, что сегодня они — главная причина ограниченной трудоспособности. Речь идет о нарушениях физических возможностей, связанных с врожденными пороками, о которых я уже говорил выше, но, с точки зрения Фонда семьи Кайзера, причина их — НИЗ, а не дефектный микробиом, порождающий эти самые НИЗ. Кроме того, в отчете подчеркивается необходимость ранних медицинских вмешательств: обходятся они дешевле и оказываются успешнее, чем лечение пациентов, у которых уже возникло одно или несколько НИЗ в процессе взросления. Агентства Всемирной организации здравоохранения также уже официально признали связь между НИЗ и нарушениями трудоспособности. Кроме того, в рамках своих программ и партнерских инициатив эту связь признала и Генеральная Ассамблея ООН. Дисфункции микробиома, НИЗ и нарушения трудоспособности практически неразделимы. Это и составляет природу нынешней эпидемии инвалидности и основу стремительного роста доли населения с ограниченными возможностями.

### **Атипичные люди**

Два социолога из Центра социальной интеграции и изучения ограниченных возможностей Университета штата Мэн исследовали проблему нарушения трудоспособности и границ восприятия «целостного человека» или, по определению самих ученых, диапазонов восприятия «человеческих качеств». Среди интересных тем, затронутых Элизабет Депой и Стивенем Джилсоном, два вопроса вызвали особый интерес в свете недавних прорывов в изучении микробиома — что значит быть человеком и в каких границах люди способны признавать человеческие качества в атипичном человеческом теле?

Мне кажется, что, рассуждая о готовности людей признавать «атипичность», Депой и Джилсон главным образом имели в виду ограничение физических возможностей человека, о которых можно судить по тем или иным внешним признакам. Для компенсации утраченных функций человек может использовать технические приспособления, заметные для окружающих. Но реальность такова, что эти нарушения принимают самую разную форму. Распознать некоторые из них невооруженным глазом не так-то просто, и приспособления для их компенсации к настоящему времени еще не созданы. Ведь младенец с неполным (недоукомплектованным) микробиомом или взрослый человек с дисфункциональным

микробиомом никому не покажутся «атипичными». Очевидные признаки ограниченных физических возможностей могут появиться у такого человека только в том случае, если он заболеет определенным НИЗ. О том, что собой представляет ребенок, лишенный микробов, нам уже известно. В самом начале своего университетского обучения я как-то побывал в Далласе, где столкнулся с необычной ситуацией: на свет должен был появиться новорожденный, контакт которого с микробами, по мнению врачей, неминуемо привел бы его к смерти. Пытаясь хоть как-то спасти жизнь малыша, доктора умышленно поместили его в стерильные условия.

В 1971 г. известность получил случай Дэвида Веттера, родившегося с генетической недостаточностью иммунной системы. Воздействие микробов не помогло бы иммунной системе Дэвида окрепнуть, потому что ее попросту не было. Ребенка могли убить любые патогенные микробы. Поскольку его родители уже потеряли одного ребенка, находившегося точно в таком же состоянии, к моменту рождения Дэвида врачи пребывали в полной боевой готовности. Малыш родился в результате кесарева сечения и был тут же помещен в стерильный пластиковый пузырь, надежно защищавший его от микробов. В этом «коконе» Дэвид провел 12 лет. У ребенка не было ни иммунной системы, ни микробиома, который мог бы созреть одновременно с ним и позволить его организму биологически функционировать в окружающем мире. Мальчик трагически умер в 1984 г. после неудачной попытки трансплантации костного мозга, приведшей его к заражению вирусами Эпштейна-Барр, которые вызвали серьезные осложнения.

Люди с отсутствующим или дефектным микробиомом внешне ничем особенным не выделяются. Тем не менее у них, как правило, отмечаются метаболические нарушения и высокая уязвимость к широкому спектру болезней зрелого возраста. В этом-то и состоит главная проблема. Увидеть свой микробиом нельзя, а потому определить на глазок, насколько серьезен его дисбаланс, невозможно. Но дефекты и нарушения — видите ли вы их или нет — никуда не деваются. В случае Дэвида Веттера они стали очевидными лишь потому, что вследствие иммунодефицита ребенка пришлось изъять из нормального окружающего мира и, чтобы обеспечить его выживание, поместить в полностью искусственные условия.

Несмотря на значительный прогресс социальной интеграции людей с ограниченными возможностями во многие сферы общественной жизни, распространяющиеся сегодня эпидемии НИЗ и связанные с ними нарушения порождают целый ряд проблем:

1. Нарушения здоровья, связанные с НИЗ, ограничивают доступность некоторых элементов среды, которыми могут пользоваться другие люди.
2. Постоянно растущее число людей с ограниченными физическими возможностями, обусловленными НИЗ, означает, что в обществе становится все меньше тех, кто может чувствовать себя в безопасности в разных средах.

Опасность состоит в том, что все большее количество людей оказывается строго ограничено определенной средой, где они могут функционировать, не подвергаясь риску.

Проблемы, с которыми сталкивается общество, где многие люди вынуждены вести борьбу за безопасное взаимодействие с различными средами, вторглись и в жизнь нашей семьи. Прежде чем стать научным редактором, моя жена работала в Университете штата Нью-Йорк в Бингемтоне, где занималась расстройствами способностей к обучению. Ее работа состояла в разработке и практическом внедрении специальных переходных программ для студентов с нарушениями способностей к обучению, синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройствами аутистического спектра (РАС) и травматическим повреждением мозга. Когда в 1994 г. она начала практиковать здесь в качестве интерна, под ее присмотром было всего шесть студентов, и работа казалась ей легкой и приятной. Но затем количество ее подопечных стало быстро расти — сначала за счет студентов с СДВГ, а в XXI веке — с синдромом Аспергера.

Студенты с синдромом Аспергера — по сравнению с их сокурсниками с нарушениями других типов — требуют гораздо более интенсивной личной поддержки, поскольку испытывают значительные трудности при перемещении между различными социальными средами. Взрослых молодых людей с РАС (например, синдромом Аспергера) ждет нелегкая жизнь, так как обычно им требуется основательная поддержка со стороны других людей. Возникает закономерный вопрос: кто будет оказывать им эту поддержку, если число

нуждающихся в ней членов общества постоянно растет? По данным некоммерческой организации *Asperger/Autism Network*, взрослым людям с синдромом Аспергера нередко требуется помощь в выполнении таких рутинных дел, как оплата счетов, уборка дома или поддержание надлежащего распорядка дня. Если они не живут вместе с родителями, лучший выход для них — заручиться помощью соседей по дому или квартире.

Университеты стараются держать ситуацию под контролем. Но повышение квалификации работников, помогающих таким студентам, не может решить проблему: число молодых людей с нарушениями неуклонно растет, причем настолько значительно, что канадские университеты, например, уже начали специализироваться на оказании поддержки группам студентам с определенным типом отклонений, в частности с синдромом Аспергера. Но ведь психические и когнитивные расстройства — это всего-навсего одна из многочисленных категорий нарушений развития, которые возникают всё чаще и затрагивают все физиологические системы человека (иммунную, нервную, пищеварительную, сердечно-сосудистую, метаболическую, дыхательную и мочеполовую). В США в период между 1980 и 2005 гг. число студентов с нарушениями развития увеличивалось вдвое быстрее, чем общая численность студентов. В 1999/2000 учебном году эта страна потратила 77,3 млрд долларов на образование и поддержку студентов с ограниченными возможностями.

Но речь идет не только о деньгах. Профессиональный опыт моей жены заставляет ее беспокоиться главным образом о том, что если эпидемия нарушений развития, связанных с НИЗ, и дальше продолжится такими же темпами, то рост ограниченно трудоспособного населения начнет превышать возможность заботиться о них. Министерство здравоохранения и социальных служб США еще в 2001 г. опубликовало тревожный отчет о росте числа молодых людей с различными расстройствами и катастрофической нехватке патронажных работников. Необходимо найти решение этой проблемы до тех пор, пока жертвы этой эпидемии не окажутся без всякой поддержки.

## Социальный раскол

Чем сильнее мы страдаем от НИЗ, осложняющих нам и без того нелегкую повседневную жизнь, тем ниже мы склоняем перед ними голову, тем покорнее пытаемся смириться с ограничениями и защититься от внешних невзгод. Иногда люди даже отказываются от социальных взаимодействий — общественных мероприятий и общения с друзьями, родными и деловыми партнерами. Вспомним хотя бы лорда Саймона, известного члена британского парламента. Видный политик и государственный деятель, из-за сильной аллергии он был вынужден избегать больших скоплений людей. На первый взгляд, казалось бы, просто маленькое неудобство, но кто знает, какие возможности может упустить человек, который занимает важный государственный пост, но не способен свободно общаться с согражданами?

Все чаще срываются торжественные праздничные обеды, свадебные приемы, корпоративные застолья, летние пикники, банкеты и даже обычные семейные ужины. Их устроители должны позаботиться о том, что их гости могут страдать пищевыми аллергиями, непереносимостью продуктов или иметь диетические ограничения по медицинским показаниям (например, связанные с диабетом). Кроме того, могут потребоваться дубликаты кухонной утвари и посуды, дополнительные запасы продуктов и их отдельное хранение. Необходимо сохранять этикетки и ярлыки от всех используемых продуктов — на случай, если придется их изучить! С каждым годом прием гостей превращается для хозяев во все более тяжелое испытание. Сегодня мы беспокоимся по поводу пищи гораздо сильнее, чем прежние поколения.

Ученик колледжа покидает родной дом и направляется на учебу в университет, обрекая себя на питание фастфудом. И совсем скоро он начинает пропускать занятия из-за приступов аллергии. Продукты, которые требуются одному студенту, легко могут убить другого. Посещение комнаты приятеля в общежитии может обернуться для его сокурсника вызовом скорой помощи.

Членам одной семьи, как правило, удается кое-как приспособиться к особенностям своих близких, связанным с питанием и прочими экологическими аспектами здоровья. Но когда дети с аллергиями, пищевой непереносимостью, диетическими ограничениями или нарушениями развития вследствие НИЗ заканчивают школу и отправляются в университет, они сталкиваются с серьезными проблемами. В 2009 г. Министерство юстиции США получило жалобу на Университет Лесли в г. Кембридже (штат Массачусетс) по поводу

инцидента, связанного с пищевыми аллергиями и целиакией. В жалобе утверждалось, что в раздел III Закона о гражданах США с ограниченными возможностями следует включить широкий спектр пищевых аллергий. В результате судебного урегулирования этого вопроса было решено считать пищевые аллергии особой формой ограниченных возможностей, а университетским сервисным службам было вменено в обязанность относиться к ним соответствующим образом. Другие университеты сочли, что это решение суда распространяется на все высшие учебные заведения, и теперь не только по-другому организуют питание в кампусе, но даже размещают студентов в общежитии, сообразуясь с «комплексом» ограниченных возможностей, обусловленных НИЗ. Очевидно, люди лишаются еще одного преимущества социальной жизни и еще одной свободы, которой они пользовались испокон века — возможности собираться вместе за трапезой. И эта перемена напрямую связана с проблемами микробиома, пищеварительными расстройствами и сбоями в созревании иммунитета.

Как скрытая, так и явная физическая сегрегация людей существовала на всем протяжении человеческой истории и осуществлялась под влиянием самых разных факторов. Самыми значительными из них были расовая принадлежность, религия, стиль жизни (например, оседло-земледельческий или кочевой), политика и богатство. Даже столетия назад генетически родственные кланы и племена стремились контролировать собственные территории и жить обособленно от чужих кланов и племен. Несмотря на попытки групп к смешению, в разных частях света такое разделение наблюдается по сей день (например, в Индии, где сохранилась кастовая система, или в уже упомянутых колониях для прокаженных).

Впрочем, до сих пор только две многочисленные группы людей, страдающих различными нарушениями, отделялись от всех остальных: это пожилые люди, нередко имеющие функциональные расстройства и поселившиеся в специальных домах, интернатах, пансионатах и общинах, а также дети и молодые люди с отклонениями аутистического спектра, посещающие специальные школы и проживающие в особых жилых комплексах. Такие учреждения были созданы с целью оказания более эффективной и квалифицированной помощи этим группам людей. Однако некоторые авторы отмечают, что попытки обеспечить этих людей специальным уходом и/или специальным образованием сами по себе могут непреднамеренно привести к усугублению сегрегации. Несмотря на принятые законы, способствующие социальной интеграции детей с ограниченными возможностями, эта проблема остается актуальной и сегодня. Если связанная со сверхчувствительностью неспособность людей объединяться в группы в пределах какой-нибудь среды (например, школы или класса) лишь усиливается, будет усугубляться и сегрегация.

А теперь посмотрим, что могло бы произойти, если бы у людей вообще не возникали аллергии, аутоиммунные заболевания, метаболические, неврологические и поведенческие расстройства или если бы у страдающих ими людей могла восстанавливаться утраченная по их вине функциональность. В этом случае исчезли бы многие факторы, усугубляющие разрыв между людьми. На протяжении многих тысячелетий люди были социальными животными, и усилия, которые мы можем предпринять, чтобы стать более выносливыми, менее взаимозависимыми и более открытыми для человеческих взаимодействий, пошли бы на пользу не только нам самим, но и всему окружающему миру.



## 5. Генный обмен и переключения генов

В предыдущих главах этого раздела книги я не раз подчеркивал, что громадное большинство клеток и генов нашего суперорганизма являются микробными, а не человеческими, и объяснял, почему это обстоятельство имеет такое важное значение для физического благополучия людей и понимания природы человека. Факт, что более 99 % генов нашего тела приходится на долю микробиома, а не наших хромосом, — одно из самых сенсационных открытий в этой области знаний. Но что это значит? Допустим, некий продукт на 99 % лишен лактозы. Для большинства людей, чувствительных к лактозе, он будет полезным: его умеренное потребление позволит им избежать целого ряда расстройств. Но чем гены отличаются в этом отношении от лактозы? Или вы всерьез считаете, что 1 % человеческих генов оказывает на наш организм большее влияние, чем 99 % микробных генов? Как станет ясно в дальнейшем, ответ на этот вопрос, скорее всего, будет отрицательным, и связано это не столько с общим количеством тех и других генов, сколько со скрытым от наших глаз разнообразием их взаимодействий. Оба генома — человеческий и микробный — работают взаимосвязанно. Порой даже трудно определить, является ли тот или иной эффект результатом активности микробных или человеческих генов. Все клетки и гены нашего суперорганизма имеют очень древнее происхождение, и, хотя порой оно весьма туманно, они, безусловно, тесно взаимосвязаны и взаимозависимы.

Существует два основных механизма генетической регуляции с участием микробов и генов наших хромосом. Назовем их генным обменом и переключениями генов. Когда речь идет о генном обмене, нас в первую очередь интересуют прежний и настоящий обладатели генов и место, где они обосновались после обмена. Под переключениями генов подразумевают их рабочее состояние — включены они или выключены подобно настольной лампе. Обмен и переключения генов — главные инструменты, с помощью которых микробы утверждают свои права в нашем суперорганизме.

### Генный обмен

Одно из главных недавних открытий в биологии — способность организмов обмениваться генами. Кто бы мог вообразить такое?! Те самые частицы, которые, как мы привыкли считать, делают нас людьми и определяют наши отличия от других существ, на самом деле являются предметом купли-продажи и просто обмена на своего рода рынке-толкучке. Оказывается, их можно продавать, словно товары на рынке, или просто отдавать в дар.

Исследователи, изучающие генный обмен, первым делом пытаются выяснить происхождение того или иного гена — появился ли он в результате обмена? Это почти равнозначно попытке определить, от каких далеких предков берут начало все гены, имеющиеся сегодня в наших хромосомах. А это, на мой взгляд, все равно что по очереди разглядывать всех современных жителей США и пытаться ответить на вопрос: где была родина древнейших предков всех этих людей? США — это плавильный котел множества народов, которые веками мигрировали из других регионов, стран и частей света в определенную географическую область Северной Америки. Эта миграция продолжается и в наши дни. Большинство предков людей, проживающих сегодня в США, первоначально жили в других частях света, и, соответственно, большинство их генов также имеют иноземное происхождение. Люди могут двигаться и перемещаться из одних мест в другие. Такой же способностью, оказывается, наделены и гены. А потому главной темой этой главы будет перемещение.

Прежде всего следует определить, какие биологические структуры имеют микробное происхождение, а какие свойственны нам как представителям группы млекопитающих. Как отмечалось в предыдущем разделе, одно из крупнейших открытий XX в. в области биологии было связано с напоминающими бактерий крошечными «энергетическими станциями» наших клеток — митохондриями. Эти органеллы находятся в цитоплазме — студенистом веществе клетки, окружающем ядро. По мнению большинства современных ученых, митохондрии — это остатки древних микробов (бактерий), которых в незапамятные времена каким-то образом поглотили наши предковые клетки, потому что эти бактерии могли использовать кислород для выработки энергии, а клетки-захватчики этого делать не могли.

Митохондрии позволили этим клеткам использовать более разнообразные источники энергии, а о пользе диверсификация источников энергии говорит хотя бы тот факт, что сегодня это одна из главных новостных тем в глобальном масштабе: чтобы защитить Землю от экологической катастрофы, разные страны мира пытаются освоить альтернативные способы получения энергии. А если митохондрии произошли от микробов, то и содержащиеся в них гены первоначально были микробными генами. Ядро же — главная структура наших клеток — на все 100 % досталось нам от млекопитающих. И содержащиеся в ядре хромосомы никогда не компрометировали себя межвидовыми обмена и трансферами. Или все-таки компрометировали?

Главный способ, с помощью которого наши хромосомы могут приобрести ген от организма другого вида, представляет собой процесс, получивший название горизонтального переноса генов. В результате этого процесса организм одного вида передает часть генетического материала находящемуся по соседству организму другого вида (такими организмами могут быть существа разных видов, живущие внутри суперорганизма). Горизонтальный перенос генов может быть односторонним или двусторонним, то есть принимать форму обмена генами. Нередко в результате такого обмена один вид получает преимущества очень быстро, а другой — медленно. Это напоминает ситуацию, когда банк единовременно предоставляет клиенту всю сумму денег, необходимую для покупки нового дома (первоначальное преимущество для клиента-заемщика), но затем новый домовладелец вынужден в течение десятилетий погашать свой долг, включая выплату процентов (долгосрочное преимущество для банка).

Горизонтальный перенос генов осуществляется на протяжении жизни одного поколения живых организмов. Этим он отличается от вертикального переноса генов, который происходит во время размножения и предполагает перенос генов между поколениями — от родителей потомству. При вертикальном переносе генов у людей мать и отец передают свои хромосомы (через яйцеклетку и сперматозоид) будущему ребенку, развивающемуся из оплодотворенного яйца (зиготы). Кроме того, во время родов мать передает ребенку свой микробиом: так осуществляется вертикальный перенос микробных генов. Вертикальный перенос генов, о котором ученые знают давно, долгое время считался единственным способом передачи генетического материала. Горизонтальный перенос генов стал известен науке сравнительно недавно. Этот принципиально иной процесс предполагает межвидовое «перескакивание» генов. На первый взгляд он напоминает простое межвидовое «рукопожатие», но на самом деле немного сложнее и загадочнее.

В 1950 г. выпускница Корнеллского университета, генетик Барбара Макклиток, показала, что гены и в самом деле обладают подвижностью, могут «прыгать» и менять свое местоположение — по крайней мере на хромосомах в пределах клеточного ядра. Прошли десятилетия, прежде чем это революционное открытие было в полной мере оценено учеными и удостоено Нобелевской премии. Но, если гены и впрямь такие прыгучие, не могут ли они перескакивать между клетками организмов разных видов?

Предварительные результаты, опубликованные в 1950-х гг., показали, что такой процесс и в самом деле возможен между некоторыми бактериями, одной из которых является возбудитель дифтерии — дифтерийная палочка (*Corynebacterium diphtheriae*). Гены, перенесенные в этот микроб бактериальными вирусами бактериофагами, влияли на его вирулентность, то есть способность вызывать болезнь. Позднее ученые обнаружили, что бактериофаги могут переносить между бактериями различных видов и гены, обеспечивающие устойчивость микробов к антибиотикам.

Оказывается, человеческое тело — необычайно удобная конструкция для горизонтального переноса генов. Было установлено, что микробы, входящие в состав нашего микробиома, используют в качестве «толочки» для обмена генами кишечник. Лишь совсем недавно ученые обнаружили, что различные виды бактерий, живущие в одном и том же месте человеческого тела, время от времени обмениваются друг с другом своими генами. Но может ли горизонтальный перенос генов осуществляться в том случае, если реципиентом генов является сложно устроенный организм — растение, животное или даже человек?

Вопрос о горизонтальном переносе генов у высших организмов, включая людей, дискутируется уже более десятилетия; одновременно обсуждаются и предположения, происходит ли при этом обмен генами или их однонаправленный перенос. В 2005 г. был продемонстрирован горизонтальный перенос генов между двумя видами растений — рисом и просом. Рис рисом — а как насчет людей? Могут ли микробные гены не только

обосновываться в человеческих хромосомах, но и передаваться затем от родителя к ребенку во время размножения? В одном из наиболее убедительных на сегодняшний день исследований группа ученых из Кембриджского университета под руководством Алестера Криспа сфокусировала внимание на человеческих генах, обладающих замечательным сходством с генами бактерий, архей и грибов.

В человеческом геноме (то есть геноме, свойственном нам как млекопитающим), были идентифицированы десятки или даже сотни чужеродных генов — вероятно, микробного происхождения; похоже, многие из них кодируют белки с уникальной ферментной активностью. Благодаря таким функциям эти микробные гены наделяют наши клетки способностями к утилизации химических веществ, которые в противном случае у них попросту отсутствовали бы. Присутствие микробных генов в наших хромосомах вызывает ряд важных вопросов. Вписывается ли межвидовой горизонтальный перенос и скачки генов в дарвиновскую теорию эволюции? Имеет ли право «древо жизни», отображающее родственные узы между видами и ход эволюции, на существование в своем привычном виде или же оно представляет собой нечто иное? Быть может, оно больше похоже на раскидистое дерево пекана или грецкого ореха, сплошь опутанное огромными паутиными гнездами гусениц белой американской бабочки (*Hyphantria cunea*)? А если так, то какая часть этой «конструкции» приходится на дерево, а какая — на паутину гусениц?

Горизонтальный перенос генов от микробов человеку — сравнительно недавнее открытие, и никто еще полностью не уверен, что этот механизм — единственное объяснение присутствия микробных генов в человеческом геноме. Но свидетельства о существовании обмена генами между микробами, с одной стороны, и растениями и животными, с другой, настолько убедительны, что исключение людей из этого широко распространенного биологического процесса было бы явной натяжкой, граничащей с допущением, что в биологическом плане люди не имеют ничего общего с большинством животных. Сегодня большинство дебатов по этому поводу касается времени, когда происходили такие переносы генов, и видового спектра позвоночных, которых они затронули.

Древний перенос генов от микробов в хромосомы наших предков-млекопитающих означает, что некоторые из приблизительно 1 % человеческих «млекопитающих» генов на самом деле не имеют никакого отношения к млекопитающим. По крайней мере некоторые из тех генов, что присутствуют сегодня в наших хромосомах, попали в них из микробов. Таким образом, чем глубже мы всматриваемся внутрь себя, тем меньше остается от нас «человеческого», того, что не испытало бы на себе влияния микроорганизмов. Но если эти заимствованные у микробов гены позволили нам выполнять полезные, прежде недоступные для нас функции, значит, и эти функции, по сути дела, тоже имеют микробное происхождение. Таким образом, генный обмен, снабдивший наши человеческие клетки генами микробного происхождения, сделал границу между той частью нашего организма, которая свойственна нам как млекопитающим, и нашим микробиомом весьма расплывчатой.

## Переключения генов

Без преувеличения можно сказать, что механизмы, управляющие переключениями генов, отвечают практически за все события, происходящие в клетке. Когда в 1990-х гг. близился к завершению проект «Геном человека», расхожим стало представление о том, что гены определяют не только нашу принадлежность к человеческому роду, но и нашу внешность, личность и здоровье. Возможно, вам доводилось слышать о гене преступности, гене гомосексуальности и даже о гене интеллекта. Эти качества человека вместе с другими его характеристиками составляют то, что биологи называют фенотипом — совокупность всех различимых, измеряемых и поддающихся наблюдению признаков человека. К числу таких характеристик относятся как признаки, которые мы можем видеть воочию (например, цвет глаз, рост и черты лица), так и признаки, которые не проявляются внешне, но поддаются измерению (размеры сердца, активность щитовидной железы, скорость метаболизма, биохимические показатели). Биологи установили, однако, что фенотип далеко не всегда определяется унаследованными генами и различными формами генов (так называемых аллелей). Это обстоятельство они объясняли взаимодействиями между генами и некоторыми внешними влияниями. Но все это — из области «старой» биологии. Сегодня мы всё лучше понимаем, что одно только присутствие гена лишь в слабой степени определяет то, как, когда и в какой мере он будет использован. На самом деле все зависит от того, окажется ли этот ген во «включенном» (активном) состоянии и когда произойдет это включение. В большинстве

случаев, если ген просто «сидит» в хромосоме и не используется, никакой пользы от него нет. Механизмы изменения активности генов и управления ими получили название «эпигенетики». Эти механизмы и составляют ключевой компонент новой биологии.

Как отмечалось во введении, люди обладают не особо впечатляющим количеством собственных генов (то есть генов, свойственных нам как млекопитающим), и сами по себе эти гены не способны поддержать существование человека. Вот почему наш второй, микробиомный, геном не роскошь, а необходимая и фундаментальная часть нашего бытия. Гены тем не менее в некотором отношении напоминают электричество в современном мире. Оно позволяет нам делать удивительные вещи, например освещать и обогревать дома и квартиры, но пользу оно приносит только в том случае, если мы имеем возможность подключиться к его источнику (электросети).

Оснащение дома или квартиры электропроводкой дает нам лишь потенциальную возможность использования электричества, в частности освещать помещение или пользоваться электроприборами. Для этого нужно еще установить щиток с пробками-предохранителями, розетки и выключатели. Если дом подключен к электросети, но в нем нет предохранителей, выключателей и розеток, никакой пользы от его оснащения электропроводкой не будет. Электричество для вас недоступно, есть лишь потенциальная возможность его использования. Точно такая же ситуация и с генами. Достались ли они нам от млекопитающих, микробов или космических пришельцев, если их нельзя включить, в любом случае работать они не будут.

Нашему организму повезло больше, чем дому, который специалист-электрик должен оснастить выключателями и розетками: человеческий геном оснащен ими изначально. К тому же работа этих «выключателей» не требует от нас никаких физических усилий, ими не нужно щелкать или вертеть их из стороны в сторону. Их работу обеспечивают химические процессы. Существует несколько различных типов химических выключателей генов. В понимании механизмов их работы и их усовершенствовании — одна из главных задач новой биологии и будущее медицины.

Способность управлять включением и выключением гена на разных стадиях развития организма и выработкой продуктов, осуществляемой под его контролем, может означать вопрос здоровья и болезни или даже жизни и смерти. Для примера рассмотрим выработку гемоглобина — белка крови, переносящего кислород. Без надлежащего снабжения кислородом клетки и ткани нашего тела обречены на гибель. Оказывается, у человека имеется несколько разных типов гемоглобина, точно «скроенных» для различных стадий его жизни и удовлетворения кислородных потребностей тканей на этих стадиях. Продукция эмбрионального, плодного и «взрослого» гемоглобина находится под контролем эпигенетических переключений генов. Их включение и выключение точно приурочено к началу и концу различных стадий развития, ибо только в этом случае может быть обеспечена жизнедеятельность организма. Ученые установили, что эти переключения генов и выработку гемоглобина контролирует бутират натрия, низкомолекулярный метаболит одной из кишечных бактерий. Сегодня проводятся испытания бутирата натрия и родственных ему химических соединений с целью их возможного использования для лечения серповидно-клеточной анемии, бета-талассемии и других заболеваний, связанных с нарушением синтеза гемоглобина. При этих болезнях ткани нередко недополучают кислород. Бутират натрия способен повышать в крови уровень гемоглобина с высоким сродством к кислороду. Очевидно, микробиом играет важную биологическую роль в управлении переключениями генов.

Я далеко не единственный, кто считает, что регуляция активности генов осуществляется не только на генетическом, но и на эпигенетическом уровне. Недавно д-р Дитмар Шпенглер и его сотрудники из Института психиатрии общества Макса Планка (Германия) выяснили, какое критическое значение имеют химические (эпигенетические) переключения рабочего состояния генов для здорового неврологического развития организма. Кроме того, они описали сбои, возможные при программировании этих переключений.

Мне нравится сравнивать программирование переключений генов, связанных с развитием нашего организма, с программированием освещения дома, который мы покидаем, уезжая на неделю в отпуск. Прежде мы делали это с помощью подключенных к электросети таймеров. Сегодня мы используем для этого компьютеры и прочие гаджеты, которыми оснащены «умные дома». Имея возможность запрограммировать освещение дома только один раз на весь недельный отпуск, мы должны сделать это так, чтобы свет в разных местах

дома и двора включался и выключался в нужное время: только такой режим освещения может обеспечить максимальную безопасность нашего имущества. Если освещение запрограммировано неправильно, никакого толку от нашей работы не будет, к примеру, свет будет гореть днем и выключаться на ночь. То же самое может случиться и с переключениями генов в нашем теле, только последствия такой ошибки будут гораздо трагичнее.

Неплохая аналогия с переключениями генов в разные периоды жизни генов — железнодорожные стрелки, благодаря переводу которых поезда могут переходить с одного пути на другой. Самая длинная железная дорога в мире — Транссибирская магистраль протяженностью примерно 9300 км. Она проходит через Уральские горы и соединяет Москву с российским Дальним Востоком, портовым городом Владивостоком и Японским морем. В Забайкалье, в восточносибирском городе Улан-Удэ, находится узловая станция Транссиба со стрелками. От главного пути здесь отходит ветка, переходящая в Трансмонгольскую магистраль и соединяющая Улан-Удэ со столицей Монголии, городом Улан-Батором. Она проходит через всю Монголию, затем направляется в Китай и в конечном итоге достигает Пекина. Следующий такой узел находится в Восточной Сибири примерно в 60 км от города Читы; ветка, отходящая здесь от главного пути, направляется прямо на юго-восток, в Китай, и достигает Пекина в обход Монголии. Таким образом, перевод («переключение») стрелок на этих двух станциях направляет поезда в разные регионы Азии.

Переключения генов (эпигенетика) контролируют многие сложные биологические процессы. Среди них — такие жизненно важные функции человека, как формирование и работа памяти, эффективность иммунных ответов, уровень специфических гормонов в теле и наши реакции на эти гормоны, количество и качество вырабатываемых семенниками сперматозоидов.

Особый интерес ученых к переключениям генов связан с тем, что они поддаются программированию. Программирование начинается в ранний период жизни человека, но может происходить и во время жизни его родителей и даже бабушек и дедушек. По сути дела, они связывают нас и с нашим прошлым, и с возможным будущим. И, разумеется, в некоторых случаях микробы нашего микробиома могут «подсказать» нашим человеческим генам, следует ли им оставаться включенными или выключенными в тот или иной момент жизни на данном ее этапе, в более позднем возрасте и даже во время жизни наших внуков и правнуков.

Переключения генов, обусловленные эпигенетическими метками (маркерами), обладают собственной памятью. Память об этих переключениях имеет такое же важное значение, как и любой из наследуемых нами человеческих хромосомных или митохондриальных генов. Эти эпигенетические «следы памяти» могут храниться поколениями.

## **Ламарк и жирафы**

Один из самых ярких примеров превратностей идей в биологии, а возможно, и в науке вообще, — судьба научного наследия французского биолога и натуралиста Жана Батиста Ламарка. Теория эволюции этого предшественника Дарвина утверждала, что адаптации организмов к окружающей среде, то есть полезные приобретенные признаки, передаются по наследству потомкам и закрепляются в поколениях. Так, например, шеи у жирафов стали такими длинными, потому что животные постоянно вытягивали их, пытаясь дотянуться до листьев на верхушках деревьев. Признак «длинношейности», приобретенный в зрелом возрасте, животные передавали по наследству потомкам и в конце концов шеи у всех жирафов стали длинными. Такое представление, мягко говоря, противоречит идеям Дарвина.

Жан Батист Пьер Антуан де Моне, шевалье де Ламарк родился в 1744 г. на севере Франции в большой небогатой дворянской семье. В молодости он хорошо зарекомендовал себя на военной службе, но после ранения был вынужден уйти в отставку. После этого он начал изучать медицину и ботанику и в 1778 г. опубликовал книгу о французских растениях, хорошо принятую общественностью. Затем он был назначен на должность профессора естествознания, но в той его области, которая особой популярностью в те времена не пользовалась — зоологии насекомых, червей и прочих беспозвоночных животных. Изучая разнообразие низших форм животного мира, Ламарк и начал формировать свои представления об адаптациях. Он считал, что влияния окружающей среды на живые организмы способны вызывать долгосрочные эффекты, поскольку организмы вынуждены иначе использовать («упражнять») свои клетки, ткани и органы. В конечном итоге ученый пришел к выводу, что, если эти «упражнения» продолжаются достаточно долгое время,

возникшие в организме изменения могут передаваться по наследству и проявляться в следующих поколениях.

Ламарк был исключительно плодотворным исследователем, опубликовавшим множество научных трудов. Круг его научных интересов охватывал медицину, зоологию, ботанику и даже физику. Тем не менее умер он в нищете и безвестности. Лишь в последние несколько десятилетий, когда ученые начали постигать механизмы эпигенетики, на свет были извлечены и труды Ламарка. В них содержатся идеи, которые прежде отвергались наукой, а в наше время приобретают новую значимость. Сегодня эти идеи во многом определяют наш подход к охране здоровья человека и лечению его болезней на несколько ближайших десятилетий.

Мысль о наследовании изменений, приобретенных организмом в результате приспособления к окружающей среде, уже не кажется нам столь абсурдной, как прежде. В XX в., когда все внимание ученых было сосредоточено на наследовании генов и «воскрешении» менделевских опытов с горохом, идеи Ламарка подверглись всеобщему осмеянию. К тому времени, когда я пошел в школу, Ламарк превратился в настоящий символ ученого с извращенным биологическим мышлением.

Но, как показали научные исследования последнего десятилетия, описанная Ламарком адаптация, обусловленная прямым влиянием окружающей среды, в точности соответствует тому, как работает эпигенетическая регуляция экспрессии генов. У Ламарка не было инструментов, которые имеются в нашем распоряжении, но его научные представления приобретают сегодня огромную ценность. История «ламаркизма» — наглядный пример того, как научный консенсус способен лишить нас способности к восприятию новых идей и прорывов в понимании природы.

## **Программа здоровья взрослого человека**

Чтобы быть здоровыми, нам нужно строго придерживаться эпигенетической программы. Если гены, которые должны включиться на определенном отрезке развития, не включаются вовсе или включаются несвоевременно, обычно возникает болезнь. Заболевания, развивающиеся по этой причине, чаще всего являются неинфекционными.

Этот процесс, задающий паттерн активации генов в ранней жизни человека, часто называют еще перинатальным программированием. Он во многом напоминает программирование компьютера на то, чтобы раз в неделю в определенные часы он проверял себя на вирусы. Вопросам, связанным с программированием развития иммунной системы человека, посвящена и значительная часть моей научной деятельности. На программирование активности генов в наших хромосомах могут влиять различные внешние воздействия в ранней жизни, включая диету матери и ребенка, контакты с вредными химическими веществами, прием некоторых лекарств или присутствие либо отсутствие микробов. Перинатальное программирование затрагивает все физиологические системы нашего организма. Одни физиологические системы и органы достигают полного созревания в более ранние периоды жизни, чем другие. Так, например, головной мозг и легкие относятся к числу органов, которые в процессе развития организма достигают полной зрелости одними из последних.

Перинатальное программирование болезней, возникающих в более поздней жизни, впервые обнаружил в 1990 г. британский исследователь Дэвид Бейкер, изучавший причины возникновения болезней сердца. Бейкер заметил, что, если беременные женщины получали неполноценное питание, у их детей изменялась кривая роста и повышался риск развития метаболических расстройств и болезней сердца. Представления Бейкера о перинатальном программировании сердечных заболеваний получили известность под названием гипотезы Бейкера.

Благодаря исследованиям таких ученых, как Филипп Гранжан из Университета Южной Дании и Гарвардской школы здравоохранения, Черил Уолкер из Техасского научного центра здоровья и Джерри Хендела из Национального института гигиены окружающей среды США, теперь мы знаем, что по такой же схеме идет и перинатальное программирование активации генов, связанных с некоторыми другими НИЗ, и рисков их развития в более поздней жизни.

Изучение перинатального программирования человеческого здоровья идет в наши дни невероятно бурными темпами. Об этом хотя бы свидетельствует тот факт, что в последнее

десятилетие постоянно появляются все новые научные общества и журналы, связанные с этой актуальной областью новой биологии.

Изучение переключения генов внесли окончательную неразбериху в великую биологическую дискуссию XX столетия: что важнее — природа или воспитание (генетика или окружающая среда)? Сегодня становится все очевиднее, что отделять одно от другого неразумно. Эта парадигма попросту устарела. Окружающая среда настолько сильно контролирует программирование активности используемых нами генов, что вся наша жизнь от колыбели до могилы в значительной мере отражает сумму испытаний, пережитых нашими предками и нами самими в ранней жизни (например, воздействия химических, физических и психологических стрессоров). Эту мысль красноречиво подтвердили на молекулярном уровне Дэвид Крюз и его сотрудники из Техасского университета в г. Остине. Исследователи отмечают, что присущая старой биологии постоянная «зацикленность» на альтернативе «природа или воспитание» превратилась в серьезную проблему потому, что «этот архаичный подход к оценке признаков сохраняется и в наши дни, хотя уже много раз было доказано, что он тормозит, а не стимулирует наше понимание биологических процессов». Нам нужно наконец преодолеть этот камень преткновения и двинуться вперед в понимании человека как сложной, но абсолютно целостной системы — суперорганизма. Пища, которую ели (или не ели) наши предки, воздух, которым они дышали, и вода, которую они пили, — все эти факторы сильно влияли на включения и выключения их генов.

А потом эти переключения генов начинают работать в клетках нашего организма и делают это на протяжении всей нашей жизни. Похоже, что в переключениях генов хранится память о факторах, воздействию которых подвергались наши недавние предки, — стрессах, пищевых продуктах, химических веществах и лекарствах. Но определить, возникло ли у нас то или иное нарушение в результате какого-то воздействия среды, с которым мы столкнулись ранее в своей жизни, или же оно — результат воздействий, с которыми сталкивались наши предки и которые до сих пор контролируют наши переключения генов, — задача очень непростая.

Существование эпигенетической памяти, называемой еще трансгенерационной эпигенетикой, подтверждают и исследования на лабораторных животных (например, Майкла Скиннера из Вашингтонского государственного университета и Андреа Гор из Техасского университета в Остине), и непосредственный опыт людей.

О существовании эпигенетической памяти у людей свидетельствуют два наглядных примера — Голландский голод 1944–1945 г. (называемый также *Hongerwinter* — голодной зимой) и Великий китайский голод 1958–1961 г. Помимо многочисленных смертей, вызванных непосредственно голоданием, эффекты этих событий отмечались у потомков выживших людей. Самое печальное то, что в обоих случаях голод был вызван не погодными условиями, отразившимися на урожаях, и последующей нехваткой пищи, а явился прямым результатом человеческой активности: политики и войны. Голландский голод возник в конце Второй мировой войны, потому что нацисты блокировали поставки продовольствия в оккупированную часть Нидерландов. Продолжался он до тех пор, пока в начале 1945 г., еще до окончания войны и освобождения этих территорий, союзные войска не начали сбрасывать сюда пищу с самолетов.

Хотя десятки тысяч людей умерли от голода, обусловленные им генерационные эпигенетические эффекты представляли огромный научный интерес. Их изучение было проведено в рамках широкомасштабного международного исследования (*Dutch Famine Birth Cohort Study*). У детей, чье внутриутробное развитие совпало по времени с Голландским голодом, были обнаружены так называемые эпигенетические маркеры (метки) генов, связанных с метаболизмом. Имеются указания на то, что под влиянием голода у таких детей изменялся характер пространственной упаковки (укладки) ДНК в хромосомах. Это в свою очередь отражалось на экспрессии (то есть включении) этих генов и характеристиках метаболизма у детей в более поздней жизни. Так, например, у людей, чьи матери были вынуждены голодать во время беременности, в зрелом возрасте отмечался повышенный риск диабета 2-го типа. Степень этого риска была пропорциональна степени голодания, которому ребенок подвергался во время внутриутробного развития. Люди, чьи матери сильнее страдали от недостатка пищи во время беременности, обнаруживали и более высокий риск развития диабета в зрелом возрасте. Имеются даже свидетельства того, что повышенный риск диабета передается потомкам. И еще одно любопытное наблюдение: дети отцов, которые зимой 1944/45 г. подвергались во время своего внутриутробного развития

воздействию голода, были тяжелее и чаще страдали ожирением, чем среднестатистические жители Нидерландов.

По мнению большинства ученых, Великий китайский голод 1958–1961 гг., унесший примерно 30 млн жизней, явился результатом катастрофы, сотворенной руками самих людей и вызванной политическими, экономическими и сельскохозяйственными преобразованиями в рамках политики Большого скачка, проводимой Мао Цзэдуном. Судя по количеству жертв, это был крупнейший «голодомор» в истории человечества. Китайский массовый голод имел те же последствия, что и голландский, но отличался одной особенностью: по указанию Мао китайские города обеспечивались продовольствием, а сельские регионы были его полностью лишены. Это позволяет провести интересное сравнение долгосрочных эффектов голода на крупные группы людей внутри одной и той же страны. В последнее десятилетие было проведено множество исследований потомков людей, переживших эту катастрофу.

Поскольку Великий китайский голод разразился позднее Голландского, ученые располагают более подробной информацией относительно эпигенетики и здоровья детей уцелевших жертв этой катастрофы, чем их внуков и правнуков. Влияние перинатального программирования на здоровье нового поколения людей вполне очевидно и в этом случае. У китайцев, матери которых проживали в самых голодных регионах страны, отмечается повышенная заболеваемость такими болезнями и расстройствами, как метаболический синдром, шизофрения и анемия.

Эти примеры подтверждают результаты экспериментов, проведенных на мышах и крысах: эффекты внешних воздействий на пространственную упаковку ДНК и переключения генов, запрограммированные в ранней жизни, могут влиять на риск развития неинфекционных болезней в более поздней жизни. Кроме того, по крайней мере некоторые из этих переключений генов способны сохраняться и передаваться последующим поколениям, представители которых в своей жизни подобным внешним воздействиям никогда не подвергались.

Эпигенетика, то есть механизмы изменения генной активности и управление ими, — одно из самых замечательных биологических открытий последних десятилетий. Но какое отношение к этим процессам может иметь микробиом? Вот тут-то и начинается самое интересное. В предыдущей главе я обсуждал ключевую роль микробиома как «привратника» нашего организма. Он служит нам своего рода защитным пузырьком, фильтрующим разнообразное внешнее воздействие и определяющим, какие из них могут достигать наших человеческих клеток. К числу таких воздействий относятся все, с чем приходится контактировать нашему организму: пища, вдыхаемый воздух, различные химические вещества, лекарства и т. д. Но, если внешние воздействия управляют переключениями наших генов, а микробиом фильтрует эти воздействия, угадайте, что оказывает решающее влияние на переключения генов? Конечно же микробиом — бактерии, вирусы и грибы, живущие в нашем кишечнике, мочеполовой системе, дыхательных путях и на коже.

В свете недавнего открытия переключений генов становится понятным, что наш микробиом — не просто пассивный фильтр внешних воздействий, а активный контроллер переключений генов. Оказывается, многие из метаболитов, высвобождаемых микробами, способны «щелкать переключателями» большинства наших человеческих генов. Микробиом играет важную роль в перинатальном программировании — отчасти за счет контроля переключений генов. Наличие полного и здорового микробиома в ранней жизни человека имеет критическое значение для здорового программирования генов в развивающихся физиологических системах.

Отсюда ясно, к каким серьезным долгосрочным последствиям может приводить истощение микробиома. Если связанные с микробиомом эпигенетические маркеры передаются из поколения в поколение, значит, коррекция полного спектра их эффектов, в том числе и эффектов в последующих поколениях потомков, окажется делом гораздо более трудным, чем простой прием таблетки пробиотика.

Первая часть этой книги познакомила вас с современными представлениями о биологии вообще и о биологии человека в частности. Эти новые биологические представления подготовят революцию в медицине и здравоохранении и дадут людям более эффективные средства личной гигиены. Их философское толкование не входит в мою задачу, но оно наверняка будет не менее замысловатым, чем сравнение человека с тропическим дождевым



лесом или коралловым рифом. Как бы там ни было, на нашем физическом благополучии эти философские рассуждения не отразятся.

Доброго вам здоровья!

## **Часть 2. Революция в медицине**

## 6. Новые перспективы прецизионной медицины

Медицина — это прежде всего лежащие в ее основе биологические представления. Измените биологию — и придется менять медицину. Именно это постоянно и происходит на наших глазах по мере того, как новые биологические открытия постепенно пробивают себе путь в учебные биомедицинские программы университетов и курсов повышения квалификации врачей и программы конференций по фармацевтике, питанию, здравоохранению и общественной безопасности. Конечно, прежде чем пациенты почувствуют реальные преимущества, этот процесс может занять значительное время. Как бы там ни было, сегодня медицина меняется очень быстро. Но отражают ли эти изменения новейшие представления ученых о фундаментальной биологии человека? И мой ответ на этот вопрос — категоричное НЕТ! Самые последние медицинские инициативы по-прежнему покоятся на неверном понимании человеческой биологии, главный недостаток которого — допущение, что человеческие гены определяют наше здоровье в гораздо более значительной степени, чем на самом деле. На этой ошибочной предпосылке по-прежнему зиждется внушительная часть нынешней медицины.

Наступившая новая эра микробиома знаменуется огромным разрывом между современными представлениями о биологии человека и отношением к человеческому здоровью западной медицины. Этот разрыв необходимо как можно скорее преодолеть: только после этого медицина станет более похожа на экологический подход к решению проблем кораллового рифа, нежели на жалкую попытку затушить лесной пожар с помощью одеяла.

Недавние изменения в медицине, пусть и продиктованные самыми благими намерениями, во многом направлены «не в ту сторону». Две новые инициативы, активно меняющие сегодня «игровую площадку» медицины, представляют собой персонализированную медицину и прецизионную медицину. Не исключено, что вам уже доводилось сталкиваться с этими названиями в каком-нибудь контексте. По сути дела, это две составляющие одной и той же инициативы — ориентировать медицину на конкретного индивида. Похоже, фокусировка на конкретном пациенте как на уникальном, неповторимом существе, а не просто как на одном из представителей крупной популяции людей, — неизбежная тенденция будущего развития здравоохранения, и само по себе это прекрасно. Но коль скоро речь заходит о том, как персонализированная и прецизионная медицина осуществляют эту «фокусировку» на практике, начинаешь понимать истинный смысл поговорки «Дьявол кроется в деталях». Главная проблема тут заключается в том, что следует подразумевать под «индивидом». Проще всего предположить, что это — отдельно взятый человек с присущим ему уникальным комплексом признаков, то есть целостный уникальный суперорганизм. А на деле это будет означать, что медицина по-прежнему останется сфокусированной главным образом лишь на очень небольшой части человека — его человеческом геноме.

Персонализированная медицина как концептуальная система возникла в начале XXI в., хотя ее основы были заложены несколькими десятилетиями ранее. Она родилась вскоре после завершения проекта «Геном человека» и сфокусировалась на идее о том, что ключевое значение для нашего здоровья имеют незначительные (оцениваемые всего примерно в 0,9 %) геномные различия между людьми. Если бы мы научились лечить пациентов в соответствии с этими индивидуальными хромосомными особенностями, наша медицина стала бы более «персонализированной». Благие намерения сочетались с достойными целями — добиться более эффективных медицинских решений при меньших затратах средств. Здесь уместно вспомнить уже обсуждавшийся «неудобный» факт, что результаты проекта «Геном человека» сильно отличались от ожидаемых и вызвали у многих ученых разочарование.

Прецизионная медицина — во многом продолжение персонализированной медицины, а потому эти термины часто используются как синонимы. Прецизионная медицина появилась в США в январе 2015 г. после президентского обращения, вслед за которым в журнале *New England Journal of Medicine* было опубликовано совместное заявление главы Национальных институтов здоровья и бывшего директора Национального института рака.

Как и персонализированная медицина, прецизионная медицина уделяет главное внимание индивидуальной изменчивости генов, воздействию факторов окружающей среды и образа жизни и подчеркивает важность использования этой информации для

совершенствования профилактики и лечения болезней. Кроме того, отмечается важность использования большого количества данных как способа выявления тенденций в развитии болезней и сведения этих данных в единую картину в соответствии с особенностями конкретного пациента. Фактически прецизионная медицина связывает воедино информацию о наших генах, прошлом опыте и наших биологических особенностях с данными, хранящимися в нашей электронной медицинской карте.

В ближайшем будущем прецизионная медицина сосредоточится главным образом на одной категории болезней — раке, в частности на идентификации человеческих генов, ответственных за развитие опухолей. Другим приоритетным направлением станет использование интернет-технологий и социальных сетей для совершенствования диагностического обследования и лечения пациентов, а также для удовлетворения постоянно растущего желания американцев активно общаться с медиками как с равноправными партнерами.

Далеко не все относятся к прецизионной медицине как к волшебному эликсиру от всех болезней. Так, нередко ее критикуют за сильно упрощенный подход к человеческому здоровью. И будет очень грустно, если ключи к его улучшению лежат совсем не там, где их собирается найти прецизионная медицина.

У персонализированной и прецизионной медицины есть и еще один серьезный недостаток — их слишком сфокусированность на человеческом геноме, то есть генах, свойственных нам как млекопитающим. Проблема здесь в цифрах. Все свои медицинские инициативы мы направляем всего-навсего на сотую долю общего генома нашего суперорганизма, то есть лишь на 1 % всех наших генов. А такого быть не должно.

Если наш микробиом составляет примерно 99 % всех генов и при этом он легко управляем, с какой стати нужно сосредотачиваться лишь на их сотой доли только потому, что они сидят в человеческих хромосомах? А как же остальные 99 % генов, находящихся в микробах нашего кишечника, дыхательных путей и кожи? А если к тому же учесть, что переключения генов (эпигенетика) контролируют значительную часть активности генов человеческих хромосом, станет ясно, что решение медицинских проблем мы, похоже, собираемся искать совсем не там, где нужно.

Справедливости ради следует отметить, что в заявлениях представителей прецизионной медицины содержатся упоминания о кишечных микробах и потенциальной важности микробиологического анализа кала и индивидуального исследования микробиома пациентов. Но эти упоминания скорее напоминают запоздалые декларации о намерениях в будущем собрать соответствующие данные, чем определение цели этой новой медицинской инициативы. А потрясающие результаты и выводы проекта «Микробиом человека» оставлены почти без внимания. Это, однако, совсем не означает, что ситуация никогда не изменится, ведь с каждым днем все больше пациентов и врачей начинают понимать истинную биологическую природу человека.

Несмотря на «зацикленность» прецизионной медицины на человеческих генах и хромосомах, многие врачи, фармацевты, фармакологи и другие специалисты смежных с медициной областей не оставляют микробиом без внимания. Только в 2014–2015 гг. я принял участие в работе многочисленных конференций, тематически связанных с биомедициной, в том числе конференций педиатров, акушеров и гинекологов, специалистов по аутизму, работников фармацевтической индустрии, диетологов и нутрициологов, исследователей пробиотиков, специалистов по врожденным порокам и работников здравоохранения. К подготовке лекций для аудиторий со столь разнообразными профессиональными интересами я отнесся как к личному вызову. Впрочем, общим знаменателем всех этих конференций был микробиом. Даже те заседания, которые не были специально посвящены микробиому, в конечном итоге плавно переходили к обсуждению этой темы, как только выступающие начинали отвечать на вопросы слушателей.

Не переживайте, если ваш врач не разговаривает с вами о микробиоме и не интересуется, принимаете ли вы пробиотики: скорее всего это случится, когда вы наведаетесь к нему в следующий раз. Потому что микробиом игнорировать нельзя. В одной из многочисленных статей на эту тему газета *Los Angeles Times*, детализируя прогресс в исследованиях микробиома, недавно писала, что врачи вскоре научатся получать «бактериальные отпечатки» людей и вносить дизайнерские коррективы в структуру их микробиома. Становится все более

очевидным, что, вступая в современную эру микробиома и человеческого суперорганизма, все меньше врачей собираются лечить людей методами медицины прошлого века.

Прогнозировать, когда, где и каким образом медицина наконец-то станет по-настоящему холистической и начнет лечить весь человеческий суперорганизм «в целом», непросто, ведь это отчасти зависит от самих пациентов. Во многих отношениях медицина продолжает оставаться сферой услуг: мы покупаем услуги, которые предоставляют нам врачи. Виноваты в этом и врачи, которые прописывают своим пациентам слишком много антибиотиков под давлением рекламы фармацевтических компаний, и сами пациенты, которые надеются выйти из кабинета врача с чем-нибудь вроде рецепта на антибиотики. Но эту ситуацию можно и изменить: представьте себе пациентов, которые надеются получать от своих врачей рецепты на лекарства для микробиома. Вообразите, как эти пациенты надеются, что врач начнет расспрашивать их о состоянии 99 % их организма или оценивать их микробиомный статус!

Связь между пациентом и врачом порождает мощную социальную силу, которая в конечном итоге и формирует ландшафт медицины. И вы тоже играете в этом процессе ключевую роль. Возьмем, например, недавнюю информацию о посещениях врачей, предоставленную Фондом по борьбе с артритом (США). Согласно этим данным, в США за время стандартного 18-минутного визита пациента к участковому врачу тому нужно успеть сделать множество вещей. Чтобы этот визит оказался плодотворным, большое значение имеет подготовленность пациента и его умение расставлять приоритеты. За время приема врачи обычно слышат от каждого пациента от трех до шести жалоб на здоровье, а потому важно, чтобы пациент тщательно продумывал «сценарий» своего визита к врачу. Сосредоточив его внимание на особо беспокоящих нас проблемах, мы с большей вероятностью покинем врачебный кабинет с чувством удовлетворения.

Любой план лечения должен разрабатываться совместными усилиями врача и пациента. Принимая активное участие в своем лечении, пациенты получают от него большее удовлетворение и быстрее идут на поправку. Согласно данным Фонда по борьбе с артритом, в этом случае врач скорее может быть избавлен от назначения ненужных анализов и процедур.

Застой в медицине неприемлем. В начале книги я уже описал распространяющуюся сегодня эпидемию хронических заболеваний, которые позднее стали называть неинфекционными болезнями (НИЗ). Они есть почти у всех людей. Проблема в том, что практическая медицина в ее нынешнем виде почти ничего не может противопоставить этой эпидемии «хроники». Будь у нее такие возможности, заболеваемость НИЗ заметно бы снизилась. Людей бы действительно лечили. А вместо этого неуклонно растущее число пациентов требует все больше и больше лекарств и лечебных процедур.

Мы обречены на борьбу с природными катастрофами внутри собственного тела и эпидемиями НИЗ до тех пор, пока не начнем относиться к человеку как к экологической системе, нуждающейся в индивидуальном контроле с колыбели и до могилы и даже в длинной череде поколений. Новая биология человека учитывает тысячи видов организмов, играющих решающую роль в его формировании. Она рассматривает переключения генов (эпигенетику) как ключевой фактор нашего перинатального программирования, здоровья и благополучия. Назрела необходимость перенаправить прецизионную медицину в более плодотворное русло медицины суперорганизма, и это задача новой биологии. Конечно, такие перемены будут сопряжены с известной неопределенностью, но в конечном итоге предоставят врачам совершенно новые стратегии для профилактики и лечения болезней. Каждый пациент — это суперорганизм, и любая медицинская стратегия должна относиться к нему как к единому целому, включая и его микробиом.

## 7. Когда иммунная система выходит из строя

Нашу иммунную систему можно сравнить с бродячим псом. Она может стать нам лучшим другом, отважным защитником здоровья и надежным партнером, до конца жизни обеспечивающим нормальную жизнедеятельность всех тканей нашего тела, а может превратить нас в немощных инвалидов и даже покойников. И пусть мои слова вас не шокируют!

Мы привыкли считать иммунную систему единственной преградой, стоящей между нами и неизбежной смертью от инфекций. Так оно и есть — но лишь до тех пор, пока эта система хорошо работает. В противном случае ей ничего не стоит убить человека. Мои собственные исследования иммунной системы, начавшиеся в 1970-х гг., совсем не похожи на счастливую историю об иммунитете и вершимых им великих деяниях. Как раз наоборот. Это история природных бедствий, вызываемых в нашем теле поломками иммунитета, которые в буквальном смысле могут разорвать его на части. Моя история скорее напоминает какую-нибудь крутую сцену из боевика с участием Брюса Уиллиса, Арнольда Шварценеггера или Дуэйна Джонсона либо один из жутких фильмов-катастроф вроде «Идеального шторма», «Титаника», «Дня независимости»... За исключением лишь того обстоятельства, что место действия — человеческое тело.

«Когда здоровье подводит» — название цикла лекций, которые я читаю в Корнеллском университете в рамках курса общей иммунологии. Его изучают студенты как младших, так и старших курсов, но только после беглого предварительного знакомства с иммунной системой. Можно сказать, что в круг моих интересов в области иммунологии входили два основных вопроса: (1) нарушения иммунной системы и связанные с ними болезни и конечно же (2) как уберечь людей от этих расстройств и жизни, полной болезней и страданий. Вот почему мои лекции посвящены главным образом аллергическим и аутоиммунным заболеваниям, слегка «приправленным» воспалительными и иного рода недугами и состояниями (включая ожирение, некоторые формы сердечных и онкологических заболеваний, депрессию и т. д.). Для многих людей эти болезни превращаются в настоящее стихийное бедствие, напрочь ломающее жизнь.

Подобные стихийные бедствия происходят в самых разных формах. Работая в Центре по вопросам окружающей среды Корнеллского университета, я имел удовольствие общаться с выдающимся корнеллским профессором, специалистом в области технических наук Уолтером Линном, занимавшимся глобальными природными катастрофами. Где бы ни случилось землетрясение, извержение вулкана, цунами, наводнение или сильный лесной пожар, он тут же мчался на самолете в район бедствия, всегда готовый прийти на помощь своими знаниями и опытом. Линн занимал многие руководящие должности, в том числе и пост председателя Совета по стихийным бедствиям при Национальном исследовательском совете США. Сталкиваясь с постоянно растущим числом стихийных бедствий, поражающих человеческое тело, в глубине души я надеялся, что когда-нибудь тоже смогу воспользоваться профессиональной помощью Уолтера Линна.

Для многих студентов моя часть курса общей иммунологии оборачивается неприятным столкновением с суровой реальностью. Первую лекцию я начинаю с того, что задаю студентам вопрос: сколько членов их семей (включая и их самих) или знакомых страдают теми или иными неинфекционными заболеваниями (акцент делается на аллергические и аутоиммунные болезни и состояния). Руки поднимают почти все присутствующие. Такой же опрос я также провожу, читая гостевую лекцию в рамках одного из наиболее полных корнеллских курсов общей биологии. Реакция аудитории точно такая же. И точно так же реагируют на этот опрос мои студенты-ветеринары. Оглядываясь вокруг себя и видя лес поднятых рук, молодые люди начинают по-настоящему понимать, что НИЗ в той или иной степени затрагивают практически каждого корнеллского студента. Они настолько прочно вошли в нашу жизнь, что мы не вспоминаем об их существовании и все большем распространении до тех пор, пока не возникает необходимость специально интересоваться, кто именно страдает хроническими болезнями и как они отражаются на жизни этих людей и жизни их близких.

Причина того, почему мы обращаем так мало внимания на эпидемию этих болезней, отчасти состоит в извечной склонности медицины разделять все на части и давать им новые

названия, а это порождает ситуацию, когда за деревьями не видно леса. Едва ли не каждый день описываются новые болезни и состояния, которым присваиваются официальные обозначения. Взять хотя бы разбухающую номенклатуру аутоиммунных заболеваний и состояний начиная с 1970-х гг. и до сего дня. Как часто шутил профессор Университета Джонса Хопкинса, знаменитый исследователь аутоиммунных болезней Ноэл Роуз, свою юность он провел в обществе двузначных цифровых кодов хорошо известных всем аутоиммунных состояний. Сегодня их число сильно перевалило за сотню и продолжает быстро расти. Соответственно разрабатываются все новые лекарства для лечения этих новых аутоиммунных состояний, гораздо чаще поражающих женщин, чем мужчин.

Аналогичная ситуация складывается и с психическими и поведенческими расстройствами. Лучший способ отследить рост числа этих нарушений — заглянуть в разные издания американского Руководства по диагностике и статистике психических заболеваний (DSM). Каждая обновленная версия этого классификатора пополняется новыми позициями.

Объясняется этот рост целым рядом причин. Одна из них заключается в том, что мы постоянно находим все новые способы более тонкого разграничения дисфункций человеческого организма. Во-первых, современные знания физиологических систем и органов наряду с совершенными методами визуализации и анализа их функций позволяют выявлять более тонкие различия в их деятельности. В результате заболевание, которое вначале казалось одной нозологической единицей, расчленяется на две новые отдельные болезни. Во-вторых, для лечения каждой новой болезни, официально получившей особое название, могут создаваться новые лекарства. Поэтому идентификация новых заболеваний и патологических состояний играет на руку фармацевтическим фирмам и компаниям. Потенциально новый препарат, оказавшийся малоэффективным для лечения широкой категории заболеваний, может быть полезен для лечения отдельных их форм. Если этот факт вызывает у вас сомнения, взгляните на неуклонно растущие дополнения к перечням психических и поведенческих расстройств детского возраста, о которых лет десять-двадцать тому назад никто и не слышал, и спискам рекомендованных для их лечения препаратов. А ведь лекарства назначаются на основе государственных правовых норм, разрешающих их использование в соответствии с диагнозом заболеваний и состоянием пациентов. Чем больше болезней, тем шире возможности для использования существующих или новых препаратов. Отчасти по этой причине с каждым годом и увеличиваются списки болезней и патологических состояний и их буквенных сокращений.

В первой части книги я поведал историю об аллергии, вызываемой арахисом. Вновь обратимся к этой теме, чтобы получить точное представление о том, как сильно и быстро ухудшается здоровье людей из-за недостаточности иммунной системы и НИЗ. Пожалуй, два самых влиятельных человека, способствовавших росту популярности арахиса как здоровой и полезной пищи, — это знаменитый агроном и изобретатель Джордж Вашингтон Карвер и президент Джимми Картер, некогда занимавшийся выращиванием этой культуры в Джорджии. Карвер убедил бедневших фермеров американского юга выращивать арахис вместо хлопка и помог им наладить его прибыльное выращивание. Кроме того, он изобрел и разработал множество новых способов использования арахиса, что способствовало расширению рынка и увеличению спроса на эту культуру. Это дало мощный толчок развитию земледелия в южных штатах страны и позволило собирать большие урожаи «земляного ореха», считавшегося вкусным и здоровым продуктом питания.

Появление Джимми Картера на американской политической арене в 1970-х гг. оказалось для всех полной неожиданностью. И не только потому, что у губернатора штата Джорджия и будущего президента США политический опыт был невелик, к тому же, получив профессию юриста, он занимался преимущественно сельским хозяйством. Но это пошло арахисовой индустрии только на пользу: все больше людей стало обращать внимание на эту культуру и ее широкое применение в производстве продовольственных и непродовольственных товаров (например, в косметических средствах). Рядовых участников президентской кампании Картера прозвали «Арахисовой бригадой». Чтобы поднять популярность своего лидера перед президентскими выборами, они носили брелоки в виде арахиса, а на инаугурационный парад нового президента приехали на автобусах с изображениями арахиса. В эпоху Картера, пришедшуюся на конец 1970-х гг., потребление арахиса в школах взлетело до невиданных высот. Как, однако, все быстро меняется на свете!

Сегодня потребление арахиса в некоторых школах запрещено, а кое-где даже созданы особые «безарахисовые» зоны. Авиакомпании пребывают в раздумьях, не запретить ли

арахис во время полетов. Анафилаксия на высоте в 10 000 м — вещь нешуточная. Арахис нельзя есть даже в толпе — слишком высок риск, что до него дотронется сосед с арахисовой аллергией. Похоже, вскоре этим продуктом можно будет наслаждаться только в стенах собственного дома — и то не всегда: если вы ждете гостей, вам нужно будет предупредить о присутствии в доме арахиса и получить их согласие на это соседство.

Аллергия на арахис — признак того, что с нашим организмом, и в первую очередь с микробиомом и иммунной системой, творится что-то неладное. Как же получилось так, что потребление арахиса приравнивали к курению табака и строго ограничили специально отведенными местами? Отважился бы сегодня Джимми Картер назвать своих сторонников «Арахисовой бригадой»?

Ясно, что за время, истекшее с 1970-х гг., люди сильно изменились. Распространенность и интенсивность таких негативных реакций, как пищевые аллергии и непереносимости, приобрели за это время тревожный характер, а эти реакции — не что иное, как стихийные бедствия внутри нашего тела. Безусловно, за это время изменилась и наша пища (см. главу 9), но наш любовный роман с арахисом, потерпевший полный крах на какие-нибудь 30–40 лет, явно свидетельствует о серьезных экологических сдвигах в нашем организме. Учитывая, что 70 % нашей иммунной системы пребывает в кишечнике, становится понятным, почему один из основных факторов, определяющих, переносим мы или нет пищевые продукты вроде арахиса, — это микробы кишечника и происходящие в нем процессы.

Так что забудем на время о президенте Картере и 1970-х гг. и перенесемся в наши дни — к моим университетским лекциям по иммунологии, сегодняшним студентам, их семьям и друзьям. Многие из них болеют теми самыми болезнями, о которых я говорю на своих лекциях. А рассказываю я не только об арахисовой аллергии и других формах пищевых аллергий. Я рассказываю также об астме, диабете 1-го типа, целиакии, рассеянном склерозе, расстройствах аутистического спектра, аутоиммунном тиреоидите, волчанке, артрите, атопическом дерматите, болезни Крона, язвенном колите, аллергическом рините (сенной лихорадке), псориазе и т. д. и т. п. Когда с иммунной системой происходит что-то неладное, возникает болезнь, которая может поразить нас в любом возрасте и проявиться в любой ткани нашего тела. Почему же это происходит?

Малоизвестный факт из области физиологии и иммунологии состоит в том, что иммунные клетки присутствуют практически во всех тканях нашего тела. Они обособиваются здесь в самом начале развития человека и со временем начинают настолько сильно отличаться от своих иммунных клеток-сородичей в других тканях, что многим из них ученые присвоили особые названия. Например, что, казалось бы, общего у микроглиальных клеток головного мозга, клеток Купфера печени и клеток Лангерганса кожи? А то, что все эти клетки — макрофаги. Но своим внешним видом и характеристиками они сильно отличаются друг от друга. Обосновавшись в различных тканях, эти клетки видоизменяются и приобретают особые характеристики. Эти иммунные клетки-резиденты контролируют многие события, происходящие в этих тканях. Вы никогда не задумывались о том, как получается татуировка на коже и почему она так долго держится? Потому что, делая татуировку, вы фактически окрашиваете присутствующих в коже макрофагов: именно эти клетки задерживают краситель в толще кожи и не дают ему проникать во внутренние ткани.

Важно помнить, что, когда эти иммунные клетки-резиденты находятся в добром здравии и исправно выполняют свою работу, хорошо функционирует и ткань. Но, когда они начинают работать неправильно, окружающую их ткань, скорее всего, ждут хвори и болезни.

Чаще всего при этом иммунная система начинает методически атаковать клетки, трогать которые она не должна, или неадекватно реагировать на те или иные воздействия. В последнем случае иммунный ответ часто превышает по силе все допустимые значения и/или становится нескончаемым, вместо того чтобы вовремя прекратиться. Все эти неадекватные реакции иммунной системы неизбежно приводят к повреждению тканей и органов.

Почему в 1970-х годах и ранее иммунная система прекрасно ладила и с арахисом, и со щитовидной железой, и с кожей, и с кишечником, а иммунная система XXI в. на каждом шагу дает сбой? Ответ на этот вопрос кроется в тренировке этой системы в ранней жизни человека. Генетика современных людей, связанная с первым — человеческим — геномом, не так уж сильно отличается от генетики людей, живших в 1970-х и даже в 1920-х гг. Конечно, существует несколько вариантов генов, способных влиять на риск развития аллергии или множественных аллергий (так называемые атопии). Они вносят небольшой вклад в



увеличение риска иммунных расстройств. Но главное, что изменилось за последние 40 лет, — это опыт, приобретаемый иммунной системой в ранней жизни человека. Это одна из причин, почему некоторые аллергологи советуют женщинам во время беременности и грудного вскармливания младенца есть арахис и держать в доме собаку. Значение имеет всё, с чем сталкивается иммунная система малыша в этот «тренировочный период». Но, как мы покажем позднее, потенциальные аллергены — это лишь часть истории. Есть гораздо более важный фактор, влияющий на то, будет ли иммунная система давать сбой на протяжении жизни человека и вызывать повреждения тканей и болезни, и этот фактор — микробиом ребенка. Недостаточная тренировка иммунной системы, все чаще отмечающаяся у современных малышей, чревата телесными стихийными бедствиями совсем иного рода.

### **Как развивается иммунная система**

В предыдущей книге, написанной мною совместно с женой в 2008–2009 гг. и вышедшей в свет в 2010 г., мы описали развитие иммунной системы человека и факторы, влияющие на этот процесс. Развитие иммунной системы включает два ключевых аспекта: созревание различных иммунных клеток и «обучение» иммунной системы тому, как, когда и где она должна реагировать на те или иные воздействия. Поскольку эта система рассредоточена по телу и отличается огромным многообразием специализированных клеток, она очень чувствительна к различным нарушениям развития человека. Но не все отрезки пре- и постнатальной жизни малыша имеют для ее развития одинаковое значение. Существуют периоды, когда в развитии иммунной системы происходят особенно важные события, а в другие периоды жизни она развивается спокойно и неспешно. Наиболее критические периоды развития иммунной системы ученые назвали «окнами иммунной уязвимости».

В эти критические периоды уязвимости иммунная система особенно подвержена программированию неадекватных реакций и болезней, которые могут проявиться в более поздней жизни человека. Сбой в ее развитии в это время приводят к нарушению баланса популяций иммунных клеток и/или лишают ее способности «обучаться» адекватным реакциям на различные воздействия. К числу событий, нарушающих нормальное иммунное развитие, относятся воздействия некоторых химических веществ или лекарств, сильный или длительный стресс, которому подвергается мать или малыш, и т. д. Если пропущен какой-либо этап созревания иммунной системы или прерван процесс ее «обучения и воспитания», могут сильно пострадать ее способности отличать «друзей» от «врагов». Возможны следующие последствия в самых разных сочетаниях: (1) иммунная система не способна реагировать на истинную угрозу; (2) иммунная система реагирует на угрозу неадекватным ответом и/или (3) иммунная система человека атакует здоровые ткани его же собственного тела. Болезни, связанные с иммунной системой, нередко смертельно опасны.

Хотя в моей книге, вышедшей в свет в 2010 г., описаны многие средовые факторы, влияющие на развитие иммунной системы, и даже установлена их приоритетность, о роли микробиома в данной сфере не говорится ни слова. Дело в том, что тогда ученые только начали изучать этот вопрос. В 2015 г. картина «воспитания» иммунной системы во время критических периодов развития выглядит совершенно иначе — и главным образом благодаря влиянию микробиома на этот процесс. Вот как быстро меняются наши представления о биологии иммунной системы и ее влиянии на здоровье.

Влияние микробиома на «воспитание» иммунной системы имеет критическое значение; по сути дела, он играет ключевую роль в ее защите у детей. Микробиом — не просто один из факторов окружающей среды. Последствия внешних воздействий и иммунного программирования должны рассматриваться сегодня с учетом сосуществующих с человеком микробов и его признания в иммунологическом плане как суперорганизма.

Напомним, что микробиом — это главный привратник нашего тела. А между микробиомом и остальной частью нашего тела находится иммунная система: это следующая линия нашей связи с окружающим миром. Наше тело покрыто кожей, а кое-где (например, в кишечнике и дыхательных путях) выстлано эпителием, но по другую сторону этих барьеров начинаются владения иммунных клеток.

Неудивительно, что некоторые из наиболее примитивных, наименее сложно устроенных иммунных клеток (опосредующие наш врожденный, или естественный, иммунитет — в отличие от приобретенного иммунитета, возникающего у нас на протяжении жизни) — это клетки, которые чаще всего вступают в наиболее тесные контакты с микробами,

населяющими различные «порталы» нашего тела (кишечник, кожу, дыхательные пути, мочеполовую систему). Эти клетки довольно своенравны, очень подвижны, и портить им настроение не стоит. Лучше всего относиться к ним, как к той самой бродячей собаке, о которой речь шла в начале главы. Им нужна терпеливая дрессировка в самом начале жизни, иначе они станут непредсказуемыми и опасными. Для правильного развития иммунной системы огромную важность имеет ее крепкая дружба и тесный контакт с полноценным микробиомом. Это обеспечивается как их физическими взаимодействиями (наподобие крепких объятий), так и химическими сигналами, присутствующими в метаболитах микробиома. Если иммунные клетки не контактируют с достаточным количеством микробов и не получают надлежащих микробных сигналов на раннем этапе «воспитания» иммунной системы (то есть вскоре после рождения ребенка), правильно работать она не будет. Возникновение неадекватного иммунного ответа — лишь вопрос времени. «Лучшие друзья навечно» должны оставаться вместе хотя бы на протяжении раннего периода жизни ребенка. В конце концов, иммунная система — это судья, самостоятельно решающий, каких пришельцев нужно атаковать, а каких можно и потерпеть в нашем организме. Она в значительной степени контролирует риск развития у человека аллергий, аутоиммунных болезней и множество других воспалительных заболеваний и рака.

Наиболее примитивные клетки, доставшиеся нам от рождения, встречаются и у большинства самых просто устроенных и древних организмов. На свете живут существа, у которых не могут возникать иммунные ответы, называемые иммунологами приобретенным, или адаптивным, иммунитетом (например иммунные реакции на введение вакцины). У них нет для этого нужных иммунных клеток. Все иммунные клетки, которыми они в лучшем случае располагают, — доставшиеся им от рождения примитивные иммунные клетки, такие, например, как некоторые формы макрофагов. И это не просто совпадение. Если микробы с самого начала сосуществовали и контактировали с защитными силами беспозвоночных и позвоночных животных, значит, у всех этих животных должны присутствовать макрофаги, даже если они лишены более сложно устроенных иммунных клеток (например, некоторых типов лимфоцитов).

Своими довольно обстоятельными знаниями об иммунологии беспозвоночных мы обязаны главным образом фундаментальным исследованиям Эдвина Купера из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе и его учеников. У таких беспозвоночных животных, как, например, дождевые черви, имеется врожденная иммунная защита, но приобретенный иммунитет (такой как у млекопитающих) вырабатываться не может. Активность, напоминающую поведение макрофагов, обнаруживают даже амёбы; при необходимости она позволяет им атаковать бактерий.

О важности крепких дружеских отношений между микробиомом и клетками врожденного иммунитета свидетельствуют результаты недавних исследований чешских ученых. Они выявили различия в вызванных микробами иммунных ответах двух близкородственных видов дождевых червей, живущих в совершенно разных по составу природных компостах. Вид, обитающий в навозном компосте, богатом различными патогенами, и нуждающийся в сильной иммунологической защите, обнаруживал гораздо более высокий уровень иммунной активности, чем близкородственный ему вид дождевого червя, живущий в лесном листовом перегное с меньшим количеством патогенов. Ученые сделали вывод, что основным фактором, определяющим статус врожденной иммунной системы у этих беспозвоночных, является их микробное окружение. Но какой бы примитивной ни была иммунная система в начале своей эволюции, ее важность для человеческого организма переоценить невозможно.

## **Неизученная иммунная система**

Согласно общепринятым представлениям последних десятилетий, иммунная система — это своего рода крепостная стена, защищающая наше человеческое тело от вторжения микробов. Так меня учили в университете. Здесь я узнал также, что иммунная система: (1) локализована лишь в некоторых местах нашего тела — в так называемых органах иммунной системы, или лимфоидных органах (тимусе, селезенке, костном мозге и др.); (2) представлена клетками, путешествующими по телу с кровью и (3) контролирует порталы нашего организма на предмет вторжения бактерий и вирусов. Но практически никаких упоминаний о кишечнике как главном хранилище иммунных клеток в нашем теле я не встречал — и это несмотря на то, что именно здесь сосредоточена большая часть наших иммунных клеток, что

практически любая ткань и орган нашего тела располагает постоянно локализованной здесь собственной иммунной мини-системой. В результате родились некоторые заблуждения относительно истинного предназначения и функций иммунной системы. Она представлена во всех наших тканях не просто для того, чтобы распознавать малейшие признаки вторжения микробов в организм: в конце концов, печень и головной мозг — органы, заражающиеся микробами далеко не в первую очередь. Нет, иммунная система находится в печени, головном мозге и других органах и тканях, чтобы контролировать их целостность и сбалансированность функций наших специализированных тканей.

Как ни забавно, группы иммунных клеток, живущие внутри разных наших органов (головного мозга, печени, почек), настолько сильно различаются видом и некоторыми свойствами, что во времена моего студенчества ученые даже сомневались, являются ли они на самом деле иммунными клетками. Но эти высокоспециализированные иммунные клетки присутствуют в специализированных тканях нашего тела не просто для того, чтобы охотиться на микробов. Теперь нам известно, что микробы — не единственная угроза для организма. Иммунной системе иногда приходится иметь дело и с развивающимся внутри него раком. Кроме того, она очищает наше тело от всех мертвых и отмирающих клеток, подобно ночному смотрителю здания, который хочет как можно меньше нарушать нормальную дневную рутину.

Таким образом, иммунная система — не только охотник на микробов, но и аналог системы экологической безопасности и контроля в современном офисном здании. Она является неотъемлемой составной частью практически всех наших органов, обеспечивающей создание и поддержание надлежащих условий для их эффективного функционирования. Когда иммунные клетки-резиденты в наших органах работают нормально, нормально работают и сами органы. Но, если эти иммунные клетки начинают «мошенничать», наши органы подвергаются серьезной опасности. Неадекватные иммунные реакции внутри органа вызывают его повреждение, утрату функций и повышение риска развития рака в этом органе или ткани. Кроме того, иммунные клетки-резиденты обычно начинают посылать сигналы о помощи окружающим иммунным клеткам, которые устремляются в органы и атакуют здоровые клетки тела. А это в свою очередь может привести к сравнительно быстрому превращению таких эндокринных органов, как щитовидка или поджелудочная железа, в некое подобие иммунных органов (например, при аутоиммунном тиреоидите и диабете).

Почему иммунные клетки начинают так себя вести? Почему, вместо того чтобы защищать целостность наших органов и тканей, они причиняют нам вред? Причин этому может быть несколько. Но лично я убежден, что главная причина иммунных и других неинфекционных заболеваний — утрата суперорганизмом, включая и микробиом, его целостности. Если иммунная система созревает в неполноценном, «недоукомплектованном» организме, лишенном надлежащего микробиома, она заведомо программируется на выдачу в будущем хаотических, неадекватных ответов. Вопрос в этом случае лишь в том, когда и в какой ткани проявится болезнь. Недуг может поразить мозг — и вызвать нейроповеденческие и нейродегенеративные расстройства, печень — и вызвать метаболические нарушения, кишечник — и привести к пищеварительным и воспалительным расстройствам, эндокринные органы — и привести к гормональным или метаболическим проблемам, кости — и привести к остеопорозу, рот — и привести к разрушению зубов, кровеносные сосуды — и привести к сердечно-сосудистым заболеваниям, или любой из этих органов — и привести к раку.

Помните макрофагов, о которых я рассказывал выше и которые присутствуют во всех наших тканях? Похоже, они способны видоизменяться и принимать различные формы, имеющие особые названия, а также оперативно контролировать функции тканей и даже, если на то будет их воля, разрушать ткани. Как-то я сказал в шутку своим студентам, что на самом деле миром правят макрофаги и, если бы мы научились управлять этими клетками, мир стал бы намного лучше. Сегодня мы знаем, как это сделать: с помощью микробиома.

### **Асбест: опасен, как бешеный пес**

Большинство из нас наверняка слышали про асбест, хотя, возможно, и не все вспомнят, по какому поводу. Кто-то, наверное, видел предупредительные надписи в коридорах старых зданий или на их наружных стенах, оповещающие о высоком содержании асбестовой пыли в воздухе, другие слышали по радио или телевидению объявления фирм и компаний, предлагающих юридическую помощь людям с мезотелиомой, вызванной воздействием

асбеста. Существует даже своего рода юридическое руководство, насчитывающее 900 с лишним страниц и описывающее многочисленные судебные разбирательства, связанные с причинением асбестом вреда здоровью людей. Кое-кто, возможно, читал статью, недавно опубликованную в журнале *Scientific American*, авторы которой спрашивают родителей, не пользуется ли их ребенок цветными карандашами, содержащими асбест. Статья снабжена соответствующими комментариями признанного специалиста по охране детского здоровья д-ра Филипа Лэндригана из нью-йоркской детской больницы *Mount Sinai's Kravis*. В молодости мне тоже приходилось иметь дело с асбестовыми продуктами. Одно время, например, не было ни одной мало-мальски прилично оборудованной лаборатории, где не нашлась бы пара матерчатых перчаток с асбестовыми волокнами — с их помощью вынимали горячую лабораторную посуду из стерилизационных печей. В XX в. мало кто задумывался об их опасности для здоровья. Считалось, что асбестовые перчатки сильно здоровью навредить не могут, зато надежно защищают ученых и лаборантов от ожогов.

Из практики научных лабораторий можно привести и другие примеры. В химических лабораториях XX в. в качестве подручного средства для мытья посуды широко использовалось иммунотоксичное и канцерогенное вещество бензол. Его вред для здоровья стал очевиден лишь позднее. В результате бензол из популярной моющей жидкости превратился в вещество, требующее особых условий хранения и использования, работать с которым можно лишь в защитной одежде. В середине XX в. в качестве бытового пятновыводителя широко использовался тетрахлорметан. Он легко справлялся и с пятнами от алкогольных напитков, оставленными гостями на скатерти, и с пахучими метками, оставленными на новом диване четвероногим любимцем. Но век его был недолог. В 1970-х гг. использование тетрахлорметана в бытовых химических продуктах было запрещено.

Так что асбест — далеко не единственный чудо-материал, широко применявшийся в XX в., а позднее, когда стало очевидным его вредное воздействие на людей, признанный экологически опасным продуктом. Но что такое асбест, как он влияет на наше здоровье и при чем здесь иммунная система?

Асбесты — это группа силикатных минералов, состоящих из тончайших хрупких волокон. Их добыча сильно напоминает добычу золота, урана и некоторых других металлов. Прежде асбест широко использовали при изготовлении строительных материалов и частей автомобилей, некоторых садовых изделий и даже товаров, предназначенных для детей. Одна из горячих точек, известных пагубным воздействием асбеста на здоровье людей, находилась около городка Либби (штат Монтана), где добывался вермикулит, который в природе нередко соседствует с асбестом. Начиная с 1970-х гг. в США был принят ряд законов, запрещающих использование асбеста в различных товарах, что привело к значительному снижению его ежегодного производства в стране. Что же делает асбест настолько опасным для людей? А то, что он токсичен и обладает канцерогенным действием, опосредуемым иммунной системой.

Сами по себе асбестовые волокна особой опасности не представляют. Проблема в том, что они плохо разрушаются и с трудом покидают организм. Все начинается с того, что эти волокна превращаются в пыль, частицы которой проникают с вдыхаемым воздухом в легкие и приходят здесь в контакт с имеющимися у нас от рождения иммунными клетками — макрофагами (макрофаги легких называются альвеолярными макрофагами). Эти макрофаги наряду с клетками выстилки дыхательных путей поглощают частицы асбеста и накапливают их внутри. Но переварить их макрофаги не могут, а потому поступают следующим образом. Они скапливаются у выстилки дыхательных путей и вызывают массивную, непреходящую воспалительную реакцию с участием свободных радикалов кислорода, повреждающих клетки и сокращающую нашу антиоксидантную защиту. Если этот процесс продолжается достаточно долго, может возникнуть рак. Одно из наиболее предсказуемых последствий — развитие мезотелиомы.

Одновременно макрофаги и другие имеющиеся у нас от рождения иммунные клетки пытаются восстанавливать возникающие повреждения легочной ткани. Но их усилия в этом направлении обладают двумя критическими особенностями. Во-первых, для этого ремонта используются биологические материалы, которыми они заполняют легочное пространство, но не восстанавливают при этом утраченные функции легких. Иными словами, этот ремонт не восстанавливает необходимый для дыхания переход кислорода из воздуха в кровь. И во-вторых, этот ремонт притупляет противоопухолевые реакции других иммунных клеток. Кроме того, изменения макрофагов в легких, забитых асбестом, также способствуют развитию аутоиммунных состояний и рака. А это особенно плохо, так как после многолетнего

окислительного повреждения тканей риск образования опухолей в легких очень высок. Таким образом, врожденная иммунная реакция макрофагов на вторжение асбеста в человеческое тело может привести к нескольким формам легочных заболеваний. Неспособные переваривать этот материал, они пускаются «во все тяжкие», а легкие расплавляются за это страшную цену.

Точно такой же сценарий реализуется в нашем организме всякий раз, когда иммунная система не справляется с воздействиями окружающей среды. Только вместо асбеста иногда его инициируют и совершенно безобидные факторы. Они могут заставить дисфункциональные или нетренированные иммунные клетки заняться саморазрушением, вызывать неадекватные воспалительные реакции головного мозга (нейродегенерацию), репродуктивной системы (стерильность), поджелудочной железы (диабет), кишечника (воспалительные болезни кишечника), кожи (псориаз), сердца (миокардит), скелета (остеопороз) или печени (несколько форм гепатита).

И наконец, давно назревший вопрос: играет ли какую-либо роль микробиом легких в развитии легочных заболеваний, вызываемых асбестом? Как недавно предположили ученые, помимо прочих факторов на степень риска рака легких, вызванного асбестом, влияет проникновение асбестовых частиц в выстилку дыхательных путей и контакт этих частиц с альвеолярными макрофагами. А одним из главных факторов, определяющих возможность проникновения этих частиц в выстилку дыхательных путей, является, по их мнению, выработка легочными микробами белков, образующих «дыры» в мембране эпителиальных клеток, что увеличивает границу выстилки и мешает асбесту достигать макрофагов. Это еще раз подтверждает наше представление о микробиоме как привратнике тела, контролирующем проникновение к его клеткам различных агентов внешней среды. Остается лишь выяснить, является ли микробиом основным фактором, определяющим концентрацию асбеста внутри тела.

## Тренировка иммунной системы

В начале 1980-х гг. было сделано замечательное открытие, имеющее огромное значение для здоровья людей и в долгосрочной перспективе, возможно, способное поставить точку в беспрерывных дискуссиях XX в. о микробах и злоупотреблении антибиотиками. В те далекие годы австралийский врач Барри Маршалл и его коллега Робин Уоррен сообщили о существовании связи между спиралевидной, встречающейся только у людей бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), инфекциями желудка и пептическими язвами. Впервые их сообщение было опубликовано в 1983 г. в виде писем в научные издания, а в 1984 г. оно появилось в виде полноценной статьи в медицинском журнале *Lancet*. До этого времени основными факторами, ответственными за возникновение язв и рака желудка, считались острая пища и человеческие гены. В 2005 г. Маршалл и Уоррен получили за свое открытие Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Решение проблемы казалось совсем простым: везде, и всюду, и где только можно необходимо уничтожить *H. pylori* с помощью массивной антибиотиковой терапии. Такой подход вполне соответствовал расхожему представлению XX в., что бактерии, осмелившиеся вторгнуться в наше тело, хороши только тогда, когда они мертвы.

Но примерно в то же самое время, когда Маршалл и Уоррен сообщили о своем открытии, ряд других ученых пытались отстоять несколько иное мнение. В своей книге «Недостающие микробы» (*Missing Microbes*) Мартин Блейзер описывает свои длительные противоречивые исследования, доказывающие, что обитатель нашего желудка, пилорический хеликобактер (*H. pylori*), на самом деле оказывает на наш организм благотворное влияние. Каким же образом одна и та же информация могла привести ученых к столь разным выводам? А получилось так потому, что, как говорилось в первой части этой книги, человек представляет собой сложную экологическую систему. Далеко на каждый сожительствоющий с нами безобидный вид микробов невинен настолько, чтобы не быть потенциально опасным — точно так же, как многие потенциальные патогены иногда приносят нашему суперорганизму существенную пользу. Все зависит от ситуации. Хеликобактер сосуществует с людьми тысячелетиями; он был найден на севере Мексики в мумиях, изготовленных еще до прибытия Колумба в Новый Свет. Похоже, хеликобактер и его многочисленные эффекты вполне согласуются с иммунологической концепцией, получившей название гигиенической гипотезы, впервые сформулированной в 1996 г. британским ученым Дэвидом Стрэнченом.

Когда речь идет о наших взаимодействиях с микробами (как и с химическими веществами окружающей среды), хорошее здоровье поможет нам сохранить следующий нехитрый рецепт: надлежащее место (специфическая локализация в теле), надлежащее количество (доза), надлежащее время (цикла развития, менструального цикла или циркадного цикла) и совместимость с нашей человеческой сущностью. Несоблюдение этих правил чревато патологией и болезнями. Неподходящее место, неправильное количество, неверное время или несовместимость с нашей человеческой сущностью часто приводят к серьезным проблемам со здоровьем.

Почему нам требуется некоторое количество *H. pylori*, который в ряде случаев может вызывать пептические язвы и рак желудка? Потому что радикальная очистка тела от хеликобактера чревата другими НИЗ, и ученые располагают довольно полными представлениями о том, как это происходит. Оказывается, постоянное присутствие хеликобактера в нашем теле повышает устойчивость иммунной системы и снижает риск астмы, аллергий и различных воспалительных болезней (например, воспалительной болезни кишечника) — и в первую очередь благодаря воздействию хеликобактера на так называемые дендритные иммунные клетки, анализирующие внутреннюю среду организма. Отчасти благодаря этому воздействию быстрее созревают и увеличиваются в численности регуляторные Т-клетки (так называемые естественные Т-регуляторы), которые и играют критическую роль в предотвращении воспаления, поддерживающего астму, аллергии, воспалительные заболевания кишечника и многие другие НИЗ.

Этот пример показывает, что присутствие микробов необходимо нам для «воспитания» и тренировки развивающейся иммунной системы и что в противном случае нам грозят многообразные воспалительные НИЗ. Если нет *H. pylori*, в микробиоме должен присутствовать какой-нибудь его микробный эквивалент, который столь же эффективно обеспечивал бы нормальное развитие иммунной системы и приучал ее к адекватному восприятию наших собственных тканей и безвредных факторов в нашей телесной среде.

## Микробиом и иммунная система

О важности «воспитания» иммунной системы микробиомом в раннем возрасте наглядно свидетельствуют иммунологические и гастроэнтерологические исследования Дэниела Каспера и Ричарда Блумберга и их сотрудников из Гарвардской медицинской школы. Выбрав в качестве лабораторных животных мышей линии C 57 Black 6, которые часто используются в самых разных иммунологических исследованиях, эти ученые анализировали эффекты бактерий-комменсалов и их метаболитов на раннее созревание иммунной системы и подверженность животных неинфекционным болезням в более поздней жизни. Болезнью в данном случае был колит — аналог язвенного колита у людей (одного из двух компонентов воспалительной болезни кишечника). Отсутствие бактерий-комменсалов сильно повышало подверженность зверьков колиту, когда в зрелой жизни они подвергались воздействию оксазолона. Иммунологические механизмы возникновения колита хорошо изучены: в его развитии принимают участие популяции специфических иммунных клеток и иммунные гормоны. У мышей, похоже, он возникает вследствие такого же неадекватного иммунного процесса, который вызывает язвенный колит у людей.

Исследования двух групп гарвардских ученых позволили получить ответы на четыре важных вопроса, связанных с микробиомом, иммунной недостаточностью и предрасположенностью к колиту. Вопрос первый: способен ли один-единственный вид кишечных бактерий-комменсалов защитить организм от развития колита в зрелой жизни? Ответ был положительным, а микробом, способным обеспечить устойчивость к этой болезни, оказался бактероид *Bacteroides fragilis*. Эта палочковидная бактерия не нуждается в кислороде для роста и, покуда остается в надлежащих местах кишечника, находится в дружеских отношениях с иммунной системой.

Затем гарвардские ученые попытались получить ответ на вопрос: существует ли некое критическое окно развития, когда присутствие бактерии в теле новорожденного мышонка является обязательным для формирования устойчивости к колиту? Вновь был получен положительный ответ, а длительность такого критического периода не превышает неделю после рождения. Заражение мышей бактероидом в более поздние сроки колит предотвратить не может.

Далее ученые задались вопросом: каким образом бактерия делает новорожденных мышат устойчивыми к болезни? Оказалось, что она ослабляла разрастание специфической популяции иммунных клеток, присутствующих в кишечнике мышат от рождения и называемых инвариантными естественными киллерами (iNKT-клетками). В отсутствие бактерий эти клетки у новорожденных мышат бурно размножаются, что и делает животных на всю оставшуюся жизнь подверженными колиту. Присутствие же в кишечнике бактериоида сдерживало этот взрыв размножения клеток, и мышцы до конца жизни оставались устойчивыми к колиту. Так была доказана огромная важность критического окна в раннем развитии иммунной системы и необходимость присутствия микробиома для предотвращения этой болезни в более поздней жизни.

И последний вопрос: оказывают ли благотворное влияние на развитие иммунной системы только целостные бактерии или такой же эффект могут вызывать и их метаболиты? Ученые показали, что подавлять пролиферацию iNKT-клеток и, соответственно, повышать устойчивость мышей к колиту способен и особый тип липидов, вырабатываемый бактериоидами, — но только в том случае, если его воздействие приурочено к критическому окну развития. Все сказанное относилось лишь к одному виду микробов, одному иммунному процессу и одной форме НИЗ. А теперь представьте себе, какие возможности для борьбы с НИЗ откроются перед учеными, если они сумеют эффективно управлять всем нашим микробиомом и с его помощью создавать оптимальные условия для развития иммунной системы!

Сколь очевидными ни казались бы случаи смерти людей от инфекций, они заслуживают особого рассмотрения. Если инфекция не вызывает немедленного отказа жизненно важных органов или кровеносных сосудов (что, например, бывает при вызываемой вирусом лихорадке Эбола), риск смерти обычно зависит от реакции иммунной системы на инфекцию. Пандемия испанского гриппа (испанки) 1918–1919 гг. унесла по всему миру приблизительно 21,5 млн человеческих жизней, в том числе около 675 тыс. жизней в США. Но многим зараженным людям удалось выжить. Если сравнить людей, умерших во время этой пандемии и тех, кто заразился вирусом, но выжил, мы увидим, что у жертв испанки развивался необычайно сильный иммунный ответ, нацеленный на уничтожение вирусов в легких, но вызывавший серьезные осложнения и нарушения их функций. Ученые считают, что эти люди пали жертвой воспалительного процесса — бесполезной аномальной реакции на инфекцию. Иммунная система может спасти нам жизнь, а может и убить нас. Все зависит от обстоятельств. Похоже, что в случае испанки многочисленные смерти, особенно среди молодых здоровых людей, стали результатом чрезмерного усердия иммунной системы, старавшейся очистить организм от вируса гриппа.

Такая же ситуация складывается и с бактериальными инфекциями. Уничтожение бактерий с помощью антибиотиков совсем не означает, что пациент автоматически останется в живых. Некоторые патогенные бактерии содержат или выделяют токсины — химические вещества, сбивающие с толку иммунные клетки (например, макрофаги) и заставляющие их совершать неадекватные поступки. Эти события являются частью процесса, обычно называемого нами воспалительной реакцией. Само по себе воспаление — полезный для организма процесс, но только в том случае, если он развивается в надлежащем месте, имеет надлежащий характер и завершается тогда, когда в нем больше нет нужды. Во всех остальных случаях воспаление само по себе превращается в проблему.

Если бактерий мало и они сосредоточены в каком-нибудь одном участке тела, особой опасности они обычно не представляют. Но даже в этом случае после их гибели (например, под воздействием антибиотиков) остаются содержащие токсины оболочки, которые необходимо удалить из организма. Эту работу выполняют макрофаги и их друзья. Существуют две основные категории бактерий: грамположительные и грамотрицательные. Бактерии каждой из этих групп несут различные наборы токсинов. Грамотрицательные бактерии — мощные активаторы клеток врожденного иммунитета (например, макрофагов и нейтрофилов, генетически запрограммированных на мгновенную реакцию на патогены). Некоторые грамположительные бактерии содержат токсины, вызывающие массовую активацию Т-лимфоцитов (то есть лимфоцитов, развивающихся у млекопитающих в тимусе — вилочковой железе) и резкое усиление выработки ими иммунных гормонов цитокинов. Цитокины в свою очередь активируют макрофагов, заставляя их разрушать микробов. Такое случается, в частности, у людей при синдроме токсического шока.

Если содержание токсинов в крови достигает достаточно высокого уровня, клетки врожденного иммунитета в крови «сходят с ума» и превращаются в настоящих агрессоров. Понятно, что ни к чему хорошему это привести не может. Высвобождаемые ими вещества повреждают кровеносные сосуды, и развивается так называемый септический шок — очень опасное состояние, которое без соответствующего лечения может привести к гибели пациента буквально за несколько минут. Порой содержание токсинов в крови настолько высоко, что спасти пациента не удастся. Вот почему врачи предпочитают медленно (в течение одной-двух недель) и постепенно убивать микробов антибиотиками. При септическом шоке пациента убивают не мертвые бактерии — они уже погибли, — а клетки нашего врожденного иммунитета, реагирующие на угрозу. Может ли это привести к смерти человека? Да. Собственная система защиты нашего организма способна нечаянно разрушить саму себя. В книге «Роковая последовательность: убийца внутри нас» (*Fatal Sequence: The Killer Within, 2006*) д-р Кевин Трейси описывает многочисленные случаи, когда обычно нелетальные инфекции приводили к гибели людей в результате сбоя в работе иммунной системы. Неправильно «воспитанная», дисфункциональная или неуправляемая иммунная система способна превратить человека в тяжелого больного и даже лишить его жизни. Нам нужна правильно сформированная, управляемая, сбалансированно функционирующая иммунная система, способная распознавать реальные угрозы и адекватно реагировать на них и в то же самое время не трогать здоровые клетки и ткани нашего организма, а также проникшие в него безвредные факторы внешней среды (например, пищу и аллергены). Лучший способ добиться этого — крепко-накрепко соединить иммунную систему едва родившегося человека со здоровым микробиомом, что обеспечит ее правильное «воспитание» и сбалансированность. Теперь мы знаем, что главным образом эту цель мы и преследуем, защищая свой микробиом.



## 8. Паттерны болезней

Паттерны, то есть закономерные регулярности, элементы которых повторяются предсказуемым образом, окружают нас повсюду. В виде упорядоченных графических узоров они украшают ткани, из которых сшита наша одежда, и постоянно заставляют нас ломать голову над тем, сочетается ли полосатая рубашка с клетчатыми брюками. Паттерны — часть материальной структуры Вселенной. В паттерны организованы галактики и солнечные системы. Паттерны можно выявить в организации и функционировании человеческих сообществ, городов и языков. Паттерны присутствуют в строении растений, в лесной растительности и в микробах, живущих внутри нас и на поверхности нашего тела. Паттерны, наконец, можно разглядеть и в огромном многообразии человеческих болезней. Паттерны завораживали меня всегда — ведь если понять общую закономерность какого-либо явления, можно больше узнать и о функционировании составляющих его элементов. Можно долго разглядывать кусочек какого-нибудь пазла и представлять себе варианты его использования — их будет бесчисленное множество. Он нашел бы свое место в тысяче самых разных пазлов. Но его истинное предназначение станет окончательно ясным только тогда, когда вы увидите целый пазл, из которого вынут этот кусочек. Внезапно вы узнаете об этом кусочке пазла много нового. Точно так же я смотрю и на человеческие болезни. В этой части книги я постараюсь показать, какую неоценимую помощь при лечении человеческих болезней может оказать выявление общих паттернов (закономерностей) их развития.

Когда болезням присваиваются особые названия и особые медицинские коды, тут же появляются источники финансирования научных исследований, возникают группы поддержки и открываются новые возможности для лечения. Такое развитие событий, казалось бы, вполне оправданно. Но присвоение болезни нового названия, когда из-за крошечных различий одно НИЗ разделяют на две разные болезни, способно отвлечь наше внимание от их общей основы. Похоже, уже никто не ищет сходства между отдельными болезнями, не пытается найти «общий знаменатель», чтобы он помог бороться со всеми заболеваниями сразу.

А между тем поиск сходства и общих закономерностей, способных связать на вид разрозненные детали воедино, мог бы оказаться весьма конструктивным подходом. Этот императив долгие столетия приносил науке большую пользу. А когда речь идет о НИЗ, хвори и недуги обнаруживают гораздо больше сходства, нежели различий.

Какие бы органы или ткани ни поразились НИЗ, эти болезни теснейшим образом взаимосвязаны, и эти связи ученые и медики начинают видеть лишь сегодня. Во-первых, их связывает высокая вероятность возникновения у одного и того же человека. Иными словами, у человека с диагностированным НИЗ позднее будет диагностировано второе НИЗ, а затем, возможно, и третье. Пример — ожирение и последующий диабет.

Коморбидность — это наличие у человека сразу двух или более заболеваний, связанных друг с другом механизмами возникновения. Сами такие болезни называются коморбидными, или сопутствующими. Мы далеко не всегда знаем, каким точно образом эти болезни связаны друг с другом, но, похоже, они всегда идут «рука об руку». В дальнейшем я буду много говорить и о коморбидных НИЗ, и о коморбидности НИЗ. Эти болезни напоминают тараканов. Увидев на открытом месте одного из этих насекомых, мы можем быть уверены, что где-то прячутся еще десятки и сотни его сородичей, только и ждущих того часа, когда можно будет выползти из укрытия. НИЗ связаны друг с другом биологически, эпигенетически, метаболически и, главное, микробиологически. Безусловно, микробиологически они связаны между собой через наш микробиом, который, возможно, опосредует и другие связи между ними. Существование таких тесных взаимосвязей между НИЗ вселяет надежду, что эти болезни можно атаковать целыми группами, а не поодиночке. Учитывая тот факт, что все они являются частью одной и той же эпидемии и связаны друг с другом множеством других способов, становится ясно, что и «разбираться» с ними целесообразно только как с группой недугов.

Объясню на наглядном примере, что я подразумеваю под коморбидностью НИЗ. Чтобы показать, что представляет собой паттерн взаимосвязанных НИЗ, в качестве отправной точки я использую в этом примере ожирение — одно из наиболее хорошо изученных НИЗ. Ожирение стало сегодня обыденным явлением; мы переживаем разгар эпидемии этого

расстройства. В 2011–2012 гг. в США ожирением страдали более трети всех взрослых людей в возрасте старше 20 лет, а более двух третей взрослого населения страны имели избыточный вес. Сравните это с показателями населения США в 1960-х гг., когда ожирением страдали примерно 13 % взрослого населения, а избыточный вес отмечался менее чем у трети взрослых американцев. У детей нет иммунитета против этой эпидемии ожирения. По данным самого последнего анализа, ожирением страдают примерно 20 % американских подростков.

Приведенный на с. 191 рисунок отражает недавно полученную информацию о НИЗ, связанных с ожирением. Глядя на эти болезни, можно получить более полное представление о реальных эффектах одного-единственного НИЗ (в данном случае — ожирения) на протяжении человеческой жизни. Становится ясно, что на самом деле речь идет не об одном заболевании или патологическом состоянии, а о целом комплексе многочисленных возможных болезней.

Как и многие другие НИЗ, ожирение считается провоспалительным состоянием. У тучных людей воспаление не прекращается в положенные сроки. Такой вялый, бесконечно продолжающийся, «нездоровый» воспалительный процесс приводит ко многим другим болезням, затрагивающим иммунную систему и различные ткани. Я называю такое воспаление «нездоровым», потому что оно не выполняет никаких полезных функций и, по сути дела, вредит нашему здоровью. В большинстве случаев нездоровое воспаление — это зло, потому что, как, например, при ожирении, оно не прекращается в надлежащие сроки. Бесконечно затянувшееся воспаление должно разрешиться, но этого не происходит. Оно продолжается все дольше и дольше и в конце концов приводит к развитию болезни. Считается, что такое хроническое воспаление может стать причиной рака. Иногда воспаление принимает «нездоровый характер», потому что направлено не по адресу. Оно атакует не те цели — например, наши собственные клетки вместо чужеродных патогенов.

У тучных людей повышен риск огромного множества болезней, включая как минимум 32 заболевания, показанных на рисунке (среди них — 12 различных типов рака). Обратите внимание, к каким разным медицинским категориям относятся эти 32 болезни (например, рак, болезни сердца, неврологические расстройства, эндокринные и метаболические нарушения, аутоиммунные и аллергические болезни). Понимание этих взаимосвязей поможет медикам предотвращать развитие дополнительных заболеваний. Кроме того, выявляя взаимосвязи и сходство между этими НИЗ, они сумеют с большей легкостью отыскивать комплексные подходы к решению проблем, вместо того чтобы использовать разрозненные способы лечения отдельных болезней.



### ДРЕВО ОЖИРЕНИЯ

Комплекс 32 неинфекционных заболеваний (НИЗ),  
связанных с ожирением

Это нужно в первую очередь потому, что, несмотря на все недавние профилактические и терапевтические инициативы, обуздать эпидемию НИЗ так и не удалось. Чтобы хоть отчасти решить эту проблему, Международная организация здравоохранения сосредоточилась на борьбе с курением, здоровом питании и повышении физической активности людей, однако ее рекомендации дали очень скромные результаты.

В 2008 г. я тоже заинтересовался эпидемией НИЗ и решил изучить закономерности развития этих болезней, которые могли бы оказаться полезными для разработки более эффективных и холистических стратегий их профилактики и лечения. Заручившись поддержкой трех своих коллег — Джуди Зеликофф из Школы медицины Нью-Йоркского университета, Дори Гермолек из Национального института гигиены окружающей среды и Джейми Девитта из Школы медицины Восточной Каролины, — я приступил к анализу взаимосвязей между НИЗ. Мы описали несколько различных взаимосвязанных паттернов НИЗ, во многом напоминавших приведенный выше пример с ожирением, и опубликовали результаты наших исследований в ряде журналов по педиатрической медицине и гигиене окружающей среды.

Обнаруженные нами факты превзошли все ожидания. Нам удалось свести проблему НИЗ к четырем основным положениям.

Четыре основные закономерности патогенеза НИЗ:

1. Программирование НИЗ происходит в ранний период жизни человека; оно начинается до его появления на свет и заканчивается примерно в 4-летнем возрасте.
2. Неконтролируемое воспаление поддерживает патологическое состояние; нарушения микробиома инициируют и поддерживают нездоровое воспаление.
3. Присутствие одного НИЗ увеличивает риск развития второго или нескольких специфических НИЗ.
4. Микробиомный статус влияет на риск возникновения НИЗ и определяет эффективность лекарственной терапии.

Рассмотрим каждое из этих положений более подробно.

## *1. Раннее программирование НИЗ*

Как обсуждалось в главе 5, программирование наших физиологических систем осуществляется в очень раннем периоде жизни. Важно отметить, что это программирование охватывает все наши системы, особенно иммунную систему, которая в свою очередь влияет на риск развития НИЗ. Именно в эти ранние годы жизни наши микробные партнеры помогают созревать системам нашего тела и программируют наше будущее здоровье. Вот почему присутствие при рождении полностью укомплектованного микробиома имеет критическое значение для здоровья человека в будущем.

Один из способов убедиться в существовании такого раннего программирования — отыскать ключевые признаки, указывающие на то, что «матрица» болезни уже присутствует в организме. Эти признаки могут свидетельствовать о наличии заболеваний, прежде чем они даже успеют проявиться. Как ни удивительно, но даже у маленького ребенка могут быть выявлены НИЗ, обычно развивающиеся во взрослой жизни. Тогда мы с коллегами и поняли, что раннее выявление и лечение НИЗ способно предотвратить развитие недуга в зрелом возрасте, когда единственным средством помощи человеку остается только облегчение симптомов болезни.

Возьмем, к примеру, атеросклероз, одно из сердечно-сосудистых заболеваний. Сегодня болезни сердца превратились в едва ли не главную причину смерти людей в развитых странах. Атеросклероз сопровождается утолщением и уплотнением стенок артерий из-за образования в них атеросклеротических бляшек. Фиброзные бляшки состоят из заполняющих артерии коконовидных структур, окружающих набитый жирами макрофаг, который именуют пенистой клеткой. По мере накопления бляшки сильно меняют свойства артерии. Утратив эластичность, артерии разрываются; образуется кровяной сгусток; просвет артерий оказывается полностью закупоренным. В результате сердце и головной мозг перестают снабжаться кровью и кислородом, и возникает инфаркт или инсульт. К сожалению, пенистые клетки очень долговечны и заболевание может развиваться медленно. Хотя полностью сформировавшаяся болезнь обычно диагностируется у мужчин в возрасте около 50 лет, а у женщин — от 60 лет и старше, ее начало можно выявить на много десятилетий раньше у маленьких детей. Признаки хронического воспаления сосудов в детском возрасте — такие как повышенный уровень С-реактивного белка, окисленных липидов, провоспалительных цитокинов, а также эндотелиальная дисфункция — являются надежными инструментами для предсказания вероятности возникновения атеросклероза в более позднем возрасте.

Если у человека имеется полноценный микробиом, а воспаление находится под контролем, болезни можно избежать, ведь она целиком и полностью зависит от нездорового воспаления. Нарушения микробиома могут вызвать нездоровое воспаление и, таким образом, способствовать развитию атеросклероза. Показано, однако, что корректировка проблемного микробиома, легко достигаемая с помощью пробиотиков, ослабляет воспаление и снижает риск атеросклероза.

## *2. Нездоровое воспаление*

Практически все НИЗ сопровождаются нездоровым воспалением, основу которого составляет чрезмерное окисление. Окисление — обычная химическая реакция, протекающая с участием кислорода. Но одни из побочных продуктов окисления — это так называемые свободные радикалы, способные повреждать наши клетки и ткани и изменять белки и ДНК. Свободные радикалы кислорода и азота приносят пользу, если мы хотим убить микробов. Но они приносят организму огромный вред, если атакуют наши собственные клетки. Вот почему так важно включать в диету антиоксиданты и иногда принимать антиоксидантные добавки: они помогают избежать окислительного повреждения клеток. Но воспаление обычно усиливает окисление, а при нездоровом воспалении образуется такое множество свободных радикалов, что всех их обезвредить с помощью антиоксидантов попросту невозможно. В этом случае, когда наши ткани долгие годы подвергаются окислительному повреждению, они либо утрачивают свои функции, либо становятся злокачественными. По своей природе воспаление — необходимый и полезный процесс. Тем не менее оно должно:

- 1) соответствовать своей задаче;
- 2) быть направлено на как можно более узкую цель (на патоген, а не на весь орган);

3) прекращаться, как только минует основательная угроза.

К несчастью, слишком часто воспаление начинается и протекает совершенно неуправляемо — как лесной пожар в Калифорнии во время длительной засухи (или как бешеный пес).

Когда разбушевавшееся воспаление выходит из-под контроля слишком надолго, оно переходит от атаки предполагаемого патогена к его изоляции. В научно-фантастическом сериале «Грань» (*Fringe*) изображен аналогичный процесс, хотя и более крупного масштаба. Фигурирующие в нем «янтарные зоны» — места, ставшие непригодными для жизни. Они были созданы, чтобы оградить от окружения крайне нестабильные и опасные черные минидыры. «Янтарными» эти зоны назвали потому, что их герметизировали с помощью жесткого пластика, похожего на янтарь. Янтарные зоны охватывали значительные части городов и были снабжены предупредительными знаками. Все, что случайно оказывалось в такой зоне, подлежало изоляции с помощью янтаря. Очень похожие события происходят и в нашем теле. Туберкулез, воздействие асбеста и подобные факторы заставляют иммунную систему инициировать такое же «отгораживание» в легких, что в результате приводит к образованию одной большой неработающей «янтарной зоны». Если такая зона в легких достигает значительных размеров, жизнь человека оказывается под угрозой, поскольку орган утрачивает свои функции.

Говоря о взаимосвязях между НИЗ, уместно задать вопрос: почему в основе всех этих болезней лежит один и тот же процесс — воспаление? Чтобы ответить на него, нам придется рассмотреть «фундаментальный» тип иммунитета — врожденный иммунитет. Врожденный иммунитет — это присущая от рождения способность нашего организма обезвреживать опасных микробов, не требующая предварительной вакцинации и иммунизации. Его главная функция — рассылать по всему телу «разведчиков», отслеживающих патогенных пришельцев. Обнаружив их, клетки-разведчики призывают на помощь клетки-специалисты, которые устремляются к патогенам, атакуют их и уничтожают и микробов, и отмершие клетки организма. Когда мы заражаемся чем-нибудь вроде острого фарингита, этот процесс начинается мгновенно. Вызываемое им воспаление и приводит к болям в горле и повышению температуры. Если врач назначает нам антибиотик, лекарство снижает количество стрептококков в организме, тем самым облегчая нашей иммунной системе задачу по уничтожению микробов и помогая ей вернуть нам хорошее самочувствие. Этот процесс — адекватная иммуно-воспалительная реакция организма. Но нам же не хочется, чтобы атаке подвергались здоровые органы и ткани нашего тела! Мы хотим, чтобы все эти события происходили только там, где сосредоточены вредные бактерии, и чтобы продолжались они ровно столько времени, сколько нужно.

Описанный тип иммунного ответа обнаружен и у просто устроенных животных. За открытие фагоцитов и фагоцитоза — основных компонентов врожденной иммунной реакции — в 1908 г. выдающийся микробиолог и иммунолог И. И. Мечников получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Фагоцитов, за которыми наблюдал Мечников, сегодня мы называем макрофагами. Эти клетки присутствуют практически во всех органах и системах нашего тела. Мечников сделал свое открытие, изучая пищеварительные органы бипиннарий — личинок морских звезд. Он вводил в их тело частицы красителя и древесные щепки и наблюдал, как эти чужеродные тельца окружались и поглощались какими-то неизвестными клетками, способными к активному передвижению. Благодаря этим наблюдениям Мечников понял, что фагоциты (макрофаги) представляют собой первую линию обороны нашего организма от инфекций. Именно эти клетки обеспечивают врожденный иммунитет и помогают нам бороться с фарингитом и подобными болезнями.

Но как макрофаги, призванные защищать нас от инфекционных болезней, могут вызывать НИЗ? Они делают это, продолжая вызывать воспаление долгое время спустя после прекращения болезни, ошибочно принимая здоровые ткани и органы тела за чужеродных пришельцев, а заодно атакуя и безвредные материалы, попавшие в организм из внешней среды (например, пыльцу, пищу и т. д.). Но почему макрофаги ведут себя подобным образом, если такое поведение идет вразрез с их предназначением? Если эти клетки никогда не учились распознавать вредные и безопасные агенты и определять, что принадлежит телу, в котором они живут, а что попало в него извне, они попросту пребывают в растерянности.

Такое может случиться, если иммунная система ребенка остается такой же незрелой, как у новорожденного. Важно еще раз подчеркнуть, что иммунная система только что появившегося на свет малыша не только не до конца сформирована, но и не сбалансирована. Ребенок будет здоров только в случае благополучного завершения обоих этих иммунных процессов.

Почему же ребенок не может появиться на свет с полностью сформированной, окончательно созревшей и готовой к полноценному функционированию иммунной системой? Потому что малыш развивается внутри материнского тела. Когда плод созревает в защищающей его от вредных воздействий матке, иммунные системы малыша и будущей матери не должны атаковать друг друга. И если бы не особая среда матки, это произошло бы неизбежно — ведь их организмы генетически не идентичны. Чтобы исключить возможность такой атаки, внутриматочная среда «гасит» некоторые иммунные реакции организма матери, а иммунитет плода, который атаковал бы все для него «чужое», медлит с развитием. Матка помогает создать среду, которая благоприятствует аллергическим реакциям и ослабляет иммунные ответы на вирусы и раковые клетки. Такая асимметричная в иммунологическом отношении, «амортизирующая» среда, в которой находится плод, влияет на состояние его иммунной системы. Если бы внутриматочная среда не подавляла противораковые реакции, иммунная система беременной женщины принимала бы некоторые белки, унаследованные малышом от отца, за злокачественные структуры. И тогда иммунная реакция женщины, направленная против плода, привела бы к выкидышу. После появления малыша на свет его иммунная система должна достигнуть полного созревания и сбалансированности. Если у новорожденного этого не произойдет, у ребенка возникнут серьезные проблемы со здоровьем — аллергические заболевания, аутоиммунные болезни и воспалительные НИЗ.

Во время появления на свет или вскоре после рождения малыш должен стать обладателем полного микробиома: он поможет иммунной системе младенца завершить созревание и сбалансировать иммунные реакции. Совместное развитие микробиома и иммунной системы малыша имеет критическое значение для того, чтобы на протяжении всей последующей жизни у него возникали здоровые и адекватные иммунные реакции.

### *3. НИЗ и старение*

Согласно недавно полученным данным, в возрасте 65 лет почти половина американцев имеет два или более НИЗ. Как только у вас диагностировано первое НИЗ, начинается порочный круг недугов. Ничего удивительного: с возрастом экологическая система человеческого организма постепенно разваливается.

Чтобы оценить вклад в эту статистику эпидемии НИЗ, можно изучить такие факторы, как причины смерти и использование лекарственной терапии. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, главными причинами смертности в США в 2013 г. были болезни сердца, рак, заболевания легких, несчастные случаи, инсульт, болезнь Альцгеймера и диабет. Обратите внимание, насколько часто сердечно-сосудистые болезни возникают в виде вторичных заболеваний после первоначального выявления НИЗ — факт, еще раз свидетельствующий о существовании тесных связей между НИЗ. Отметим, кроме того, насколько часто ткань, принимающая на себя главный удар первоначального НИЗ (нередко в детском возрасте) и связанного с этим заболеванием воспаления, становится основной мишенью рака в последующей жизни. Такой сценарий отмечается очень часто и, если приглядеться к закономерностям бушующей в настоящее время эпидемии НИЗ, становится весьма предсказуемым.

В 2010 г. журналистка Кэтлин Стоун, специализирующаяся на научной тематике и хорошо разбирающаяся в вопросах клинических испытаний лекарств и нормативно-правовых аспектах медицины, сообщила, что в том году в одних только США было выписано почти 4 млрд рецептов на лекарства. С 2005 по 2010 г. отмечался неуклонный рост приема медикаментов всех классов. Что еще хуже, 90 % граждан пожилого возраста и 58 % более молодых людей сообщили, что регулярно принимают назначенные им лекарственные препараты. Это вполне согласуется с утверждением, что НИЗ, как правило, остаются с человеком на всю жизнь, с возрастом приводят к развитию других НИЗ и требуют для борьбы с симптомами приема лекарств. Из 4 млрд выписанных рецептов большинство приходилось на статины — препараты для лечения метаболических нарушений и сердечно-сосудистых болезней. За статинами следовали антидепрессанты, антидиабетические препараты,

снотворные средства, антигистамины и лекарства от таких заболеваний дыхательных органов, как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Один беглый взгляд на этот перечень препаратов дает понять, что из всех НИЗ чаще всего американцев одолевают сердечно-сосудистые болезни, депрессия, диабет 2-го типа, бессонница, аллергии и астма. Эти болезни — своего рода узловые точки в густой сети взаимосвязей между НИЗ.

Рассмотрим взаимосвязанные закономерности развития некоторых хорошо известных НИЗ. На представленном выше рисунке я уже показал паттерн развития ожирения. Теперь проследим взаимосвязанные закономерности развития нескольких других распространенных НИЗ: астмы, диабета 1-го типа, целиакии и аутизма. Сходные паттерны развития обнаруживают и многие другие болезни и патологические состояния, например аллергии, воспалительная болезнь кишечника, болезнь Альцгеймера, заболевания сердца, рак груди, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и нарушения сна, но лучше всего проиллюстрирует ситуацию выбранная мною небольшая группа заболеваний.

Астма, хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, — еще одна хорошо изученная болезнь с коморбидной патологией. Астматический приступ возникает в результате неадекватной иммунной реакции на аллергены и другие факторы, которые на самом деле безвредны и не требуют вмешательства иммунной системы. Из-за постоянного воспаления в легких их ткани регулярно подвергаются атакам повреждающих клетки химических веществ, вырабатываемых иммунными клетками. Если такая ситуация продолжается слишком долго, легкие не выдерживают и развивается рак. Хотя астма может убить человека, нередко ее удается «держать в узде» на протяжении всей жизни. Сегодня, однако, такое обуздание астмы не позволяет снизить риск рака легких в более позднем возрасте. Астма связана не только с раком легких, но и с некоторыми аллергическими состояниями, нейрорповеденческими нарушениями, обонятельными расстройствами и избыточным весом.

Сахарный диабет 1-го типа, или инсулинозависимый диабет, — аутоиммунное заболевание поджелудочной железы, обычно начинающееся в молодом возрасте. Он связан с огромным множеством коморбидных болезней, многие из которых не являются аутоиммунными состояниями. К числу болезней, сопутствующих диабету 1-го типа, относятся аутоиммунный тиреоидит, целиакия, болезнь Аддисона, витилиго, нарушения пищевого поведения, депрессия, тревога, остеопения, колит, сердечно-сосудистые заболевания, эпилепсия, психические расстройства и обструктивная болезнь легких. Добавим к этому списку и рак, существенная связь которого с диабетом 1-го типа была выявлена в одном из недавних исследований австралийских ученых. У пациентов обоего пола с диабетом 1-го типа отмечается повышенный риск рака поджелудочной железы, печени, пищевода, толстой и прямой кишки. У женщин, кроме того, повышен и риск развития рака желудка, щитовидной железы, мозга, легких, эндометрия и яичников.

Целиакия — это аутоиммунное заболевание пищеварительного тракта, связанное с чувствительностью к глютену, которое сегодня возникает гораздо чаще, чем 10 лет назад, особенно среди детей. Большинство сопутствующих целиакии болезней относится к той же категории коморбидных аутоиммунных болезней, характерных и для других НИЗ: аутоиммунный гепатит, аутоиммунный перикардит, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, панкреатит, периферические нейропатии, псориаз, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шегрена и диабет 1-го типа. Существует, однако, множество других сопутствующих целиакии заболеваний, не являющихся аутоиммунными состояниями и относящихся к другим нозологическим категориям, а потому способных возникать совершенно неожиданно. Так, например, у женщин с целиакией обычна депрессия. К другим коморбидным с целиакией болезням и состояниям относятся ХОБЛ, сердечно-сосудистые заболевания, глухота, синдром беспокойных ног, остеопороз, нарушения пищевого поведения (у женщин), высокий риск выкидыша (у женщин), эозинофильный эзофагит и аденокарцинома тонкого кишечника. Учитывая этот внушительный список коморбидных болезней, легко понять, почему у пожилых пациентов с целиакией обычно диагностируются и другие НИЗ.

Расстройства аутистического спектра (РАС) — тяжелое бремя и для самого пациента, и для его близких. Но, как и практически все НИЗ, этим расстройствам сопутствует вполне предсказуемый набор дополнительных заболеваний, чаще возникающих у пациентов с РАС, чем в общей популяции. Некоторые из этих недугов — неврологические болезни, но большинство имеют иную природу. Так, у девочек с РАС иногда отмечается резистентная к лечению форма эпилепсии. У пациентов с РАС обоих полов чаще, чем в общей популяции,

возникают такие желудочно-кишечные заболевания, как, например, непереносимость пищи. У детей с РАС обычные сопутствующие расстройства — это нарушения сна. Удивления этот факт не вызывает, поскольку нарушения сна и/или депрессия сопутствуют большинству НИЗ. Мастоцитоз — болезнь, связанная с иммунным нарушением и сопровождающаяся гиперактивностью тучных клеток, — в общей популяции отмечается редко, но среди детей с РАС распространена довольно широко. Как показало недавнее обследование взрослых людей с аутизмом, ониотяжены более многочисленными НИЗ, чем их сверстники из общей популяции; в число этих заболеваний входят гипертония, диабет, инсульт, болезнь Паркинсона, расстройства сна, депрессия, шизофрения и биполярное расстройство.

Взаимосвязи между болезнями можно рассмотреть и в ином аспекте. Например, задаться вопросом: что у них общего? Ответ будет двояким. В паттернах взаимосвязей между НИЗ фигурируют и упомянутое ранее нездоровое воспаление, и большое депрессивное расстройство, обычно именуемое попросту депрессией. Какое, казалось бы, отношение депрессия и другие вышеназванные болезни могут иметь к статусу микробиома и иммунной системы? Минутку терпения! Приоткрыть завесу тайны над этими взаимосвязями нам поможет депрессия. Микробиом тонко контролирует выработку иммунных гормонов и воспалительные процессы, приводящие к депрессии. Список коморбидных с депрессией болезней включает астму, диабет 1-го типа, диабет 2-го типа, рассеянный склероз, сердечно-сосудистые болезни (атеросклероз), воспалительную болезнь кишечника, псориаз, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, волчанку, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), целиакию, ожирение... На самом деле этот перечень намного длиннее. Неудивительно, что врачи выписывают рецепты на лекарства от депрессии целыми тоннами.

До сих пор лечение НИЗ в большей степени сосредоточено на облегчении симптомов болезней, а не на устранении обуславливающих их биологических причин, которые и связывают многочисленные недуги в единый паттерн. Такая стратегия напоминает ленивую попытку отремонтировать дом. Вообразите, что во время сильной грозы крыша вашего дома дала протечку. Дождевая вода устремляется внутрь и повреждает часть потолка в одной из комнат. Вы делаете ремонт, устраняете пятно на потолке и, довольные своей работой, отправляетесь заниматься своими делами. Но во время следующего дождя замечаете, что потолок протек уже в двух комнатах и даже промокли обои на одной стене. С еще большим усердием вы ремонтируете и потолки, и стену. А ко времени следующей грозы дыра в крыше становится настолько большой, что теперь вода уже заливает и пол. Вы снова ремонтируете потолки и стены и даже застилаете пол новыми коврами в надежде, что от сырости дом не зарастет плесенью. Но устранят ли все ваши усилия протечку кровли?

Если никто и никогда не пытался устранить первопричину, связывающую воедино многочисленные НИЗ, главная проблема, порождающая все эти болезни, по-прежнему остается на месте, а значит, в будущем вас, скорее всего, ожидают новые НИЗ. В этом и заключается одна из основных причин современной эпидемии НИЗ. А в самом ее центре покоится микробиом, потому что именно он управляет созреванием нашей иммунной системы и определяет, здоровое или нездоровое воспаление возникнет в нашем теле.

Микробиом — это крыша и наружные стены дома, в котором мы живем. Микробиом — это посредник между нами и внешним миром.

#### *4. Статус микробиома и статус НИЗ*

Статус нашего микробиома может оказывать влияние на вероятность и сроки развития НИЗ, а также определять эффективность их лечения. Как показывают имеющиеся данные, дисфункциональный микробиом (соответствующий состоянию, называемому микробиомным дисбиозом) позволяет предсказывать некоторые НИЗ. Фактически для различных НИЗ характерны специфические микробиомные профили — своего рода связанные с ними «отпечатки пальцев». Но является дисфункция микробиома непосредственной причиной НИЗ или же она просто способствует их «фиксации» в нашей физиологии, сильно затрудняя тем самым коррекционную терапию? Точного ответа на этот вопрос пока нет, но, чтобы получить его, придется много экспериментировать и включать микробиом в соответствующие терапевтические подходы.

В настоящее время исследователи, в частности, пытаются выяснить: (1) какие микробные дисбалансы вызывают те или иные болезни и (2) каким образом нарушения



микробиома в одной части тела (например в кишечнике) способны вызывать самые разные НИЗ в совершенно других участках тела (например, в головном мозге)?

Ниже я перечисляю 32 НИЗ. Это лишь часть списка тех НИЗ, которые, как известно, связаны с микробиомом. Но тяжесть, распространенность и влияние этих болезней на жизнь людей однозначно указывают на необходимость борьбы с их эпидемией с привлечением микробиома. Ученые выявили тесную связь каждой из перечисленных ниже НИЗ с дисфункциональным или неполноценным микробиомом. В некоторых случаях, похоже, вначале возникают проблемы с микробиомом, а позднее — сами болезни.

Вот эти заболевания:

Астма

Аутизм

Аутоиммунный гепатит

Болезнь Альцгеймера

Болезнь Крона

Болезнь Паркинсона

Волчанка

Гипертоническая болезнь

Депрессия

Диабет 1-го типа

Диабет 2-го типа

Дыхательные аллергии

Неалкогольная жировая болезнь печени

Ожирение

Остеопороз

Пародонтит

Пищевые аллергии

Псориаз

Рак гортани

Рак груди

Рак легких

Рак простаты

Рак толстого кишечника

Ревматоидный артрит

Сердечно-сосудистые болезни

Синдром внезапной детской смерти (СВДС)

Уротелиальный рак

Хроническая болезнь почек

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Целиакия

Шизофрения

Язвенный колит

Для многих НИЗ установлено, что перенос микробов или их метаболитов от больного человека или животного здоровому реципиенту может привести к развитию у реципиента

соответствующей болезни. Так, например, перенос нормальным крысам кишечных микробов, полученных от крыс с ожирением, полностью воспроизводит у реципиентов клиническую картину этого заболевания. Подобный перенос микробов способен превратить в толстяка и ничего не подозревающего человека. Для борьбы с симптомами любого НИЗ требуется лекарственная терапия — нередко пожизненная. Антоцианы, содержащиеся в ягодах черной смородины, помогают нормализовать метаболизм глюкозы и снизить вес при ожирении. Но в исследованиях на крысах было показано, что эти вещества, используемые для борьбы с ожирением, эффективны только в том случае, если у животных присутствует полный микробиом. Любопытно отметить, что, как недавно показали корейские ученые, китайский препарат для снижения веса на основе эфедры работает, изменяя микробиом человека. Эти данные заставляют предполагать, что попытки похудеть или снизить риск диабета за счет здоровой рациона принесут более весомые результаты, если сначала обеспечить организм здоровым микробиомом. В присутствии дефектного микробиома все диетологические вмешательства окажутся неэффективными.

Главное, что показало изучение этих тридцати двух НИЗ, — все они связаны с нарушением микробиома. Создание здорового, целостного микробиома сильно повышает шансы человека на то, что он сможет защититься от НИЗ и даже повернуть их вспять. Неработоспособный микробиом не дает организму надлежащим образом метаболизировать пищу и всегда будет провоцировать иммунную систему на беспорядочные иммунные ответы, чреватые воспалением тканей и НИЗ.

Статины сегодня — самые назначаемые препараты от повышенного уровня холестерина. Высокий уровень холестерина опасен, так как чреват сердечно-сосудистыми болезнями. Известно, что микробиомный статус также влияет на риск этих заболеваний. Более того, он определяет также, будут ли работать статины в организме того или иного человека. Кишечные микробы метаболизируют статины, изменяя их структуру, прежде чем эти вещества достигнут тканей тела. Если микробиом неполон или несбалансирован, статиновый метаболизм может измениться настолько сильно, что в кровь поступит слишком малое количество действенного препарата для эффективного лечения болезни. Даже обычный курс антибиотиков, назначенный для лечения какой-нибудь инфекции, способен настолько сильно повлиять на микробиом, что вся лекарственная терапия НИЗ пойдет насмарку.

Другой пример — препарат дигоксин, получаемый из наперстянки и веками используемый для лечения болезней сердца. Поскольку дигоксин ядовит и способен вызвать смерть человека, его использование требует тщательного дозирования. Слишком маленькие дозы не окажут влияния на функции сердца, а слишком высокие могут убить пациента. Критическим микробом для метаболизма дигоксина является кишечная бактерия *Eggerthella lenta*. Если кишечник содержит недостаточное количество эггертелл, метаболизм дигоксина ослабевает. Если этих бактерий в кишечнике слишком много, препарат здесь полностью инактивируется. А если эггертелл совсем мало, стандартная доза дигоксина может превратиться в летальную сверхдозу.

В еще большей степени статус микробиома отражается на терапии рака. Если микробиом поврежден, в организме полностью прекращают работать лекарства, относящиеся к трем основным классам противораковых препаратов. Эти лекарства используются при олигонуклеотидной терапии рака, платиновой химиотерапии и циклофосфамидной химиотерапии. Весьма сомнительно, однако, чтобы перед началом противоракового лечения кто-либо из онкологов проверял у своих пациентов микробиомный статус. Будем надеяться, что эта практика вскоре изменится.

Подводя итоги, можно сказать, что для всех НИЗ характерны неуправляемое воспаление и высокий риск коморбидных болезней. В центре распространяющейся эпидемии НИЗ находится микробиом. Поврежденный микробиом программирует физиологические дисфункции и неадекватно регулируемое воспаление — точно так же, как вы программируете свой цифровой видеорегиистратор на запись определенных ТВ-шоу или фильмов, чтобы посмотреть их позднее. Кроме того, микробиом фиксирует НИЗ в физиологии нашего организма, что делает болезни более устойчивыми к диетической и лекарственной терапии. И наконец, микробиомный дисбиоз способствует развитию других заболеваний. Он прокладывает путь для возникновения новых НИЗ, что повышает зависимость человека от медикаментов и ухудшает качество его жизни. И коль скоро возникает какое-нибудь НИЗ, необходимо обеспечить полноту и сбалансированность микробиома — только в этом случае лекарственная терапия будет по-настоящему эффективной.

## 9. Шесть причин эпидемии

По всей планете свирепствуют НИЗ, а мы, похоже, только-только начали понимать фундаментальные аспекты человеческой биологии. Не является ли эта эпидемия НИЗ результатом некоего жуткого замысла? Я так не думаю. Нас привели к ней не какие-нибудь колоссальные ошибки или ужасные заблуждения. Судить задним числом всегда легче. Нет, к нынешней ситуации нас привели исключительно благие намерения. Люди всегда уповают на новые изобретения, новые идеи, способные принести им пользу, новые возможности для создания рабочих мест и доступного жилья. И эти изобретения и идеи действительно помогли обществу добиться значительного прогресса. Решения, принимавшиеся по преимуществу в XX в., мгновенно приносили людям ощутимую пользу. А связанные с ними риски начали реализовываться лишь в XXI в.

Изменения в характере питания, условиях жизни, медицинских услугах и обеспечении безопасности имели свои отрицательные стороны, которые становятся очевидными только сейчас. Профессионалы и специалисты либо не осознавали, либо недооценивали риски, связанные с новыми подходами к образу жизни. Давая рекомендации, профессионалы здравоохранения не могли предвидеть, что эти новшества способны причинить огромный вред человеческому микробиому и в конце концов превратят нашу иммунную систему в инструмент саморазрушения и источник раковых и других страшных болезней. Профессионалы попросту ничего об этом не знали: печальный, но, учитывая представления «старой» биологии, вполне объяснимый факт.

Сегодня, когда эпидемия НИЗ в самом разгаре, мы можем с легкостью оглянуться назад и объяснить, каким образом совершенно, казалось бы, безвредные и даже полезные практики обернулись для людей болезнями и даже инвалидностью. В ситуации, когда все больше людей взрослеют с дефицитным или поврежденным микробиомом и обречены пожизненно бороться с тяжелыми НИЗ, повинно множество разнообразных факторов. Ниже перечислены шесть главных из них:

1. Злоупотребление антибиотиками.
2. Продовольственная революция.
3. Урбанизация.
4. Современная практика родов.
5. Неадекватное обеспечение безопасности человека.
6. Пренебрежение микробиомом со стороны медицины.

К сожалению, люди до сих пор привержены установившимся привычкам и даже не стараются их изменить. В некоторых случаях риски стали лучше понятны только сейчас. Но для решения проблем почти ничего не делается. А рождение новой медицины предполагает изменения как на личностном уровне, так и на уровне медицинских ведомств и организаций.

В распространении эпидемии НИЗ, кроме указанных, участвовали и другие факторы. Однако именно на шесть ее главных причин будет в первую очередь нацелена революция в медицине, призванная восстановить целостность и здоровье человеческого суперорганизма.

Вот на что нам следует обратить внимание прежде всего.

### *1. Злоупотребление антибиотиками*

Злоупотребление антибиотиками подразумевает как неадекватное использование этих препаратов (например, когда их постоянно добавляют в корма для животных или когда люди принимают их для «лечения» вирусных инфекций), так и недооценку возможных рисков для здоровья, связанных с приемом этих лекарств. В XX в. антибиотики спасли миллионы человеческих жизней и продолжают спасать их сегодня, но, как говорится, слишком много хорошего иногда приводит к плохому — точно так и обстоит дело с антибиотиками. Злоупотребление антибиотиками, однако, чревато более серьезными проблемами, чем боли в животе у ребенка, объевшегося мороженым. Эта практика сильнее напоминает поведение

человека, в результате которого он может лишиться какого-нибудь органа, руки или ноги. Ущерб здоровью будет серьезным, а потому игра должна стоить свеч.

Как было установлено в недавно проведенном исследовании, в США младенцам и детям чаще всего назначают антибиотик амоксициллин. Как вообще могла сложиться такая ситуация? Она сложилась, потому что антибиотики эффективно лечат возникающие у детей бактериальные инфекции. Они действительно работают. Врачи решили, что, если назначать антибиотики детям с вирусными инфекциями, в худшем случае они не будут работать и немного повысят устойчивость бактерий к антибиотикам. При этом не допускалось и мысли, что неадекватное назначение антибиотиков может причинить какой-либо вред организму пациента. Но теперь-то мы знаем, что вред — и порой очень серьезный — от такой практики существует. В рамках «старой» биологии бактерии обычно рассматривались как сугубое зло, а потому массовое уничтожение обитающих в нашем организме бактерий антибиотиками не вызывало у врачей никаких сомнений. А ведь один-единственный курс антибиотиков может повредить наш микробиом и вызвать значительные изменения не только всего метаболизма, но и связанных с ним функций тканей и органов. Откуда людям было знать, что, убивая наряду с бактериями, вызвавшими болезнь, и других микробов, они фактически уничтожают важную часть собственного организма?

Первоначально антибиотики применялись только в тех случаях, когда болезни угрожали жизни людей — при холере, брюшном тифе, стафилококковых инфекциях ран или туберкулезе. Сегодня они используются чуть ли не повседневно — например для лечения у детей ушных инфекций, называемых острым отитом среднего уха, или попросту острым средним отитом (ОСО). И это несмотря на тот факт, что очень часто такие инфекции вызываются нечувствительными к антибиотикам вирусами. В большинстве подобных случаев антибиотики назначаются врачами общего профиля. Такое злоупотребление антибиотиками породило требование по возможности прекратить эту практику — отчасти из-за того, что довольно часто происходит спонтанная ремиссия ОСО без каких-либо осложнений.

Злоупотребление антибиотиками, кроме того, повышает устойчивость к ним патогенов, порождая появление таких «супермикробов», как, например, метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MR3C). Эта угроза вполне реальна и постоянно растет. По недавней оценке Центров по контролю и профилактике заболеваний США, инфекциями, вызываемыми «супермикробами», ежегодно заражаются не менее 2 млн жителей этой страны и каждый год от них погибают десятки тысяч человек. В результате ученые развернули настоящую гонку, пытаясь разработать новые виды антибиотиков, которые окажутся эффективными против таких инфекций. Но все это происходит без каких-либо планомерных усилий медиков по восстановлению в организме людей популяции полезных бактерий, также погибающих во время лечения антибиотиками. А терять эти полезные бактерии нам никак нельзя. Лечение детей антибиотиками может вызвать ряд серьезных эффектов: потерю ключевых видов бактерий, необходимых для правильного созревания микробиома, сокращение видового разнообразия микробиома, утрату ключевых метаболических функций, необходимых человеческим клеткам и тканям для нормальной жизнедеятельности и повышение риска тяжелых инфекций в более поздний период жизни. Потеря полезных бактерий освобождает место для вредных патогенов, которые тут же занимают его и заявляют свои притязания на все наше тело как свою собственность.

Среди болезней, характерных для детей, утративших значительную часть своего микробиома, — ожирение, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические расстройства, аллергические и аутоиммунные болезни, депрессия и рак. Прежде мы не знали, что повреждение микробиома может причинить серьезный вред здоровью. Теперь знаем.

Проблемы из-за злоупотребления антибиотиками возникают не только у людей. Моей первой задачей в качестве новоиспеченного профессора Корнеллского университета стало создание более жизнеспособных, здоровых от природы пород кур. Благодаря этому я приобщился к миру и практике «глобализированного производства продуктов питания» и так называемого устойчивого сельского хозяйства. Птицеводство сегодня — главный источник животного белка не только в США, но и во всем мире. Перефразируя слова знаменитого корнеллского профессора астрономии и популяризатора науки Карла Сагана, заявляю, что в начале моей карьеры их были миллиарды и миллиарды — но только не звезд, а цыплят, кур и петухов.

Я быстро усвоил одну вещь: и при научном изучении пород кур, и при их сельскохозяйственном разведении мы сами определяем практически все аспекты среды их обитания. Мы решаем, что они будут есть, пить, каким воздухом дышать, какие будут получать прививки, в каких помещениях жить, какой там будет режим освещения и т. д. и т. п. Такое тонкое управление жизненными условиями птиц и желание получить от них оптимальное количество продукции (яиц или мяса) привели к тому, что благодаря птицеводству были открыты многие важные витамины и минеральные вещества, в которых нуждается и человеческий организм. Так, работавший в птицеводстве нутриционист из Корнеллского университета Лео Норрис впервые описал рибофлавиновую и магниевую недостаточность, наблюдая эффекты дефицита этих веществ у кур. Мои собственные наблюдения и размышления о корнеллских курах обычно были куда более прозаическими. Когда-то я работал с ветеринаром, который прежде лечил легендарного жеребца Секретариата, победителя скачек «Тройной короны», и который не переставал недоумевать, почему наши породистые птицы не ценятся так же высоко, как и чистокровные скаковые лошади или хотя бы быки-чемпионы.

В конце Второй мировой войны возникла острая потребность в дешевых источниках животного белка. Случилось это в то же самое десятилетие, когда птицеводческие хозяйства добавляли в корма для птицы фолиевую кислоту и витамин В<sub>12</sub>. Решение включать антибиотики в корма для птиц и коров было воспринято в середине XX в. как безобидная попытка обогатить рацион животных еще одной добавкой, которая, возможно, ускорит их рост и/или увеличит продуктивность. Фолиевая кислота, витамин В<sub>12</sub> и антибиотики были объединены в одну общую категорию веществ, разнообразивших рацион сельскохозяйственных животных и птицы. Сегодня, почти 70 лет спустя, мы отчетливо видим, какой вред могут причинить отрывочные научные представления (свойственные, например, «старой» биологии).

Добавление антибиотиков в корма животных стало едва ли не повседневной и повсеместной практикой и превратилось в настоящее бедствие. При этом использовались самые разнообразные препараты антибиотиков, иногда даже содержавшие такие ядовитые вещества, как мышьяк. Даже когда антибиотики добавлялись в корма в субтерапевтических дозах (то есть в меньших дозах, чем требуется для лечения бактериальных инфекций), они в довольно значительных количествах попадали и в организм животных, и в окружающую среду, что имело пагубные последствия. В 1950-х гг. ученые сообщили о появлении бактериальной резистентности к антибиотикам, добавляемым к кормам домашней птицы. Микробные гены, ответственные за эту устойчивость, не только остаются в организме птиц, но могут передаваться другим микробам, способным заражать людей.

Первые тревожные сигналы раздались еще в конце 1960-х гг. в Великобритании. Но потенциальный риск этой практики впервые обратил на себя внимание американских ученых и организаций здравоохранения лишь в 1980–1990-х гг. Швеция стала первой страной, запретившей в 1986 г. использование противомикробных препаратов для ускорения роста животных; в 1990-х гг. применение ряда антибиотиков с этой целью запретила и Дания. В самом начале XXI в. Всемирная организация здравоохранения инициировала противодействие этой практике в глобальном масштабе. Но США регламентацией в этой сфере занимались вяло. Некоторые производители сельскохозяйственной продукции добровольно начали сокращать или полностью прекратили использование антибиотиков под давлением непрерывно растущей массы научных свидетельств об их пагубном влиянии на состояние окружающей среды. Но лишь в сентябре 2014 г. один из крупнейших американских производителей продуктов птицеводства, компания *Perdue Farms*, объявила о своем решении прекратить инъекции антибиотиков в куриные яйца для ускорения роста цыплят. Никуда, однако, не делись проблемы, связанные с добавлением антибиотиков в корма для животных; согласно некоторым сообщениям, в основных животноводческих хозяйствах страны эта практика процветает по-прежнему.

Более 20 лет назад, в конце моей птицеводческой карьеры, я напрямую заинтересовался разнообразными сомнительными методиками в животноводстве, в том числе и рутинным добавлением антибиотиков в корма для животных. И в результате стал одним из соавторов статьи, ратовавшей за естественные диетологические и иммунологические подходы к борьбе с бактериальными инфекциями в животноводстве. Кроме того, свои соображения против использования антибиотиков в кормах для животных я изложил в статье, опубликованной 25 июня 1998 г. в газете *Christian Science Monitor* и других СМИ. В то время я был одним из

быстро множившегося числа ученых, выступавших против использования антибиотиков в качестве пищевой добавки в сельском хозяйстве. Тогда, примерно 10 лет назад, я сформулировал три следующих положения:

1. Резистентность к антибиотикам — реально существующее явление. Его биологические механизмы однозначно указывают на то, что мы не должны загрязнять окружающую среду и пищевые цепи антибиотиками, скормленными миллиардам кур, когда нормальный рост и здоровье птиц можно обеспечить гораздо более безопасными способами.

2. Массовое добавление антибиотиков в корма представляло собой неестественный способ защиты кур от инфекций. Вместо того чтобы целенаправленно улучшать здоровье птиц с помощью естественных методов разведения и правильного содержания, их попросту бесконтрольно «нагружали» этими препаратами все то время, пока эту практику разрешало законодательство. Поскольку курам постоянно скармливались антибиотики, их иммунная система никогда не подвергалась воздействию бактериальных инфекций и никогда не вырабатывала защитных иммунных реакций против этих микробов. Нормальный иммунный процесс вызывает некоторую потерю мышечной массы. Для птицеводов это крайне нежелательно, потому что потеря птицами мышечной массы означает снижение количества мяса, а соответственно, и прибыли. Отчасти антибиотики добавлялись в корма для получения более мясистых кур. А это значит, что гораздо меньше внимания уделялось разведению по-настоящему здоровых птиц разных пород (мясных и яйценоских). Если есть возможность скармливать птицам все больше лекарственных препаратов и других химикатов и не заботиться при этом, сохраняют ли они врожденную устойчивость к инфекциям и другим болезням, неизбежно падает приоритет селекционной работы и экологического управления. Так безобидное намерение «просто подлечить птиц антибиотиками» превратилось в повсеместную практику, а это привело к постоянно усиливавшейся зависимости птиц от лекарств и других химических веществ, которые в конце концов включились и в наши пищевые цепи.

3. Практика «антибиотикового птицеводства» была несовершенной. Согласно правовым нормам, лекарственные препараты должны быть удалены из организма животного за несколько дней или недель до того, как оно поступит на убой. Это требование было призвано снизить содержание антибиотиков в мясе и/или яйцах до уровня, признанного безопасным для здоровья потребителей. Понятно, что определение «безопасного уровня» проводилось до того, как мы наконец-то поняли, какую опасность для нашего микробиома представляет постоянное потребление небольших доз антибиотиков. Поскольку птицеводы все как один выступали за использование антибиотиков, когда эта практика была отменена, животные (и средства существования самих фермеров) оказались сильно уязвимыми к инфекциям и другим недугам. Подавляющему большинству животных, предназначенных для нашего стола, врожденный иммунитет был не нужен, а потому существовала большая вероятность, что после запрещения антибиотиков животноводческие хозяйства заполнят всевозможные инфекции. Речь шла о том, смогут ли животные, оставшись без антибиотиков, справиться с новыми инфекциями или же их распространение достигнет такой степени, что потребуются массовый забой животных? Новые бактериальные инфекции, однако, будут появляться в птицеводческих хозяйствах постоянно — ведь при разведении птицы «на антибиотиках» никто не задумывался о ее естественной устойчивости к болезням. Так что в организме поступающей на убой птицы будет все больше бактерий, устойчивых к антибиотикам. Покупая в последний раз курицу в продуктовом магазине, вы вряд ли задавались вопросом, повлияют ли остатки антибиотиков в ее мясе на ваш микробиом и есть ли в этом самом мясе агрессивные бактерии, нацелившиеся на захват вашего кишечника...

В конце 1990-х гг. я подметил в деятельности наиболее дальновидных и влиятельных птицеводов штата Нью-Йорк определенную тенденцию: они начали добровольно отказываться от добавления в корма птиц антибиотиков. Куриные фермы отказывались от антибиотиков одна за другой: явно отмечался постепенный сдвиг совершенно к иному способу ведения птицеводства — экологическому управлению микробиомом птиц. Птицеводы перестали скармливать птицам антибиотики, словно решили не дожидаться, когда их заставит пойти на этот шаг покупатель. Контролирующие органы по большей части наблюдали за происходящим со стороны.

## 2. Продовольственная революция и рацион питания

Вообще говоря, на планете еще никогда не было столько еды, как сегодня и тем не менее еще никогда нашим микробиомным партнерам не приходилось столь сильно страдать от голода. Это необычная история о том, как успех порождает провал, и о том, как, создав с помощью современных технологий сверхизобилие пищи, мы распорядимся им совсем не так, как нужно — по крайней мере в тех случаях, когда речь идет о правильном питании человека как суперорганизма.

Мое детство и молодые годы пришлись на 1950–1970-е гг., когда на Соединенные Штаты обрушилась лавина продовольствия. То было время поразительных технических достижений и умирания многих старых традиций, связанных с потреблением местных сельскохозяйственных культур и необходимостью запасать продукты впрок, чтобы пережить суровые зимы. То было время, когда многие американские семьи стали обзаводиться черно-белыми телевизорами, а в магазинах стало появляться все больше замороженных продуктов, из которых можно было приготовить полноценный обед на всю семью. (О составе и вкусовых качествах этих первых обедов из полностью замороженных продуктов мы предпочитаем здесь умолчать.)

Сооружение национальной системы автомагистралей, инициированное президентом Дуайтом Эйзенхауэром, открыло новые возможности для перемещения людей, а самое главное — продовольствия. В стародавние времена для предотвращения порчи продуктов во время их перевозок использовался сухой лед. Но в 1939 г. произошел технический прорыв, навсегда изменивший наши взаимоотношения с пищей. В том году родившийся в Цинциннати изобретатель-самоучка Фредерик Джонс подал заявку на получение патента поистине исторического значения. Джонс был обладателем в общей сложности 61 патента на изобретения, большинство из которых были связаны со звуковым оборудованием для кинематографа и инновациями в холодильной технике. Именно Джонс вместе со своим партнером Джозефом Нумеро разработали механическую систему для охлаждения прицепов к грузовым тягачам, получившую название *Thermo King*. Признание за свои замечательные изобретения Джонс получил лишь посмертно. В 1991 г. он стал первым афроамериканцем, награжденным Национальной медалью США в области технологий и инноваций. Холодильные агрегаты *Thermo King* крепились к днищу прицепов. Благодаря совершенной системе автомагистралей по стране начали курсировать тысячи рефрижераторов-полуприцепов, в кратчайшие сроки поставляя людям мясо, фрукты, овощи и молочные продукты. Впервые в истории продукты питания, полученные в каком-нибудь одном месте страны, могли подолгу храниться на полках холодильников во всех других ее частях.

В первой половине XX в. пищу транспортировали и по железным дорогам в охлаждаемых льдом вагонах. Многие такие вагоны, по сути дела, представляли собой погреба со льдом (ледники) на колесах. Но эта практика была не очень эффективной, т. к. требовала обустройства вдоль всей железной дороги особых станций с командами грузчиков, которые регулярно пополняли бункеры новыми порциями льда. Лед обычно загружался в эти бункеры через люки в крыше. Несмотря на огромную трудоемкость, эта система охлаждения пищи имела множество ограничений. В середине XX в. по железным дорогам начинают курсировать вагоны с механическими системами охлаждения, оснащенные главным образом холодильными агрегатами *Thermo King*, которые мало-помалу вытесняют вагоны-ледники. Аналогичные изменения одновременно происходили и в автотранспортировке продовольствия, и не только в США, но и по всему миру.

Автономные холодильные установки *Thermo King* можно было размещать на вагонах, грузовиках и даже кораблях, что открывало широкие возможности для морских перевозок еды. В охлажденном виде продовольствие и другие быстро портящиеся товары можно было перевозить на огромные расстояния. В 1950-е гг. практически отпала необходимость в использовании брожения для безопасного хранения пищи, и на обеденных столах стало появляться все меньше ферментированных продуктов (то есть продуктов, изготовленных с помощью брожения), которые имели столь большое значение для здорового питания наших предков. Новые технологии хранения продовольствия были поистине замечательными, но люди и понятия не имели, что с их внедрением в жизнь человеческий организм начал стремительно утрачивать свою микробную составляющую.

Еще одним удобным способом хранения продовольствия, особенно при ограниченной доступности свежих продуктов, стала заморозка пищи. Эта технология появилась на свет благодаря разработке нью-йоркским изобретателем и предпринимателем Кларенсом Бёрдсаем

процесса быстрой заморозки продуктов. Он наблюдал, как быстрое замораживание помогает инуитам и другим коренным жителям Арктики подолгу хранить рыбу и другие продукты, и понял, что, если этот процесс воссоздать в искусственных условиях, он позволит пище долгие месяцы сохранять свежесть, питательную ценность и вкусовые качества. Технология быстрой заморозки пищи была внедрена в жизнь созданной позднее компанией *General Foods*.

Поскольку в 1950-е гг. охлажденные и замороженные продукты уже свободно развозились по всей территории Соединенных Штатов, в детстве, когда наша семья жила в г. Сан-Антонио на юге Техаса, я мог вкушать яблоки из Нью-Йорка и штата Вашингтон, картофель из Айдахо, персики из Джорджии, авокадо из долины Рио-Гранде в Техасе и ягоды из Калифорнии. Зато продукты, содержащие пробиотики, с нашего стола исчезли начисто. Хотя, честно говоря, мы о них даже не вспоминали.

Как и большинство жителей США, в 1950-х гг. мы наслаждались плодами продовольственной революции и независимостью от сезонной доступности продуктов, не понимая при этом, что в пище отсутствует один из ее главных компонентов — пробиотические микробы. В те времена, когда в США еще не получили широкого распространения йогурты и кефир, человеческий суперорганизм подвергся настоящему биологическому опустошению. Никогда прежде в истории люди не пользовались таким широким выбором диет, и при этом никогда прежде питание не вносило столь незначительный вклад в расширение их внутреннего биологического разнообразия.

Безусловно, все описанные выше изобретения, обеспечившие свободный доступ людей даже к «несезонным» продуктам и возможность отказаться от старинных методов длительного хранения пищи, позволили нам забыть о голоде, проводить долгие часы вне дома и поддерживать относительно высокий уровень здоровья. Но тогда мы совершенно не понимали того, что еда, которую наши предки запасали с помощью ферментации на случай голодных зим, поддерживала наш микробиом гораздо эффективнее, чем охлажденная или замороженная пища. Она обеспечивала нас не только питательными веществами, но и тем, что сегодня мы называем пробиотиками. Кроме того, многие «старые» продукты изобилуют и пребиотиками — материалами, служащими пищей большей части живущих с нами микробов. В третьей части этой книги мы рассмотрим пребиотики и пробиотики более подробно.

Поскольку люди даже не подозревали ни о роли микробиома в их жизни, ни о том, что этот компонент их суперорганизма нуждается в заботах и особом питании, сложилась парадоксальная ситуация. Еда теперь стала доступна круглый год и ее всегда можно было транспортировать в любую область, где в результате засухи или военного конфликта случился голод. Но, создавая продовольственное изобилие, мы невольно морили голодом и истощали запасы наших комменсальных микробов. В результате, сами того не желая и не ведая, мы стали неполноценными суперорганизмами с неуклонно ухудшающимся здоровьем и работоспособностью.

Продовольственная и сельскохозяйственная революции, сильно изменившие доступность продуктов питания и способы их производства и хранения, оказали огромное влияние и на наши пищевые предпочтения. Мы не только отказались от многих продуктов, которые употребляли в пищу наши предки, но и стали есть то, что нашим предкам было недоступно или от чего они попросту отказывались. Это совсем не значит, что пища наших предков всегда была лучше нашей. Это означает, что за одно или два поколения диета людей претерпела беспрецедентные изменения. Некоторые наши пищевые предпочтения имеют непосредственное отношение к последней обсуждаемой в этом разделе теме — безопасности пищевых продуктов. На практике под пищевой безопасностью обычно подразумевают отсутствие в рационе факторов, которые могут вызвать отравление человека или стать причиной инфекции (например, патогенных бактерий). Влияние этих факторов на микробиом исследователи начали изучать лишь несколько лет назад, но многое по-прежнему остается неясным.

Для людей, вынужденных часто и подолгу находиться вне дома, доступность пищи обернулась большими удобствами. Вкусные, почти готовые для употребления продукты вытеснили из их рациона блюда, требующие для приготовления множества сырых ингредиентов и многочасовой стряпни. Хотя на разработку таких продуктов ученые затратили массу сил, они не сумели предвидеть, что в процессе переработки пищи могут образовываться сложные соединения, обладающие неожиданным или нежелательным



действием на потребителя. Если ученые долгое время не могли до конца понять, в чем состоит положительное влияние грудного молока на человеческий микробиом, то с уверенностью можно сказать, что воздействие переработанных пищевых продуктов на микробиом остается сегодня для ученых полной загадкой. Но в тех случаях, когда эти воздействия были изучены, полученные результаты вызвали сильную тревогу.

Говоря об укреплении здоровья суперорганизма с помощью диеты, уместно привести данные нескольких недавно проведенных исследований. Во-первых, многие необходимые нам витамины вырабатываются молочнокислыми бактериями, содержащимися в пробиотических продуктах, а также некоторыми бактериями-комменсалами в нашем кишечнике (например, бифидобактериями). Поскольку наши человеческие клетки не способны вырабатывать большинство витаминов, нам следует «засеять» свой микробиом и затем придерживаться диеты, которая будет кормить кишечных микробов, вырабатывающих эти витамины. Недавно ученые из Стэнфордского университета обнаружили, что многие рационы питания страдают отсутствием важных углеводов, необходимых нашей микробиоте. По сути дела, эти исследователи утверждают, что благодаря современным западным диетам мы заморили своих полезных микробов голодом.

Естественно, все описанные выше изменения — лишь часть того, что в конечном итоге и привело нас к сложившейся ситуации. Но хорошая новость заключается в том, что сейчас нам известны и те пищевые продукты, которые поддерживают необходимую нам кишечную микробиоту, и те, которые причиняют нашему микробиому вред. Поиски по-настоящему холистической диеты, способной обеспечить полноту и целостность нашего суперорганизма, продолжаются.

### 3. Урбанизация

Урбанизация на протяжении веков оказывала на человеческое здоровье сильное и разнообразное влияние. Ее расширение увеличивает угрозу здоровью, хотя сегодня причины этого явления несколько иные, чем в прошлом. В старину антисанитарные условия быта и теснота, в которой жили люди, способствовали быстрому распространению инфекционных болезней, что делало города очень опасным местом. А сегодня многие негативные аспекты городской жизни достигли такого накала, что становятся причинами совсем иных проблем — разрушения человеческого микробиома, дисфункциональности иммунной системы людей и формирования совершенно иного набора болезней.

В стремлении людей переселяться в города нет ничего нового. Одно из моих научных хобби — изучение шотландской истории, в частности истории ювелиров г. Эдинбурга, где корпорация ювелиров существует уже более 500 лет. Из записей и рассказов умелых мастеров, живших и работавших в самом центре города, можно узнать массу интересных фактов о городской жизни разных времен. Эдинбург — древний город, построенный на возвышавшихся над болотом крутых холмах и находившийся под защитой монументального замка-крепости, воздвигнутого в начале XII столетия. До промышленной революции Шотландия была по преимуществу аграрной страной. Дошедшие до нас исторические детали городской жизни — как и смерти — весьма показательны.

В XVII–XVIII вв. Эдинбург был шумным деловым городом, застроенным многоквартирными домами и изобилующим различными коммерческими предприятиями, которые ютились в высоких зданиях вдоль нескольких улиц. Череда таких высоких зданий тянулась даже вдоль одной из боковых стен самого большого эдинбургского храма, собора Святого Эгидия, Парламентской площади и Королевской Миля, соединяющей Эдинбургский замок с Холирудским дворцом. Во времена своего расцвета эдинбургская Королевская Миля напоминала мини-Манхэттен, только на ней росло больше деревьев. Здесь сосуществовали разные сословия, а грязные и тесные жилые кварталы соседствовали с такими же лавками и магазинами. Эдинбуржцы дали своему городу ласковое прозвище *Auld Reekie*, которое обычно переводится как «старый дымокур» (город постоянно находился в дыму из-за многочисленных винокурен), но иногда интерпретируется и как «старый вонючка». В городе царила антисанитария. Человеческие нечистоты выплескивались наружу прямо из окон жилых домов и стекали вниз по улицам в болото. Все, кто мог, старались поселиться на самых верхних этажах зданий. В городе свирепствовали инфекционные болезни.

Однако среди этой грязи и вони люди умудрялись создавать прекрасные вещи. Одним из самых известных ювелиров XVIII в. был Джеймс Керр — мастер во втором поколении,

славившийся своими прекрасными изделиями из золота и серебра. Джеймс Керр прославился в 1745–1746 гг. благодаря мастерскому маневрированию в опасных политических водах Англии и Шотландии после восстания якобитов, завершившегося битвой на пустоши Каллоден. В 1747 г. Керр стал представителем Эдинбурга в британском парламенте. В те времена такой чести удостоивались только самые уважаемые горожане.

Семейная жизнь у Джеймса Керра сложилась не очень удачно. Его отец-ювелир, Томас Керр, жил в подвале под своим магазином на эдинбургской Парламентской площади; зарешеченное окно подвала выходило прямо на канализационную канаву, вырытую по обочине крутой улицы. В документах эта «квартира» описывается как «убогая и нездоровая конура». Из 13 детей Томаса Джеймс был единственным сыном, выжившим в младенчестве — и только потому, что семейство Керр переселилось в дом с более сносными условиями проживания. По иронии судьбы не слишком преуспел во возвращении потомства и сам Джеймс Керр, хотя и он сам, и его жены, разумеется, старались как могли. В общей сложности от двух жен у ювелира было 20 детей, но выжили из них только пятеро. Большинство из этих выживших детей родились после того, как Джеймс Керр, разбогатев, купил себе загородное поместье. Дочь мастера, Вайолет, вышла замуж за его талантливого ученика Уильяма Демпстера, который и взял в свои руки ювелирное дело, пока сам Керр занимался в Лондоне политикой. Один из выживших сыновей Джеймса, Роберт Керр, стал известным научным писателем. Роберт родился вдали от Эдинбурга, в загородном поместье, где постоянно жила его мать. Возможно, это и спасло ребенка жизнь.

Понятно, что в Эдинбурге во времена ювелиров Керр (1650–1760-е гг.) основной причиной смерти людей были инфекционные заболевания. Напротив, в 2013 г. главными причинами смертности среди жителей Эдинбурга стали такие неинфекционные болезни, как рак и сердечно-сосудистые недуги, ответственные более чем за половину всех смертей.

В изменениях, случившихся в Эдинбурге между XVIII и XXI вв., как в фокусе отражается картина событий, произошедших в городах по всему миру с их невероятной перенаселенностью. В XIX в. была проведена перепланировка Эдинбурга, включившая осушение болота и строительство Нового города для размещения большого числа людей, желающих приобщиться к городской жизни. Благодаря этим изменениям улучшилось санитарное состояние города. Но в результате вместо огромных масс отходов человеческой жизнедеятельности, вызывающих массовые инфекционные болезни и смерти, сегодня тела городских жителей атакуют и разрушают побочные химические продукты хозяйственной деятельности людей.

В настоящее время в городских зонах и крупных городах по сравнению с сельской местностью живет больше людей, чем когда-либо прежде. Согласно выпущенному в 2014 г. докладу ООН «Перспективы мировой урбанизации», сегодня в городских районах проживает 54 % мирового населения, а к 2050 г. эта цифра, как ожидается, возрастет до 66 % — в связи с образованием новых мегагородов с населением более 10 млн человек. Люди тянутся в города в поисках работы, качественных социальных услуг и разнообразных развлечений. Согласно расхожей формуле, чем больше людей приходится на квадратную милю, тем больше в городе рабочих мест, оживленнее торговля, больше интересных развлечений и шире транспортные возможности (чтобы убедиться в последнем, достаточно сравнить географию авиарейсов из аэропортов города Нью-Йорка и какого-нибудь регионального аэропорта на севере штата Нью-Йорк). Этот многовековой спрос на урбанизацию привел к разработке современных университетских программ и планов городского развития, предусматривающих создание особых городских пространств, где большие массы людей смогли бы осуществлять все упомянутые формы деятельности. Такие пространства, созданные руками людей, получили название искусственной, или антропогенной, среды. Учитывая огромную работу, которая была проведена по планированию Сан-Франциско, Нью-Йорка, Токио, Пекина, Сиднея, Лондона, Рима, Сан-Паулу и многих других крупных городов мира, можно было бы вообразить, что эти мегаполисы — самые здоровые места на Земле. Но это не так.

Главной проблемой является то, что, снабдив мегаполисы разнообразными бытовыми службами, развлекательными центрами, парками и другими зелеными зонами, пешеходными и велосипедными маршрутами, общественным транспортом, парковками и т. д., планировщики городов упустили из виду ключевой фактор, определяющий благополучие горожан, — защиту от НИЗ, самых опасных с мире киллеров.

Недавно ученые признали, что люди, проживающие в городских зонах — независимо от величины города или части света, где он находится, — болеют НИЗ гораздо чаще, чем жители

сельских регионов. Это относится и к возрастным группам горожан, обычно не обнаруживающим высоких показателей смертности. Но, как отмечает профессор Арлайн Джеронимус из Центра демографических исследований Мичиганского университета, среди молодежи и людей среднего возраста, проживающих в некоторых бедных городских районах, отмечаются необычайно высокие показатели смертности, обусловленной главным образом хроническими болезнями. Естественно, возникает вопрос «почему?». Существует несколько возможных причин.

Нарушение микробиома и повышенный риск неинфекционных заболеваний могут быть обусловлены несколькими факторами, связанными с городской жизнью. Один из наиболее хорошо изученных — загрязнение воздуха. Самую большую тревогу вызывают скопления в городском воздухе микроскопических частиц твердых или жидких веществ. Ученые связывают воздействие этих крошечных частиц с повышенной распространенностью у городских жителей системного воспаления. А, как отмечалось в предыдущей главе, неспособность организма «выключить» воспаление в надлежащие сроки — основной фактор, способствующий инициации или поддержанию НИЗ. Так, например, во всех крупных городах у людей, живущих рядом с оживленными автострадами, значительно повышен риск и сердечно-сосудистых болезней, и астмы. Кроме того, имеются указания на то, что воздействие городского воздуха, загрязненного автомобильными выхлопами, увеличивает риск ожирения. Ученые считают, что и в этом случае важную роль играет воспаление, развивающееся под воздействием загрязненного городского воздуха.

Китай близок к созданию мегаполисов, сосредоточенных в сравнительно небольших географических областях, — городов с беспрецедентным количеством людей и, соответственно, с бесприммерно высоким уровнем человеческой деятельности. Пока проектируются два таких мегаполиса. В одном из них, сооружаемом в дельте Жемчужной реки (Чжуцзян), людей будет больше, чем во всей Канаде или Австралии; население второго, Яньцзяо, в состав которого войдет Пекин, составит 130 млн человек. Удачная ли эта идея? Ответ зависит от того, что хотят извлечь из нее люди. Всем, кто был свидетелем невероятного загрязнения воздуха во время недавно проходивших в Китае летних Олимпийских игр, нетрудно догадаться, какими последствиями для человеческого здоровья обернется многократный рост концентрации микроскопических частиц в воздухе.

Возможно, более здоровая альтернатива созданию мегаполисов, дальнейшему разрушению человеческого микробиома и еще более стремительному росту заболеваемости НИЗ — возвращение к сельскому образу жизни в регионах с низкой плотностью населения. Такой выбор вполне согласуется и с активно обсуждаемой в последнее время так называемой гигиенической гипотезой. По сути дела, ученые сравнивают влияние городского и сельского образа жизни на иммунную систему и риск множественных НИЗ уже довольно долгое время. Актер Эдди Альберт воспел жизнь на лоне природы еще в 1960-х гг. в одной из песенок комедийного телесериала «Зеленые просторы» (*Green Acres*).

«Зеленые просторы» стали своего рода рекламой деревенской жизни: главные герои сериала в исполнении Эдди Альберта и Эвы Гарбор перебираются из Нью-Йорка в маленький городок Хутервилл, где в компании поросенка Арнольда предаются радостям сельского бытия. (Если вы слишком молоды, чтобы помнить это телешоу, немного подождите: на его основе планируется выпустить бродвейский мюзикл и кинофильм.) Городская жизнь не только заставляет нас дышать загрязненным воздухом: она лишила нас контактов с сельскохозяйственными животными, природой и продуктами, поддерживающими и микробиом, и адекватно управляемую иммунную систему. О различном влиянии городской и сельской жизни на здоровье людей впервые сообщили немецкие ученые, изучавшие состояние здоровья детей, проживавших в одном из больших городов и на фермах в его окрестностях. При прочих одинаковых показателях исследователи выявили у детей существенные различия в риске НИЗ, специфически связанных с иммунными функциями, — аллергических болезней и астмы. В то же самое время было установлено, что сельская и городская среда по-разному влияют и на развитие иммунной системы. В статье, недавно опубликованной бельгийскими и голландскими учеными в журнале *Science*, сообщается о том, что первые годы жизни, проведенные детьми в деревне, вызывают иммунопротективные эффекты, то есть эффекты, предотвращающие развитие иммунной недостаточности. Эти исследователи обнаружили, что микробные продукты, содержащиеся в пыли на животноводческих фермах, могут программировать иммунную систему таким образом, что

она становится лучше сбалансированной, реже порождает нездоровое воспаление и требует воздействия более высоких доз аллергенов для инициации аллергических ответов.

Урбанизация — серьезный вызов здоровью нашего суперорганизма. Изменить эту ситуацию можно только за счет радикального изменения структуры и функционирования современных городов. Выбор однозначен: либо мы меняем городскую среду, либо переезжаем жить в деревню.

#### 4. Современная практика родов

Способ появления ребенка на свет — один из важнейших факторов, влияющих на его микробиом. Некоторому воздействию бактерий малыши подвергаются и во время внутриутробного развития, но главным событием, приводящим к засеву микробиома у новорожденных, являются вагинальные роды. Это событие обеспечивает расселение микробов по всему телу младенца (во рту, кишечнике, мочеполовых путях и т. д.) и возможность совместного созревания микробиома с развивающейся иммунной системой. Неудивительно поэтому, что способ появления ребенка на свет является также и важнейшим фактором, влияющим на иммунный статус новорожденного и риск возникновения у него неинфекционных болезней.

Когда ребенок рождается в результате кесарева сечения, надлежащего засева микробиома не происходит и, если не проводится дополнительная терапия, задерживается и надлежащая микробная колонизация его тела. Учитывая представления новой биологии и тот факт, что биологическая неполноценность суперорганизма фактически является пороком развития, становится очевидным, к каким последствиям может привести лишение ребенка во время родов 90 % комменсальных микробов и, соответственно, 99 % микробных генов. Вот почему к кесареву сечению следует прибегать только по серьезным медицинским показаниям. В недавно опубликованной журнальной статье, однако, мне представилась возможность проследить возникновение практики кесарева сечения и ее многовековую эволюцию, приведшую в конце концов к ее столь широкому распространению в наши дни.

Первоначально к кесареву сечению прибегали только для того, чтобы спасти жизнь ребенку, когда его мать только что умерла во время родов или была близка к смерти. На самом деле древнеримский императорский декрет *Lex Caesarea* обязывал врачей пытаться спасти жизнь ребенка мертвой или умирающей рожавшей женщины. Кесарево сечение как процедура, способная спасти жизнь и матери и ребенка, стало практиковаться в медицине сравнительно недавно. Первый известный случай выживания матери и ребенка после кесарева сечения произошел в Швейцарии, по-видимому, в 1580-х гг.

Когда антисептики, наркоз и антибиотики сделали кесарево сечение значительно более безопасной операцией, ее использование в качестве способа родоразрешения резко участилось. Стали возможны элективные роды, то есть кесарево сечение по собственному желанию женщины с целью завершения беременности при сроке 39 недель. Такие «роды по расписанию» дают ряд преимуществ всем заинтересованным сторонам. В последнее время практика элективных родов с помощью кесарева сечения обнаруживает устойчивый рост как в развитых, так и в развивающихся странах. В Соединенных Штатах число таких родов за период между 1996 и 2007 гг. увеличилось на 53 %, причем рост отмечался во всех штатах и этнических группах. В Швеции между 1997 и 2007 гг. число элективных родов с помощью кесарева сечения увеличилось в три раза, а Англии за период 1990–2008 гг. оно удвоилось. Согласно недавним отчетам, относительное количество родов с помощью кесарева сечения составляет: 24 % — в Англии, 33 % — в США, 40 % — в отдельных регионах Индии, от 32 до 48 % — в Бразилии (в зависимости от страны происхождения матери) и 46 % — в Китае. Понятно, что столь значительный рост практики элективных родов с помощью кесарева сечения основан на допущении, что эта процедура сравнительно безопасна и не имеет отрицательных последствий. Но сравнительная оценка ее вреда и пользы ошибочна, поскольку были ошибочны и наше понимание биологии, и подход к оценке безопасности. Теперь мы разбираемся в этом гораздо лучше.

На всем протяжении XX в. мы неизменно определяли безопасность тех или иных событий или явлений в краткосрочных масштабах времени. Когда речь идет об инфекционных болезнях, пандемиях и острых отравлениях, все обстоит прекрасно. Но использовать краткосрочные масштабы времени для оценки безопасности событий, последствия которых могут проявиться на протяжении всей жизни человека, явно

недопустимо. Это почти равносильно тому, чтобы оценивать последствия хирургической операции или воздействия какого-нибудь внешнего фактора всего через неделю после события и, не обнаружив проблем, квалифицировать их как безопасные. Новая биология нас учит, что критическое значение имеет не только событие, безопасность которого мы оцениваем, но и сроки этой оценки. Утреннее пробуждение после ужина, устроенного накануне коварной Лукрецией Борджа, воспринималось ее гостями с огромным облегчением, но такая оценка факта собственного выживания отнюдь не гарантировала здоровье на всю оставшуюся жизнь (или хотя бы на один месяц, проведенный в опасном мире политики эпохи итальянского Возрождения). События, происходящие во время перинатального программирования, эпигенетической регуляции генной активности, жизнедеятельности невидимого микробиома, созревания иммунной и нервной систем, напоминают бомбу замедленного действия. Обследуя новорожденного с помощью обычных методов западной медицины и современной системы оценки безопасности, нам никогда бы не удалось понять, что с ним что-то не так.

По данным последних исследований, риски для здоровья, связанные с родами путем кесарева сечения, имеют двойственный характер. Во-первых, это хирургическое вмешательство, как и большинство операций вообще, предполагает превентивное введение антибиотиков для предотвращения послеоперационных инфекций. Антибиотики повреждают (если вообще не уничтожают) материнский микробиом, который должен быть передан малышу, а кроме того, ослабляют бактериальные сигналы, которые малыш получает от материнских микробов непосредственно перед родами. По сути дела, роженица получает препарат, воздействующий на 99 % генома, который она должна передать своему ребенку, а никаких мер, призванных исправить эту ситуацию, в обычной медицинской практике до сих пор не принимается. Во-вторых, из-за кесарева сечения новорожденный лишается контакта с микробами материнского влагалища, которые должны были бы поселиться в его кишечнике. Таким образом, родоразрешение путем кесарева сечения препятствует появлению на свет полноценного человеческого суперорганизма. Если не восстановлена биологическая полноценность младенца, в будущем его ожидают серьезные проблемы со здоровьем.

Критическое значение для нашего физиологического созревания и для перинатального программирования будущего здоровья имеют природу микробов, заселяющих различные участки тела (например, кишечник), и сроки заселения. Шведский ученый Фредрик Бэкхед и его сотрудники недавно сравнили микробиомы матерей и их младенцев на протяжении первого года жизни детей. Ниже приведены основные выводы, сделанные этими исследователями:

1. Микробиом ребенка, появившегося на свет естественным путем, сильно напоминает микробиом его матери. Как показал анализ кала, по видовому составу бактериальная кишечная флора таких младенцев и матерей совпадали на 72 %, а уровень совпадения у детей, рожденных путем кесарева сечения, и их матерей составлял всего 41 %.

2. У детей, рожденных в результате кесарева сечения, присутствовало больше видов бактерий, полученных не от матерей (а, например, от больничного персонала или с поверхности различных предметов), а также бактерий, живущих на коже и во рту их матерей. Но бактерии кожи и ротовой полости — не единственные микробы, присутствие которых в нижних отделах кишечника необходимо для нормального созревания ребенка и эффективного метаболизма. Для микробного профиля вагинально рожденных младенцев характерны бактерии, относящиеся к родам *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides*, *Escherichia* и *Shigella*. Напротив, для детей, рожденных в результате кесарева сечения, более характерны *Enterobacter*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Veillonella*.

3. У детей, родившихся в результате кесарева сечения, отмечалось гораздо меньшее количество бактериоидов (*Bacteroides*), чем у вагинально рожденных младенцев.

4. По мере того как младенцы подрастали, микробиом детей, рожденных в результате кесарева сечения, начинал походить на микробиом взрослых людей раньше, чем микробиом вагинально рожденных малышей. Складывалось впечатление, что в результате кесарева сечения микробиом младенцев «пропускал» какие-то этапы развития. На каждой стадии развития в течение первого года жизни видовые бактериальные профили у детей, рожденных естественным путем и при помощи кесарева сечения, сильно различались.

5. Микробы младенцев, рожденных в результате кесарева сечения, обладали значительно большей долей генов, ответственных за устойчивость к антибиотикам, чем микробы

вагинально рожденных детей. Эта разница отмечалась у малышек сразу же после рождения и оставалась довольно существенной в возрасте четырех месяцев. По мнению ученых, она может отразиться на способности детей получать в будущем эффективное лечение антибиотиками. Во многих отношениях ничего удивительного в выявленном факте нет, поскольку у детей, рожденных путем кесарева сечения, в микробиоме преобладали микробы, попавшие к ним из внешней среды, а не из родовых путей матери.

6. Полноценный микробиом младенца раннего возраста предназначен для переработки грудного молока как первоначального источника питания.

7. Метаболизм, осуществляемый микробиомом ребенка раннего возраста, играет центральную роль в продукции ключевых витаминов, соединений железа и аминокислот, необходимых для развития головного мозга малыша.

Редакционная статья, сопровождавшая сообщение Бэхеда и его сотрудников о шведских матерях и их малышах, была озаглавлена: «Рождение кишечного микробиома младенца: матери рожают дважды!» Я абсолютно согласен с такой трактовкой вопроса.

И еще кое-что об эффектах кесарева сечения. Недавно была описана попытка использовать материнские пробиотики для ускорения передачи микробов от матерей их малышам через молозиво и грудное молоко. Группа итальянских исследователей изучила влияние ежедневного приема пробиотической смеси, содержащей лактобациллы и бифидобактерии, женщинами на поздних стадиях беременности и в начале лактации, на микробную флору молозива и грудного молока. У женщин, рожавших естественным путем, уровни пробиотических бактерий были значительно повышены как в молозиве, так и грудном молоке, а у женщин, рожавших с помощью кесарева сечения, увеличения содержания пробиотических бактерий ни в молозиве, ни в грудном молоке не происходило. Таким образом, способ родоразрешения, похоже, влияет на количество пробиотических бактерий, которые впоследствии могут быть переданы матерью ее малышу через молозиво и грудное молоко. Такой результат оказался полной неожиданностью.

Кесарево сечение, безусловно, влияет и на созревание иммунной системы человека и на вероятность НИЗ. Кроме того, сам характер возникающих при этом нарушений иммунной системы заставляет предполагать, что они лежат в основе повышенного риска НИЗ. Так, например, одно из необходимых изменений иммунной системы новорожденного малыша — восстановление баланса между «отстающим» типом приобретенного иммунного ответа (Th1) и теми его типами (Th2), которые способствуют развитию аллергических болезней. Во время пренатального развития малыша его Th2 превалирует над Th1, и этот дисбаланс должен быть скорректирован в ходе дальнейшего созревания иммунной системы ребенка после его появления на свет. Вообще говоря, иммунные ответы Th1 в большей степени предназначены для борьбы с вирусами и раковыми клетками, а Th2 — с паразитами и некоторыми разновидностями бактерий. В конечном итоге, чтобы успешно бороться с недугами и поддерживать целостность тканей, организм ребенка нуждается в сбалансированности обоих типов иммунного ответа. Нарушение равновесия между Th1 и Th2 обычно завершается болезнью.

Ученые из шведского Института контроля за инфекционными заболеваниями показали, что кесарево сечение не только вызывает проблемы с микробной флорой кишечника, но и поддерживает у малыша угнетенное состояние иммунного ответа типа Th1. В результате иммунитет остается несбалансированным. Сходные результаты были получены и другими исследователями, измерявшими уровень иммунных гормонов и прочих факторов, необходимых для созревания ответа Th1. Кроме того, у детей, рожденных в результате кесарева сечения, отмечались более высокие показатели воспаления дыхательных путей по сравнению с вагинально родившимися малышами. Все эти данные указывают на то, что у младенцев, появившихся на свет в результате кесарева сечения, иммунная система несбалансированна и что при определенных внешних воздействиях у них возникает более сильное тканевое воспаление.

Кесарево сечение не только повышает риск иммунных нарушений у детей: у людей, появившихся на свет в результате кесарева сечения, и в детском и в зрелом возрасте чаще возникают НИЗ, связанные с иммунными расстройствами. Датские ученые обследовали около 2 млн детей, родившихся между 1977 и 2012 гг., для выявления возможной связи между различными заболеваниями и способом деторождения. Оказалось, что астма, системные

заболевания соединительной ткани, ювенильный артрит, воспалительная болезнь кишечника, иммунодефициты и лейкопения значительно чаще возникали у детей, родившихся путем кесарева сечения, чем у их сверстников, родившихся естественным путем. Неудивительно, что дети первой группы гораздо чаще попадали в больницы. Исследователи предположили, что и в этом случае существует некий общий иммунный механизм развития болезней. Ряд других исследователей сообщили о том, что кесарево сечение повышает риск некоторых НИЗ. К их числу относятся ожирение, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности, высокое кровяное давление, целиакия, пищевые аллергии, опосредованные IgE (иммуноглобулином E), и атопический дерматит. Следует заметить, что в развитии некоторых из перечисленных болезней принимали участие и другие факторы. Так, риск атопического дерматита существенно повышалось сочетание кесарева сечения, использования антибиотиков и некоторых вариантов генов иммунитета. Точно так же риск целиакии связан с кесаревым сечением и предрасположенностью к этой болезни, связанной с некоторыми генными мутациями. Все это заставляет предположить, что дети, родившиеся с помощью кесарева сечения, сильно различаются риском развития того или иного НИЗ. Этот факт отчасти объясняет то обстоятельство, почему у таких детей возникают неодинаковые болезни. И наконец, существует повышенный риск множественных НИЗ, связанных с кесаревым сечением. Все это, однако, не значит, что у ребенка, появившегося на свет в результате кесарева сечения, обязательно возникнет какое-нибудь НИЗ. Это всего-навсего означает, что в группе людей, родившихся с помощью такой операции, с возрастом возникнет значительно больше хронических болезней, чем в группе их сверстников, родившихся естественным путем. Но, когда одна или несколько таких болезней появляются у наших собственных детей, популяционная статистика нас волнует меньше всего.

Таким образом, последние научные и медицинские данные, касающиеся переноса микробов от матери ребенку, созревания иммунной системы младенцев и риска НИЗ в более поздней жизни, в совокупности указывают на то, что элективного, не связанного с медицинской необходимостью кесарева сечения роженицам следует избегать.

#### *5. Неадекватное обеспечение безопасности человека*

Хотя попытки защитить здоровье людей обычно предпринимаются из самых лучших намерений, ни к чему хорошему они зачастую не приводят. Существуют контролирующие органы, нормы безопасности и правила ее тестирования, но чем же тогда объяснить, что:

1. Считавшийся совершенно безвредным препарат талидомид назначался тысячам беременных женщин от утренней тошноты и был изъят с рынка только после массового появления на свет новорожденных с серьезными дефектами развития?

2. Асбест, считавшийся совершенно безопасным изоляционным материалом и использованный в качестве такового в большинстве деловых зданий и во многих частных домах, впоследствии был удален оттуда как источник серьезной угрозы для здоровья людей?

3. Определенные для свинца уровни безопасности позднее были пересмотрены, так как выяснилось, что они снижают коэффициент интеллекта (IQ) и повреждают иммунную систему детей?

4. Бисфенол А и фталаты, содержащиеся в тысячах пластиковых изделий (например, детских бутылочках), впоследствии во многих странах были запрещены из-за вызываемых ими эндокринных расстройств и токсичности, пагубно влияющей на самые разные физиологические системы?

5. Полибромированные дифениловые эфиры (PBDE) и некоторые другие огнезащитные составы, считавшиеся совершенно безопасными материалами и применявшиеся при изготовлении детских пижам и мебели, через некоторое время были внесены в список запрещенных химикатов, потому что обладают полиорганный токсичностью и вызывают рак?

Проблема химикатов и лекарств, которые вначале считались безопасными, а через несколько десятилетий после активного внедрения на рынок провозглашались вредными, обернулась тем, что миллионы беременных женщин и их детей подвергались воздействию опасных веществ и препаратов, способствующих развитию НИЗ. Эти и сходные проблемы

детально рассматривает в своей книге «Легальное отравление» (*Legally Poisoned*) Карл Крейнор.

Откуда же берется такая небрежность в тестировании безопасности лекарств, химикатов и других продуктов, оставляющая после себя массивные бреши в системе защиты человеческого здоровья? Для ответа на этот вопрос достаточно сравнить разницу между усилиями, затраченными на изобретение и разработку нового лекарства, с издержками на научную оценку его безопасности для здоровья. Исследования, направленные на открытие новых лекарственных препаратов, используют новейшие достижения науки, ведя стремительный и широкий поиск новых подходов к решению связанных со здоровьем проблем. Напротив, регламентированная строгими нормами оценка безопасности химикатов и лекарственных средств требует длительного согласования предпринимаемых шагов между всеми заинтересованными сторонами, включая фармацевтические и химические компании. А эти нудные бюрократические процессы движутся с черепашьей скоростью, и к тому времени, когда достигается хотя бы минимальный консенсус, проходят долгие годы и рассматриваемая проблема становится уже неактуальной.

Приведу убопомрачительный пример из собственной практики. Среди множества новых лекарств, называемых биопрепаратами («биологиками») и используемых для лечения НИЗ, некоторые предназначены для корректировки специфического дисбаланса в системе иммунных гормонов (цитокинов), связанных с НИЗ. Цитокиновый дисбаланс может указывать на наличие заболевания, и врачи в этом случае будут отслеживать уровни цитокинов, чтобы определить эффективность лечения этой болезни биологическими препаратами. Некоторые пациенты уже получали такие препараты с целью изменения уровня цитокинов и более эффективного лечения определенных НИЗ. Но, когда речь зашла об измерении уровня этих же самых цитокинов и использовании полученных результатов для определения потенциальной опасности новых препаратов для здоровья и их способности вызывать неблагоприятные изменения иммунной системы, проведение этих измерений сочли слишком «скоропалительным», а их надежность для оценки иммунного статуса — слишком неопределенной. Помнится, тогда я ответил на это: «Уж выбирайте что-то одно!» Если эти измерения достаточно хороши, чтобы назначать людям инъекции цитокинов для лечения болезней, значит, они вполне пригодны и для определения статуса иммунной системы. Но, разумеется, для оценки безопасности препарата требуется не меньше «науквложений», чем для его разработки и внедрения в терапевтическую практику.

Это лишь одна из причин, объясняющих, почему целые поколения людей подвергаются воздействию химикатов и лекарств, способных вызывать НИЗ, и почему эти продукты изымаются с рынка лишь после того, как их использование вызывает серьезные проблемы. Вторая причина неадекватного тестирования безопасности таких продуктов связана с нашим микробиомом, а точнее, с его ролью «фильтра» и «привратника» нашего организма. До сих пор все тестирования безопасности химикатов основывались на представлениях о человеке исключительно как млекопитающем, а, следовательно, при оценке безопасности этих веществ во внимание принимались лишь «человеческие» клетки и ткани. По представлениям новой биологии такое ограничение проблематично. Мы оцениваем безопасность веществ лишь для меньшей из составляющих частей нашего естества. Реальность такова, что тестирование безопасности, не принимающее во внимание наш микробиом, не сможет адекватным образом защитить нас от угроз. Если вещи, которые мы прежде считали безопасными, причиняют вред нашим партнерам-микробам, они опасны.

Недавно группа исследователей решила проверить безопасность широко применяемого типа пищевых добавок — пищевых эмульгаторов, — использовав для своих опытов обычную линию лабораторных мышей (а не линии мышей, традиционно используемых в таких тестах). Эмульгаторы добавляются в пищу, чтобы сделать ее более густой, пышной и однородной. Ведь вам наверняка не понравятся комковатое мороженое, подливка или соус. В описываемом исследовании тестировались два из наиболее широко используемых в кулинарии пищевых эмульгатора — полисорбат-80 и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ). Полисорбат-80 содержится в мороженом, жевательной резинке, желатине и шортенингах — кулинарных жирах, придающих рассыпчатость тесту. Но он присутствует и в других продуктах, воздействуя теми или иными способами на их потребителей. К их числу относятся, например, некоторые витамины, мыла, шампуни, косметические средства, лекарства и вакцины. Карбоксиметилцеллюлоза входит в состав таких продуктов, как мороженое, слабительные средства, таблетки для похудения, моющие средства, смазывающие глазные капли



(«искусственные слезы») и аппреты (составы, которыми обрабатываются текстильные материалы для придания им жесткости и несминаемости). Важно отметить, что карбоксиметилцеллюлоза иногда добавляется также в заправки для салатов и используется как противовоспалительный гель после хирургических операций. Иными словами, мы сталкиваемся с этими двумя химикатами чуть ли не ежедневно, а некоторые врачи даже вводят их нам внутрь.

Исследователи обнаружили, что эмульгаторы изменяют кишечную микробную флору мышей, истончая слой слизи и усиливая воспаление, что в конце концов приводит к развитию у животных воспалительных НИЗ. А ведь в результате тестирований безопасности пищевых и потребительских добавок, основанных на представлениях «старой» биологии, было сделано заключение, что они не представляют для здоровья людей никакой угрозы. Как, однако, свидетельствуют результаты исследования, основанного на представлениях новой биологии, весьма вероятно, что эмульгаторы способствуют возникновению воспалительных НИЗ. Кстати сказать, именно за последние несколько десятилетий на планете и произошел взрывообразный рост числа случаев неконтролируемого воспаления и НИЗ.

Чего еще мы не знаем? Безопасны ли для нашего здоровья генетически модифицированные организмы (ГМО)? Изучалось ли их возможное пагубное влияние на микробиом? Если нет, то тогда этот вопрос остается открытым. По крайней мере в одной из недавно опубликованных журнальных статей сообщается о том, что гербицид «Раундап», произведенный компанией *Monsanto*, подавляет рост лактобацилл и некоторых других пробиотических бактерий. Многие химикаты и лекарства, прежде считавшиеся безопасными, на самом деле оказывают пагубное воздействие на наш микробиом. Необходимо вновь провести испытания безопасности многих химикатов и лекарственных препаратов с учетом представлений новой биологии и важнейшей роли микробиома в жизнедеятельности человека как суперорганизма.

#### *6. Пренебрежение микробиомом со стороны медицины*

Объяснение плачевного состояния нашего микробиома, а также того обстоятельства, что на сегодняшний день мы явно проигрываем битву с НИЗ, отчасти коренится в современной медицинской практике. Современная медицина, относящаяся к пациенту исключительно как к представителю млекопитающих, — шестая причина распространяющейся эпидемии НИЗ. Среди ее характерных особенностей — чрезмерное применение антибиотиков, отношение к кесареву сечению как к безопасному способу родов, неправильное понимание диеты как фактора, определяющего здоровье всего нашего суперорганизма, и использование неточной или неполной информации относительно безопасности тех или иных веществ или воздействий. Издавна существовало негласное правило: ходи по врачам только во время болезней, пей поменьше антибиотиков. Медицина конца XX в. относилась к диете как к средству для похудения, не понимая, что пища нужна и нашим микробам и что микробы должны присутствовать в теле — иначе человек скорее всего так никогда и не преодолеет проблем с весом, к каким бы диетам он ни прибегал. От социального выбора людей вроде переезда на жительство в город медицинская практика старалась держаться подальше. В конце концов это личный выбор каждого человека, даже если такой выбор делали огромные массы людей, руководствуясь неправильными или неполными представлениями о том, что идет здоровью на пользу и что — во вред. На протяжении всего XX столетия советы врачей, связанные со спецификой местожительства, обычно ограничивались предложениями оставить слишком напряженную работу или держаться подальше от местных источников аллергенов. Медицина XX в. одобрила кесарево сечение как совершенно безопасную процедуру и для матери, и для ребенка. Она полностью полагалась на результаты испытаний безопасности химикатов и лекарств, которые, как сегодня известно, часто были неполными или неадекватными. Неполными — потому что эти испытания принимали во внимание только «млекопитающую часть» людей, а неадекватными — потому что они никогда не оценивали наиболее значимые показатели нынешней эпидемии НИЗ. Если медицинская практика не изменится и по-прежнему будет пренебрегать микробиомом, ей не удастся в полной мере искоренить это бедствие.

Если мы надеемся сделать людей по-настоящему здоровыми, необходимо кардинальным образом изменить существующую модель медицины, окончательно принять концепцию человеческого суперорганизма и лечить пациентов, ориентируясь на представления новой биологии.

## 10. Прецизионная медицина будущего

НИЗ поражают людей всех слоев общества во всех странах мира. Не щадят они и выдающихся людей, многие из которых рассказывали о собственных болезнях или недугах своих близких, нередко жалуясь на неэффективность лечения. К числу таких людей относятся, например, Билл Клинтон (болезнь сердца), Рональд Рейган (болезнь Альцгеймера), Шерил Кроу (рак груди), Холли Берри (диабет), сыновья Дженни Маккарти и Дрю Бриза (аутизм), Майкл Дж. Фокс (болезнь Паркинсона), Селена Гомес (волчанка), Майли Сайрус (целиакия), Фил Микельсон (ревматоидный артрит), Ким Кардашьян (псориаз), Монтел Уильямс (рассеянный склероз) и Джиллиан Майклз (синдром поликистозных яичников).

Сценарий, с которым очень часто сталкивается современная медицина, начинается с того, что некая группа женщин узнает, что они наконец-то забеременели и получили шанс родить долгожданного малыша. По воле судьбы, однако, все эти женщины страдают тем или иным НИЗ — например такими широко распространенными недугами, как ожирение с диабетом и астмой, гипертония, повышенный риск инсульта, болезни сердца, артрит, тиреоидит или целиакия. Они отыскивают опытного гинеколога, помогающего им справиться с беременностью, рожают здоровых малышей. Во время беременности симптомы НИЗ тщательно контролируются, но лечения этих болезней не проводится. Микробиомы, которые носят в своем теле беременные женщины, дисфункциональны, так как они связаны с одним или несколькими НИЗ. Кроме того, их собственные гены или хромосомы имеют эпигенетические маркеры, которые могут способствовать развитию НИЗ. Некоторые из этих меток возникли благодаря дисфункциональному микробиому. По совету гинеколога во время родов многие из этих женщин решают прибегнуть к elective cesarean section. Поскольку кесарево сечение — хирургическая операция, роженицам назначаются антибиотики. Это еще сильнее повреждает их микробиом. Но даже женщины, рождающие естественным путем, передают своим малышам дисфункциональные микробиомы, связанные с материнскими НИЗ. Появляющиеся на свет младенцы кажутся очаровательными и совершенно здоровыми. Прекрасно выполненная работа! Наглядное свидетельство могущества современной медицины! Но так ли все прекрасно на самом деле?

Жизненные траектории детей этой группы женщин во многом predetermined. Их тело либо лишено микробов материнского кишечника, либо заражено микробами, связанными с НИЗ. Младенцы передаются на попечение педиатрам. Обескураженные педиатры отлично знают, с чем им предстоит столкнуться. Они начинают выявлять в этой группе детей разнообразные НИЗ и, казалось бы, мало что могут сделать, чтобы исправить ситуацию. В возрасте от одного до шести месяцев появляется атопический дерматит. К двухлетнему возрасту у некоторых малышей начинаются аллергии на арахис, молочные продукты, яйца и другую еду. В четыре года некоторые малыши уже страдают астмой или аутизмом. В шесть лет у одних диагностируется ожирение, а у других — синдром дефицита внимания и гиперактивности. В восемь лет у одних детей возникает диабет 1-го типа, а у других — целиакия. А когда эти дети станут подростками, многие из них будут страдать дыхательными аллергиями и депрессией.

Что общего у всех этих подростков? У всех них есть НИЗ, требующие применения лекарственных препаратов. Некоторым подросткам приходится принимать несколько различных лекарств. Но ни болезни, ни лекарства, скорее всего, так никуда и не денутся. Во многих случаях качество жизни таких подростков уже снижено. А что их ждет впереди? По прогнозам современной медицины, болезни сердца, рак, рассеянный склероз, волчанка, воспалительная болезнь кишечника, синдром поликистозных яичников, болезнь Альцгеймера и другие заболевания — и, разумеется, необходимость принимать все больше лекарств с каждым вновь возникающим недугом. А проходят эти болезни редко. Все эти дети, наконец, являются носителями неполноценного или дисфункционального микробиома. К такой ситуации привели усилия современной медицины, потому что до сих пор мы занимались лечением только меньшей — человеческой — составляющей суперорганизма пациентов. Чтобы добиться действительно серьезных успехов в борьбе с НИЗ и укреплении общего здоровья людей, нужно сменить точку приложения усилий и сосредоточиться непосредственно на наших микробных партнерах.

Обсудив неспособность профилактической и клинической медицины справиться с эпидемией НИЗ, попробуем теперь отыскать действенные решения этой проблемы. А для этого мы должны пересмотреть основные положения современной медицины, дополнив их представлениями новой биологии.

Это совсем не значит, что нужно попросту отмахнуться от всего хорошего, что было сделано в медицине за долгие годы ее развития. Но это означает, что все ее содержание — каждую медицинскую процедуру, каждое лекарство и каждое медицинское вмешательство — следует тщательно рассмотреть в свете новых представлений об основах человеческой биологии. Слияние старого с новым принесет нам огромную пользу. На далеком пути к человеческому здоровью сияет множество светлых пятен — это и расширение превентивной помощи, и совершенствование персонализированной медицины, и облегчение доступа к медицинским услугам, и повышение их эффективности. Главная цель — обратить вспять эпидемию НИЗ и дать возможность талантливым медикам управлять нашим здоровьем, а не симптомами болезни.

Прецизионная медицина, рассчитанная на лечение суперорганизма, будет относиться к каждому пациенту как к экосистеме. В программу управления вашим здоровьем будут включены тысячи видов существ, живущих на коже, в кишечнике, во рту, носу, дыхательных путях и мочеполовой системе. Это — будущее медицины. Это — одна из причин того, почему в репортаже о медицине, вышедшем в июне 2015 г. на американском новостном телеканале CNBC, микробиом был назван «следующим рубежом медицины». Бояться этих перемен не нужно. На самом деле это захватывающая перспектива, пусть даже не на все вопросы мы сумеем получить ответы.

У нас уже есть довольно четкое представление о том, как будет выглядеть эта новая, более точная медицина. Разработаны различные стратегии и методики и известны специфические микробы, которые могут использоваться для манипуляций микробиомом с целью его оздоровления. Это позволит предотвращать и лечить НИЗ у пациентов любого возраста.

Вот 20 основных перемен, которые, на мой взгляд, должны затронуть микробиом и НИЗ в ближайшие годы:

1. Модификация микробиома (ребиоз) станет стандартной процедурой, учитывающей особенности каждого пациента, его возраст, пол и происхождение. Так, например, женщины, планирующие беременность, будут получать консультации гинекологов о важности полноценного, хорошо сбалансированного микробиома. Кроме того, будет проводиться оценка потенциальной необходимости для них пробиотического ребиоза как одного из компонентов стандартной превентивной медицины.

2. Беременные женщины с НИЗ и дисфункциональным микробиомом, находящиеся под присмотром акушера или гинеколога, получат возможность корректировки микробиома, что пойдет на пользу и будущим матерям, и их малышам. Таким образом, акушеры и гинекологи начнут выполнять совершенно новую, особую миссию и получают гораздо больше возможностей повлиять на будущее здоровье своих подопечных и их потомства. Главные кандидаты на коррекцию микробиома — будущие матери, страдающие НИЗ.

3. Для каждого случая беременности будет разрабатываться план родов, предполагающий появление на свет малыша со здоровым полноценным микробиомом. Если во время родов потребуются кесарево сечение, не исключено использование процедур, направленных на заражение новорожденных материнскими вагинальными микробами. Используемые для этого методы со временем будут изменяться, но в любом случае они должны исключать нечаянное заражение новорожденных больничными патогенными микробами. Приоритетным станет такое кормление младенцев, которое будет учитывать и потребности их микробиома.

4. Все мы понимаем важность грудного молока и недопустимость злоупотребления разрекламированными молочными смесями. Но большие перемены грядут и в этой области. Приоритетным станет приготовление грудного молока для кормления малышей (а при необходимости и альтернативных молочных смесей, обогащенных пробиотиками). Нам известно, что события, происходящие во время беременности и родов, могут влиять на микробы, содержащиеся в человеческом грудном молоке. В результате грудное молоко далеко

не всегда имеет одно и то же качество и приносит младенцу одинаковую пользу. Больше внимания будет уделяться специфическим факторам, влияющим на разнообразие микробов в материнском молоке.

5. Антибиотики будут назначаться только в сочетании с дополнительной пробиотической терапией, предназначенной для восстановления и компенсации повреждений микробиома, вызванных антибиотиками. Фактически все лекарства будут назначаться с учетом статуса микробиома, а в некоторых случаях пробиотики и пребиотики будут назначаться наряду с лекарствами, чтобы повысить их эффективность и/или безопасность лекарственных препаратов.

6. Больше внимания будет уделяться профилактике болезней. Проверка педиатром микробиома ребенка станет рутинной процедурой, предназначенной для оценки риска НИЗ. При необходимости педиатры будут рекомендовать ребиоз (модификацию микробиома) с помощью пробиотиков и модификацию диеты, предназначенной для питания микробиома.

7. Особое внимание будет уделяться предупреждению коморбидных НИЗ, чтобы воспрепятствовать развитию у детей все большего числа болезней. Отчасти это будет достигаться за счет того, что педиатры начнут заниматься лечением микробиома с появлением первых же признаков детских НИЗ (например, астмы, атопического дерматита, диабета 1-го типа, пищевых аллергий и целиакии).

8. Лечение нейрорповеденческих расстройств будет чаще осуществляться с помощью назначения соответствующих пробиотиков и диеты, чем с помощью сверхмощных, требующих длительного приема лекарств. Сегодня все чаще рассматривается возможность использования пробиотиков в качестве эффективных систем транспорта нейроактивных соединений в организме. Возможно, этот новый подход обеспечит более безопасную, более специфическую и более естественную доставку лекарственных веществ к тканям и клеткам. Так, например, исследования на мышах показали, что лечение обсессивно-компульсивного расстройства пробиотической бактерией *Lactobacillus rhamnosus* GG не менее эффективно, чем антидепрессантом прозак. А недавно было обнаружено, что пробиотические добавки ослабляют симптомы депрессии и тревоги у работников нефтехимической промышленности. Все эти факты говорят о том, что пробиотические подходы вполне могут заменить традиционные методы лечения психических нарушений фармакологическими препаратами.

9. Использование пробиотиков станет рутинной составной частью радиационного, иммунологического или химиотерапевтического лечения рака: микробиомный статус влияет на эффективность этих методов лечения.

10. Лечение метаболического синдрома, ожирения и диабета будет включать ребиоз как составную часть комплексного подхода, призванного вызвать в организме стойкие метаболические сдвиги, устранить тягу пациентов к лакомствам и ослабить у них воспаление. Отныне соблюдение диеты считается не только проявлением силы воли (если она вообще зависит от силы воли человека).

11. Отслеживание системного вялого воспаления будет играть большую роль в скрининге пациентов, а в основе борьбы с неадекватным воспалением будут лежать главным образом манипуляции с микробиомом. Все необходимые диагностические операции при этом могут быть выполнены с использованием тех же самых образцов, забор которых проводится и сегодня (например, крови, слюны, мочи и кала).

12. Оценка безопасности лекарств и химических веществ окружающей среды (пестицидов, гербицидов, пищевых добавок и т. д.) будет проводиться с учетом их безопасности для человеческого микробиома. При отсутствии таких данных будут приниматься соответствующие меры предосторожности. Мне кажется, в первую очередь это коснется фармацевтических препаратов и их маркировки. Ведь неизбежно возникнет необходимость отказываться от назначения определенных лекарств пациентам с особым микробиомом, когда есть риск возникновения неблагоприятных эффектов.

13. Оценка микробиома станет частью ежегодного медицинского обследования. Полученные данные будут храниться для отслеживания любыхстораживающих признаков, указывающих на грядущие перемены в состоянии здоровья. Все мы знаем (пусть и весьма приблизительно) историю своего артериального давления и уровня холестерина, а вскоре все желающие смогут отслеживать и историю своего микробиома.

14. Диетические рекомендации будут учитывать состояние микробиома — ведь он играет определяющую роль в том, какие питательные вещества достигают наших тканей, органов и клеток. Врачи будут более активно использовать комбинированные методы лечения (диета плюс коррективировка микробиома), а не ограничиваться простыми советами пациентам придерживаться более «здоровой диеты».

15. Гериатрическая медицина начнет уделять больше внимания пробиотикам и диете как средствам, способствующим усвоению питательных веществ, снижающим воспаление и обеспечивающим целостность тканей и органов. Потеря аппетита, ухудшение всасывания питательных веществ в кишечнике и снижение умственных способностей — серьезные проблемы у пожилых людей. Они могут получать недостаточное питание и даже не подозревать об этом. Восстановление здорового, надежного микробиома поможет решить все эти проблемы.

16. Для питания микробов, вновь заселенных в организм пациентов, будут специфическим образом подбираться пребиотики. Например, частично гидролизованные волокна бобов гуара (горохового дерева), известные в кулинарии под названием гуаровой камеди, являются пребиотиком, стимулируют рост бифидобактерий и выработку ими бутирата. Обеспечение пищей вновь заселяемых в организм бактерий вскоре превратится в новую быстро развивающуюся отрасль, которая охватит и пищевую промышленность, и микробиологию. Поиск новых пребиотиков, специфически поддерживающих рост только определенных микробов, также заложит основу новой отрасли индустрии. Все это открывает широчайшие перспективы для развития фармакологии: комбинированные терапевтические стратегии, основанные на использовании лекарств, пробиотиков и пребиотиков, станут эффективным средством для лечения НИЗ. Заметим, что такой подход уже применяется в птицеводстве: курам дают пробиотики, и это помогает им более эффективно переваривать пищу.

17. Новыми эффективными лекарствами для борьбы с НИЗ станут бактериальные метаболиты — короткоцепочечные жирные кислоты, метаболиты триптофана, метаболиты индола и сфинголипиды, а также более сложные соединения.

18. Для сбора информации о микробиоме будут использоваться анализаторы выдыхаемого воздуха. Эти тесты станут частью ежегодного медицинского обследования пациентов, а также будут использоваться во время посещений пациентами врачей.

19. Микробиомика превратится в особую отрасль медицины. Врачи, специализирующиеся в этой области, будут оценивать статус микробиома своих пациентов как показатель состояния их здоровья и возможных НИЗ в будущем. Интересно будет узнать, какие медицинские вузы и учреждения станут лидерами в этом направлении.

20. Скорее всего, терапевтические подходы, основанные на коррективировке микробиома, встретят доброжелательное отношение со стороны медицинских страховых компаний. Когда анализ микробиома пациентов станет рутинной процедурой, этот подход превратится в сравнительно недорогую форму терапии.

Откуда нам знать, что медицина, основанная на идее «суперорганизма», — не просто чья-то причуда? Этот вопрос был одним из лавины самых разнообразных вопросов, обрушившихся на меня после лекции о микробиоме, которую я прочитал на недавней конференции, посвященной поиску и безопасности новых лекарственных препаратов. Мою аудиторию составляли главным образом ученые из фармацевтических компаний, а сама конференция проходила в одном из зданий, расположенных на «фармацевтической аллее» — местечка в штате Нью-Джерси у границы с Пенсильванией, где находятся штаб-квартиры, представительства и промышленные комплексы многих крупнейших фармацевтических компаний мира.

В конце концов я сообщил аудитории, в которую помимо блестящих ученых-фармакологов и биотехнологов входили несколько менеджеров фармацевтических компаний, академиков и даже один бывший астронавт, что медицину и систему обеспечения человеческой безопасности ждут кардинальные перемены. «Старая» биология исчерпала себя, и теперь придется иметь дело с человеческим суперорганизмом. Я сказал слушателям, что, скорее всего, изменятся также критерии оценки эффективности и безопасности лекарств и что в скором времени мы начнем лечить пациентов «через» микробиом или по крайней

мере во взаимодействии с ним. Что испытания безопасности препаратов придется во многом пересмотреть и изменить, поскольку все, что делалось в этом плане раньше, не учитывало существования микробиома. Что лечение антибиотиками вскоре начнет дополняться пробиотической терапией или будет потенциально рассматриваться как форма противозаконной практики. И наконец, что пациенты на самом деле представляют собой совсем не то, за что их выдавали врачи, а нечто совсем иное.

Эта новость ошарашила биомедиков, многие из которых долгие годы слезами, кровью и потом пробивали новым лекарствам путь к признанию и рынку. Они восприняли эту информацию очень серьезно. Но, прежде чем разойтись по рабочим местам и приступить к переписыванию рабочих инструкций, участники конференции все-таки сочли уместным спросить: а не просто ли это чья-то прихоть? Вроде обруча-хулахупа, камней-питомцев, тверкинга, караоке и прочих подобных вещиц, которые стремительно входят в моду, а потом столь же быстро предаются забвению. Причина, почему медицина суперорганизма не относится к разряду таких увлечений, заключается в том, что в нашем новом понимании человека как суперорганизма нет ничего временного и преходящего. Временным и преходящим может быть наше отношение к этой идее, но не сам факт, что каждый человек является носителем микробных партнеров, что мы сосуществуем с ними многие тысячелетия и что они оказывают сильное влияние на наше здоровье и благополучие. А игнорируем мы их на свой страх и риск.

Как только я покинул трибуну и вернулся на свое место в зале, ко мне наклонился сосед и сказал: «Мне кажется, это смена парадигм». А полчаса спустя я разговаривал по телефону с одним человеком, который четыремя днями ранее присутствовал на другой моей лекции о микробиоме в Калифорнии. И услышал почти такой же комментарий: «Похоже на смену парадигм».

## **Всемогущая профессия врача**

Если задуматься, на самом деле перемены в медицине не столь проблематичны, как кажется на первый взгляд. Вызовом для врачей и пациентов могут быть разве что степень и быстрота этих перемен. Визиты к врачам, стационарное и амбулаторное лечение, рецептурное и безрецептурное назначение лекарств, медицинские тесты и медицинское оборудование меняются чуть ли не каждые несколько лет. Возможно, вы тоже это заметили. Сравнительно недавняя перемена — тотальное внедрение электроники в медицину. Врачи сегодня сидят за компьютерами или носят с собой планшеты. Многие лекарства, прежде отпускавшиеся по рецепту, сегодня можно купить в аптеках свободно. Все больше врачебных кабинетов оборудуются высокотехнологичными приборами. Уровень сахара (инсулина) в крови в наши дни пациенты отслеживают совсем иначе, чем каких-нибудь десять лет назад. Но все эти новшества входили в нашу жизнь довольно медленно и затронули главным образом работу врачей, медицинский мониторинг и практику лекарственной терапии. Пациенты же остались во многом прежними.

На самом деле современный пациент, будучи суперорганизмом — совсем не тот пациент, что был вчера. Вот почему у медицины нет иного выбора, кроме кардинальных перемен. Всем хорошо известно, как проводится сбор предварительных данных при посещении пациентом врача или его поступлении в больницу. Как правило, врачи берут вашу историю болезни (или выслушивают ваши жалобы) и измеряют вам артериальное давление и температуру. Кроме того, они могут назначить вам анализ крови и даже посмотреть его результаты. Но оценивали ли они когда-нибудь статус вашего микробиома и проверяли ли его изменения со времени вашего последнего обращения к врачу? Не полезнее ли было бы отслеживать ваш микробиомный статус во время каждого ежегодного визита к врачу и увязывать его с изменениями вашего здоровья? Не полезнее ли было бы следить за изменениями вашего микробиома после каждого курса лекарственной терапии и вносить в него соответствующие коррективы?

Когда вы были в последний раз у врача, он проверил статус вашего микробиома, прежде чем назначать лекарство? Прописав вам антибиотик, доктор разработал план по восстановлению микробиома после его повреждения этим препаратом? Или вас просто бросили, словно полуразрушенный коралловый риф?

Первым шагом в лечении суперорганизма должна быть оценка существующего у пациента микробиома. Ее результаты станут ориентирами для планирования корректировки

микробиома, а также для определения терапевтических стратегий (например, выбор лекарства и его дозировки). Воспринимайте «микробиомный отпечаток» пациента как современный аналог сведенных воедино стандартных оценок артериального давления, температуры тела и химического профиля крови. Анализ микробиома станет базовой процедурой, которая сообщит врачу, обладаете ли вы на 100 % полноценным микробиомом, или подскажет ему, каких критических видов микробов вам не хватает, чтобы стать здоровым человеком.

В настоящее время существуют три основных метода микробиомного анализа. Соскобы с кожи, слизистой носа, щек, урогенитальные мазки, а также образцы кала могут использоваться для оценки разнообразия микробов и их относительного количества на основании видовой идентификации. Этот метод называется таксономическим. Но иногда отдельные линии (штаммы) одного и того же вида микробов обладают слабо выраженными, но важными в функциональном отношении генетическими различиями. В этом случае может оказаться полезной оценка микробных генов, присутствующих в нашем организме. Этот подход получил название метагеномного анализа. И наконец, для врача может представлять интерес информация, касающаяся химических веществ (метаболитов), вырабатываемых нашими микробами. Этот анализ называется метаболомическим (от слова «метаболомика» — изучение химических процессов в организме, в которых участвуют метаболиты). Полезны все три подхода.

Взяв эту информацию за основу, можно приступать к разработке процедур, предназначенных для корректировки микробиома. Все эти процедуры имеют одну общую конечную цель: используя полную информацию о всех присутствующих у конкретного пациента микробах, «отрегулировать» его микробиом (частично или полностью) в соответствии со сложившимися обстоятельствами. Такая корректировка получила название ребиоза. В принципе ребиоз предполагает достижение адекватного баланса микробов в кишечнике или в какой-либо иной части тела (например, во влагалище, на коже, во рту, дыхательных путях и т. д.) и «кормежку» тех микробов, которых мы хотим иметь в своем теле. Это значит, что нужно снабжать этих микробов материалами, которые они наилучшим образом будут использовать в качестве пищи, что позволит им нормально жить и размножаться. Так осуществляется «переделка» микробиома. Она, конечно, не может заменить собой существующие медицинские подходы к лечению болезней. Но в конечном итоге она делает эти терапевтические процедуры более эффективными и менее опасными.

Изменение состава микробной смеси в том или ином участке тела может привести к изменению метаболизма всего организма, его физиологии, иммунного статуса, а также ослабить симптомы определенных НИЗ и/или предотвратить появление этих болезней. Задача в том, чтобы изменить микробиом надлежащим образом — в соответствии с особенностями пациента и имеющейся у него болезнью; именно здесь и пригодятся детальные знания метаболизма микробиома конкретного пациента. В третьей части этой книги я буду обсуждать весь спектр стратегий, связанных с модификацией микробиома, но некоторые из этих стратегий уже используются на практике или обещают стать весьма перспективными. К их числу относятся новые стратегии для предупреждения болезней, вспомогательные формы терапии, дополняющие основное лечение, новые самостоятельные формы терапии и крупномасштабная реконструкция микробиома.

С помощью антибиотиков можно убить патогенные бактерии, но такое лечение сделает пациента уязвимым как к рецидивирующим инфекциям, так и к НИЗ, обусловленных истощением микробиома. Как многие знают из собственного опыта, через несколько недель после устранения первичной инфекции с помощью антибиотиков опять возникает какая-нибудь болезнь. Используя специфические пробиотики (часто вместе с их излюбленной пищей — пребиотиками), в некоторых случаях антибиотиковую терапию можно сделать более эффективной, снижая риск непреднамеренного повреждения микрофлоры и последующих осложнений со здоровьем. Именно такую картину наблюдали итальянские исследователи, сочетавшие лечение простатита антибиотиками с использованием смеси пробиотических микробов (американский препарат VSL#3). При комбинированном лечении пациентов антибиотиками и пробиотиками у них возникало гораздо меньше осложнений.

Другая стратегия заключается в назначении пациенту специфических компонентов микробиома, способных вызывать особые типы инфекций, дабы спровоцировать определенные сдвиги в иммунном ответе и/или более эффективно контролировать воспаление. Такой подход, например, был использован для лечения аллергии. Медики

изучали модификацию кишечной микрофлоры под влиянием различных паразитов, в том числе паразитических червей (гельминтов). Гельминты вырабатывают определенные химические вещества, которые изменяют нашу сопротивляемость факторам внешней среды. Задумка состояла в том, чтобы привлечь этих паразитов к борьбе с аллергическими заболеваниями, но исчерпывающее объяснение механизмов, оправдывающих это начинание, появилось лишь сравнительно недавно. Глисты не подавляют иммунную систему. Черви просто модифицируют часть иммунной системы, защищающую их от агрессивной иммунной атаки. Черви всего-навсего защищают свою жизнь. Но при этом они угнетают иммунные реакции организма и ослабляют вызываемое аллергиями воспаление. Гельминтотерапия не лишена недостатков. Но она показывает, каких результатов позволяют добиться манипуляции с микробиомом, основанные на адекватном использовании в медицине принципов новой биологии.

Чтобы получать от пробиотиков пользу для здоровья, совсем не обязательно принимать антибиотики. Пробиотические добавки могут использоваться в качестве самостоятельной терапевтической стратегии. Одна из наиболее полно изученных пробиотических смесей получила название VSL#3. Недавно ее эффективность была проверена в клинических испытаниях с участием пациентов, страдающих рядом НИЗ. В одном из индийских исследований ученые ежедневно давали VSL#3 пациентам с циррозом печени в течение полугода. Было установлено, что «пробиотические» больные меньше времени оставались в больнице и обнаруживали более значительное снижение тяжести заболевания по сравнению с контрольной группой пациентов.

Группа исследователей из Кентуккийского университета провели анализ пяти независимых клинических испытаний, в которых изучалось воздействие VSL#3 на язвенный колит. Большинство пациентов получали пробиотик в сочетании с традиционной терапией колита; остальные больные составляли контрольную группу, получавшую только традиционное лечение. Показатели ремиссии болезни в экспериментальной группе были почти вдвое выше, чем в контрольной группе (43,8 и 24,8 % соответственно). Пробиотическая смесь существенно улучшала результаты лечения этого аутоиммунного заболевания. В других клинических испытаниях было выявлено положительное влияние VSL#3 на состояние детей с неалкогольной болезнью печени и взрослых пациентов с заболеваниями сердца и синдромом раздраженного кишечника. В последнем случае исследователи предположили, что VSL#3 повышал уровень мелатонина, что, возможно, и способствовало облегчению симптомов заболевания.

В некоторых случаях, похоже, заселение организма ребенка на надлежащем этапе развития даже одним-единственным штаммом бактерий способно вызвать положительные изменения важных процессов созревания иммунной системы. Один из многочисленных примеров касается кишечной бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG и риска развития пищевой аллергии. Судя по всему, эта бактерия способствует восстановлению здорового иммунного баланса и толерантности к коровьему молоку. Она способна предотвращать преобладание иммунного ответа типа Th2 на пищевые аллергены, изменяя характер взаимодействия иммунной системы с пищевыми продуктами. Кроме того, в педиатрических клинических испытаниях, проведенных австралийскими медиками, была доказана эффективность этой пробиотической бактерии для лечения аллергии на арахис. В группе детей, получавших пробиотики в сочетании с оральной иммунотерапией, успех отмечался в 82 % случаев, а в контрольной группе (только иммунотерапия) — лишь в 3,6 % случаев. Эти данные указывают на то, что использование даже одного вида пробиотических бактерий открывает широкие возможности для корректировки иммунных нарушений у детей, способствующих развитию НИЗ. Быть может, когда-нибудь и арахис перестанет быть головной болью родителей.

В другом исследовании врачи лечили пациентов с ревматоидным артритом, в течение восьми недель давая им (помимо традиционных лекарств) пробиотические добавки, содержащие сырную палочку (*Lactobacillus casei*). У пациентов, получавших пробиотики, отмечалось не только более значительное, чем в контрольной группе больных, ослабление типичных симптомов болезни, но и снижение уровня трех провоспалительных иммунных гормонов. Последнее обстоятельство указывает на то, что сырная палочка ослабила или вовсе устранила воспаление, поддерживавшее артрит.

Ключевые микробы могут использоваться как активные факторы новых терапевтических подходов или как биомаркеры для оценки успешности лечения пациентов традиционными методами. Примером может служить уже упомянутая бактерия аккермансия (*Akkermansia*



*muciniphila*). Оказывается, количество аккермансий в кишечнике четко показывает, насколько эффективна оказалась диета, прописанная пациенту с ожирением и избыточным весом. Исследователи заметили, что, если диета не вызывает никаких изменений численности *Akkermansia muciniphila*, она попросту не работает. Напрашивается предположение, что изменение количества этих бактерий в кишечнике с помощью какого-нибудь доступного способа может стать эффективной стратегией похудения.

Если микробиом требует серьезных изменений, можно провести его полную реконструкцию. Именно в такую ситуацию попал Грант Фишер из Висконсина. Смертельно опасные болезни появились у него еще в младенческом возрасте: в 10 месяцев у него возник бронхит. Стандартный курс антибиотиков очистил дыхательные пути, но вскоре стали отмечаться тревожные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Малыш худел и терял силы из-за инфекции *Clostridium difficile* — возбудителя тяжелого заболевания прямой кишки. Врачи еще раз назначили ему комбинированный курс антибиотиков, но все было безрезультатно. Малыш умирал. В возрасте 18 месяцев Грант оказался на смертном одре. Тогда врачи решили прибегнуть к радикальной терапии.

Понимая, что проведенные мощные и продолжительные курсы антибиотиков убили в кишечнике ребенка как вредных, так и полезных бактерий, они провели трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ). Врачи взяли немного фекального материала матери Гранта, подвергли его специальной обработке и трансплантировали в кишечник ребенка. На глазах у врачей произошло настоящее чудо.

Через 24 часа после операции у Гранта исчезли симптомы заболевания. Через неделю тесты уже не обнаруживали присутствия клостридиев в его кишечнике. Трансплантат очистил его от патогенов и восстановил здоровый кишечный микробиом. Жизнь Гранта была спасена. А в сельском хозяйстве похожие стратегии, призванные защитить животных от проблемных микробов, применяются уже более 40 лет.

За время своей краткой истории процедура ТФМ стала технически совершеннее. Первоначально фекальный трансплантат вводился в просвет кишечника с помощью процедуры, напоминающей колоноскопию. В аризонской клинике Майо такой подход применяется уже в течение нескольких лет для лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* и завершается успехом более чем в 90 % случаев. Недавно ТФМ была успешно осуществлена с помощью гораздо менее рискованной процедуры — перорального приема замороженных капсул трансплантата.

Пригодна ли ТФМ для лечения каких-либо других заболеваний? Да, но точные границы ее использования до сих пор не установлены. Безусловно, успешность ТФМ во многом зависит от качества трансплантируемого кала. Его донором должен быть здоровый человек с хорошо сбалансированным микробиомом. В противном случае реципиенту могут трансплантировать дисфункциональный микробиом и обречь его на другие болезни (как в случае с мышами, у которых после трансплантации кишечных бактерий, ассоциированных с ожирением, тоже возникло ожирение).

По-видимому, ТФМ показана при ряде желудочно-кишечных заболеваний. Например, она оказалась пригодной для лечения язвенного колита (ЯК) — одного из воспалительных заболеваний кишечника. Хотя в этом случае ТФМ была не столь эффективной, как при лечении инфекции *Clostridium difficile*, она избавляет от ЯК около 25 % пациентов. Но по сравнению с терапией ЯК альтернативными методами, основанными главным образом на иммуносупрессии, этот результат можно считать значительным успехом в борьбе с болезнью. И, как подозревают исследователи, он может быть еще значительнее, если в донорский фекальный материал включить ключевые микробы, которые повернут ЯК вспять.

Открытым остается вопрос об эффективности ТФМ для лечения НИЗ, не связанных с пищеварительным трактом. Здесь требуются дополнительные исследования, но, как подсказывает биология, при использовании надлежащего донора на успех можно рассчитывать и в этом случае. Одно из заболеваний, которые изучаются в этом аспекте, — метаболический синдром. Инсулинорезистентность — это прелюдия к диабету, повышающая риск инфекций и рака; влияние ТФМ на это метаболическое нарушение изучалось неоднократно. Однако поскольку ученым известно, что отсутствие некоторых микробов препятствует контролю над ожирением и диабетом, вполне может оказаться, что для борьбы с этими болезнями нужны лишь адекватные фекальные трансплантаты или специфические пробиотические смеси. В настоящее время делается попытка стандартизировать донорские

микробиомы, т. к. в различных клинических исследованиях их состав значительно варьируется.

И наконец, есть все основания полагать, что для лечения, основанного на использовании микробиома, живые пробиотические бактерии или ТФМ, возможно, даже и не требуются. Нескольким группам исследователей удалось выделить химические вещества, содержащиеся в кишечных микробах, способные модулировать работу иммунной системы, устранять воспаление и вызывать изменения других физиологических систем. Эти вещества относятся к разным классам соединений (сахарам, жирным кислотам и липидам). Так, например, гарвардский микробиолог Дэннис Каспер получил обнадеживающие терапевтические результаты, используя полисахарид А — один из компонентов бактерии *Bacteroides fragilis*. Этот бактериальный сахар способен подавлять активность иммунной системы при аутоиммунных заболеваниях и открывает широкие возможности для лечения таких болезней, как, например, рассеянный склероз. Изменение баланса короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), являющихся продуктом брожения особых кишечных бактерий, может оказать сильное влияние на состояние иммунной системы и головного мозга. Используя эти вещества, несколько групп медицинских исследователей пытаются разработать способы лечения некоторых НИЗ, делая особый акцент на неврологических и нейродегенеративных состояниях. Можно представить волнение ученых, когда они обнаружили, что сфинголипиды, вырабатываемые кишечными бактериями, способны улучшать состояние мозга и предотвращать старческое слабоумие. По сути, этот факт может лечь в основу целого нового комплекса терапевтических подходов, основанных на использовании микробиома.

Таким образом, научные исследования и полученные к настоящему времени клинические данные явно свидетельствуют об огромной важности изучения микробиома, в частности как инструмента для профилактики и лечения НИЗ. В случае, если проведена модификация микробиома и достигнута его сбалансированность и полноценность, а болезнь так и не отступает, по-прежнему остаются доступными традиционные лекарства (такие, как, например, статины и антидепрессанты), облегчающие симптомы болезней, пусть иногда и с серьезными побочными эффектами. Но назначать эти лекарства, предварительно даже не попытавшись «разобраться» с дисфункциональным микробиомом, значит обрекать пациента на развитие еще более тяжелых физиологических нарушений и дополнительных НИЗ в последующей жизни. Всякий раз, когда речь пойдет о важности микробиома, наши лучшие медики еще долго будут вспоминать печальные уроки дигоксина и пищевых эмульгаторов. Никогда они не забудут о том, что, как нам теперь известно, составляет основу биологической сути человека.

Но что делать обычным, далеким от медицины людям с этой вновь зарождающейся парадигмой? Как нам воспользоваться всеми этими новыми знаниями? Для ответов на эти вопросы обратимся к третьей части книги.

## **Часть 3. Наш здоровый суперорганизм**

## 11. Микробы, тело и запахи

В отличие от привлекательных людей, мелькающих на экранах телевизоров, красующихся на обложках глянцевого журналов и описываемых в старинных добротных романах, мы воняем. Ничего удивительного: наше тело в значительной степени состоит из летучих органических соединений. Пожалуй, осознание этого факта — лучшее, что мы можем сделать в первую очередь, чтобы понять наш микробиом и даже попытаться как-нибудь его изменить.

Я уже отмечал важность микробных метаболитов, то есть химических продуктов жизнедеятельности микробов. Наши микробы производят такое многообразие этих веществ, какое и не снилось химикам. Микробные метаболиты включают сахара, жирные кислоты, липидные соединения, спирты, кетоны, альдегиды и даже такие зловонные газы, как сероводород и метан. Метан, правда, кроме нас умеют вырабатывать коровы.

Количество и разнообразие микробных метаболитов действительно впечатляет. Но, учитывая, что человек на 90 % состоит из микробов, особого удивления этот факт не вызывает. Микробные метаболиты вместе с источниками энергии сильно влияют на общий химический состав нашего тела. Некоторые из вырабатываемых нами химических веществ предназначены для сооружения клеток, органов, сухожилий, мышц и костей. Но многие другие представлены крошечными молекулами и выводятся из нашего тела с газами и жидкостями (например, мочой и слезами). Какие-то вещества испаряются с поверхности кожи в окружающий воздух. Обычно они входят в состав пота и заставляют многих из нас пользоваться дезодорантами. Эти вещества легко поднимаются в воздух, так как обладают давлением пара и поэтому называются летучими органическими соединениями (ЛОС).

Возможно, прежде вам доводилось слышать о промышленных ЛОС (например, формальдегиде). Но гораздо более разнообразные ЛОС вырабатывают растения и микробы, и в основном они безвредные. Многие, но не все. Пахучие молекулы ЛОС взаимодействуют с обонятельными рецепторами в нашем носу, которые распознают запахи и посылают нервные сигналы в мозг. В качестве примера хорошо знакомого всем «микробного аромата» можно привести затхлый, отдающий плесенью запах, часто стоящий в ванных комнатах, душевых и в сырых погребах и подвалах. Так пахнет химическое вещество под названием трибромоманиол.

Резкий аромат мягкого сыра лимбургера многим напоминает неприятный запах потных ног. Один из источников этого запаха — бактерия *Brevibacterium linens*, вырабатывающая летучее вещество под названием «S-метилтиозофир». Бактерия образует это соединение, расщепляя жирные кислоты и некоторые аминокислоты.

Химические вещества, вырабатываемые микробами, не только влияют на наше настроение и здоровье, но и обладают коммерческой ценностью. Многие из них используются при изготовлении духов и ароматизаторов. С их помощью даже можно получать запахи, имитирующие ароматы редких растений. Ученые до сих пор пытаются выяснить, какие именно из тысяч ЛОС, содержащихся в шоколаде, ответственны за нашу неодолимую тягу к этому лакомству. Если ЛОС, образуемые микробами, чаще применяются для создания парфюмов, то микробные *нелетучие* органические соединения, как правило, служат основой приправ, сочетающих в себе приятный запах и вкус.

Замечали ли вы, что одни и те же духи на разных людях пахнут по-разному? Почему так? Потому, что наши микробы определяют значительную часть индивидуального запаха нашего тела. Микробиом, присутствующий на коже каждого человека, уникальным образом сочетается с ароматом тех или иных духов, создавая новую специфическую смесь запахов, которую часто замечают другие люди. Именно поэтому духи на вашей коже обладают совершенно особым запахом, отличающимся от аромата этих же самых духов на коже вашего соседа.

Масляная кислота и бутираты (соли и эфиры масляной кислоты) — одни из важнейших веществ, вырабатываемых микробами, принимающие участие в сигнальной активности головного мозга и иммунной системы. Кроме того, они представляют собой бактериальные вещества, запах которых воспринимается нашим носом. Запах чистого бутирата напоминает вонь человеческой рвоты (фактически он и является главным компонентом рвотных масс). Но

слегка модифицированный бутират используется в пищевой промышленности для придания пищевым продуктам вкуса и запаха ананаса. Еще один микробный продукт — пропионат. Баланс выработки кишечными микробами бутирата и пропионата является важным фактором, определяющим развитие ряда НИЗ. В некоторых обстоятельствах бутират способен защищать наше здоровье. Например, у людей со здоровым кишечником уровень микробов, вырабатывающих бутират, высок, а у людей с воспалительной болезнью кишечника он очень низкий. Прием пробиотиков с высоким содержанием бактерий, продуцирующих бутират, способствует восстановлению кишечного слизистого эпителия. Научившись определять уровень бутирата, мы сможем регулировать состав кишечной микрофлоры и ее химических метаболитов.

Выявление микробных метаболитов как способ оценки состояния микробиома приобретает все более важное значение. Возможность их выявления с помощью обоняния дает целый ряд преимуществ. Люди, например, способны почуять бутират в концентрации 10 частей на миллион. Но в деле распознавания запахов мы и в подметки не годимся некоторым животным.

### **Пушистые детекторы микробиома**

Некоторые повадки животных людям кажутся, мягко говоря, неприличными. Кто, например, не наблюдал ритуала приветствия встретившихся знакомых собак, тут же принимающихся рьяно обнюхивать друг друга — особенно под хвостом? Работая в Ветеринарном колледже Корнеллского университета, я часто наблюдал такое поведение, т. к. в клинику приводили много животных. При любой возможности я старался удержать своих собак от такой практики. Но теперь-то я знаю, что к чему! Если собака состоит из «собачьих» клеток всего на 10 %, а остальные 90 % общего количества клеток ее организма приходятся на микробов, что, по вашему мнению, вынюхивают животные?

Анальное и другие отверстия тела — это открытые порталы в мир микробиома. И, обнюхивая другого пса, собака не преминет обследовать своим носом анальное отверстие сородича. Зачем она это делает? Пытается получить ответы на главные вопросы о другом животном: «Кто ты на самом деле?» и «Как твоё здоровье?». И, как правило, любопытство собак в этом отношении не ограничивается только сородичами. С помощью обоняния они могут собирать эту информацию о других животных и даже людях. Их нос знает, что делать!

По мнению Саймона Гэдбойса и Кэтрин Рив из канадского Университета Далхаузи, мочевые и каловые метки составляют важную часть собачьей социальной сети. Острый нюх этих животных делает их ценным источником информации. Собаки различают тончайшие нюансы запахов. Это делает их незаменимыми помощниками при поиске мин, наркотиков и следов пропавших людей (в том числе и оказавшихся под завалами в районах бедствий).

Сравнительно недавно собак начали обучать для оказания медицинской помощи. Собаки — диагносты диабета способны учуять малейшие изменения химического состава крови и загодя сообщить своему хозяину о надвигающейся гипогликемии, чтобы тот успел вовремя принять соответствующие меры и избежать смертельно опасной ситуации. Кроме того, собаки могут диагностировать рак толстого кишечника по дыханию человека или запаху образцов его стула. Такие собаки прекрасно знают уникальную химическую «подпись» болезни.

Собаки не только диагностируют рак, но и способны различать многие формы раковых заболеваний. Они отличают рак легких от рака груди, идентифицируют различные формы рака яичников и диагностируют рак мочевого пузыря. Но полный спектр диагностических талантов собак еще не изучен. Возможно, чтобы предупредить своих владельцев о надвигающейся опасности, они руководствуются и какими-то иными, помимо обонятельных, подсказками.

А сегодня собак обучают отыскивать микробов. Если люди чувствуют запах бутирата при его разведении 10 частей на миллион, то собаки выявляют его в тысячи раз меньших концентрациях. Благодаря острейшему чутью собаки — очень ценные и полезные животные.

Одна из причин того, что собаки и другие животные способны обнаруживать специфических микробов и продукты их жизнедеятельности, заключается в том, что микробы питаются особыми веществами и выделяют специфические соединения. Все бактерии, археи и микробные эукариоты выделяют химические вещества настолько

уникальными, порой в высшей степени специализированными способами, что в пору говорить о «микробных отпечатках пальцев». Биологи и химики называют эти «отпечатки» биомаркерами — признаками того, что в среде присутствует достаточное для выявления количество того или иного микроба. Собаки — лишь один из видов животных, которых можно легко обучить выявлению этих «химических подписей» микробов.

Одна из первых попыток обучить собак обнаруживать запах микробов была связана с бытовыми нуждами: собак тренировали улавливать запах бактерий и плесени в сырых зданиях. В 2002 г. ученые из Национального института здравоохранения (Финляндия) показали, что собак можно обучить отыскивать по запаху разные бактерии и некоторые штаммы плесневых грибов.

Живущий в Нидерландах бигль по кличке Клифф знает человеческий микробиом настолько досконально, что порой даже подсказывает врачам, когда пациентам нужна медицинская помощь. Он официально включен в штат больницы и во время работы даже носит особую униформу. Благодаря невероятно острому нюху и отличной выучке этот пес способен выявлять изменения одного из самых опасных кишечных патогенов, бактерии *Clostridium difficile*. Клифф безошибочно определяет, у каких пациентов присутствует клостридий, у каких его нет, и даже может предсказывать вспышки размножения этой бактерии на три дня раньше, чем это делают самые чувствительные приборы. А это значит, что пес способен предупреждать работников больницы о надвигающейся угрозе, давая им возможность принять соответствующие меры.

Собаки способны улавливать запахи человеческих микробов даже в отсутствие людей. Хотя научного подтверждения это предположение еще не получило, исследователи считают, что поисковые собаки, участвующие в поисках пропавших детей, людей под завалами зданий или сбежавших преступников, берут их следы, используя запах уникальных смесей человеческих микробов, частиц отмершей кожи и кожных жировых секретов.

В Калифорнии специально обученные собаки принимали участие в проектах по оценке качества воды: они должны были определять, заражены ли поверхностные и грунтовые воды человеческими фекалиями. Если источник воды заражен человеческими нечистотами, собаки выявляют запах фекальных микробов гораздо быстрее, чем другие полевые тесты; кроме того, собачий нос гораздо чувствительнее к этим ароматам, чем самые современные приборы. Выявив загрязненность воды, собаки легко берут след и легко определяют по нему местоположение источника загрязнения, помогая властям быстро принять надлежащие меры.

Собаки — далеко не единственные существа, способные воспринимать запахи микробов. Так, работающие в Африке бельгийские медики сумели обучить гамбийских хомяковидных крыс выявлять бактерии, вызывающие туберкулез (и, кстати, обнаруживать заложенные в земле мины). Лично я, конечно, предпочел бы иметь дело с Клиффом, а не с гигантской гамбийской крысой, но каждому, как говорится, свое...

## Ароматный ландшафт

Практически все части нашего микробиома вносят свой вклад в запах нашего тела и в некоторой степени даже определяют наши индивидуальные обонятельные и вкусовые пристрастия. Главную роль в этом играют микробы нашего кишечника, рта, кожи и мочеполового тракта. Воздух, выдыхаемый нашим суперорганизмом, а также выделения упомянутых участков тела содержат богатую информацию не только о статусе нашего микробиома, но и о потенциальных рисках для здоровья.

Без преувеличения можно сказать, что д-р медицины Майкл Левитт сделал себе карьеру на изучении кишечных «выхлопов» нашего суперорганизма. Левитт работал в Медицинском центре по делам ветеранов в Миннеаполисе и профессором в Медицинской школе Миннесотского университета. В 2006 г. шуточный научный журнал «Анналы невероятных исследований» (*Annals of Improbable Research*) опубликовал хронику 40-летних изысканий Левитта, иллюстрировав ее подборкой статей ученого, опубликованных в различных изданиях и посвященных исключительно пуканью: «Исследование пациентов, страдающих метеоризмом» (*Studies of a Flatulent Patient, New England Journal of Medicine*), «Метеоризм» (*Flatulence, Annual Review of Medicine*), «Знает только нос» (*Only the Nose Knows, Gastroenterology*), «Случай пациента с чрезвычайно сильным метеоризмом» (*Evaluation of an Extremely Flatulent Patient, American Journal of Gastroenterology*) и т. д. Открытие

суперорганизма позволяет ученым, как и непрофессионалам, по-новому оценить наблюдения Левитта за поведением кишечного микробиома.

Само по себе образование кишечных газов — самое обычное дело. По сути дела, выброс некоторого количества газов после потребления определенных продуктов (например, пищи, богатой клетчаткой) — вполне закономерное событие и признак метаболизации этих продуктов особыми микробами. Среди этих микробов — древние археи, появившиеся на Земле миллиарды лет назад. Эти одноклеточные организмы не имеют ядра и не являются ни эукариотами (то есть представителями группы существ, к которым относятся люди), ни бактериями. Внешним видом и образом жизни они похожи на бактерий, но строение их клеток сильнее напоминает клетки эукариотов. Археи вырабатывают газ в заболоченных местах, в пищеварительном тракте коров и в нашем кишечнике.

Многие газы, образующиеся у нас в кишечнике, запахом вовсе не обладают; отталкивающий аромат им придает примеси соединений серы. Но серосодержащие соединения (такие, например, как сульфорафан, содержащийся в брокколи, обычной, цветной, брюссельской и кудрявой листовой капусте и листьях горчицы), возможно, обладают противораковыми свойствами. Научные исследования указывают на то, что это вещество приносит пользу и пациентам с расстройствами аутистического спектра.

Человеческая кожа — благодатное и просторное место для жизни многих наших микробных партнеров. Исследования кожного микробиома проводились не столь активно, как изучение микробиома кишечника. Недавние открытия указывают на то, что манипуляции с кожным микробиомом также откроют медикам множество новых возможностей по мере превращения современной медицины в медицину суперорганизма. Кожа покрывает все наше тело с головы до пят и предлагает микробам самые разнообразные локальные местообитания — от «влажных тропических лесов» до «открытых засушливых пустошей». Каждая область кожи населена особой смесью микробов, предпочитающих свои источники пищи и вырабатываемых метаболиты, которые поддерживают участки нашего тела в определенном состоянии или модифицируют их. Вряд ли кому-нибудь захотелось бы, чтобы микробная смесь, живущая между пальцами ног или под мышками, вдруг очутилась на лице. Результаты такой смены местожительства не понравились бы никому!

Кожа — основной источник запаха нашего тела. Это одна из причин, почему мы уделяем такое большое внимание личной гигиене и тратим такую кучу денег на гигиенические средства, позволяющие людям становиться хозяевами собственного запаха. Можно, однако, подумать и о других способах контроля над ароматом своего тела — таких, которые одновременно оказывают благотворное влияние и на микробиом. Хотите верьте, хотите нет, но человеческий пот в чистом виде совершенно лишен запаха. Этот факт был установлен еще в 1950-х гг. А запах нашему поту придают химические вещества, вырабатываемые нашим кожным микробиомом. Как станет ясно, запах каждого человека — своего рода его визитная карточка. Перемещаясь в пространстве, каждый из нас, по словам Джека Гилберта из Аргоннской национальной лаборатории, окружен персональным микробным облаком. Мы ходим вместе с ним на работу, берем его с собой в путешествия и носим его, взаимодействуя друг с другом. Его чувствуют другие люди и животные, не говоря уже о комарах — этих докучливых кровососах, способных передавать смертельно опасные болезни.

Во время летних посиделок в саду одним из нас комары попросту не дают покоя, а на других словно не обращают внимания. Некоторые люди притягивают этих насекомых как магниты. Эти несчастные порой собирают вокруг себя практически всех окрестных комаров. Одним из факторов, привлекающих или отпугивающих комаров, может быть пища людей. Так, на чеснок, а точнее на содержащиеся в нем сераорганические соединения, комары реагируют словно вампиры. Они его ненавидят. Таким образом, чесночный запах изо рта отталкивает от нас не только других людей.

Но главный фактор, заставляющий комаров преследовать или, наоборот, избегать определенных людей, — их кожный микробиом. Хотя при поиске подходящей жертвы комары руководствуются множеством подсказок, их выбор определяют главным образом ЛОС, вырабатываемые кожным микробиомом. В исследовании, проведенном на 48 добровольцах с различными кожными микробиомами, группа голландских ученых из Вагенингенского университета выясняла, какие характеристики кожного микробиома делают людей наиболее привлекательными для комаров, а какие, напротив, позволяют им избегать их внимания. Было установлено, что, как правило, надежнее всего от комаров защищают нас наиболее разнообразные в видовом отношении кожные микробиомы. Важную роль играет и

присутствие в микробиоме большого количества определенных бактерий. Люди, изобилующие стафилококковыми бактериями, пользовались у комаров огромной популярностью, а обладатели больших количеств двух других разновидностей бактерий — *Pseudomonas* и *Variovorax* — вызывали у них неприязнь. Таким образом, все зависит от химических веществ, вырабатываемых нашими микробными партнерами. Возможно, эти новые данные заставят нас иначе взглянуть на продукты, называемые натуральными средствами от комаров.

Недавно международная группа исследователей из США и Европы детально изучила региональные особенности кожного микробиома человека. Проще говоря, они составили карты заселения человеческой кожи различными микробами, подобные картам распределения растений по территории той или иной страны. Эти карты трехмерные, то есть рельефные. Глядя на них, легко судить о различиях кожной микробиоты на определенных участках поверхности тела (например, в области паха, верхней и нижней части стопы, подмышек, головы, шеи, лица и т. д.), а также о ее особенностях у мужчин и женщин. Кроме того, ученые показали, какое влияние может оказать на микробиом использование средств личной гигиены. Помимо карт заселенности микробами различных участков кожи человеческого тела ученые разработали также карты микробных метаболитов, показывающие, какие области нашей кожи богаты теми или иными химическими веществами, вырабатываемыми нашими микробными партнерами. Многие из этих продуктов вносят свой вклад в запах нашего тела, смешиваясь с присутствующими на коже белками и жирами, вырабатываемыми нашими собственными клетками. Самое главное то, что каждый отдельный участок нашей кожи заселен уникальной смесью микробов, т. к. отличается локальными условиями «среды» от соседних участков. Кроме того, каждый участок кожи располагает и собственной миниатюрной «парфюмерной фабрикой», результат работы которой — неповторимое сочетание запахов, вырабатываемых сотнями видов живущих в этой области микробов, и ароматов выделений, секретируемых нашей собственной кожей. По разнообразию и сложности производимых запахов с каждой такой мини-фабрикой не сравнится даже Дом Шанель!

Чтобы лучше понять жизнь кожного микробиома, нелишне познакомиться с природой основных желез нашей кожи — потовых и сальных (наибольшее количество которых сосредоточено на голове). Потовые железы бывают двух типов: эккринные, или экзокринные (вода, фрагменты белков, соли, мочевины, молочная кислота), и апокринные, или апокриновые, железы (феромоны, белки, а главное, жирорастворимые вещества).

Региональные особенности имеет даже микробиом нашей стопы. Анализ запаха ног выявил ряд любопытных фактов. Оказывается, неприятным запахом ног мы обязаны главным образом одной из разновидностей бактерий, сальмонелле (*Salmonella*), хотя зловонные метаболиты могут вырабатываться и некоторыми другими, менее многочисленными бактериями. Сальмонеллы населяют нижнюю часть стопы, где составляют более 90 % общего количества бактерий. Напротив, верхняя часть стопы заселена более разнообразными микробами и поэтому издает менее сильное «благоухание». Вероятно, сальмонеллы предпочитают жить на нижней стороне стопы благодаря каким-то анатомическим особенностям этой области. Сальмонеллы расщепляют белки на соединения, среди которых присутствует и изовалериановая кислота. Этим веществом изобилуют подошвы ног, а на верхней стороне стопы его практически нет. Вероятно, изовалериановой кислоте мы главным образом и обязаны характерным кисловатым, «сырным» ароматом, исходящим от наших ног после долгой ходьбы или бега.

Исследуя происхождение микробных запахов, ученые выясняли и их зависимость от пола, возраста и состояния здоровья людей, а также от локализации их источников на теле. Изучая стратегии так называемого конкурентного исключения, предполагающие использование пробиотических бактерий для подавления роста других, менее желательных бактерий, ученые предложили заменять в определенных местах тела (например, под мышками) одни бактерии на другие. Благодаря таким «натуральным дезодорантам» можно получить искусственный пот с желаемым ароматом.

Рот — это особый, невероятно сложный микробный мир. Сотни видов бактерий, грибов, архей, вирусов и простейших взаимодействуют здесь не только с клетками нашего тела, но и между собой. Во рту они расщепляют пищу и прочие попавшие сюда объекты, обмениваются друг с другом и с нашей иммунной системой особыми сигналами и образуют сложные «мультикультурные» сообщества. Они способствуют формированию в полости рта особой



локальной среды и постоянно реагируют на ее изменения. Состояние этой среды имеет большое значение не только для здоровья зубов, но и для работы двух наших органов чувств — вкуса и обоняния. Микробиом рта способен влиять не только на нашу вкусовую и обонятельную чувствительность, но и на запах выдыхаемого воздуха. По сути дела, галитоз — неприятный запах изо рта, вызываемый микробами, — в каждом случае имеет определенную «химическую подпись», и некоторые фармацевтические компании даже производят инструменты для его количественной оценки и анализа. Это — один из способов выявления дисбаланса микробиома, возникающего, например, при НИЗ.

А теперь немного об изысканных букетах вин. Интересно то, что большинство химических веществ, содержащихся в ягодах винограда, запаха не имеют. Пахучие соединения образуются в виноградном соке только после воздействия на него бактерий. Как показали недавние исследования, бактерии, порождающие особый аромат вин из белых сортов винограда, на самом деле находятся во рту человека. Виноград содержит лишённые запаха вещества-предшественники, которые живущие во рту бактерии превращают в пахучие соединения. А это заставляет задуматься, чему больше обязаны своими талантами ценители и дегустаторы вин — сверхчувствительному человеческому нёбу или населяющим их рот бактериям?

Особенности микробов, содержащихся во рту и слюне тучных людей, влияют на восприятие пищи во многом так же, как микробиом рта дегустаторов — на восприятие ароматов белого вина. Исследователи, изучавшие тучных людей и людей с нормальной массой тела, выявили у испытуемых значительные различия как в составе микробиома рта, так и в характеристиках локального метаболизма. Когда тучный человек пьет белое вино, микробиом его рта, похоже, образует меньшее количество ароматических соединений.

Обнаруживать микробов и микробные запахи можно обучить не только собак, но и людей. В исследовании, проведенном в Лондонской стоматологической школе, испытуемые должны были выявлять неприятный запах, связанный с заболеваниями пародонта бактериальной природы у людей и собак. Этот запах — результат жизнедеятельности патогенных бактерий, вырабатывающих большие количества летучих соединений серы, уровень которых в выдыхаемом воздухе повышается при болезнях пародонтоза.

Не обошли ученые вниманием и микробиом мочеполовой системы. Выше я уже говорил о значении вагинального микробиома для деторождения и заселения им новорожденного младенца. Гораздо больше сведений, однако, получено о роли микробов влагалища (и полового члена) в возникновении телесных запахов, жизненном цикле, половой активности и их значении для здоровья.

В вагинальном микробиоме здоровой женщины преобладают лактобактерии, или лактобациллы (*Lactobacillus*). Но внутри влагалища отмечаются существенные локальные различия в составе и распределении микрофлоры. Эти характеристики могут изменяться в зависимости от возраста, фазы менструального цикла и уровня половой активности. Но, похоже, главную роль во многих этих сдвигах играет эстроген. Изменения влагалищного микробиома отмечаются у женщин с бактериальным вагинозом: у них снижается количество различных видов лактобацилл и увеличивается количество других бактерий — гарднереллы (*Gardnerella*) и превотеллы (*Prevotella*). Лечение бактериального вагиноза приводит к росту концентрации лактобацилл. Но через несколько недель микробный профиль, способствующий развитию заболевания, может вновь вернуться, а вместе с ним возвратятся и симптомы болезни. В недалеком будущем, возможно, ученые выяснят фундаментальные причины дисфункциональности вагинального микробиома, а на сегодняшний день нам лучше известны факторы, определяющие изменения вагинальных запахов. К их числу относятся: 1) секреты (выделения) экзокринных желез (то есть желез, высвобождающих свои продукты во внешнюю среду или полости тела), которые могут метаболизироваться вагинальными бактериями, и 2) смесь микробов внутри влагалища. Эти запахи представляют собой сочетания запахов выделений экзокринных желез, отмерших эпителиальных клеток, слизи и присутствующих микробных метаболитов; все эти факторы могут меняться в зависимости от обстоятельств, включая фазу менструального цикла. Общие изменения вагинальных запахов во время этого цикла в большей степени определяются, вероятно, экзокринными секретами и спектром присутствующих бактериальных метаболитов, чем изменениями самих бактерий, поскольку, как считают ученые, на протяжении всего менструального периода вагинальный микробиом остается относительно постоянным. Исключение составляет бактериальный

вагиноз, когда изменения влагалищных запахов, похоже, определяются изменениями самого вагинального микробиома.

На изменения вагинальных запахов реагируют мужчины. Как показала международная группа исследователей, при предъявлении мужчинам подмышечных и вагинальных запахов женщин, полученных в разные фазы менструального цикла, уровень тестостерона в слюне и кортизола в крови у мужчин также был различным.

Мужскому половому члену, как и влагалищу, тоже присущ особый микробиом, но образующие его микробы не столь разнообразны и многочисленны. Хотя половой член изучен в этом плане хуже влагалища, о некоторых фактах можно говорить с уверенностью. Так, например, были выявлены различия микробиома пениса в зависимости от обрезания (наличия или отсутствия крайней плоти), возраста мужчин и уровня их половой активности. Кроме того, на микробиом полового члена мужчин, похоже, влияет микробиом их половых партнеров. Исследований же, посвященных запахам полового члена и их изменениям в зависимости от различных факторов, почти не проводилось. Появление неприятных запахов (например, «тухлой рыбы») обычно связывают с накоплением мертвых эпидермальных клеток и изменениями микробиоты (с такими, например, как увеличение количества бактерий, вызывающих бактериальный вагиноз у женщин). Для получения более полной и четкой информации о запахах пениса придется подождать дополнительных исследований.

## Электронные носы

У бигля Клиффа (см. выше) появляются конкуренты. Используя современные технологии, ученые попытались создать систему определения запахов, не уступающую чувствительностью носу Клиффа. Названная «электронным носом» (*E-nose*), эта система оказалась способной анализировать ЛОС в подмышечном запахе человека. Ситуация такова: живущие у нас под мышками микробы питаются выделениями находящихся здесь кожных желез, а метаболиты этих микробов издают настолько уникальные запахи, что по ним можно идентифицировать человека. На это способны и собаки, и электронные носы. Представьте себе, что в недалеком будущем вы проходите в аэропорту таможенный или иммиграционный контроль, а служащие аэропорта просят вас поднять вверх руку для идентификации вашей личности. Расслабьтесь, и доброго вам пути!

Электронные носы нашли и другие применения — например, анализируя состав выдыхаемого нами воздуха, они могут распознать людей с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и здоровых людей. Кроме того, они могут служить и для выявления рака. Вообразите себе прибор, способный и отслеживать НИЗ, и определять статус вашего микробиома. А в будущем эта возможность вполне может воплотиться в жизнь и стать частью рутинного обследования людей (об этом шла речь в предыдущей главе). А коль скоро речь зашла о врачах, отслеживающих статус микробиома и эффективность пробиотического лечения, то электронный нос, вероятно, рано или поздно станет в их кабинетах таким же незаменимым прибором, как аппараты УЗИ.

## Мощь обонятельных рецепторов

Похоже, что наши обонятельные рецепторы и головной мозг воспринимают запахи микробных метаболитов несколько иначе, чем обычные ароматы. Фактически все больше ученых склоняется к тому, что в этом случае речь идет не просто о запахах и обонянии, а скорее обо всей физиологии нашего организма. Дженифер Плужник, ныне работающая в Медицинской школе Университета Джонса Хопкинса, изучала обонятельные рецепторы, расположенные в необычных местах тела и выполняющие более широкие функции, чем просто восприятие запаха. Особый интерес вызвал факт, что некоторые обонятельные рецепторы способны взаимодействовать с химическими веществами, вырабатываемыми нашими микробами, и активироваться ими. Кроме того, были обнаружены обонятельные рецепторы, оказывающие сильное влияние на артериальное давление и риск гипертонии. Короткоцепочечные жирные кислоты, вырабатываемые кишечными бактериями, похоже, воздействуют на один из типов этих обонятельных рецепторов, помогая организму регулировать кровяное давление. Плужник и ее сотрудники обнаружили, что у мышей, получавших смесь антибиотиков, происходило разрушение кишечного микробиома, сильное снижение бактериальной продукции короткоцепочечных жирных кислот, связывающихся с

обонятельными рецепторами, и значительное повышение кровяного давления. Когда животным стали давать бактериальные короткоцепочечные жирные кислоты, кровяное давление у них сразу же снижалось. Возможно, это открытие приведет к разработке новых подходов к лечению гипертонии. Похоже, наш микробиом способен контролировать артериальное давление довольно неожиданным образом — за счет выработки ЛОС, которые взаимодействуют с обонятельными рецепторами, находящимися в тканях, даже отдаленно не связанных с обонянием.

Помню, как на своих лекциях в 1979 г. я рассказывал студентам в Корнеллском университете о новейших по тем временам исследованиях, в которых мыши выбирали половых партнеров по запаху мочи. Подобные истории составляли «легкомысленную» часть моего курса иммуногенетики и давали студентам возможность хотя бы ненадолго отвлечься от более серьезных вопросов. Теперь выясняется, что сигналами подобного типа руководствуются не только мыши.

Люди чувствуют запахи друг друга, и эти запахи во многом определяют их взаимную привлекательность (хотя обычно мы даже не осознаем этого). В своей статье «Запахи и чувствительность» (*Scents and Sensibility*), опубликованной в 2008 г. в американском журнале *Psychology Today*, Элизабет Свобода объясняет, почему запахи играют такую важную роль в нашем выборе будущего спутника жизни. Отчасти это связано с генами «иммунной самоидентификации», контролирующими, в частности, приживаемость или отторжение трансплантата. Эти гены находятся в так называемом главном комплексе гистосовместимости (ГКГС) генома. У человека ГКГС находится в хромосоме 6 и традиционно называется человеческим лейкоцитарным антигеном (ЧЛА). Оказывается, женщин сильнее привлекают запахи мужчин, обладающих генами иммунного ответа, отличными от их собственных. (Неужели и теперь вы еще сомневаетесь в том, что функции иммунной системы не ограничиваются борьбой с инфекциями?) Они неосознанно предпочитают производить на свет потомство от мужчин, способных расширить возможности иммунного ответа их детей, что вполне логично и целесообразно. Но каким образом человеческий лейкоцитарный антиген (или его мышинный эквивалент) влияет на социальные взаимодействия, основанные на запахах и обонянии, и на выбор партнера? О влиянии ЧЛА на восприятие запахов существуют несколько различных теорий, подробно рассматриваемых авторами книги «Человеческий запах как улика» (*Human Scent Evidence*). В игру здесь включается микробиом.

Известно, что по крайней мере некоторые человеческие гены влияют на микробных партнеров, которых мы выбираем для своего тела (или терпим их присутствие в нем). К числу генов, влияющих на состав и разнообразие нашего микробиома, относятся и гены ЧЛА. Мы отнюдь не должны проявлять доброжелательность ко всем привычным бактериям, живущим внутри нас или на поверхности нашего тела. Мы имеем полное право сами выбирать себе микробных партнеров точно так же, как выбираем друзей по жизни. Ни сами гены иммунного ответа, ни кодируемые ими белки, как известно, запаха не имеют. Но они влияют на то, какие «пахучие» микробы будут жить в нашем кишечнике и других частях тела. Именно так и складывается наше партнерство с микробами. Оказавшись внутри тела, они принимаются за модернизацию «интерьера» своего нового жилища — внутренней среды организма. По сути дела, присутствующие у нас «пахучие» микробы — своего рода «суррогат» нашего типа ЧЛА. Не исключено, что «влюбленность» в пахучих микробов потенциального партнера облегчает вступление в половую связь, что обеспечивает зачатие более иммунологически пластичного и стойкого ребенка.

## 12. Обновление суперорганизма

Люди ухаживают за собственным телом и заботятся о своем здоровье испокон века. Этим занимались наши далекие предки, этим изо дня в день занимаются и современные люди. Мы проявляем заботу о здоровье, выбирая продукты для своего стола, занимаясь предпочитаемыми нами формами деятельности, общаясь с симпатичными нам людьми и, наконец, приобретая или коллекционируя вещи, приносящие радость в нашу жизнь. Почувствовав реальную угрозу здоровью и физическому благополучию, мы обращаемся за помощью к профессионалам, но повседневный уход и забота о собственном теле — сугубо личное дело каждого человека. Наблюдая за жизнью своего тела и оценивая его состояние, мы автоматически становимся настоящими авторитетами и экспертами в области здоровья. Иногда мы заботимся о себе, руководствуясь в своих решениях и выборе действий богатой доступной информацией; иногда нам приходится действовать в информационном вакууме и принимать решения на свой страх и риск. А когда проявляются результаты этих действий и решений, нам приходится согласовывать с ними свою жизнь и вновь принимать самостоятельные решения.

Слово *«makeover»* в его современном значении — обновление, преобразование, создание нового имиджа — стало использоваться сравнительно недавно, но такие современные процедуры, как «день спа» или массаж, по сути дела, не сильно отличаются от посещений лечебных термальных источников или грязевых курортов, пользовавшихся большой популярностью десятилетия и даже столетия назад. Все эти процедуры преследуют одну и ту же цель — освежить и обновить наше тело и привести его в более сбалансированное состояние. По сути дела, всё это — «кнопки перезагрузки здоровья».

У разных людей эти «кнопки» разные. У одних это несколько часов в тренажерном зале, у других — плавание в бассейне или море, у третьих — пешие прогулки, пробежки, катание на велосипеде на лоне природы, занятия любимым делом или просто посиделки с друзьями, родными или знакомыми со схожими интересами. Если вы знаете средство, способное удерживать ваше тело в состоянии расслабленности, дарующее вам ощущение его целостности и чувство, что оно полностью послушно вам, — вы настоящий счастливчик. Возьмите это состояние за систему отсчета, когда будете рассматривать различные варианты «обновления» своего суперорганизма.

Я в этом случае придерживаюсь собственной системы отсчета. В ее основе лежат танцы в стиле свинг — хобби, к которому я пристрастился в зрелом возрасте. После хорошей танцевальной тренировки, требующей как физической, так и социальной отдачи, поскольку танцуем мы с другими людьми, мое тело расслабляется, и я чувствую себя полностью восстановленным. Я лучше сплю, а это для меня один из важнейших ориентиров. Прикиньте, какие ориентиры вы сами могли бы использовать для сравнения пользы различных способов обновления своего суперорганизма.

Какие из них вам подойдут, а какие — нет? Ведь вы знаете свое тело — пусть оно само и будет вашим гидом.

А теперь рассмотрим вопрос об уходе за собственным телом более обстоятельно. Каждый здравомыслящий человек хотел бы получить ответы на следующие вопросы:

*1. А достаточно много ли мы знаем, чтобы приступить к обновлению своего суперорганизма?*

Да! Просто возьмите в каком-нибудь супермаркете проспект с рекламой различных продуктов питания и поищите в нем соответствующие статьи. Вы наверняка наткнетесь здесь на что-нибудь вроде «Прорыв в питании — топленый жир с пробиотиками!». Когда я пишу эти строки, передо мной как раз лежит одна из таких статей. Но, безусловно, подобные издания — далеко не лучший источник информации о нашем здоровье.

В медицине все большее распространение получают комплексные терапевтические подходы, один из которых основан на представлениях системной биологии. Этот подход фокусирует внимание не на деятельности или состоянии какой-то одной физиологической системы, а изучает различные системы тела во взаимосвязи для выработки холистических решений. Но даже таким комплексным подходам словно недостает чего-то существенного. И

чтобы восполнить этот пробел, нужно сделать всего-навсего еще один маленький шаг — включить в комплексные медицинские подходы и практику ухода за телом факт существования тысяч микробных видов, составляющих неотъемлемую часть нашей природы. Тем более что мы знаем, что представляет собой микробиом, связанный с болезнью, и располагаем эффективными инструментами для его изменения.

Как бы там ни было, а рассуждая о микробиоме, мы должны помнить одну важную вещь — его систематическое изучение едва началось. Это, однако, не значит, что до тех пор, пока мы не узнаем о нем всё, остается лишь сидеть сложа руки. Действительно, многие аспекты микробиома пока остаются для нас загадкой, но мы знаем, к чему приводит полное бездействие. А приводит оно к возникновению НИЗ, которых с возрастом становится у нас все больше и больше. Многие согласятся, что с такой ситуацией мириться нельзя. И свою жизнь они предпочли бы прожить иначе — в полном физическом благополучии.

## *2. Существует ли какой-нибудь самый эффективный способ оздоровления суперорганизма?*

Нет. Существует несколько очень полезных рецептов улучшения микробиомного баланса в любом суперорганизме. Многие из них скорее всего принесут пользу и вам. А самый лучший рецепт для каждого человека будет зависеть от его происхождения (этнической принадлежности), пола, возраста, рациона (прежнего и нынешнего), «медицинских» событий в раннем периоде жизни, наличия с пищевых аллергий и непереносимости пищи, от истории болезни и присутствующих заболеваний. Разработку подобных рецептов можно сравнить с планированием отпуска, требующего учета множества различных факторов. Что для одного человека — идеальный отдых, для другого — настоящий кошмар. Как считается в настоящее время, существует три основных типа здорового кишечного микробиома, называемых энтеротипами. Это значит, что каждый из них является прототипом полезной микробной смеси, в которой преобладают представители одного из родов бактерий — бактериоиды (*Bacteroides*), превотеллы (*Prevotella*) или руминококки (*Ruminococcus*).

Энтеротип каждого человека связан с его происхождением и образом жизни предков, включая и особенности их питания (диеты). Так, бактериоиды предпочитают метаболизировать белки и животные жиры, превотеллы — муциновые белки и простые углеводы, а руминококки — муцины и сахара. Муцины — это особый класс гликопротеидов, сложных соединений, состоящих из белков и сахаров (углеводов). Они имеют гелеобразную консистенцию и входят в состав вязких выделений слизистых оболочек нашего тела, выполняющих функцию защитного барьера и смазки. Многие бактерии используют муцины (или их отдельные компоненты) в качестве источника пищи.

У жителей Кореи были выявлены два энтеротипа. В одном преобладают бактериоиды, в другом — превотеллы. Складывается впечатление, что эти сообщества микробов сформировались в далеком прошлом, приспособившись к локальным особенностям доступной пищи. В настоящее время ведутся горячие научные дискуссии о возможности существования более чем трех человеческих энтеротипов; спорят ученые и о том, имеются ли между энтеротипами переходные формы или же они представлены в виде дискретных сообществ кишечных микробов. Рассуждать на эту тему можно много, здесь же достаточно сказать, что ваша цель — формирование наиболее здорового энтеротипа, свойственного вам от природы. Люди с такими энтеротипами были здоровыми в прошлом; помогут они и нам вновь обрести здоровье.

## *3. Можно ли сделать анализ микробиома?*

Да. О полном анализе микробиома во всех участках человеческого тела говорить пока рано, но многие компании (в том числе и университетские) проводят анализ микробной флоры кала, кожи, мочеполовой системы и других частей тела. Такой анализ может стать отправной точкой для «обновления» суперорганизма. Сегодня, однако, в большинстве случаев проводится лишь видовая идентификация микробов (главным образом бактерий), содержащихся в образцах ваших биоматериалов, но не генный состав или метаболическая активность микроорганизмов. Вероятно, персональный анализ микробиома станет более доступным, когда эту услугу будут предоставлять не только научные лаборатории, но и обычные медицинские учреждения.

Имейте в виду: если у вас есть результаты базового анализа микробиома, их можно использовать в качестве «точки отсчета» для отслеживания изменений микробной флоры, когда вы вплотную займетесь модификацией своего микробиома. Разумеется, самыми главными показателями пользы ребиоза для вашего тела будут ваше самочувствие и работоспособность. Но микробиологический анализ подскажет вам, какие именно изменения происходят в вашем организме по мере улучшения здоровья.

Анализ фекального микробиома — главный способ выявления болезнетворных связей между микробиомом, иммунной системой, головным мозгом и регуляцией воспаления. Он позволяет нам обнаруживать серьезные нарушения в деятельности организма. Кроме того, с помощью этого анализа мы можем отслеживать динамику изменений микробиома и оценивать их полезность. Но фекальный анализ не способен обеспечить нас всей желаемой информацией. Он не только практически не дает нам никаких сведений о микробах, населяющих другие части тела (например, кожу, мочеполовую систему, легкие и т. д.), но даже не позволяет судить о состоянии микрофлоры во всех отделах желудочно-кишечного тракта.

#### *4. Работают ли пробиотики?*

Вообще говоря, да. Начнем с того, что пробиотики — это микробы (обычно микробные смеси, а иногда — бактерии определенного вида), правильное использование которых улучшает здоровье людей. Пробиотикам было посвящено множество исследований, но, пожалуй, одно из самых широкомасштабных и впечатляющих из них — серия испытаний, проведенных канадскими учеными и посвященных влиянию этих «препаратов» на желудочно-кишечные болезни. Марина Ричи и Тамара Романюк из Университета Далхаузи в г. Галифакс (провинция Новая Шотландия, Канада) провели в общей сложности 84 испытания, в которых оценивалась терапевтическая эффективность пробиотиков (главным образом их перорального приема) у 10 351 пациента. Результаты исследования указывают на то, что, в общем, пробиотики вполне пригодны как для профилактики, так и для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

#### *5. Как работают пробиотики?*

Одно из лучших описаний этого процесса можно найти в обзорной статье, написанной членами Международной научной ассоциации по изучению пробиотиков и пребиотиков и опубликованной в журнале *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Авторами этого обзора, написанного под руководством Колина Хилла из Ирландского национального университета в г. Корк, были 11 исследователей и медиков из Канады, Англии, Финляндии, Франции, Италии, Шотландии, Испании и США. Ученые выделили три типа ситуаций, в которых прием пробиотиков может пойти на пользу здоровью:

1. Случаи, когда сравнительно редкие виды микробов осуществляют некие ключевые формы активности, благотворно влияющие на иммунную, нервную и/или эндокринную системы. Отчасти это связано с тем, что микробы вырабатывают некоторые важные вещества, влияющие на нашу биологию.

2. Многие виды микробов вырабатывают витамины, необходимые нашему организму для поддержания барьерных функций кишечника, нейтрализации токсичных соединений (например, канцерогенов), контроля метаболизма желчных кислот и регуляции активности некоторых ферментов.

3. И наконец, многие важные функции, способствующие поддержанию нашего здоровья, выполняют виды пробиотических микробов, которые, похоже, в здоровом микробиоме занимают доминирующее положение. К числу таких функций относятся конкурентное вытеснение патогенов (когда «хорошие» микробы количественно преобладают над «плохими»), регуляция кислотности внутренней среды нашего тела, выработка короткоцепочечных жирных кислот, влияющих на наши клетки и ткани, стимуляция обновления клеток кишечного эпителия, регуляция перемещения пищи по кишечнику и восстановление баланса нашего кишечного микробиома.

#### *6. Есть ли разница между пробиотиками, выпускаемыми разными компаниями?*

Да. Пробиотическая продукция разных компаний может различаться по меньшей мере в трех отношениях. Во-первых, на качестве пробиотиков могут сказаться особенности производственного процесса, используемого той или иной компанией. Во-вторых, различные культуры одного и того же вида бактерий (например, какого-нибудь вида лактобацилл) могут различаться некоторыми генами, влияющими на характеристики метаболизма и функции микробов. И наконец, имеются свидетельства того, что разные источники пробиотических бактерий (например, люди и коровы) различаются особенностями сигнальных процессов, сопровождающих развитие различных физиологических систем (например, иммунной). Не исключено, что в отдельных случаях в нашем организме более эффективно работают микробы, полученные от людей, а не от коров или других животных.

*7. Не слишком ли я стар для ребиоза в 60 с лишним лет?*

Нет! Принести пользу своему здоровью никогда не поздно. Фактически, как показывают исследования, одно из самых удивительных свойств нашего микробиома — его потрясающая способность оказывать благотворное воздействие на наш организм на обоих полюсах жизненного спектра. Пожилой возраст изобилует болезнями и расстройствами, связанными с усвоением и утилизацией питательных веществ; характерно для него и ухудшение деятельности различных физиологических систем, в том числе иммунной системы и головного мозга. Крепкий, здоровый микробиом позволит вашему телу использовать дополнительные источники энергии и вырабатывать метаболиты, укрепляющие здоровье иммунной системы и головного мозга.

*8. Если мне нужен ребиоз, значит, со мной было что-то не так?*

Нет. Ребиоз — это восстановление здорового микробиома путем заселения организма полезной микробиотой, если по тем или иным причинам он вдруг лишился полезных микробов или нарушился надлежащий микробный баланс. В принципе, если при рождении ваше тело было засеяно здоровым микробиомом и на протяжении всего младенческого, детского и зрелого возраста ваш микробиом получал адекватное питание, ребиоз не нужен. Но даже при самых благоприятных обстоятельствах могут произойти события, в результате которых баланс микробиоты на коже, в дыхательных путях, мочеполовой системе или кишечнике окажется нарушенным. Ведь ни один человек не застрахован от пищевого отравления, сильного продолжительного стресса (например, вследствие смерти члена семьи или друга) или инфекционной болезни какой-нибудь части тела; все эти события выбивают нас из привычной жизненной колеи, а порой и заставляют изменить режим питания. Путешествия на самолетах и остановки в гостиничных номерах чреваты контактами с новыми видами микробов, также способных нарушить баланс вашего персонального микробиома. Серьезный вред нашей микробиоте может причинить воздействие некоторых химических веществ и лекарств. Кроме того, к значительным изменениям микробиома обычно приводит и вновь диагностированное НИЗ и даже обострение симптомов некоторых НИЗ (например, аллергического ринита, астмы, болезни Крона, целиакии, псориаза) и связанное с ними воспаление тканей. Ребиоз — разумный и адекватный ответ на все эти вызовы.

Если вы садовод, микробиом, возможно, станет самым важным «садом» в вашей жизни, требующим тщательного ухода и неусыпных забот — ведь он составляет 90 % вашего суперорганизма! Урожай, который он даст, будет напрямую зависеть от того, что вы в нем посадите и чем будете подкармливать. Если ничего не делать (особенно в разгар его роста), он зарастет сорняками. Урожай с таких грядок вы не получите, а потому, возможно, сад придется разбивать заново. Но продуманная планировка, тщательный посев и забота о саженцах и проростках приведут к тому, что впоследствии уход за садом станет менее обременительным. За небольшие усилия по поддержанию разумного баланса между растениями и удалению сорняков сад вознаградит вас богатым урожаем. Растения, как и люди, имеют свои симпатии и антипатии. Посаженные там и сям кустики бархатцев или ноготков съедобного урожая не дадут, но их присутствие отпугнет вредителей от пищевых растений. Вот почему каждому садоводу полезно знать основы аллелопатии — взаимоотношений между растениями и их взаимовлияний. Точно такие же отношения существуют и между организмами, образующими ваш микробиом.

9. *Принесут ли пользу пробиотики после приема лекарств, не являющихся антибиотиками?*

Да. Антибиотики — далеко не единственные лекарства, влияющие на микробиом. Систематической оценкой безопасности лекарственных препаратов для микробиома пока никто не занимался, а потому многие из них, возможно, могут причинять ему вред. Распознавать лекарства, которые с наибольшей вероятностью способны повредить микробиом, помогает одна полезная подсказка: обычно такие препараты вызывают побочные эффекты, в том числе желудочно-кишечные расстройства. Доказано, что по меньшей мере несколько из таких лекарств пагубно воздействуют на кишечный микробиом и способствуют повреждению слизистой кишечника. Список вредных для микробиома препаратов включает нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) и ингибиторы протонной помпы, подавляющие секрецию кислоты (омепразол и др.). Кроме того, некоторые лекарства (например, статины) противопоказаны людям, в кишечном микробиоме которых присутствуют особые виды бактерий. Смеси из пробиотиков и пребиотиков (их называют синбиотиками) помогают защитить микробиом от пагубных эффектов лекарств.

10. *Если пробиотик работает, должен ли он изменять фекальный микробный профиль?*

Не обязательно. Изменение фекального микробного профиля — лишь один из эффектов, вызываемых пробиотиками в нашем организме. Перемещаясь по пищеварительной системе, они изменяют наш метаболизм — даже в том случае, если не задерживаются в кишечнике надолго. Недавно, однако, Роб Найт и его сотрудники из Колорадского университета в г. Боулдер выявили иной тип пробиотических эффектов. Они обнаружили, что даже в том случае, когда люди принимали коммерческие пробиотики и сообщества их кишечных микробов при этом не изменялись, отмечались значительные изменения в экспрессии генов кишечных микроорганизмов, которые влияли на пищевые предпочтения испытуемых.

11. *Полезны ли для здоровья пробиотики, содержащиеся в магазинных йогуртах?*

В общем, да, хотя, возможно, и не в такой степени, как вы думаете. Многие йогурты содержат очень ограниченный спектр пробиотических бактерий, и они далеко не всегда присутствуют здесь в достаточно высоких концентрациях. Видовое разнообразие лактобацилл в «живых» йогуртах нередко очень невелико. Производители йогуртов, однако, стараются увеличить видовое разнообразие этих полезных бактерий в некоторых своих продуктах, что может значительно повысить их биологическую эффективность и пользу. В каких частях тела эти бактерии играют наиболее важную роль? Во влагалище, где они обычно являются доминирующим типом бактерий. Здесь они вырабатывают молочную кислоту, которая увеличивает кислотность вагинальной среды и препятствует размножению микробов, вызывающих бактериальный вагиноз. Таким образом, как ни парадоксально, максимальную пользу здоровью женщин обычный йогурт принесет в том случае, если его непосредственно вводить во влагалище.

12. *Является ли кишечник единственным органом, пригодным для ребиоза?*

Нет. Конечно, для изучения стратегий ребиоза ученые использовали кишечник гораздо чаще, чем какие-либо другие части нашего тела. Но при нарушении микробного баланса другие органы тела пригодны для ребиоза ничуть не меньше. Только что мы упоминали использование лактобацилл для восстановления кислой среды во влагалище. Кроме того, имеются свидетельства и об изменении кожного микробиома под влиянием пробиотиков — как в результате их приема внутрь, так и непосредственного нанесения на кожу. Как показало недавнее исследование 896 оральных бактериальных изолятов, в качестве вполне достойных кандидатов на роль оральных пробиотиков, способных ослабить пародонтоз, проявили себя следующие бактерии: *Lactobacillus crispatus* YIT 12319, *Lactobacillus fermentum* YIT 12320, *Lactobacillus gasseri* YIT 12321 и *Streptococcus mitis* YIT 12322. Возможность модулировать микробиом дыхательных путей и легких с помощью прямого воздействия пробиотиков изучена гораздо хуже, чем ребиоз в других частях тела. Ученые, однако, проявляют к этому вопросу значительный интерес — как в плане профилактики, так и лечения заболеваний дыхательной системы.



*13. Можно ли укрепить здоровье только за счет изменения рациона питания или только благодаря приему пробиотиков?*

Наверное, нет. Люди сильно отличаются друг от друга, как различаются и обстоятельства их жизни. Впрочем, имеются указания на то, что наиболее эффективная стратегия ребиоза — совместное использование правильно подобранных диеты и пробиотиков. Некоторым людям приносило пользу даже либо резкое изменение рациона, либо резкая модификация микробиома. Но, как правило, такие стратегии неэффективны. Если бы все было так просто, изменение диеты всегда приводило бы к устойчивому снижению веса тела и исчезновению НИЗ. Но так не бывает. Для многих людей добиться потери веса и надолго сохранить этот эффект лишь за счет изменения диеты — невероятно сложная задача. Не будет толка и от приема пробиотиков, если ваша диета работает против микробов, которые вы пытаетесь заселить в свое тело. В этом случае вам нужна диета, которая позволила бы этим микробам получить в вашем кишечнике экологические преимущества и функционировать в полную силу. С другой стороны, вам нужно обзавестись микробами, которые позволили бы вам получать пользу от диет, считающихся «здоровыми». Если вы хотите сесть на средиземноморскую диету, а ваши микробы, несовместимые со «здоровым» рационом, требуют пирогов и молочного шоколада, вы рискуете стать жертвой страшного внутреннего конфликта.

О том, что значит заниматься корректировкой микробного дисбиоза с помощью согласованного изменения диеты и приема пробиотиков, я знаю не понаслышке, а по личному опыту.

Более полутора лет назад я прошел собственный путь ребиоза, весьма благотворно отразившийся на моем здоровье. Это подтвердили и члены моей семьи, и врачи-специалисты. С микробным дисбиозом я впервые столкнулся более 30 лет назад, когда мне было около 30 лет и я предпринимал решаящие усилия, чтобы упрочить свое профессиональное положение в Корнеллском университете. В результате я заработал болезнь, диагностированную врачами как синдром раздраженного кишечника (СРК). Затянувшийся стресс, связанный с профессиональной конкуренцией, в сочетании с плохим питанием привели к возникновению хронической болезни кишечника, требовавшей приема антацидных препаратов (сегодня их можно купить в аптеках без рецепта). Чтобы избавиться от недуга, потребовалось почти два года лечения.

Но тогда я даже не догадывался, что моя кишечная болезнь, а возможно, и сопровождавший ее микробный дисбиоз, на самом деле никуда не делись. Вскоре у меня начался рецидивирующий инфекционный синусит, приступам которого, похоже, в какой-то степени способствовали дыхательные аллергии. Поскольку болезнь не отступала, в конце концов потребовался прием антибиотиков. Вскоре, чтобы сохранять работоспособность, я был вынужден ежегодно проходить по 3–4 курса антибиотиковой терапии, и такая жизнь продолжалась почти 30 лет. Через некоторое время возникла устойчивость к обычным антибиотикам, и я был вынужден принимать специализированные препараты новых поколений, зачастую вызывавшие более многочисленные и серьезные побочные эффекты. Я оказался в порочном круге и постепенно начал впадать в отчаяние, поскольку мое состояние приводило в недоумение даже авторитетных врачей-оториноларингологов. По правде сказать, за все эти 30 лет выпало совсем немного дней, когда я чувствовал себя по-настоящему здоровым и полным сил и энергии. Даже когда я не принимал антибиотики, у меня нередко возникали инфекции, лишавшие меня сил и вызывавшие нарушение дыхания и сна. Страшно даже представить себе, что сотворили с моим микробиомом примерно 100 курсов антибиотиков, подвергавшие его почти постоянным атакам на протяжении этого значительного отрезка моей жизни. Но, разумеется, вплоть до самого конца XX в. мы мало что знали о дисбиозе и его связи с хроническими болезнями и патологическими состояниями.

Дела с моим здоровьем обстояли совсем плохо. Семейный врач посоветовал мне сбросить вес, а отоларинголог выписывал мне все больше противоаллергических препаратов, пытаясь тем самым исключить воздействие факторов, предположительно провоцирующих приступы синусита. В результате вес я так и не сбросил, а рецидивы синусита продолжали мучить меня, как и прежде. А потом промелькнула полезная информация. Я рассказал отоларингологам, что где-то в самом начале каждого приступа синусита у меня одновременно

возникали и желудочно-кишечные нарушения: постоянное совпадение этих симптомов навело меня на мысль об их взаимосвязи. В ответ на это врачи начали расспрашивать меня о желудочном рефлюксе (забросе желудочного содержимого в пищевод) и предположили, что он может провоцировать приступы синусита. Но ничего подобного я у себя не замечал. А вскоре ситуация осложнилась настолько, что одновременно с приступами синусита я стал ощущать и раздражение пищевода. Отоларингологи вновь сосредоточились на возможности желудочного рефлюкса, а затем, как-то ночью, я проснулся от сильного приступа этого нарушения, окончательно подтвердившего подозрения врачей. Так у меня была выявлена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), или проще — желудочно-пищеводный рефлюкс. А это — одно из хронических НИЗ.

Но одного только знания, что желудочный рефлюкс делает меня уязвимее к инфекционному синуситу, было явно недостаточно, чтобы разорвать порочный круг. Приступы желудочного рефлюкса участились и усилились, пропорционально этому увеличивалось и количество поглощаемых мною антибиотиков. Оглядываясь назад, я ничуть не удивляюсь тому, что это лечение не вызвало улучшения моего состояния. Я не предпринимал никаких усилий для корректировки своего проблемного микробиома, не делал ничего, чтобы помочь своим многострадальным кишечным микробам.

А потом случилось чудо: одно совершенно неожиданное наблюдение указало мне выход из тридцатилетнего плена болезней и страданий. Как-то раз я поехал в Германию на шестидневную научную конференцию, посвященную роли металлов в лечении инфекционных заболеваний, в организации которой я принимал деятельное участие. По окончании конференции мы решили подготовить основную часть монографии по этой теме. На протяжении всего этого времени мы тесно общались друг с другом, проводили вместе долгие часы, питались едой, приготовленной из местных продуктов, и почти не занимались никакой физической активностью. Наша еда состояла в основном из блюд местной кухни (например, немецких сосисок с кислой капустой), но включала и более экзотические греческие, индийские и китайские кушанья. Ел я и зерновые продукты — правда, в несколько ином виде, чем на родине, в США. Как обычно в подобного рода поездках, я жил в постоянном страхе перед приступами синусита, которые нередко были связаны у меня с путешествиями, сменой часовых поясов и расстройством сна. На такие случаи я всегда возил с собой основательный запас антибиотиков.

К моему удивлению, приступов синусита не наблюдалось. Более того, произошло нечто и вовсе невероятное. На пятый день этой шестидневной конференции я вдруг обнаружил, что брюки стали мне великоваты. По совершенно непонятным причинам моя талия стала тоньше. Как такое могло случиться? Ел я больше, чем обычно, не в силах устоять перед исключительно вкусной едой, три раза в день съедал изрядные порции пищи и почти не нес физических нагрузок. И все-таки я стал стройнее! Ко всему прочему, я совсем забыл о своем желудочном рефлюксе и, несмотря на смену часовых поясов, был полон сил и энергии! Мои потери в весе и окружности талии были связаны с исчезновением воспаления. По-видимому, воспаление постоянно присутствовало в моем теле, а смена обстановки в Германии каким-то образом привела к его ослаблению. Факторы, вызывавшие воспаление и удерживавшие его в моем организме, теперь куда-то исчезли или, по крайней мере, ослабли.

Я был убежден, что моя трансформация была каким-то образом связана с изменением питания: я сильно сомневался в том, что талия уменьшилась от ежедневного многочасового сидения за рабочим столом. В Германии я перестал употреблять диетическую газированную воду, которую регулярно пил прежде, что, по-видимому, тоже положительно сказалось на моем здоровье. Удивительно, но здесь мое питание было гораздо разнообразнее, чем в США, и включало некоторые зерновые продукты и даже японские рисовые роллы. Я тут же отправил своей жене электронное письмо и сообщил ей, что, вернувшись домой, собираюсь провести собственный диетологический эксперимент. Мне не терпелось выяснить, какие компоненты моей американской диеты постоянно удерживали мой организм в провоспалительном состоянии. Немецкая пища явно пошла моему здоровью на пользу, а в моей американской диете явно присутствовали какие-то факторы, обрекавшие мое тело на постоянное воспаление.

Безусловно, некоторые дополнительные подсказки по улучшению здоровья предоставила мне сама конференция. Казалось, во время каждой дискуссии мы невольно возвращались к теме микробиома, хотя специально посвященного ему пункта в программе конференции не было. Все мы начинали постепенно понимать, что нет никакого смысла

рассуждать о влиянии металлов на человеческую иммунную систему и устойчивость к болезням, коль скоро у нас нет достоверной информации о том, что делают с этими металлами микробы, населяющие порталы нашего тела (кожу, кишечник, дыхательные пути, рот и т. д.). В конце каждой дискуссии ее участники невольно сворачивали разговор на первостепенную важность изучения взаимодействий микробиома с металлами. А мне в это время казалось, что мысли о микробиоме будут стучать в моей голове до тех пор, пока я на собственной шкуре не узнаю, что это такое.

Вернувшись домой из Германии, я резко сократил свой рацион, а потом стал осторожно расширять его, каждый раз добавляя к еде по одному старому блюду и оставляя в ней только те продукты, от которых мой желудок не завязывался в узел (именно таков ранний признак будущего гастрита). Одновременно я начал осуществлять программу ребиоза, выбрав для этого два различных пробиотика и несколько пробиотических добавок. Я полностью отказался от диетической газированной воды, лактозы и зерновых продуктов, содержащих глютен, и сильно ограничил потребление прочих зерновых. Такое сочетание диеты с пробиотиками сделало то, чего не могли сделать лекарства. В 2014 г., когда мне стукнуло 63, я чувствовал себя таким здоровым, каким был только в 20 лет. Добившись хорошего баланса между пробиотиками и едой, я сократил прием пробиотиков и стал использовать их только в тех случаях, когда чувствовал «узел» в животе и другие признаки желудочного рефлюкса. Пробиотики развязывали эти «узлы» более эффективно, чем прием различных антацидов. Необходимость в антибиотиках резко сократилась, как и количество дней, когда я чувствовал себя неважно или испытывал недомогания. В конце 2014-го — начале 2015 г. я проходил ежегодный медицинский осмотр у двух врачей — нашего семейного доктора и отоларинголога. Оба были ошеломлены. Семейный врач лишь то и дело повторял, как настоятельно он советует своим пациентам худеть и как мало из них добиваются подобных успехов. А кроме того, вес они сбрасывают, как правило, ненадолго. Когда я поведал ему о результатах своих германских наблюдений и собственной стратегии обновления микробиома, он попросил у меня литературу о микробиоме, чтобы с ее помощью помочь другим своим пациентам.

Визит к отоларингологу запомнился мне еще лучше. В своей приветственной речи он высказал предположение, что, должно быть, в моей жизни произошли какие-то важные события — ведь я не показывался у него в кабинете больше года. Когда я рассказал врачу, что его теория о желудочном рефлюксе вкупе с моим германским опытом и знаниями о микробиоме принесли неожиданные результаты, он был буквально ошарашен. В свою очередь он сообщил мне, что подозревает, что такие же инфекционные недуги, связанные с желудком и усугубляемые воспалением, свойственны и некоторым другим его пациентам. Но он не мог даже вообразить, насколько просто решаются эти проблемы. В заключение врач добавил, что мне все еще требуются некоторые противоаллергические лекарства, но теперь риск синусита находится под контролем, в то время как прежде он был совершенно неуправляем.

Это всего лишь один пример из моего личного опыта. Но учитывая, что, как известно, неуправляемое воспаление составляет основу большинства НИЗ и что микробиом «воспитывает» иммунную систему и обучает ее контролировать воспаление, вполне вероятно, что точно так же обстоит дело и во многих других случаях. Из всего сказанного можно сделать два главных вывода: (1) Поскольку сегодня вы располагаете информацией о микробиоме, которой я был лишен в 1980-х гг., не теряйте зря времени и сделайте что-нибудь полезное для своих микробов, составляющих ни много ни мало 90 % вашего суперорганизма. Когда дело дойдет до манипуляций с микробиомом, вы всегда можете обратиться за советом к врачу. (2) Похоже, изменения в рационе в сочетании с ребиозом оказываются более эффективными, чем одни только диетические изменения или только ребиоз.

#### *14. Есть ли какой-нибудь риск, связанный с ребиозом?*

Да. Реальность такова, что некоторый положительный риск свойствен почти всем аспектам нашей жизни — в том числе утреннему пробуждению, поездкам на работу, введению номера кредитной карты при регистрации на сайте какой-нибудь гостиницы, поеданию йогурта или разговорам по мобильному телефону. Так что с большим или меньшим риском связано любое наше занятие, и это обстоятельство не должно оказывать критического влияния на ваше решение прибегнуть к ребиозу. Более полезный вопрос: приемлем ли риск, связанный с ребиозом, для вас лично? По существу, только это и имеет значение.

Один из самых любопытных аспектов современного общества — то, как мы относимся к риску. На наше отношение к нему влияют несколько факторов, включая личностные особенности людей, уровень фактической опасности, особенности восприятия риска, осуществление контроля риска (например, делаем мы это сами или другие люди) и т. д. Ниже я рассмотрю некоторые общие аспекты риска, а затем их связь с микробиомом. Когда риск отличен от нуля, всегда существует вероятность каких-то событий. Эта вероятность может быть смехотворно низкой, но она никогда не равна нулю. Степень риска, которой мы подвергаемся, зависит как от уровня нашей выносливости, так и вероятности и возможной вредности самого события. С возрастом, опытом и изменением общественного положения мы порой начинаем по-иному относиться к риску.

Подростки и молодые люди часто весьма устойчивы к стрессу. Они реже прибегают к разного рода подстраховкам, гораздо охотнее, чем зрелые люди, испытывают самые новые и пугающие аттракционы в парках развлечений. Переломы костей и падения в их жизни — обычное дело, а все полученные раны и повреждения, как правило, быстро заживают. Для прабабушек подростков риск падения и перелома костей — источник сильного и оправданного страха. Иное отношение к риску и подстраховке и у родителей этих подростков, людей среднего возраста: они вынуждены заботиться о своих детях и думать об их будущем.

А теперь проведем важное сравнение — сопоставим риск ребиоза (а он нередко минимальный) и альтернативный риск бездействия. В данном случае ничего не делать — значит страдать от одного или нескольких НИЗ, которые не только ухудшают качество жизни, но и сокращают ее продолжительность. Так что бездействие приводит к вполне предсказуемым последствиям. Не менее важно также отдавать себе отчет в том, что любое наше действие чревато тем или иным риском и что, прежде чем съесть стаканчик йогурта, ложку квашеной капусты или какого-нибудь другого ферментированного продукта (о них речь пойдет ниже) либо предпринять какое-либо более серьезное действие по обновлению своего микробиома, необходимо четко осознать степень связанного с ним риска.

#### *15. Работает ли ребиоз у животных — например кошек и собак?*

Да. Первые исследования ребиоза проводились главным образом на животных — мышках и крысах. Далеко не всем известно, что в течение вот уже 30–40 лет программа ребиоза вполне успешно осуществляется в птицеводстве. В главе 9 я поведал печальную историю об антибиотиках, которые добавляют в корм на птицефабриках. Хотя есть и более счастливая и удивительная история о домашней птице, которая десятилетиями получает пробиотики. Эти средства отлично работают в организме пернатых. Они буквально преобразили жизнь некоторых фермеров-птицеводов, а кроме того, опыт применения пробиотиков в птицеводстве показал, как они могут работать в организме людей.

Ранее в этой книге я уже рассказывал о прославленном микробиологе и иммунологе, создателе теории иммунитета И. И. Мечникове. Но тогда я не упомянул, что Мечников был одним из первых почитателей и пропагандистов пробиотиков, изучавших их биологические эффекты на самом себе. Он регулярно потреблял богатый пробиотиками йогуртоподобный напиток собственного изобретения, который, по его мнению, продлевал человеку жизнь. Если Мечников был первым человеком, применившим пробиотики для укрепления здоровья, то куры стали первыми существами, подтвердившими, что массовое использование этих продуктов способно понизить риск болезней. В 1973 г. профессор Эско Нурми и его сотрудник Маркус Ранатала из Национального ветеринарного института в г. Хельсинки (Финляндия) опубликовали статью в научном журнале *Nature*, основные положения которой стали затем известны под названием концепции Нурми. Финские ученые изучали катастрофическую вспышку сальмонеллеза, разразившуюся в птицеводческих хозяйствах в 1971 г. У профессора Нурми вызывал сильное беспокойство тот факт, что в практике современного птицеводства было принято выращивать вылупляющихся из яиц цыплят отдельно от их матерей. Развитие и созревание нормальной кишечной флоры у таких цыплят было замедленным, что делало их очень восприимчивыми к заселению кишечника такими бактериальными патогенами, как сальмонелла (*Salmonella*).

Практика экологического птицеводства, предложенная Нурми, предполагает возможность скармливания курам пребиотиков и пробиотиков в различных количествах и сочетаниях и последующей оценки, какие из этих сочетаний лучше всего подходят птицам

разного возраста и пород (например, недавно вылупившимся цыплятам, взрослым курам яйценоских пород, быстро растущим молодым бройлерам, племенным курам и т. д.). Пробиотический процесс, используемый в птицеводстве и других отраслях животноводства и известный под названием конкурентного исключения, — это заселение пищеварительного тракта животных желаемыми микробами, чтобы они вытеснили из него бактериальных патогенов и лишили их возможности закрепиться в нем снова.

Открытие Нурми повлекло за собой целый поток исследований в научных лабораториях, полевых условиях и на предприятиях пищевой промышленности, выпускающих пищевые добавки. В середине 1990-х гг. были опубликованы первые результаты научных испытаний пробиотиков и пребиотиков, а в 2003 г. уже появились обстоятельные обзорные статьи, обобщавшие данные проведенных ранее исследований по добавлению в воду и корма для животных лактобактерий, бифидобактерий и специфических пребиотиков. Одной из главных целей ученых было снижение риска распространения сальмонеллы среди домашней птицы и людей — потребителей ее мяса и яиц. Наряду с этим наблюдались и другие положительные эффекты: повышение яйценоскости, ускорение прироста мышечной массы у бройлеров, ускорение общего роста и повышение устойчивости птиц к заболеваниям. А это в свою очередь означало увеличение прибылей фермеров-птицеводов.

Для эффективного конкурентного устранения патогенных кишечных микробов пробиотические смеси обычно даются цыплятам и индюшатам в выводном шкафу сразу же после вылупления — чем раньше, тем лучше. Цыплят либо опрыскивают пробиотическим аэрозодем, либо пробиотик добавляется в питьевую воду. Последний способ менее эффективен: после перевода в другое место или начала самостоятельной кормежки цыплята могут отказываться от воды. По этой причине лучший выбор — опрыскивание только что вылупившихся птенцов аэрозодем пробиотика прямо в инкубаторе или выводном шкафу. Представляет интерес и введение пробиотиков прямо в куриные яйца непосредственно перед вылуплением из них цыплят. Этот метод, впрочем, дает неоднозначные результаты, поскольку воздействие некоторых пробиотиков на куриный эмбрион может привести к нарушению процесса вылупления. У цыплят, как и у младенцев, период времени непосредственно до и после появления на свет — идеальное «окно» для манипуляций, способствующих формированию здорового микробиома.

Некоторые пробиотические продукты, используемые сегодня в птицеводстве, содержат до 200 различных видов бактерий. Ретроспективный взгляд на историю использования конкурентного исключения в практике птицеводства позволяет сделать вывод, что оно не только успешно избавляло птиц от кишечных патогенов, но и повышало темпы их роста и снижало смертность. Этот метод с успехом применяли даже для восстановления нормального микробиома у взрослых кур, прошедших курс лечения антибиотиками. Такая форма ребиоза имеет существенное значение и для здоровья людей.

Более чем 40-летний опыт использования пробиотиков в птицеводстве полностью доказал его эффективность в качестве оздоровительной стратегии. Изначально разработанная для нужд птицеводства, эта стратегия не осталась незамеченной и специалистами других отраслей животноводства. Конкурентное исключение использовалось в свиноводстве для снижения риска заражения новорожденных поросят кишечной палочкой и сальмонеллой. Похоже, в свиноводстве эта стратегия становится эффективной альтернативой рутинному добавлению антибиотиков в корма для животных. Пробиотические смеси пошли на пользу и телятам (особенно подверженным стрессу). Важно подчеркнуть при этом, что в качестве источников пробиотических культур для кур, свиней и телят должны служить животные того же самого вида.

Отметим также, что после нескольких десятилетий успешного использования пробиотиков в птицеводстве фермеры сегодня нередко дают их птицам не в виде цельных живых бактерий, а в виде микробных метаболитов. Риск заражения цыплят и поросят сальмонеллой можно также снизить, скармливая животным короткоцепочечную жирную масляную кислоту и ее производные (бутираты). Конечно, запах этих соединений приятным назвать трудно, но ученые проводят специальные исследования, чтобы он не передавался мясу кур и других сельскохозяйственных животных.

Когда у вашей любимой кошки или собаки возникает какое-нибудь НИЗ, можно смело говорить о нарушении микробиома ее кишечника и/или кожи. В этом отношении наши

комнатные питомцы мало чем отличаются от людей. Потому совсем неудивительно, что у собак пробиотики работают отлично; учитывая высокую заболеваемость собак иммунными расстройствами и желудочно-кишечными болезнями, управление микробиомом принимает все более важное значение для профилактики и лечения собачьих недугов. Сегодня пробиотические микробы становятся неотъемлемой частью питания наших комнатных питомцев и повседневного ухода за ними.

Так, например, оральные пробиотики широко применяются в наши дни для лечения инфекций нижних отделов мочевых путей комнатных животных. Имеются данные, что одна из пробиотических смесей (VSL#3), с успехом используемая для лечения ряда заболеваний у людей, хорошо помогает и при лечении воспалительной болезни кишечника у собак. Сравнение микробиологических, гистологических и иммунологических показателей после лечения собак с идиопатической воспалительной болезнью кишечника либо комбинированным назначением преднизона и метронидазола, либо пробиотической смесью VSL#3 выявило преимущество второго подхода. В последнее время в США выдано огромное количество патентов на разработку новых пробиотических продуктов для собак. А это значит, что существует масса дополнительных данных, свидетельствующих о пользе пробиотических бактерий для собачьего здоровья, помимо сведений, содержащихся в доступной научной литературе.

У кошек дисбиоз кишечного микробиома чаще всего был связан с диареей; больные животные сильно отличались от здоровых количеством доминирующих видов бактерий в кишечнике. В кошачьей ветеринарии пробиотики нередко используются как один из компонентов комплексной терапии желудочно-кишечных и почечных болезней. А сотрудники Центра кошачьего здоровья Корнеллского университета включают пробиотики в современные стратегии лечения воспалительной болезни кишечника у кошек.

#### 16. Какие пробиотики следует принимать?

Очень важный и непростой вопрос. Именно этот вопрос мне обычно первым задают слушатели после моих лекций, и именно его я боюсь больше всего. Почему? Во-первых, потому что ответ на него зависит исключительно от нас самих и наших врачей. Я могу привести примеры из научной литературы или объяснить свой собственный выбор пробиотиков, но эту информацию ни в коем случае нельзя воспринимать как медицинскую рекомендацию. Продукты, великолепно работающие у одного человека, совершенно не подходят другому, и, надеюсь, причины этого сегодня достаточно очевидны.

Во-вторых, в настоящее время существует слишком мало стандартов коммерческих пробиотических продуктов. Эту ситуацию можно сравнить с поиском гостиничного номера в городе, куда вы попали впервые в жизни. Что бы вы сделали в этом случае? Стали бы искать соответствующие сайты в Интернете, начали бы обходить только крупные отели, внушающие доверие благодаря надежной репутации и высоким стандартам обслуживания, или же прислушались бы к советам своих бывалых друзей-путешественников?

В качестве примера опишу подход, используемый в моей семье. Он включает: (1) в первую очередь внимательное изучение всех материалов, опубликованных в авторитетных научных и медицинских источниках и указывающих на то, какие сочетания микробов могут принести максимальную пользу в конкретной ситуации; (2) использование результатов анализов наших микробиомов; (3) ознакомление с отзывами потребителей о тех коммерческих продуктах, на которых мы остановили свой выбор и которые содержат заинтересовавшие нас виды микроорганизмов. После этого мы начинаем принимать выбранные продукты, внимательно прислушиваясь к тому, что сообщают нам об их пользе наши тела, а иногда и изучая результаты соответствующих медицинских и микробиологических анализов.

Министерство здравоохранения Канады составило список пробиотических бактерий, потребление которых в достаточных дозах, согласно данным научных исследований, может пойти на пользу здоровью. Этот список включает *Bifidobacterium (adolescentis, animalis, bifidum, breve и longum)* и *Lactobacillus (acidophilus, casei, fermentum, gasseri, johnsonii, paracasei, plantarum, rhamnosus и salivarius)*. Но это совсем не значит, что использование других разновидностей микробов не приносит нашему организму никакой пользы. Бифидо- и лактобактерии включены в этот список потому, что их благотворные эффекты на человеческий организм уже получили научное подтверждение.

В заключение отмечу, что глупо жить с НИЗ и лечить бесконечную череду их симптомов «тяжелыми», не всегда безопасными лекарствами, не предпринимая при этом никаких попыток решить проблему в корне — даже притом, что механизмы действия пробиотиков изучены еще далеко не полностью и имеются некоторые риски, связанные с их приемом. Пора задуматься о самолечении с помощью обновления своего суперорганизма!

### 13. Как стать микробным шептуном

Тому, кто понял принципы работы микробиома, вполне по силам стать настоящим властелином всех своих микробных партнеров. Вот где открываются поистине безграничные возможности по уходу за своим телом. И, как я понял по собственному опыту сложных взаимоотношений с НИЗ и микробиомом, этот процесс — отличное средство самоутверждения и самовыражения.

Микробиом — наш партнер и постоянный спутник. У него есть свои сокровенные тайны и необычные причуды, о которых необходимо знать его обладателю. Поскольку мы идем по жизни вместе, нелишне установить четкие правила и границы, определяющие характер наших взаимодействий с микробиомом и условия использования общего жизненного пространства — нашего тела. Но на это требуется время. Не знаю, является ли наше тело «храмом», но я твердо знаю, что оно представляет собой обиталище нашего микробиома. А потому пора утвердить себя в должности председателя «товарищества собственников жилья» — собственного тела. Микробиом не должен допускать диких пьяных сборищ и квартирных погромов, пока наше внимание занято другими вещами — например решением стрессовых жизненных проблем. Чтобы микробиом начал приносить нам помощь, его нужно тренировать и воспитывать подобно тому, как мы воспитываем своих детей и пушистых домашних питомцев, оставаясь при этом их защитниками и заботливыми опекунами. Только в этом случае мы сможем вместе наслаждаться жизнью. Успешный «воспитатель» микробиома должен немного напоминать эффективного родителя или эффективного дрессировщика собаки: он должен уметь справляться со своим подопечным. Ему нужно понимать нездоровые тенденции в его поведении, распознавать признаки, предвещающие их возникновение, знать, каким образом минимизировать их нежелательные последствия и направить его действия в конструктивном направлении. На страницах этой книги я много раз упоминал могущественное «микробное большинство» нашего суперорганизма. Теперь пришло время поговорить о его «человеческом меньшинстве» — нашем теле, роднящем нас с другими млекопитающими. Мы можем и должны относиться к нашим микробам с большим уважением, но при этом обязаны заботиться о собственном организме и нести ответственность за его состояние. Нам нужно научиться понимать поведение своих микробов не хуже, чем блестящий дрессировщик Сизар Милан, «переводчик с собачьего», понимает поведение собак. Есть люди, которых называют шептунами: они умеют разговаривать шепотом с собаками, кошками и лошадьми; мы должны научиться точно так же перешептываться со своими микробами.

Порой микробы действуют не обособленно, а «стаей», причем «стаинные инстинкты» они приобретают очень быстро. Для нашего тела такой поворот событий обычно не сулит ничего хорошего. Прежде всего он означает, что микробы вышли из-под нашего контроля — точно так же, как если бы наш домашний пес присоединился к соседней стае бродячих собак, решившей поохотиться на оленей. Но, понимая «стаинные инстинкты» микробиома, мы, подобно Сизару Миллану, вполне можем заняться его дрессировкой. Чтобы утвердить над ним власть и заставить служить целям оздоровления нашего суперорганизма, в первую очередь полезно научиться «думать» как микробы, а затем поставить перед собой ряд целей. Что представляет собой социальная жизнь микробов? Как они живут, общаются между собой и защищаются от врагов? И с какими микробами вы хотели бы разделить свою жизнь?

#### Энтеротип и микробное разнообразие

Люди, проживающие в разных географических областях и длительное время потребляющие различные наборы продуктов, сильно различаются доминирующими видами кишечных бактерий. Иными словами, они обладают различными энтеротипами. Понятно, что микробиомы людей, относящихся к различным этническим группам, живущих в разных географических регионах и даже различающихся стилем жизни, состоят из неодинаковых видов микробов. Ничего удивительного в этом нет, поскольку человеческий микробиом определяется наследственностью и средовыми факторами (в том числе и особенностями питания). Вот почему идеальный кишечный микроб жителя г. Куньмин на юго-западе Китая совсем не обязательно будет идентичен микробиому здоровых взрослых жителей Боулдера (штат Колорадо, США), Маракайбо (Венесуэла) или Аделаиды (Австралия). В зависимости



от этнической принадлежности, факторов внешней среды и особенностей рациона у людей могут формироваться и частично совпадающие, но все-таки различные профили микробиома.

Приступив к работе со своим кишечным микробиомом, вы скорее всего обнаружите, что в одних случаях его изменения возникают очень легко и столь же легко сохраняются на долгое время, а в других случаях добиться изменения микробиома удастся лишь с огромным трудом. По мнению ученых, эта разница связана с тем, пытается ли человек изменить свой микробиом в соответствии с характерным для него профилем кишечных микробов (то есть в соответствии со своим энтеротипом) или же делает это «наперекор» своему энтеротипу. Человек может не знать свой энтеротип, но существует множество компаний, проводящих микробиомный анализ. Хотя, вообще говоря, для изменения микробиома знать свой энтеротип совсем не обязательно. Просто не нужно забывать о его существовании.

О здоровье микробиома можно судить и с помощью другого показателя — его разнообразия. Этот показатель позволяет вам убедиться, что наш микробиом обладает надлежащим видовым разнообразием, то есть содержит все виды микробов, необходимые для выполнения соответствующих функций в нашем теле. И здесь мы вплотную подходим к важному вопросу о присутствии в нашем кишечнике редких микробов, выполняющих критические функции в организме — микробов, которых мы больше всего хотим холить, лелеять и беречь. По сути дела, речь идет о самом слабом звене микробиома. Наш кишечник, как правило, всегда изобилует наиболее распространенными, доминирующими разновидностями бактерий, но количество присутствующих в нем по-настоящему редких, функционально важных видов бактерий — порой вопрос здоровья или болезни. Занимаясь «воспитанием» своего микробиома, необходимо сочетать обе стратегии: иметь представление о своем энтеротипе (то есть доминирующих разновидностях бактерий) и поддерживать разнообразие кишечной микрофлоры.

Факты свидетельствуют о том, что в целом микробное разнообразие благотворно сказывается на состоянии нашего здоровья и должно быть одной из главных целей воздействий на микробиом. Иными словами, нам идет на пользу достаточное многообразие присутствующих в нем видов и штаммов бактерий и архей: они обеспечивают наше тело важными метаболическими путями, нейроактивными соединениями и иммунными сигналами, которые необходимы организму для нормального функционирования и поддержания внутреннего равновесия. Недостаточное разнообразие микробиома обычно является признаком надвигающейся или уже существующей болезни. На это указывают два важных обстоятельства. Во-первых, множество различных категорий болезней (например, аллергических, аутоиммунных, воспалительных и метаболических) ассоциированы с микробиомными профилями, в которых отсутствуют некоторые виды бактерий или количество ключевых бактерий настолько невелико, что они не в состоянии выполнять жизненно важные функции. Хотя высокое разнообразие микробиома далеко не всегда гарантирует хорошее здоровье, снижение его видового разнообразия нередко представляет значительный риск для здоровья.

Во-вторых, об этом свидетельствуют результаты недавнего исследования международной группы ученых, которые провели анализ фекального, орального и кожного микробиома южноамериканских индейцев из племени яномами, живущих в амазонских джунглях района Альто Ориноко (Венесуэла). Прежде эти люди никогда не контактировали с представителями европеоидной расы. Выяснилось, что этим коренным обитателям дремучих амазонских лесов Венесуэлы и Бразилии присуще самое высокое бактериальное разнообразие, когда-либо обнаруживавшееся в группе людей. Как показал генетический анализ, они обладали, соответственно, и более высоким разнообразием генов. Значит ли это, что яномами совсем не знают, что такое болезни? Конечно нет. Как и все люди, они умирают — но, как правило, от инфекционных болезней. Смертность от инфекционных болезней отчасти обусловлена местными патогенами, но в гораздо большей степени она связана с новыми патогенами, распространившимися вследствие контакта с иноземными пришельцами. Можно сказать, что сегодня профиль смертности яномами напоминает профиль смертности жителей Европы много столетий тому назад.

Главное, впрочем, в том, отчего яномами *не* умирают: современная глобальная эпидемия НИЗ обошла их стороной. Ни у одного из обследованных за последнее десятилетие представителей племени не было выявлено ни ожирения, ни гипертонии. Но в 2014 г. ученые провели сравнение показателей ожирения среди яномами, обитающих в джунглях и живущих в двух деревнях с прозападным стилем жизни. Среди «лесных» яномами, как и прежде,

ожирения выявлено не было. Зато среди взрослого населения деревень, в разной степени придерживающихся западного образа жизни, ожирение отмечалось у 44–89 % жителей. Таким образом, существует стиль жизни, исключая возможность развития эпидемии НИЗ, и, похоже, главная особенность этого стиля — пищевой рацион, поддерживающий значительное разнообразие микробиома. Наша цель — найти способы изменить свою жизнь так, чтобы стать ближе к природе, не лишаясь при этом возможности пользоваться благами цивилизации и прогресса.

Исследователи выдвинули предложение использовать пробиотики в качестве инструмента для «переключения» нашей физиологии из состояния, способствующего росту злокачественных опухолей, в состояние, противодействующее этому росту (особенно в случаях рака желудочно-кишечного тракта). Исследователи из Шанхая (Китай) показали, что пробиотики способны изменять профиль кишечного микробиома у больных раком толстой кишки и что микробное разнообразие в тканях раковых больных было существенно ниже, чем у здоровых контрольных испытуемых. Кроме того, было обнаружено, что в раковых тканях доминировали бактерии, относящиеся к роду *Fusobacterium*. Поскольку высокая численность этих бактерий при этой форме рака связана с ослаблением иммунного ответа против рака и меньшими сроками выживаемости пациентов, было сделано предположение, что количество *Fusobacterium* может служить полезным показателем прогноза заболевания. Прием пробиотиков не только снижал количество *Fusobacterium*, но и увеличивал общее разнообразие и плотность кишечного микробиома. Для выяснения вопроса, способны ли пробиотики в самом деле продлевать жизнь больных раком толстой и прямой кишки, требуются дополнительные исследования. Но данные, полученные шанхайскими учеными, свидетельствуют о том, что с помощью пробиотиков можно изменять состав микробных смесей, которые, возможно, способствуют опухолевому росту и подавляют противоопухолевые иммунные реакции.

Вернемся к нашему сравнению человеческого микробиома с садом и огородом. Окружив его заботой, мы сможем не только получать более высокие урожаи всех фруктов и овощей (микробов), но и добиться более высокого их разнообразия.

Кроме того, ухаживая за своим «микробным садом», не следует забывать и о типе находящейся в нем почвы и климатических особенностях местности: это значит, что, занимаясь оздоровлением микробного баланса, мы должны изменять его в соответствии со своим энтеротипом, а не наперекор ему. Добиться изменения микробиома в рамках данного энтеротипа гораздо легче, чем добиться изменения самого энтеротипа, просто потому, что энтеротип — это часть нашей родословной и формировался он на протяжении долгого времени в длинной череде поколений наших предков. Хорошая новость состоит в том, что здоровый микробиом может быть присущ всем изученным на сегодняшний день человеческим энтеротипам.

В качестве наглядного примера, иллюстрирующего эффективность изменения микробиома в рамках существующего энтеротипа, можно привести недавнее исследование кишечной микрофлоры 303 детей школьного возраста, проживающих в сельских и городских областях пяти азиатских стран. Микробные профили этих детей соответствовали двум основным энтеротипам: в первом доминировали бактерии, относящиеся к роду *Prevotella* (Р-бактерии), а во втором — *Bifidobacterium* или *Bacteroides* (В-бактерии). Большинство детей из Китая, Японии и Тайваня обладали энтеротипом с преобладанием В-бактерий, а большинство детей из Индонезии и тайландской провинции Кхонкэн — энтеротипом с доминированием Р-бактерий. Примечательно, что каждый из двух основных энтеротипов был присущ детям как с нормальным индексом массы тела, так и страдавшим ожирением. Так что, улучшая свой микробиом, мы можем переходить от менее здорового к более здоровому состоянию, сохраняя изначальный основной энтеротип.

Микробиомы обследованных детей из разных стран различались и некоторыми другими характеристиками. Так, например, бактерия *Dialister invisus* была обнаружена у 67 % японских детей и лишь у 18 % детей, проживавших в городах других стран. Некоторые другие из выявленных различий могли быть связаны с типом потребляемого риса и содержанием в нем крахмала (японский и индонезийский рис сильно различаются этим показателем). Кроме того, исследование выявило различия в преобладающих типах кишечного микробиома у тайландских детей в зависимости от местожительства. Большинству из них, проживающих в сельской местности, присущ энтеротип с преобладанием Р-бактерий, а большинству детей из Бангкока — энтеротип с доминированием

В-бактерий. Но отдельное исследование жителей Бангкока, склонных к вегетарианству, показало, что их кишечный микробиом обладал значительным сходством с микробиомом сельских жителей (которые тоже потребляли больше овощей, чем среднестатистические жители Бангкока). Эти данные наводят на мысль, что город оказывает на наш микробиом далеко не самое благотворное влияние — если, конечно, горожане не изыскивают каких-то способов вести здесь более здоровый образ жизни (например, обустроить в черте города небольшую личную ферму).

В недавнем исследовании был проведен анализ состава кишечной микрофлоры двух групп здоровых детей, проживающих в двух географически отдаленных друг от друга областях Таиланда. Жители северо-восточной части страны потребляют различные сорта мяса, углеводные продукты (включая ферментированный рис) и самые разнообразные фрукты и овощи. Напротив, в диете жителей центральной части Таиланда преобладают рис, блюда из других зерновых культур и коровье молоко. Ученые выявили четкую связь между региональными особенностями диеты и составом микробиома. Так, у детей из северо-восточной части страны в кишечной микрофлоре чаще преобладали лактобациллы и *Bacteroides fragilis*.

Другие сравнения кишечных микробиомов детей, проживающих на двух континентах и в четырех регионах, показали, что у детей из разных географических областей кишечная микрофлора может различаться столь же сильно, что и у детей, живущих на разных континентах. В этом случае истинную причину региональных особенностей микробиома (пищевой рацион, географическая широта, другие факторы) выявить не удалось.

География, климат и состав пищи влияют не только на кишечные микробы. Ученые провели сравнение микробов слюны взрослых людей, живущих на Аляске, в Германии и Африке. Оказалось, что микробные профили слюны у жителей Аляски и Германии обладают большим сходством между собой, чем с микробным составом слюны африканцев. Некоторые микробы, однако, присутствовали в слюне всех обследованных людей независимо от места их проживания.

Все эти исследования показывают, что в деле улучшения микробиома нашей конечной целью должно быть сочетание продуманной корректировки диеты и стратегий ребиоза в соответствии (когда это возможно) с присущим нам от рождения энтеротипом. Осторожно испытывайте их на себе, действуя в соответствии с обстоятельствами. Не пытайтесь отыскать идеальный волшебный эликсир, одинаково эффективный для всех жителей планеты. В этом случае велика вероятность, что ваши действия будут направлены против многовекового программирования вашего суперорганизма. Подыщите микробную смесь, которая подходила бы вам лично. Если наступает век персонализированной медицины, значит, пришло время и для более «персонализированной» заботы о собственном здоровье. Любая рекомендация по самолечению должна идти на пользу вашему телу. А оно непременно сообщит вам об этом.

## **Общественная жизнь микробов**

Поведение микробов мы можем использовать для собственной пользы. Микробы, подобно людям, коровам, рыбам и насекомым, общаются между собой и могут действовать как поодиночке, так и группами. Микробы общаются друг с другом и внутри и снаружи нашего тела. А мы хотим, чтобы при этом они вели себя как добропорядочные существа, а не как бандитская шайка, способная своим поведением причинить нам вред.

Способность микробов общаться друг с другом и координировать свое поведение, то есть действовать сообща, получило название «чувство кворума». В буквальном смысле оно означает, что микробы способны обнаруживать, когда поблизости присутствуют другие микроорганизмы, и даже определять разновидности и количество этих других микробов. Затем они решают, стоит ли принимать участие в групповых микробных проектах. Некоторые из этих проектов могут отвечать нашим собственным интересам, другие — идти вразрез с ними. Тут-то самое время вмешаться хорошо подготовленному «воспитателю» микробиома.

Чувство кворума — способ общения бактерий и архей, координирующий их групповое поведение. Оно позволяет микробам определять плотность популяций микроорганизмов в данной среде (например, в нашем теле), выявлять ее изменения и сигнализировать о них другим микробам. Поскольку микробы постоянно взаимодействуют с окружающей средой, они способны координировать свои реакции, действуя как единый целостный организм.

Среди изменений, которые могут совершать бактерии, — модификация метаболизма в соответствии с доступностью питательных веществ, предотвращение накопления токсичных химических веществ и защита от других микробов. Патогенным микроорганизмам чувство кворума дает возможность защищаться от иммунных атак человеческого тела и повышать свою вирулентность (способность заражать другие организмы). Высвобождая особые сигнальные вещества, одновременно активизирующие тысячи сородичей, микробы дружно изменяют свое поведение и превращаются в организованный, слаженный коллектив. У разных типов бактерий (например, грамположительных и грамотрицательных) чувство кворума опосредовано различными сигнальными системами.

Одна из таких систем включает высвобождение бактериями особых белков-автоиндукторов, помогающих этим бактериям наладить общение с другими микробами. Этот процесс чреват изменениями, одни из которых могут пойти здоровью человека на пользу, а другие — повысить его уязвимость к болезням. Понимание механизмов чувства кворума дает нам возможность манипулировать сигналами, опосредующими общение микробов, и благодаря этому поддерживать здоровый микробиом или снизить риск заболеваний, вызываемых дисбиозом.

Примером того, как патогенный микроб способен повысить вирулентность, используя чувство кворума, может служить поведение живущего на нашей коже золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*). Обычно эта бактерия, проникая в толщу кожи или под кожу, вызывает лишь легкие инфекции. Но при определенных обстоятельствах она может стать причиной серьезных, опасных для жизни болезней. Золотистый стафилококк — главный виновник внутрибольничных инфекций. Бактерия становится патогенной в результате активации определенных комбинаций генов, приводящей к значительному повышению ее вирулентности.

Голландские ученые провели сравнение чувства кворума у различных видов лактобацилл, одни из которых отличаются жесткостью физиологических реакций, а другие, напротив, сравнительно легко приспосабливаются к различным средам. Исследователи обнаружили, что *Lactobacillus plantarum*, живущая не только в человеческом кишечнике, но и в растениях и ферментированных продуктах, содержит большее количество генов, обеспечивающих чувство кворума, чем виды лактобацилл (например, *L. johnsonii*), встречающиеся лишь в средах с узким диапазоном условий.

Если чувство кворума у микробов — естественная стратегия сотрудничества, то знание конкретных путей и механизмов, обеспечивающих этот процесс, открывает для нас новые возможности в управлении микробиомом. Существует три основных способа, с помощью которых можно использовать чувства кворума для улучшения нашего здоровья и снижения риска заболеваний: (1) получить индикаторы грядущих изменений микробиома; (2) получить потенциальные мишени, способные взаимодействовать с молекулами лекарств и блокировать тем самым распространение инфекций; (3) получить новые возможности для корректировки состава и статуса микробиома в различных тканях.

В первом случае молекулярные сигналы чувства кворума можно было бы использовать в качестве указаний на то, что в нашем микробиоме развиваются некие потенциально опасные изменения. Такие сигналы-биомаркеры позволили бы нам распознавать вредные и полезные средовые воздействия (например, пагубные воздействия токсинов окружающей среды или благотворные эффекты, возникающие в результате приема тех или иных пробиотиков), а также определять эффективность лекарственной терапии. Некоторые средовые воздействия способны определенным образом изменять чувство кворума различных микробов, что помогло бы выявлять надвигающиеся угрозы здоровью.

Чувство кворума определяет способность многих патогенных микробов образовывать плотные скопления, изменять свою физиологию и формировать так называемые биопленки. Бороться с биопленками иммунологическими методами или с помощью антибиотиков чрезвычайно трудно. Не исключено, что решить эту проблему нам поможет знание механизмов чувства кворума. Так, например, некоторые бактерии нашего кишечника способны блокировать образование биопленок кишечными патогенными микробами. Помимо прочих продуктов они вырабатывают фермент ацилазу, препятствующий образованию биопленок и повышающий их уязвимость к противомикробным агентам. Таким образом, для борьбы с деструктивными группировками патогенов мы можем использовать наступательные стратегии живущих в нашем теле микроорганизмов.

Измерение сигналов систем чувства кворума дает в руки медиков мощный инструмент. Оно может служить ранним предостерегающим признаком, который позволит им предотвратить болезнь. Другие сигналы системы чувства кворума, возможно, помогут определить, вызывает ли принимаемый пробиотик нужные эффекты в кишечнике, дыхательных путях, мочеполовой системе или на коже.

Иллюстрируем сказанное примером из реальной жизни. Отслеживая изменения сигналов системы чувства кворума, медики смогут своевременно вмешиваться в процесс превращения патогенных бактерий в опасных инфекционных агентов. А потеряв способность действовать единой группой и прочно прикрепляться к эпителиальной выстилке наших органов, эти бактерии не могут образовывать и биопленки, отражающие иммунные атаки нашего организма. Иными словами, благодаря такому вмешательству патогенные бактерии лишаются способности вызывать болезни.

Вот пример того, как кишечные бактерии могут использовать чувство кворума для блокировки патогена. В ходе любопытного исследования, проведенного международной группой ученых, было обнаружено, что особый вид комменсальных бактерий (*Ruminococcus obeum*), присутствующий в кишечнике здоровых бангладешских детей, может использовать межмикробную коммуникацию для ухудшения способности холерных вибрионов (*Vibrio cholerae*) колонизировать человеческий кишечник и вызывать холеру. Благодаря эффектам чувства кворума комменсальные руминококки изменяли экспрессию генов холерных вибрионов и ограничивали их способность надолго задерживаться в кишечнике и вызывать болезнь.

Не исключено, что все описанные выше стратегии манипуляции с микробиомом — как естественные, так и целенаправленно разработанные учеными — в недалеком будущем начнут использоваться для снижения риска некоторых инфекционных заболеваний.

## Память и самооборона микробов

Отражать атаки вирусов приходится не только людям, животным и растениям: вторжению вирусов подвергаются и живущие в нашем теле бактерии и археи. Наше тело защищает от вирусных и бактериальных инфекций многокомпонентная иммунная система, но микробы, населяющие наше тело, не имеют ни лимфоцитов, ни макрофагов, ни каких-либо иных иммунных клеток. Значит ли это, что они совершенно беззащитны? Нет, эти микроорганизмы располагают собственной системой противовирусной обороны.

Бактерии и вирусы обладают своего рода аналогом иммунной системы, только состоит она не из полчищ специализированных клеток, в любой момент готовых мобилизоваться и ринуться в бой с противником. Вместо этого наши микроорганизмы мобилизуют различные типы ферментов, раздирающие вирусы буквально в клочья. Мы атакуем врагов особыми клетками, а наши микробы используют для этого ферменты. Их система самозащиты называется CRISPR.

Грубо говоря, CRISPR (от англ. *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* — короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами) — это «иммунная система» прокариотических организмов (то есть безъядерных одноклеточных микроорганизмов — бактерий и архей). Как и человеческая иммунная система, CRISPR обладает иммунологической памятью: она может вспомнить, что уже сталкивалась прежде с той или иной внешней угрозой. Иммунологическая память позволяет организму распознавать патоген (например, вирус) и при повторном столкновении с ним формировать более быструю, более специфическую и более эффективную иммунную реакцию. Бактериям она помогает защищаться от вирусов (бактериофагов) и других мобильных фрагментов ДНК, которые способны нарушать целостность бактерий и подавлять их функции.

В некоторых отношениях бактериальная CRISPR-атака вирусов напоминает нападение осьминогopodobных, вооруженных лазерами Стражей на город Сион в кинотрилогии «Матрица». Ферменты рвут на части ДНК вирусов и разрушают их, что помогает бактериям и археям сохранять свою целостность. Но механизмы работы этих бактериальных ферментов гораздо сложнее, чем представлялось вначале.

Недавно разгаданные тайны микробиома породили настоящую революцию в системах оценки безопасности в здравоохранении, но еще больше сюрпризов можно ожидать от самих наших микробных партнеров. Поразительное открытие собственной «иммунной системы» у

бактерий открывает совершенно новые возможности в медицине, ветеринарии и биотехнологии. Поскольку бактерии очень уязвимы к вирусным атакам, они вынуждены активно защищать свою целостность. С этой целью они выработали уникальную генетическую стратегию самообороны, открытую Дженнифер Дудна из Калифорнийского университета в Беркли и Эммануэль Шарпантье из Центра им. Гельмгольца по исследованию инфекционных заболеваний в Германии и описанную Карлом Циммером в журнале *Quanta*.

Эта защита включает способность бактерий захватывать фрагменты ДНК внедряющегося в них вируса, хранить их в особых местах своего собственного генома, превращать копии вирусной ДНК в копии РНК и затем использовать кусочки этой РНК вместе со специфическими ферментами, разрушающими ДНК, для атаки ДНК того же самого вируса. Поскольку последовательность нуклеотидов РНК в точности соответствует вирусной ДНК, ферменты разрушают только «нужные» сегменты ДНК. Такой уникальный способ самообороны требует от бактерий лишь незначительных расходов энергии и почти не дает неблагоприятных побочных эффектов.

Основой всего этого процесса служат две серии последовательностей генов. Первая из них — уже упоминавшиеся участки CRISPR. Рядом располагаются гены, ответственные за образование ферментов, разрезающих ДНК (Cas); эти гены называются CRISPR-ассоциированными генами. Cas-ферменты используют бактерию, несущую РНК-копию вирусной ДНК, в качестве «посадочной площадки». Как только происходит посадка, один из Cas-ферментов, Cas9, меняет свою форму и начинает, словно ножом, разрезать на части вирусную ДНК, тем самым разрушая вирусный геном.

Примечательно, что эта система бактериальной иммунной защиты специфическим образом направлена только против какой-нибудь одной вторгающейся в клетку разновидности вирусов и не разрушает другие ДНК. Благодаря такой специфичности и способности бактерии извлекать пользу из своего опыта предшествующего столкновения с вирусом, описанная система бактериальной защиты представляет собой некое подобие адаптивного иммунного ответа. По сути дела, имеет место своего рода вакцинация бактерии, в результате которой она оказывается подготовленной к реальной атаке интактного вируса.

Система CRISPR-Cas9 наших бактерии и архей имеет много общего с нашей собственной иммунной системой. Во-первых, она защищает гены бактерий от атаки со стороны вторгшегося в клетку чужеродного генетического материала. Кроме того, бактериальная система CRISPR-Cas9 напоминает нашу иммунную систему также характером взаимодействия с факторами внешней среды, включая наш микробиом. Как известно, человеческая иммунная система не только защищает тело от вторжения патогенов, но и обеспечивает стабильное взаимодействие организма с окружающей средой и надлежащее функционирование тканей и органов. Эту физиологическую функцию во многом имитирует и система CRISPR-Cas9 бактерий. Ученые обнаружили, что система CRISPR может присутствовать у них даже при отсутствии вирусов. Возникает вопрос: а что она делает в таких случаях? Одно из предположений заключается в том, что система CRISPR позволяет бактериям реагировать на изменения внешней среды за счет изменения физиологии собственной клеточной оболочки.

Несомненно, система CRISPR-Cas9 найдет большое применение в биотехнологии и окажет значительное влияние на будущее медицины. По сути дела, мы учимся у микробов бороться с болезнями. А пока мы лишь твердо знаем, что рассмотренная выше генетическая стратегия обеспечивает наших микробов эффективным аналогом иммунной системы, позволяющим им следить за окружающей средой, взаимодействовать с ней и защищаться от нападений внешних врагов.

Сделанные в последнее время замечательные успехи в понимании тонких деталей поведения микробов дают нам возможность осуществлять еще более полный контроль над живущими внутри нас микроорганизмами. Но, пожалуй, еще более важные последствия для нашего повседневного благополучия имеет другое направление научных исследований. Обратимся к влиянию микробиома на нашу психику.

## 14. Микробы и мозг

В марте 2013 г. представители американской организации *Public Policy Polling*, занимающейся изучением общественного мнения, провела опрос 1247 американских избирателей относительно их убеждений. Помимо прочих вопросов исследователей интересовали представления людей о том, кто на самом деле контролирует нашу жизнь. Как показали результаты, 28 % опрошенных убеждены в существовании тайной элитарной группы, которая и правит миром; 15 % опрошенных считают, что для контроля умонастроения граждан правительства используют особые технологии, связанные с деятельностью СМИ; а 4 % людей уверены в том, что нашим миром управляют представители межпланетных альянсов — инопланетяне, способные менять обличье. Но все вопросы на эту тему так или иначе подразумевали силы, управляющие нами извне, и ни в одном вопросе не содержалось даже намека на то, что нами может управлять кто-то «изнутри». Иначе говоря, кто на самом деле управляет нашим суперорганизмом? Интересно, многие ли из 1247 опрошенных избирателей подозревали, что, по сути дела, на все наши решения влияют микробы?

Некоторые ученые, в том числе Джон Крайен из Ирландского национального университета в Корке и Карло Мейли из Калифорнийского университета в Сан-Франциско, сравнивают наш микробиом с кукловодом. Крайен и его сотрудники отмечают, что существуют по меньшей мере пять «веревочек», соединяющих кишечный микробиом с головным мозгом: (1) система иммунной сигнализации, включающая также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (то есть сложный комплекс взаимоотношений между гипоталамусом, гипофизом и корой надпочечников); (2) активация блуждающего нерва (вагуса); (3) проводящие пути спинного мозга; (4) непосредственная выработка бактериями нейротрансмиттеров; (5) микробная продукция короткоцепочечных жирных кислот. Эти пути обеспечивают не только передачу важной информации, но и реальные изменения физиологии и функций нашего головного мозга.

О том, что некоторые паразиты и патогены способны контролировать поведение людей, известно довольно давно. И порой они делают это весьма эгоистичным образом. В качестве примера, хорошо знакомого большинству людей, можно привести вирус бешенства, заставляющий своих жертв (включая и человека) сильно изменять поведение, становиться агрессивными и даже кусаться. Все эти действия помогают вирусу распространяться среди животных и людей через слюну при укусах. Предполагается, что вызываемая вирусом бешенства агрессивность связана с резким снижением уровня серотонина. Вот почему к укусам животных нельзя относиться легкомысленно; вот почему в диагностических лабораториях Корнеллского университета мы проверяем на бешенство столько летучих мышей, собак, лисиц, скунсов и других теплокровных животных. Тема собачьего бешенства стала сюжетной основой романа Стивена Кинга «Куджо» и созданного позднее одноименного фильма ужасов.

Поведение человека способны контролировать не только патогенные микробы, но и наши микробные друзья, а их гораздо больше. Наша задача — точно определить, какие намерения в конечном итоге преследуют эти микроорганизмы — добрые или злые.

Кишечник, в котором сосредоточено 70 % нашей иммунной системы и живут тысячи видов микробов, — орган, имеющий критическое значение для здоровья людей, вынужденных жить в мире, густо населенном друзьями и врагами. Кишечник оказывает на нервные функции и головной мозг настолько сильное влияние, что его порой называют «вторым мозгом». В его недрах живут наши кишечные микробы, которые во многих отношениях и являются прячущимися за ширмой кукловодами. Наши микробы сотрудничали с нашими предками, работали на них и использовали их в качестве испытуемых испокон века. Не исключено, например, что, как было описано в части 1 книги, они изменяли наших предков с помощью передаваемых из поколения в поколение эпигенетических переключений генов. Микробы выработали хитроумные стратегии, позволявшие им «лепить» из нас идеальных партнеров, проявляя при этом поразительную дальновидность относительно результатов этого «проекта» по модификации человеческого поведения.

### Тяга к еде

Крыша над головой и трехразовое питание — основные жизненные потребности наших микробов. Поэтому неудивительно, что они предпочитают все время проводить дома и периодически посылать нас в магазин, снабдив своего рода списком необходимых продуктов. На это они настоящие мастера. Горький шоколад богат разнообразными химическими веществами, включая полифенолы. Они же содержатся в различных фруктах, красном вине и винограде и, как известно, способствуют предотвращению некоторых НИЗ. Чтобы превратить эти соединения в полезные для нас вещества, кишечные микробы должны определенным образом преобразовать их. Недавно ученые показали, что микробы и в самом деле вырабатывают для нас эти полезные вещества, а полифенолы в свою очередь оказывают благотворное влияние на состояние наших кишечных микробов, потому что они тоже нуждаются в этих соединениях.

Кишечные бактерии делают горький шоколад полезным продуктом для нашего здоровья до тех пор, пока потребление калорий остается в норме. Имеются свидетельства, что люди, испытывающие к шоколаду неодолимую тягу, отличаются от «обычных» людей составом кишечной микрофлоры и содержанием различных метаболитов шоколада в моче. Похоже, что такие характеристики нашего организма, как профиль кишечного микробиома, тяга к определенным продуктам и характер образующихся из них метаболитов, тесно взаимосвязаны. Но вопрос о том, какие именно сигналы, исходящие из кишечника, определяют наши пищевые пристрастия, требует дополнительных исследований. Возможно, в первую очередь нужно обратить внимание на то обстоятельство, что побочные продукты микробного метаболизма вызывают у нас самые противоречивые эмоции и ощущения — удовольствие, эйфорию, депрессию, тревогу, дискомфорт и даже боль. Самое важное, однако, в том, что изменение микробиома может помочь нам изменить свое пищевое поведение.

Разнообразные бактерии, населяющие наш кишечник, — отнюдь не невинные существа, безропотно наблюдающие, как мы потчует вкусной едой других их сородичей, и терпеливо надеющиеся тоже когда-нибудь получить от нас любимое лакомство. Они отлично знают, как с помощью биохимических средств заставить нас выбрать для них любимую пищу. Внутри нашего тела непрестанно разгораются настоящие битвы сигналов, исход которых в конце концов преобразуется в набор продуктов, соответствующих, как мы наивно полагаем, нашим собственным пожеланиям. На самом же деле эти «меню» отражают баланс сил между различными нашими микробами. Существует три основных типа бактерий: актинобактерии (*Actinobacteria*, A), *Bacteroidetes* (B) и фирмикуты (*Firmicutes*, F). Установлено, что у худых людей соотношение между B- и F-бактериями гораздо выше, чем у тучных. Низкое соотношение между B- и F-бактериями связано с риском воспаления и может служить биомаркером ожирения. Кстати, диеты, богатые растительными волокнами (клетчаткой), больше подходят для питания B-бактерий и способствуют их размножению; напротив, F-бактерии предпочитают жирную пищу. Как показывают исследования, проведенные в разных регионах мира, для детей, потреблявших пищу с высоким содержанием волокон и низким содержанием жиров, характерно более высокое соотношение между B- и F-бактериями. Но все упомянутые типы бактерий состоят из множества различных видов микробов, каждый со своими пищевыми предпочтениями и потребностями. И, как показывает сравнение кишечных бактерий, относящихся к одному и тому же типу, они тоже сильно различаются своими пристрастиями в еде.

Пищевые предпочтения бактерий определяются тем, какие вещества они могут использовать в качестве источников энергии. Так, превотеллы (*Prevotella*), относящиеся к типу *Bacteroidetes*, любят углеводные продукты, а бифидобактерии (*Bifidobacterium*), принадлежащие к типу актинобактерий, обожают пищевые волокна. Менее многочисленные микробные обитатели кишечника (например, *Akkermansia muciniphila* и различные виды *Roseburia*) обладают собственным «вкусом» и тоже влияют на наши гастрономические пристрастия. В конечном итоге все определяется балансом сил. Если ваше семейство поколениями потребляло какой-то продукт, скорее всего эта традиция отражена и в пищевых пристрастиях ваших микробов. Мы «синхронизированы» с продуктами, долгое время служившими источниками энергии для наших кишечных микробов. С другой стороны, если в данный момент времени в нашем кишечнике присутствует определенная смесь микробов, они сделают все возможное, чтобы заставить нас есть именно то, что хочется им.



Кишечные микробы контролируют многие функции нашей нервной системы и головного мозга, вырабатывая разнообразные нейротрансмиттеры (нейромедиаторы) и нейромодуляторы, а также влияя на выработку тех же самых нейроактивных веществ человеческими клетками нашего организма. Вещества, высвобождаемые кишечными микробами, достигают головного мозга с кровью, поступающей от желудка и кишечника в воротную (портальную) вену, а затем в печень и печеночные вены. Список нейроактивных метаболитов кишечных микробов каждый год пополняется все новыми соединениями. Сегодня он включает:

- серотонин (вырабатываемый некоторыми видами *Enterococcus*);
- дофамин (вырабатываемый некоторыми видами *Bacillus*);
- гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) (вырабатываемая некоторыми видами *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*);
- ацетилхолин (вырабатываемый некоторыми видами *Lactobacillus*);
- гистамин (вырабатываемый некоторыми видами *Lactobacillus*);
- норадреналин (вырабатываемый некоторыми дрожжами, *Escherichia* и некоторыми другими бактериями).

Серотонин — нейротрансмиттер, регулирующий сон, настроение и аппетит, а также влияющий на некоторые когнитивные функции (например, память и обучение), деятельность сердечно-сосудистой системы, моторику кишечника, эякуляцию и опорожнение мочевого пузыря. Вот почему уровень серотонина в организме имеет большое значение для нашего здоровья, самочувствия и настроения. О важности поддержания надлежащего баланса нейроактивных веществ в организме свидетельствует огромная популярность препарата прозак и других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Но вопрос о том, в какой степени наши микробы контролируют баланс нейроактивных веществ в организме, до сих пор остается открытым. Значительную часть серотонина вырабатывают специализированные клетки толстого кишечника. Установлено, что кишечные микробы способны регулировать продукцию серотонина этими клетками благодаря метаболитам, вырабатываемым особыми спорообразующими кишечными бактериями. Логично предположить, что, контролируя такие важные аспекты нашего бытия, микробы могут делать с нами все что угодно. Теперь, однако, если их диктат нам не нравится, мы можем быстро выдворить неугодных сожителей из организма и заселить его новыми партнерами.

С каждым годом появляется все больше научных данных, свидетельствующих о том, что микробы и их специфические формы деятельности сильно влияют на наше настроение и даже могут вызывать тревогу и депрессию. Кроме того, гормоны, нейротрансмиттеры и другие метаболиты, непосредственно вырабатываемые кишечными микробами, способны эпигенетически запрограммировать наше неврологическое развитие и тем самым желательным для себя образом модифицировать наше поведение. Такое программирование осуществляется в самом начале жизни и оказывает влияние на всю нашу последующую жизнь. Как недавно показала группа исследователей из Национального ирландского университета в Корке, у стерильных (безмикробных) животных, лишенных нормальной кишечной микрофлоры, отмечалась аномальная экспрессия генов в миндалине — структуре головного мозга, тесно связанной с эмоциями и поведением.

У безмикробных мышей отсутствовало желание и/или способности к общению с сородичами. Поведение этих зверьков было совершенно антисоциальным. Джон Крайен и его сотрудники предположили, что эволюция социальных взаимодействий, включая эволюцию социального коллективного разума, в первую очередь, вероятно, была направлена на то, чтобы обеспечить возможность обмена микробами между людьми. Проблема коллективного сознания — «менталитет улья», общие ценности и социальное сознание сообществ людей — обсуждалась многими учеными. Очевидно, однако, что любая будущая дискуссия о функционировании коллективного сознания и коллективного бессознательного должна будет учитывать существование микробов.

Исследования Джона Крайена позволяют по-новому взглянуть на то, что может произойти с младенцами и детьми в результате их лечения антибиотиками широкого спектра действия, разрушающими их микробиом. Как в постнатальной, так и в более поздней жизни

ребенка существуют критические периоды развития мозговых функций, контролируемые состоянием микробиома. Команда Крайна изучала поведенческие эффекты этих событий в опытах на мышках. Ученые обнаружили, что изменения микробиома у мышат, вызванные дачей им антибиотиков после прекращения материнского вскармливания, приводили к изменению «взрослого» микробиомного профиля и когнитивной недостаточности. Помимо когнитивных нарушений для взрослых безмикробных мышей были характерны социальные взаимодействия, сильно напоминавшие социальные взаимодействия детей-аутистов. Эти факты свидетельствуют об огромной неврологической важности статуса микробиома в ранней жизни и о том, что любые вмешательства, вызывающие нарушения микробиома в раннем периоде, могут отрицательно влиять на функции мозга на протяжении всей последующей жизни человека или животного.

Дисбаланс микробиома может оказывать негативное влияние на мозг через воспаление. Наши микробы — источник как провоспалительных, так и противовоспалительных сигналов. Но нарушение микробного баланса (например, вследствие чрезмерного размножения в кишечнике некоторых бактерий) чревато катастрофическими последствиями для организма. Провоспалительные сигналы могут повысить кишечную проницаемость, а также уровень как системного воспаления, так и воспаления центральной нервной системы. В первую очередь на многие из этих бактериальных сигналов реагируют резидентные макрофаги головного мозга, то есть клетки микроглии. Неадекватная активация этих клеток чревата нейродегенеративными и нейродеструктивными процессами. Лечение депрессии, психических болезней и нейродегенеративных расстройств — невероятно сложное дело, справиться с которым помогает лишь подавление микробных сигналов, вызвавших неадекватное воспаление нервных тканей. До сих пор борьба с этими расстройствами ведется главным образом в тех частях нашего тела, где возникают воспалительные повреждения (головной мозг, кишечная выстилка), а их первопричина — микробный дисбаланс — обычно игнорируется. Между тем получены обнадеживающие данные, что изменение баланса кишечной микрофлоры человека позволяет ослабить системное воспаление.

Пришло время переосмыслить понятие о психическом здоровье с точки зрения современных представлений о суперорганизме.

Как вы думаете, какое рецептурное лекарство было бестселлером в США в 2014 г.? По данным американской компании WebMD, занимающейся сбором и анализом информации из области медицины и здравоохранения, этим лекарством был абилифай, общий объем продаж которого с июля 2013 по июнь 2014 г. составил 7,2 млрд долларов. Абилифай (одно из торговых названий препарата арипипразола) — антипсихотическое (нейролептическое) средство, изменяющее биохимию головного мозга главным образом за счет ослабления активности дофаминовых рецепторов мозга. Он применяется для лечения депрессии, шизофрении, биполярного расстройства и поведенческих расстройств у детей. Один из побочных эффектов этого препарата — повышенный риск самоубийства у молодых людей. Но в эпоху микробиома, когда мы знаем, что работой головного мозга могут управлять кишечные микробы, назначение столь «тяжелых» и опасных лекарств уже не является единственным выбором врачей. Хотите изменить свою жизнь? Измените свой микробиом!

Наш головной мозг роднит с иммунной системой одно важное обстоятельство: для правильного развития и нормального функционирования им необходим сбалансированный, здоровый микробиом. Распространенность и тяжесть последствий неврологических болезней и расстройств достигли сегодня просто пугающей степени. Как было недавно установлено в исследовании, проведенном в 20 странах мира, смертность от неврологических болезней за период между 1990 и 2010 гг. росла небывалыми темпами и стала сравнимой со смертностью от рака и сердечно-сосудистых заболеваний. Так, смертность от рака в США за 20 лет обнаружила двукратное (в процентном исчислении) падение, а смертность от неврологических болезней — двукратный рост. Ученые предполагают, что более резкий рост смертности от неврологических болезней по сравнению со смертностью от других категорий заболеваний может быть связан с различной эффективностью используемых методов лечения. Тем больше оснований для обстоятельного изучения возможностей защитить головной мозг и другие части нервной системы с помощью манипуляций с микробиомом.

Особенно высокая смертность от неврологических расстройств отмечается в США. По оценкам ученых, сегодня каждый третий житель этой страны преклонного возраста умирает от болезни Альцгеймера или какой-нибудь иной формы деменции. Впрочем, высокая смертность — далеко не единственное бедствие, связанное с «неврологической

составляющей» глобальной эпидемии НИЗ. Возможно, еще большую тревогу вызывает недавний взрыв заболеваемости психическими и поведенческими расстройствами среди детей. Согласно недавним статистическим данным, сегодня на каждые 68 американских детей приходится один ребенок с тем или иным расстройством аутистического спектра и до 20 % детей страдают теми или иными психическими нарушениями, которые ежегодно обходятся государству в 247 млрд долларов. Учитывая, что подрастающему поколению грозят многочисленные серьезные НИЗ, нередко требующие постоянной заботы, а стареющему поколению беби-бумеров (то есть людей, родившихся между 1943 и 1963 гг.) приходится разбираться со своими наборами НИЗ, которые тоже нуждаются в посторонней помощи, возникает закономерный вопрос: много ли в стране останется людей, способных оказывать эти заботы и помощь? Попытки обуздать эпидемию НИЗ с помощью неэффективных подходов и метода «латания дыр» однозначно заведут нас в тупик.

### Ребиоз головного мозга

Если микробы влияют на наше поведение, настроение и мышление, а мы можем изменять свой микробиом и его метаболизм с помощью пробиотиков и пробиотических и пребиотических добавок или трансплантации фекальной микробиоты, проводимой врачами-специалистами, значит, у нас есть все шансы значительно улучшить свои умственные способности и изменить поведение. Для каждого, кто страдал психическими нарушениями сам или наблюдал их у своих близких, соответствующая корректировка микробиома открывает поистине безграничные возможности. Если вам не нравится психическое состояние, в котором вы вынуждены постоянно пребывать, воспользуйтесь одной из таких стратегий для изменения баланса мозговых функций — отличная альтернатива пожизненному приему сильнодействующих препаратов, нередко сопровождающемуся серьезными побочными явлениями.

Эффективность этого нового подхода подтверждается целым рядом научных исследований. Тем не менее следует подчеркнуть, что значение имеют не только виды принимаемых пробиотических бактерий, но и их штаммы, поскольку они могут сильно различаться генами, вырабатываемыми метаболитами и вызываемыми физиологическими эффектами.

Один из новых полезных пробиотиков — штамм *Bifidobacterium longum* 1714, понижающий тревожность у мышей. Кроме того, как показали недавние клинические исследования, ежедневное добавление в пищу пробиотического штамма бактерии *Bifidobacterium bifidum* R 0071 приводило к существенному улучшению настроения у страдающих стрессом студентов-выпускников. И наконец, в одном из психиатрических исследований было обнаружено, что потребление людьми богатых пробиотиками ферментированных продуктов вызывает значительное снижение уровня социальной тревожности. В недавно проведенном исследовании ученые сравнивали психическое здоровье и эффекты стресса у нефтяников: одна группа в течение 6 недель потребляла йогурт с пробиотическими бактериями, другая — капсулированную смесь нескольких видов пробиотических бактерий, третья, контрольная, группа — обычный йогурт. Оба типа пробиотических добавок значительно улучшали общее и психическое здоровье людей, причем эти эффекты были выражены у них гораздо сильнее, чем у контрольных испытуемых.

Существуют данные, указывающие на то, что обогащение диеты некоторыми пребиотиками повышает устойчивость животных к стрессу. Исследователи из Университета штата Огайо изучали влияние двух слегка модифицированных разновидностей сахара лактозы (молочного сахара), которые обычно присутствуют в человеческом материнском молоке: их добавляли в пищу мышам, подвергавшимся стрессу. Эти две формы олигосахаридов человеческого молока клетками нашего собственного организма не усваиваются, а потому в неизменном виде минуют тонкий кишечник и попадают в толстую кишку, где утилизируются микробами с образованием множества ценных метаболитов. Известно, что эти особые сахара грудного молока поддерживают рост некоторых наших бактерий-партнеров, например *Bifidobacterium longum*. В указанном исследовании молодым самцам мышам в течение двух недель давали один из этих пребиотиков, а затем подвергали их социальному стрессу — столкновению с незнакомыми агрессивными взрослыми самцами мышам. Оказалось, что после воздействия стресса кишечный микробиом подопытных самцов мышам отличался хорошей сбалансированностью и устойчивостью, а в их поведении полностью отсутствовали признаки тревоги. Эти результаты указывают на важность

«подкормки» дружественных нам кишечных бактерий полезными пребиотиками. Кроме того, они лишний раз свидетельствуют об огромном значении грудного вскармливания малышей для их нормального неврологического развития.

Обнадеживающие результаты дало и изучение эффектов двух типов пребиотиков у людей. Стресс, связанный с работой, повышает уровень кортизола и снижает эффективность работы, потому что тревога и беспокойство ослабляют внимание и мешают человеку сосредоточиться на выполнении задания. Сравнив эффекты пребиотического препарата, содержащего галактоолигосахарид (неперевариваемый углевод грудного молока), еще одного пребиотика и плацебо, ученые обнаружили, что у людей, принимавших препарат галактоолигосахарида, ослабевал и нейроэндокринный стресс, и нарушения внимания и сосредоточенности, связанные с тревогой. Вполне вероятно, что прием пребиотиков может стать эффективным методом борьбы с тревожностью и повышения работоспособности, «отключающим» нас от постоянных стрессов.

Поскольку присутствующие в грудном молоке олигосахариды и другие пребиотики полезны для младенцев, производители молочных смесей все чаще включают их в свои продукты. К числу таких пребиотиков относятся галактоолигосахарид, фруктоолигосахарид, полидекстроза и различные комбинации этих соединений. Молочные смеси, обогащенные этими пребиотиками, уже доказали свою эффективность. Так, например, смесь, обогащенная галактоолигосахаридами, усиливала рост бифидо- и лактобактерий, подавляла рост клостридий и снижала частоту кишечных колик. Кроме того, эти пребиотики повышают выработку различных нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, принимающих важное участие как в жизнедеятельности кишечной микробиоты, так и в работе гиппокампа.

Обобщая все эти данные, можно предположить, что пробиотики и пребиотики вполне способны повышать устойчивость к заболеваниям различных физиологических систем нашего организма, включая головной мозг и другие отделы нервной системы. Совместно воздействуя на иммунную, нервную и эндокринную системы, они могут ослаблять разрушительные эффекты стресса — независимо от его типа и происхождения — на наш организм. А значит, они способны улучшить нашу мыслительную деятельность, внимание и защитить нас от чрезмерных реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс, которые выводят из строя нашу иммунную оборону и делают нас более уязвимыми к болезням.

## 15. Безопасность, польза и вред

Люди испокон века прилагали все усилия, чтобы обеспечить себе безопасное существование, долголетие, крепкое здоровье и возможность наслаждаться радостями жизни. Но, как стало ясно в последнее время, «люди», ради безопасности и выживания которых создавались семьи, сообщества и цивилизации, представляют собой совсем иные существа — суперорганизмы. А обеспечить безопасность сложного, «многовидового» суперорганизма — гораздо более трудная задача, чем защитить лишь одну его часть, состоящую сугубо из человеческих клеток, то есть клеток, свойственных млекопитающим. Что может считаться безопасным для тысяч видов живых существ, обитающих в нашем теле, — для наших микробных партнеров? В подавляющем большинстве случаев данные, которыми располагают в настоящее время государственные контролирующие органы, не дают нам здесь никаких подсказок. Эти ведомства могут нам объяснить, что является опасным и безопасным для млекопитающих, но угрозы для микробиома и признаки его повреждения для них — пустой звук. Защита микробиома даже никогда не входила в сферу их компетенции. Сегодня, однако, оправдываться отсутствием знаний о микробиоме не имеют права ни правительственные структуры, ни предприятия пищевой промышленности, ни фармацевтические компании, ни врачи. Ни даже мы с вами.

Когда речь заходит о микробиоме, в первую очередь следует помнить о его безопасности. Пытаясь остановить разрастающуюся эпидемию НИЗ, государственные учреждения разных стран мира взывают о помощи к таким глобальным институтам, как Организация Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения. И в то же самое время эти ведомства отдают себе отчет в том, что их старые программы оценки безопасности совершенно не учитывают микробиом. Их разработка шла в неверном направлении, использовать их в современном мире — дело сомнительное.

Рассмотрим, например, отношение государственных структур к бисфенолу А — химическому веществу, содержащемуся в пластике, из которого изготовлены детские бутылочки, упаковки для продуктов и напитков, медицинские инструменты, линзы для очков и многие другие изделия и который наносит вред иммунной и репродуктивной системам, повышая тем самым риск различных НИЗ. В статье, опубликованной в 2010 г. в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences*, сообщалось, что бисфенол А нарушает кишечный барьер (то есть иммунный барьер клеток кишечника), который является ключевым интерфейсом, соединяющим наш микробиом с иммунной системой. Неудивительно, что это в свою очередь приводит к возникновению неуправляемого воспаления. Одни страны быстро запретили использование этого вещества, а другие были вынуждены вступить в активную борьбу с производителями с целью защитить здоровье детей в наиболее уязвимой фазе их развития — во младенчестве. В Канаде запрет на использование бисфенола А вступил в силу в 2010 г., в Европе — в 2011 г., в Южной Америке (Бразилии, Аргентине и Эквадоре) — в 2012 г., а в США он был частично введен только в 2013 г. после бурного протеста потребителей. Этот случай показывает, какие страны по-настоящему озабочены безопасностью людей и окружающей среды, а какие считают, что в особой срочности решение этой проблемы не нуждается.

В качестве еще одного примера рассмотрим историю, продолжающуюся и по сей день. В марте 2015 г. Национальные институты здоровья США сообщили результаты своих исследований, показывающие, что обычные пищевые эмульгаторы повреждают кишечный микробиом и повышают риск таких НИЗ, как, например, ожирение, обусловленное воспалительными процессами. Биологические механизмы этого эффекта вполне понятны. Спрашивается, сколько времени пройдет до тех пор, пока будут приняты хоть какие-то меры для защиты здоровья потребителей? Какие правительственные учреждения и в каких странах предпримут соответствующие действия? Можно, конечно, возразить: а оправданна ли незамедлительная реакция на предварительные результаты исследований? Печальный опыт последних десятилетий, однако, показывает, какими тяжелыми последствиями чревато использование химических веществ, безопасность которых для здоровья людей вызывает у ученых серьезные сомнения. Именно поэтому мы и наблюдаем непрерывный рост заболеваемости НИЗ, связанных с иммунной недостаточностью. Мы сами превращаем себя в биологически неполноценных людей.

Точно такие же проблемы возникают и в связи с возможностями покупателей выбирать и проверять потребляемые ими продукты питания. Какие страны активно способствуют тому, чтобы потребители знали состав своей пищи (в том числе и содержание в ней различных добавок и модификаторов), а какие страны относятся к этой проблеме безразлично? Как токсиколог я заявляю, что потребители имеют полное право на эту информацию. Читайте перечень ингредиентов на упаковках. Обращайте внимание на химические компоненты окружающей среды. Вскоре вашему примеру последуют и государственные учреждения. В известном смысле сегодня все мы токсикологи. К изменениям окружающей среды особой чувствительностью отличаются канарейки. Если в угольной шахте умирает канарейка, значит, в воздухе содержатся не имеющие запаха ядовитые газы, представляющие угрозу для здоровья шахтеров. Микробиом — это персональная «канарейка» каждого современного человека. Изменения микробиома, выявленные путем оценки содержания различных метаболитов в выдыхаемом воздухе, моче или присутствия определенных бактерий в кале, могут служить ранними предупредительными сигналами о том, что организм подвергается воздействию вредных химических веществ.

Как мы уже знаем, некоторые компоненты готовых продуктов (например, пищевые эмульгаторы) и обычные лекарства (например, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП) в дозах, прежде считавшихся безопасными, могут быть токсичными для микробиома. Но токсичность для микробиома подавляющего большинства химических веществ и лекарств еще не изучалась вовсе. А вещества и лекарства, изученные в этом отношении, обнаружили активное взаимодействие с микробиомом.

Проблему использования веществ и лекарств с неопределенной токсичностью государственные учреждения решают по-разному. В США такие вещества и лекарства пользуются своего рода «презумпцией невиновности»: они могут применяться до тех пор, пока не будет неопровержимо доказана их токсичность. В Европе действует иной стандарт, получивший название принципа предосторожности. Согласно этому принципу, если имеется вероятность, что какое-либо новое химическое вещество или лекарство способно причинить вред здоровью, подвергать его воздействию большое число людей считается слишком большим риском — до тех пор, пока не будет доказана его безопасность. Самое знаменитое решение, вынесенное в соответствии с принципом предосторожности, касается использования генетически модифицированных продуктов (ГМП). На основании этого принципа Европа запретила использование ГМП или разрешила их очень медленное продвижение на рынок лишь после тщательной оценки безопасности каждого отдельного продукта; в США, как известно, сложилась прямо противоположная ситуация.

Независимо от нашего личного отношения к безопасности ГМП, возможное влияние этих продуктов на микробиом и связанные с ним факторы составляют сегодня важную область научных исследований. О наших собственных (человеческих) генах и их функционировании мы знаем гораздо больше, чем о поведении микробных партнеров. У всех нас есть личные пристрастия и предпочтения, но, коль скоро речь идет о микробиоме, при выборе продуктов питания нелишне проявлять крайнюю осторожность.

В центре современной дискуссии о безопасности гербицидов и инсектицидов для наших собственных (человеческих) клеток находится гербицид глифосат. Этот препарат, созданный американской компанией Monsanto, не только является активным компонентом таких широко известных гербицидов, как Раундап, Торнадо, Ураган и др., но и используется при создании генетически модифицированных культур, устойчивых к глифосату и предназначенных для выращивания на почвах с высокими концентрациями этого вещества. А как себя ведет глифосат в почве? Помимо прочего он избирательно изменяет экосистемы почвенных микробов, благоприятствуя видам, способным образовывать биопленки. Как свидетельствует недавнее сообщение из Южной Америки, глифосат сокращает количество почвенных грибов, устанавливающих симбиотические отношения с корнями травянистых растений, которыми кормятся различные животные. Кроме того, глифосат способен изменять устойчивость к антибиотикам некоторых патогенных для людей бактерий. А содержание глифосата в почвах нашей планеты между тем продолжает расти.

Как ни удивительно, но влияние этого широко используемого химического препарата на микробиом изучалось в ходе всего нескольких исследований, причем большинство из них были проведены на животных. Тем не менее полученные результаты вызывают сильное беспокойство. Так, изучение кишечного микробиома кур показало, что патогенные бактерии обладают к глифосату большей устойчивостью, чем полезные комменсальные микробы.

Немецкие ученые установили, что глифосат вызывает изменение состава микробиома у коров; в частности, препарат ослабляет естественную защиту животных, которую обеспечивали им комменсальные бактерии за счет подавления прорастания спор ботулиновой палочки. В последние годы отмечается рост заболеваемости ботулизмом крупного рогатого скота, и главным виновником этого поворота событий ученые считают глифосат, ослабляющий антагонистические эффекты различных видов энтерококков на ботулиновую палочку (*Clostridium botulinum*). А ведь помимо глифосата существует масса других химических препаратов, загрязняющих окружающую среду и включающихся в пищевые цепи, и у нас нет ни малейших представлений об их потенциальной опасности для нашего микробиома.

Если при решении вопросов, связанных с профилактикой НИЗ, власти не проявляют должной предусмотрительности и осторожности, проявите инициативу сами: не покупайте пищевые продукты, химические препараты и лекарства, если в их состав входят неприемлемые, по вашему мнению, ингредиенты, или если они не снабжены достаточно полной информацией о безопасности.

## **Здоровый выбор**

Ожирение, диабет, болезни сердца, рак, болезнь Альцгеймера, деменция, аутизм, болезнь Паркинсона, целиакия, воспалительная болезнь кишечника и сотни других НИЗ становятся нормой нашей жизни. Они убивают нас, ухудшают качество жизни, превращают нас в инвалидов, увеличивают нашу зависимость от других людей, налагают непомерное бремя на службы здравоохранения, а в некоторых случаях и до предела истощают государственные ресурсы. Но решения этой проблемы пока не найдено. С другой стороны, мы едва начали понимать ее истинную природу.

Основываясь на предложенной мною гипотезе биологически полноценного человека как на фундаментальном принципе здоровой жизни, в этой заключительной главе книги я кратко обобщу различные стратегии и подходы, которые помогут вам заселить свой организм здоровым, устойчивым микробиомом, а также обеспечить ему надлежащее питание и защитить от пагубных воздействий. Разнообразие доступных диет и микробных смесей, способных укрепить здоровье, сильно осложняет наш выбор. Однако это значит, что вам не нужно будет искать единственный источник жизненных сил. Просто выберите один из нескольких возможных вариантов — тот, что будет лучше всего соответствовать вашему стилю жизни и сможет поддержать вашу персональную экосистему, населенную тысячами живущих бок о бок видов живых существ. Не важно, какая пища и какие пробиотики идут на пользу вашим соседям, важно, чтобы они приносили пользу вашему телу.

Диета связана с микробиомом, а микробиом, в свою очередь, определяет нашу тягу к тем или иным продуктам. И пищевой рацион, и микробиом связаны с воспалением, которое может развиваться в организме из-за дисфункционального микробиома. Физические упражнения могут снизить риск НИЗ. Тем не менее перинатальное программирование и эпигенетические факторы способны блокировать эффекты даже тщательно продуманных мер по предотвращению НИЗ, принятых в зрелом возрасте. Попытки укрепить здоровье только с помощью какого-нибудь одного средства — диеты, физических упражнений или приема пробиотиков — дадут вам гораздо меньше шансов на успех, чем комплексный и всесторонний подход.

Во многих случаях попытки оздоровить организм с помощью одной только диеты вообще не дают никаких результатов. Если вы относитесь к числу таких людей, знайте, что виноваты в этом не вы и не отсутствие у вас силы воли. Жесткие диеты во многих случаях не дают результатов либо потому, что не способны вызвать надлежащих изменений микробиома, либо потому что делают это недостаточно быстро. Микробы требуют определенных пищевых продуктов (источников энергии), способных поддержать их жизнедеятельность, и они отлично знают, как вызвать у вас тягу к этим продуктам. По сути дела, диеты, которые мы выбираем для себя из самых лучших побуждений, обрекают большую часть нашего суперорганизма на противодействие им. Человека с «неправильной» смесью кишечных микробов можно сравнить с упрямым, пытающимся забить колышек с квадратным сечением в круглое отверстие. Есть, конечно, небольшой шанс, что ему удастся это сделать, но, скорее всего, он все испортит. Гораздо лучшая стратегия — сочетание здоровой диеты с заселением своего организма такими микробами, которые нуждаются в этой здоровой диете.

Отметим, что во многих странах пробиотики считаются медицинскими продуктами и их прием должен осуществляться под присмотром врача. Важно, чтобы диета и факторы, метаболизирующие диету, приносили пользу всему нашему суперорганизму. Люди по собственному выбору веками потребляли пробиотики (содержащиеся, например, во многих ферментированных продуктах), но во многих случаях микробы, потребляемые в «чистом виде», то есть без самих ферментированных продуктов, действуют скорее как лекарства. Еду на завтрак, обед и ужин мы выбираем себе без каких-либо консультаций со специалистами, но прием пробиотиков — опасная зона. Рассмотрим наиболее часто используемый пробиотик, содержащийся во многих йогуртах и других молочнокислых продуктах, — ацидофильную лактобактерию (*Lactobacillus acidophilus*). Является ли этот пробиотик пищей, если он естественным образом присутствует в пище? Является ли он пищей, если его нередко специально добавляют в пищу, чтобы придать ей особые свойства? Становится ли этот пробиотик лекарством, если его принимать без пищи, или он все же остается «пищевой добавкой»? От ответов на все эти вопросы зависит маркировка производителями своих продуктов и отношение к ним различных служб здравоохранения — например Управления США по надзору за качеством пищи и лекарств. Как недавно отметили представители Медицинского центра Университета штата Мэриленд, это ведомство до сих пор не одобрило использование ацидофильных лактобактерий в каких-либо медицинских целях, хотя практикующие врачи нередко рекомендуют этот пробиотик своим пациентам.

Приступая к оздоровлению своего суперорганизма, каждый из нас должен проявить определенную инициативу, но чем дальше мы продвигаемся по пути к здоровому микробиому, тем меньше от нас требуется усилий. Сбалансированный микробиом обеспечит вам не только хорошее самочувствие: он заставит вас тянуться к простой, хорошей, здоровой еде. Ниже я привожу десять важных соображений и рекомендаций, которые, в соответствии с представлениями новой биологии, помогут вашему суперорганизму стать более здоровой экосистемой. Все эти советы пойдут вашему здоровью только на пользу.

1. В первую очередь не медлите с заселением организма новорожденного малыша полноценным микробиомом. Запаситесь планом соответствующих процедур — даже в случае родов с помощью кесарева сечения и elective родов. Заселение организма полноценным микробиомом приносит пользу в любой период жизни (даже в пожилом возрасте), но наиболее эффективна эта процедура в раннем детстве.

2. Грудное молоко — продукт, созданный самой природой для обеспечения питательными веществами всего организма младенца, включая и его микробиом. Вполне возможно, что когда-нибудь будут разработаны полноценные заменители этого продукта, содержащие все ингредиенты женского молока (в том числе и материнские иммунные факторы), но в настоящее время таковых не существует. Если используются заменители грудного молока (например, адаптированные молочные смеси), частью общей стратегии искусственного вскармливания малыша обязательно должно быть кормление и его микробиома.

3. Если требуется использование антибиотиков, посоветуйтесь с врачом относительно проведения дополнительной пробиотической терапии. Вообще говоря, при использовании любого назначенного врачом или безрецептурного лекарства нелишне ознакомиться с информацией относительно его безопасности для микробиома (если таковая имеется). Есть надежда, что в ближайшее время база данных о взаимодействиях лекарств с человеческим микробиомом будет активно расширяться.

4. Не пренебрегайте пребиотиками. Для корректировки микробиома с целью снижения риска НИЗ или борьбы с воспалением, поддерживающим эти болезни, прием пребиотиков не менее важен, чем прием пробиотиков. Микробов, которых вы хотите иметь в своем теле, необходимо обеспечить подходящей пищей. Утилизация этими микробами пребиотиков и изменяет ваш метаболизм, и порождает полезные сигналы, достигающие иммунной системы, кишечника, головного мозга, печени, эндокринных желез и других органов и тканей.

5. Следите за тем, как ваше тело реагирует на лекарства, а также химические вещества, присутствующие в окружающей вас среде (например, бытовые химикаты и средства личной гигиены). Если производитель не дает какой-либо информации о безопасности для микробиома химических препаратов и лекарств, скорее всего ее попросту нет. Имея дело с



такими продуктами, прислушивайтесь к своему организму и следите за реакциями на них своего тела.

6. Если у членов вашей семьи (в том числе у ребенка) нет предрасположенности к аллергическим заболеваниям, связанным с чрезмерной продукцией IgE-антител (это состояние называется атопией), и вы планируете завести пушистого домашнего питомца, лучше всего это делать, пока малыш совсем маленький — чем младше, тем лучше. В детском возрасте риск развития астмы, связанной с присутствием животных, понижен. Кроме того, собака или кошка в доме будут способствовать постоянному обмену микробами между членами семьи.

7. Если вы страдаете пищевой непереносимостью или аллергиями, любые действия по обновлению микробиома и его кормлению следует предпринимать с осторожностью. Некоторые люди отмечали, как оздоровление микробиома сопровождалось исчезновением пищевой непереносимости, но, скорее всего, этот эффект возникал уже после соответствующих изменений микробиома.

8. Трансплантация фекальной микробиоты — операция по изменению микробиома, успех которой сильно зависит и от самой процедура, и от выбора донора фекального трансплантата. Проводить ее следует исключительно под наблюдением врача и только в случае абсолютной необходимости.

9. Если вы страдаете неодолимой тягой к определенным продуктам и хотите изменить ситуацию, помочь вам может ребиоз с использованием пробиотиков. Когда состав вашей кишечной микрофлоры изменится и она начнет оказывать соответствующее влияние на головной мозг, изменятся и ваши пищевые предпочтения и пристрастия.

10. Перепады настроения, тревожность, беспокойство и депрессию нередко объясняют нарушением гормонального равновесия в организме. Однако теперь мы знаем, что главным регулятором нашего психофизиологического состояния и поведения является микробиом. Оздоровление микробиома с помощью ребиоза поможет вам прекратить многолетний прием тяжелых, сверхмощных лекарств, вызывающих к тому же серьезные побочные эффекты.

Возьмите на вооружение эти десять инициатив — и смело приступайте к оздоровлению своего микробиома. Тем не менее вначале нелишне поближе познакомиться с некоторыми продуктами, которые понадобятся вам для осуществления этого проекта.

## Пробиотики

Если здоровый баланс микробиома сильно нарушен, потребление одного-единственного пробиотического микробного штамма вряд ли вернет его в состояние равновесия. Именно по этой причине во многих клинических испытаниях для борьбы с воспалением использовались различные комбинации пробиотиков с пребиотиками и даже антиоксидантами. Ожирение и некоторые другие НИЗ представляют собой провоспалительные состояния, при которых нарушено здоровое соотношение между количеством бактерий, относящихся к типам *Bacteroidetes* и *Firmicutes*: при развитии этих состояний в кишечнике человека вместо *Bacteroidetes* начинают преобладать фирмикуты. Цель ребиоза, включая прием пробиотиков, — восстановить нарушенный баланс.

Пробиотики — продукты, предназначенные не только для приема внутрь. Их можно вводить в нос, ротовую полость, влагалище или наносить на кожу. Таблетки, содержащие *Lactobacillus reuteri*, эффективно ослабляли воспаление при парадонтозе. Лактобактерии, особенно родственные *Lactobacillus acidophilus* (например, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii*), используются для создания более кислой среды во влагалище и, соответственно, для профилактики бактериального вагиноза. *L. plantarum* способна предотвращать инфекции дыхательных путей, а *L. rhamnosus* — дыхательных путей и полости носа.

Исследования, посвященные ребиозу и защите кожного микробиома, пока находятся в зачаточном состоянии. Но современное обилие пробиотических и пребиотических продуктов позволяет надеяться на то, что вскоре эти средства станут доступными и для оздоровления кожи. Сегодня изучается как оральное, так и местное применение «кожных» пробиотиков. Показано, что добавление в пищу мышей *Bifidobacterium breve* В-3 защищало кожу животных от повреждающего воздействия ультрафиолетового облучения. Сходный эффект вызывала и

*Lactobacillus plantarum* НУ 7714: ее препараты предотвращали иссыхание и утолщение кожи после воздействия ультрафиолета.

В предварительных исследованиях на людях изучались эффекты нового пробиотического косметического средства, содержащего кожные бактерии *Staphylococcus epidermidis*; ученые показали, что оно повышает содержание липидов в коже и предохраняет ее от высыхания. Не за горами создание солнцезащитных кремов и других косметических средств на основе микроорганизмов.

## **Ферментированные продукты**

Согласно определению, предложенному в 2006 г. Всемирной организацией здравоохранения, пробиотики — это живые микроорганизмы, прием которых в надлежащих количествах способствует улучшению здоровья. Пробиотик может состоять из микроорганизмов какого-нибудь одного вида или же представлять собой смесь микробов разных видов. Обычно люди принимают пробиотики, чтобы изменить состав кишечной микрофлоры. Это происходит за счет того, что проглоченные человеком микробы поселяются в определенных отделах кишечника и начинают там размножаться.

Некоторые микробы ведут себя иначе: они остаются в кишечнике лишь на короткое время, питаясь здесь предпочтительными для них продуктами. Несмотря на это, вырабатываемые ими химические вещества могут оказать влияние на живущих в данной области кишечника микробов и клетки нашего собственного организма. Полезный источник информации о содержании пробиотиков в пищевых продуктах и добавках — материалы, которые представляет Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков: в ней состоят представители академической науки, промышленных предприятий и правительственных структур.

В большинстве случаев пробиотики принимаются внутрь в виде пищевых продуктов или добавок, содержащих определенные полезные микробы, с целью изменить состав и/или функции нашей кишечной микрофлоры. Пробиотики могут предназначаться для кожи, дыхательных путей или мочеполового тракта. Не исключено, что в скором времени вы увидите рекламу «репродуктивных пробиотиков». Эти препараты, по-видимому, потребуют наружного применения, а не приема внутрь. Сегодня же подавляющее большинство людей считают пробиотики полезными добавками к пище. Так, однако, было не всегда. Для предыдущих поколений людей потребление пробиотиков было неотъемлемой частью питания. В любой географической области и в любой культуре были собственные источники пищевых микробов. Сегодня мы называем такую пищу ферментированными продуктами.

Догадки о возможной пользе для здоровья продуктов, называемых в наше время пробиотиками, скорее всего, зародились у людей тысячелетия назад: различные ферментированные продукты наши далекие предки потребляли еще на заре человеческой цивилизации. Ферментация, или брожение, — это процесс разложения органических веществ (сахаров, крахмала и т. д.) под воздействием ферментов, вырабатываемых некоторыми видами бактерий и грибов (например, дрожжей). Микробы используют органические вещества в качестве пищи (источников энергии). В процессе их переработки образуются разнообразные побочные продукты — спирты, кислоты, газы и др. Эти вещества обычно делают пищу более кислой, то есть увеличивают ее кислотность (снижают pH). Изменение кислотности пищи и окружающей ее среды само по себе оказывает защитное воздействие, предохраняющее пищу от порчи и подавляющее рост патогенных микробов. Срок хранения ферментированных продуктов более продолжителен, и в отсутствие охлаждения (ледника или холодильника) они более безопасны для употребления. Таким образом, ферментация дала древним людям огромные преимущества: на заре цивилизации, когда еда зачастую была вопросом жизни или смерти, она сделала пищу более доступной.

Коренное население практически всех регионов планеты использовало ферментированные продукты для поддержания жизни и укрепления здоровья. Брожение было известно шумерам, вавилонянам, древним китайцам, египтянам, грекам и римлянам. Среди продуктов, которые благодаря ферментации получали эти народы, — хлеб, соусы (например, соевый), кисломолочные продукты и сыр, квашеные овощи (капуста, репа, тыква, морковь и др.), алкогольные напитки (например, вино и пиво), шоколад и т. д. К числу ферментированных кушаний, широко распространенных в наши дни, относятся разнообразные сыры, амаси, айран, квашеная капуста, кимчи, мисо, маринованная сельдь,

квас, соевый соус, дрожжевой хлеб, торши, йогурты, кефир и простокваша, темпе, ферментированный рыбий жир и т. д.

К сожалению, сегодня ферментированные продукты — нечастые гости в нашем повседневном рационе. Их потребление сокращалось по мере того, как на рынке появлялось все больше продуктов, подвергшихся промышленной переработке. Кроме того, ферментированные продукты практически не упоминаются в национальных справочниках и руководствах по здоровому питанию, публикуемых во многих странах государственными и медицинскими ведомствами. Ученые предположили, что ферментированные кушанья «выпали» из сферы внимания этих ведомств, поскольку обычно их готовили в домашних условиях, а их коммерческое производство на крупных предприятиях пищевой промышленности так и не было налажено.

Недавно группа канадских исследователей изучила традиции использования ферментированных продуктов практически во всех культурах мира и их присутствие в официальных руководствах по здоровому питанию, изданных в разных странах света. Вы не найдете ферментированные продукты в диетологических справочниках США, Китая или Японии. Похоже, единственное исключение — это Индия, где такие продукты рекомендуется есть беременным женщинам. В некоторых руководствах, правда, в качестве полезной еды упоминаются йогурты. Поскольку сегодня мы все чаще говорим о человеке не как о сугубо «млекопитающем существе», а как о сложном суперорганизме, требующем более полноценного питания и тщательной заботы, мириться с таким положением дел больше нельзя. И чтобы поддерживать этот суперорганизм в хорошем состоянии, мы должны использовать любую безопасную возможность.

Ферментированные продукты отличаются от продуктов с живыми пробиотическими культурами. Главное преимущество ферментированных продуктов, отличающее их от обычной еды, заключается в том, что они содержат пробиотические бактерии и/или дрожжи. Во время потребления продукта эти микробы могут быть живыми или мертвыми. Микробы живут, размножаются в пище и утилизируют ее компоненты, образуя соответствующие метаболиты. Например, активность бактерий в молочных продуктах может приводить к снижению содержания лактозы, что делает эти продукты более «удобоваримыми» для некоторых людей. Но пастеризация ферментированных продуктов убивает содержащиеся в них микробные культуры. После чрезмерного нагревания пищи живых пробиотических бактерий в ней не остается. А потому всегда полезно ознакомиться с информацией, представленной на упаковке продукта: она подскажет вам, содержатся ли в нем живые активные культуры микроорганизмов. Понятно, что, если ферментированный продукт готовится в домашних условиях, информация о способах его переработки становится ненужной. Кроме того, домашнее приготовление ферментированной пищи более экономично. Ниже приводится краткий список и характеристика некоторых наиболее популярных сегодня ферментированных продуктов.

#### 1. Квашеная капуста

У меня есть некоторый личный опыт потребления ферментированных продуктов, хотя приобрел я его сравнительно недавно. Самую важную роль в питании моей семьи играет квашеная капуста. Хотя традиционно этот продукт связывают с кулинарной культурой Германии и стран Восточной Европы, блюда из него готовили еще в Древнем Риме, а в армии Чингисхана и татарских войсках квашеная капуста была одним из основных компонентов рациона солдат. В Германии, вероятно, она появилась позднее. Отправляясь в дальние путешествия, голландские и английские мореплаватели брали с собой квашеную капусту в качестве медленно портящегося продукта и профилактического средства от цинги. Уходя в 1768 г. почти в трехлетнее кругосветное плавание, знаменитый английский военный моряк Джеймс Кук загрузил судно сотнями килограммов квашеной капусты; кроме того, для предупреждения цинги члены его экспедиции во время путешествия при любой возможности собирали свежие фрукты. Как свидетельствуют записи в судовых журналах, рядовые матросы отказывались есть квашеную капусту, и тогда Кук приказал ежедневно ставить это кушанье на обеденный стол для капитана и офицеров. Блюда из квашеной капусты имеются во многих национальных кухнях; так, во Франции это шукрут (*choucroute*), а в России — щи. В последнее время предпринимаются попытки стандартизировать производство квашеной капусты с помощью определенных штаммов бактерий *Lactobacillus plantarum* и *Leuconostoc mesenteroides*.

Опыт потребления квашеной капусты в моем собственном семействе отражает соответствующие события, происходившие в различных сообществах людей и культурах мира. Мои предки по отцовской линии перебрались из Германии в холмистый Центральный Техас в 1850-х гг. Квашеная капуста в то далекое время была главным продуктом питания семьи. В начале XX в., когда мои прадед и прабабка еще свободно говорили по-немецки и, пребывая во взбудораженном состоянии, неизменно переходили на язык своих предков, квашеная капуста, наряду с выпечкой по семейным рецептам, по-прежнему оставалась основой их питания.

Представитель следующего поколения, мой дед, тоже говорил по-немецки и в молодости служил в армии США. Во время Первой мировой войны он был водителем в автоколонне и время от времени выступал в качестве переводчика, когда американские войска натякались на немцев. Позднее он служил членом городского совета Сан-Антонио. В семействе деда, включавшем и моего отца, квашеная капуста тоже была обычным блюдом, но квасить капусту отец так и не научился. Позднее, когда время от времени он просил мою мать (она шотландско-ирландского происхождения) приготовить эту еду «своей молодости», та неважно справлялась с этой задачей. Кроме того, каждый раз после приготовления этого яства мать раздражалась многословными комментариями о слишком долгой возне и стойкости издаваемого им благоухания. В результате я подрастал, испытывая в целом негативное отношение к этому традиционному вонючему блюду. Зато квашеная капуста, которая в 1960-х гг. стояла в банках на магазинных полках, никаких ароматов не издавала. Но с домашней квашеной капустой она не имела почти ничего общего. Детский опыт потребления квашеной капусты имела и моя жена: когда она была маленькой девочкой, ее отец приносил по субботам этот продукт домой вместе с хот-догами. Но после его смерти и квашеная капуста, и эта традиция навсегда ушли из семьи. Ел квашеную капусту и один из наших друзей, чье детство прошло в середине XX в. в Калифорнии; впрочем, с уходом старшего поколения куда-то исчезла и квашеная капуста. Если такие тенденции сохранятся, в скором будущем традиционные ферментированные продукты могут навсегда покинуть наш рацион.

## 2. Кимчи

Кимчи (кимчхи) — это основное блюдо корейской кухни, которое первоначально готовилось из капусты, но затем в качестве базовых ингредиентов стало включать и другие овощи. В Корее кимчи пользуется огромной популярностью; это блюдо настолько тесно связано с историей и культурой Кореи, что сайт Корейской организации туризма позиционирует его как туристическую достопримечательность, вполне оправдывающую посещение страны. Кимчи богато клетчаткой, а кроме того, содержит несколько важных витаминов, минеральных веществ и конечно же живые лактобактерии, способствующие ферментации овощей. Одна из этих лактобактерий была даже названа в честь блюда — *Lactobacillus kimchii*; помимо этих бактерий кимчи содержит и другие, например *Leuconostoc* и *Weissella*. Существуют многочисленные варианты кимчи; их потребление зависит от географии района и даже времени года. Неудивительно, что в столице Южной Кореи открыт музей, посвященный этому блюду.

## 3. Чайный гриб

Чайный гриб (комбуча) — это толстый слоистый «блин», плавающий на поверхности питательной жидкости (подслащенного чая, сока и т. д.) и состоящий из многочисленных видов бактерий и дрожжевых грибов, связанных между собой симбиотическими отношениями. Дрожжи сбраживают сахар, превращая его в этиловый спирт и углекислоту, а бактерии окисляют спирт в уксусную кислоту. В результате питательная среда превращается в слегка газированный напиток («чайный квас») с характерным кисловатым вкусом. Считается, что чайный гриб впервые был введен в культуру несколько тысячелетий назад в Китае, а в XIX в. распространился по всему свету.

Установлено, что чайный квас содержит несколько витаминов из группы В и в зависимости от длительности ферментации некоторое количество витамина С. Хотя напиток испокон века используется как средство от различных недугов, строгого научного подтверждения его терапевтической эффективности еще не получено. Кроме того, содержащаяся в чайном квасе кислота повышает риск развития язвы желудка и аллергических реакций. В последнее время во многих странах напиток стал изготавливаться

в коммерческих масштабах и в некоторых закусовых продается в розлив. В народной медицине чайный квас используется в самых разных целях: для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний, как гипотензивное средство, для улучшения работы печени и желчного пузыря, лечения болезней дыхательных путей, дизентерии и т. д.

#### 4. Мисо

Мисо — один из старейших ферментированных продуктов, содержащих пробиотики. Это блюдо появилось в Японии и представляет собой густую пасту, приготовленную путем ферментации соевых бобов, риса, ячменя и пшеницы. Главный микробный компонент мисо — особый плесневый гриб *Aspergillus oryzae*. Именно он метаболизирует химические соединения соевых бобов и других ингредиентов мисо с образованием полезных веществ. Среди таких полезных метаболитов гриба — антиоксиданты. В процессе ферментации некоторых вариантов мисо принимают участие и другие микроорганизмы. Мисо нередко продают в виде охлажденной пасты, а затем используют в качестве приправы к супам и другим блюдам. Для сохранения в мисо активных культур пробиотиков, которых может убить чрезмерное нагревание, этот продукт часто добавляют в еду в самом конце приготовления пищи, иногда даже после ее охлаждения. Помимо пробиотиков соевое мисо содержит большое количество цинка, кальция, железа и витаминов А и D.

#### 5. Темпе

Темпе — национальный индонезийский продукт, изготавливаемый путем ферментации из цельных бобов. Изначально темпе готовили из соевых бобов, но сегодня некоторые варианты этого блюда включают и плоды других бобовых культур. Ферментацию бобов осуществляет гриб *Rhizopus oligosporus*, вырабатывающий природный антибиотик, эффективный против некоторых кишечных патогенов человека. Кроме того, темпе обладает и сильными антиоксидантными свойствами.

#### 6. Квас

Квас — национальный русский напиток, традиционно изготавливаемый из сухого ржаного хлеба или путем сбраживания муки и солода. В результате получается напиток, внешним видом напоминающий пиво, но почти не содержащий алкоголя. Существует множество сортов кваса, в которых вместо зерновой основы используются фрукты или овощи. Фруктовые, ягодные и овощные сорта кваса (например, свекольный квас) — великолепные источники пробиотиков; они содержат природные сахара и другие полезные питательные вещества, а процесс ферментации обогащает их пробиотическими бактериями. Иногда в квас добавляют пахучие травы, мед и другие приправы, улучшающие его вкус. Среди микроорганизмов, принимающих участие в «квасоварении» — *Lactobacillus casei*, *Leuconostoc mesenteroides* и *Saccharomyces cerevisiae*.

#### 7. Амаси

Национальными ферментированными продуктами богата и Африка. Среди них — пробиотический молочный напиток амаси, изготавливаемый коренными народами некоторых африканских стран (например, Зимбабве, Кении и Южной Африки). Хотя в разных регионах этот напиток называется одинаково (амаси), состав бактериальных смесей в нем может варьировать. Но, похоже, во всех этих микробных смесях преобладают бактерии, вырабатывающие молочную кислоту. Одно из полезных последствий потребления амаси — снижение риска диареи и других расстройств пищеварения. Возможно, это связано с тем, что содержащиеся в амаси вещества убивают патогенные разновидности кишечной палочки. Анализ амаси показал, что помимо *Lactococcus lactis* в его состав входят также несколько видов *Leuconostoc* и *Enterococcus*.

#### 8. Чича

Древние традиции изготовления ферментированных продуктов имеются в Центральной и Южной Америке. Древние индейцы инка, проживавшие на территории современного Перу,

пили пиво из ферментированной кукурузы; этот напиток, популярный и сегодня, называется «чича-де-хора», или попросту «чича». В других регионах Центральной и Южной Америки чичу готовили из других базовых продуктов — маниоки (кассавы), картофеля, крупы киноа, риса и ананаса. Недавний анализ показал, что в чиче присутствуют самые разнообразные бактерии (*Lactobacillus*, *Bacillus*, *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Streptomyces*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Escherichia*, *Cronobacter*, *Klebsiella*).

Сильно ли отличаются диеты, поддерживающие микробиом, от диет, обеспечивающих «здоровое питание» в целом? Они могут не различаться вовсе. Диеты, рассчитанные на поддержание микробиома, могут включать некоторые ферментированные продукты как естественный источник пробиотиков и микробных метаболитов. Они могут включать пребиотики, способствующие росту и обновлению наших полезных микробных партнеров. Они могут включать растительные волокна и сахара, не перевариваемые «человеческой частью» нашего суперорганизма, но обеспечивающие питанием определенных микроорганизмов. К числу пребиотиков относятся такие продукты, как (1) резистентные (устойчивые) крахмалы, которые содержатся, например, в бананах; (2) инулин (соединение из группы полисахаридов, присутствующее в луке, цикории, чесноке и спарже); (3) фруктоолигосахариды, многие из которых являются продуктами распада инулина; (4) галактоолигосахариды, являющиеся продуктами расщепления лактозы. В исследованиях с участием студентов колледжа, испытывавших сильный стресс, было показано, что прием пребиотической добавки в виде олигосахаридов ослаблял симптомы желудочно-кишечных заболеваний, длительность и тяжесть простуды.

## **Физическая активность**

О пользе физической активности для здоровья говорят сегодня много. Физические упражнения укрепляют сердце и кровеносные сосуды, а также улучшают работу иммунной и нервной системы. Разработано множество программ, способствующих здоровому образу жизни, которые рекомендуют регулярные занятия физическими упражнениями и детям в школах, и взрослым людям на рабочем месте, и старикам в часы досуга. Учитывая, однако, тот факт, что к систематическому изучению различных аспектов человеческого микробиома исследователи приступили совсем недавно, следует признать, что мы только начинаем понимать, какое влияние оказывают факторы окружающей среды (включая и образ жизни) на состав и разнообразие наших микробных партнеров.

Похоже, уровень физической активности влияет на соотношение количества *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в кишечнике, а также выработку микробами таких метаболитов, как, например, короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат, пропионат). Возможно, слишком низкий уровень физической активности — одна из причин нарушения здорового микробного баланса и повышенной проницаемости кишечника, что позволяет бактериальным метаболитам скапливаться в различных областях тела в таких концентрациях, которые скорее усиливают воспаление, а не ослабляют его. Повышенный уровень физической активности в сочетании с серьезным ограничением потребления калорий сокращает количество полезных микробов в кишечнике. Золотая середина между этими крайностями предполагает умеренный уровень физической активности и умеренное потребление калорий, способствующих поддержанию иммунологически сбалансированного, «противовоспалительного» персонального микробиома.

Когда мы работаем над изменением нашего микробиома, физические упражнения могут ослаблять неблагоприятные эффекты диеты с высоким содержанием жиров. В исследованиях на грызунах было показано, что добровольная и принудительная физическая активность оказывали противоположное влияние на микробиом и уровень воспаления. Принудительная физическая активность, когда животных заставляли бегать по движущейся дорожке вопреки их желанию, может рассматриваться как своего рода стрессовый фактор. Стресс сводил на нет пользу физических упражнений и оказывал отрицательное влияние на микробиом. Сама собой напрашивается аналогия с нашим решением приятно провести вечер в тренажерном или танцевальном зале или вынужденной пробежкой по Лондону или Нью-Йорку во время грозы из-за того, что мы опоздали на автобус и не смогли поймать такси. Вряд ли физическая активность в последнем случае пойдет на пользу нашему микробиому. И наконец, в исследовании на грызунах было показано, что физическая активность ослабляла токсические

эффекты полихлорированного бифенила благодаря положительному влиянию на кишечный микробиом животных.

Все эти данные свидетельствуют о важности физической активности для поддержания здоровой жизнедеятельности микробиома.

### **Красота древнего мира микробов**

В разных главах этой книги я не раз возвращался к обсуждению гипотезы биологически полноценного человека, представлений новой биологии, современной революции в медицине и новых возможностей по уходу за телом, которые помогут нам остановить и даже повернуть вспять эпидемию НИЗ. Как сильно меняется предстающая перед глазами картина, когда человек начинает воспринимать себя не просто как изолированное существо, а как сообщество живущих в тесном сотрудничестве видов, то есть как экосистему! И такой подход открывает нам фантастические возможности для улучшения здоровья и физического благополучия. Мы только сейчас начинаем понимать и по-настоящему ценить обитающих в нашем теле живых существ, обеспечивающих нам не только здоровье, но и само существование. Но так было не всегда. Чтобы показать, как сильно изменились наши взгляды, приведем небольшую зарисовку из жизни первооткрывателя пенициллина Александра Флеминга.

В начале 1930-х гг. Чарлз Уилсон, декан медицинской школы при лондонской больнице Святой Марии, где работал Флеминг, получил возможность построить для школы новый комплекс зданий. В результате Алмрот Райт, начальник и наставник Флеминга, стал директором нового Института патологии, открытого при школе Уилсона. В 1933 г. строительство новых зданий было завершено. Они оказались настолько внушительными, что 12 декабря на открытии школы присутствовали король Георг V и королева Мария. Когда Райту захотелось придать более эффектный вид факультету вакцинации нового института, Флеминг вызвался проявить свои творческие способности: он создал серию цветных рисунков, используя в качестве красок хромогенные бактерии, то есть бактерии, образующие различные красящие вещества — пигменты.

Для создания своих картин Флеминг пользовался эскизами, сделанными на промокатальной бумаге или впитывающем картоне, которые он затем заполнял хромогенными бактериями, выращенными на агаровых пластинах. В результате трудоемкого процесса с использованием разноцветных бактерий родились новые произведения искусства... Флеминг «рисовал» пейзажи, балерин, английских гвардейцев и символ медицинской школы — голубую лилию. В честь посещения школы королевской четой Флеминг нарисовал с помощью бактерий Юнион Джек — трехцветный флаг Соединенного Королевства.

На проходившую мимо королеву Марию творения Флеминга никакого впечатления не произвели. Принюхавшись к картинам, она спросила: «Да — но что в этом хорошего?»

Красоту мира микробов мы открыли для себя совсем недавно, но мир этот почти такой же древний, как сама наша планета.

## Информация о пробиотиках

Существует несколько полезных интернет-ресурсов, предоставляющих свежую и достоверную информацию о пробиотиках и пребиотиках. Этим продуктам полностью посвящена деятельность Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (МНАПП), объединяющей в своих рядах как академических ученых, так и исследователей, работающих в различных отраслях промышленности. Постоянно обновляемый веб-сайт этой организации держит своих посетителей в курсе самых последних разработок в области пробиотиков и пребиотиков и является своего рода справочником этих полезных продуктов: <http://www.isapp.net/Probiotics-and-Prebiotics/Resources>.

Кроме того, на этом сайте имеются ссылки на полезные справочные ресурсы, разработанные организацией *Primary Care Network* (организация, занимающаяся образовательной деятельностью в области первичной медицинской помощи): <http://www.isapp.net/Portals/0/docs/News/merenstein%20sanders%20CME%20Probiotics.pdf>. На этом сайте можно найти описания коммерческих пробиотических продуктов и их производителей, а также информацию по использованию различных пробиотиков для лечения определенных заболеваний. Недавно созданный веб-сайт знакомит своих посетителей с пробиотиками, доступными в Канаде (<http://www.isapp.net/Portals/0/docs/clincial%20guide%20canada.pdf>).

Все эти ресурсы содержат подробную и полезную информацию, которую, посоветовавшись со своим врачом, вы сможете использовать при выборе средств и продуктов для ухода за телом и укрепления здоровья — пищи, пребиотиков и пробиотиков, лекарств и потребительских товаров.

Ниже представлен список существующих пробиотиков и пребиотиков, которые могут появиться в продаже в ближайшее время, описанных в ряде недавних исследований и обзоров:

*Akkermansia muciniphila*

*Bifidobacterium animalis*

*Bifidobacterium breve*

*Bifidobacterium infantis*

*Bifidobacterium longum*

*Enterococcus durans*

*Enterococcus faecalis*

*Faecalibacterium prausnitzii*

*Lactobacillus acidophilus*

*Lactobacillus amylovorus*

*Lactobacillus casei*

*Lactobacillus fermentum*

*Lactobacillus gasseri*

*Lactobacillus helveticus*

*Lactobacillus johnsonii*

*Lactobacillus kefiranoformans*

*Lactobacillus paracasei*

*Lactobacillus plantarum* (Примечание: этот пробиотик используется при терапии как кишечных заболеваний, так и болезней дыхательных путей.)

*Lactobacillus reuteri*

*Lactobacillus rhamnosus GG*

*Pediococcus pentosaceus*



*Saccharomyces boulardii*

VSL#3 (пробиотическая смесь)

Выражение «здоровая диета для сердца» сегодня у всех на слуху. Наверняка вы слышали и о рекомендациях медиков придерживаться диет, богатых фруктами, овощами и продуктами из цельного зерна, ограничить потребление мяса и нездоровых жиров, которые сегодня тоннами поглощаются жителями многих западных стран. В качестве одного из вариантов «диеты для сердца» с хорошо сбалансированным составом пищевых компонентов знаменитая Клиника Майо рекомендует «средиземноморскую диету», то есть режим питания, характерный для Средиземноморского региона. Диетологические рекомендации, направленные на поддержание здорового функционирования различных физиологических систем, опубликовали и другие медицинские центры и группы исследователей. В качестве примеров можно отметить научно обоснованные рекомендации: (1) д-ра Роналда Уотсона, иммунолога-диетолога, профессора Аризонского университета и одного из соавторов руководства «Роль питания в профилактике и лечении абдоминального ожирения» (*Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity*); (2) Тома Малтерра, диетолога и одного из соавторов книги «Элиминационная диета» (*The Elimination Diet*); и (3) Сьюзен Прескотт, клинического иммунолога, профессора Школы педиатрии и детского здоровья Университета Западной Австралии, автора книги «Истоки: Начало жизни и современный кризис здоровья» (*Origins: Early-Life Solutions to the Modern Health Crisis*). Фонд неврологического здоровья и некоторые другие медицинские организации разработали диетологические рекомендации, предназначенные для поддержания нормального функционирования человеческого организма в целом или головного мозга и других отделов нервной системы. Представляется очевидным, что неправильное питание чревато нарушением микробного баланса и НИЗ, а хорошо сбалансированные, здоровые диеты способствуют нормальному функционированию микробиома и организма в целом.

## Благодарности

Эта книга никогда бы не увидела свет без помощи, поддержки и компетентных советов многих других людей. Если человеческий суперорганизм — результат слаженной деятельности тысяч различных видов существ, то эта книга — плод совместных усилий по меньшей мере нескольких десятков или даже сотен людей. Я выражаю глубокую благодарность всем этим людям, хотя имена многих из них здесь не названы. Я навсегда сохранию признательность всем, кто вдохновлял меня на создание этой книги и придавал мне силы завершить этот писательский труд.

В первую очередь говорю огромное спасибо своей жене Дженис. Именно она постоянно твердила мне, что я обязательно должен написать эту книгу, — даже тогда, когда другие проекты, словно нарочно, делали работу над ней совершенно невозможной. В известном смысле моя роль в ее создании заключалась просто-напросто в том, чтобы сохранять толику здравого смысла и прислушиваться к словам супруги. Профессиональные знания Дженис, ее редакторские навыки и писательское мастерство оказали ей неоценимую помощь в переводе моего научного жаргона на более-менее читабельный язык. Эта книга была написана только благодаря Дженис.

Глубокую признательность выражаю редакторам издательства *Dutton*, особенно Стивену Морроу и Адаму О'Брайену. Они сразу же поверили в этот проект, обеспечили все возможности для его осуществления и оказывали всяческое содействие в написании книги. Я преклоняюсь перед их опытом и тем профессионализмом, с которым они выполняют свою работу.

Хочу поблагодарить моих бывших студентов и аспирантов, а также многочисленных коллег, бок о бок работавших со мной многие десятилетия. Они внесли огромный вклад в создание современной научной базы и знаний и сыграли огромную роль в моей жизни как ученого.

Выражаю глубокую признательность д-ру Айвери Огасту за ту атмосферу благожелательности, которую он сумел создать на руководимом им факультете Корнеллского университета, где я сейчас работаю, а также всему научному руководству этого университета. Перефразируя слова Эзры Корнелла, можно сказать, что этот университет — место, куда может прийти кто угодно, чтобы научиться чему угодно. Будущим студентам, читающим эту книгу, со всей ответственностью говорю: если вы испытываете истинный интерес к науке и жизни, Корнеллский университет — самое подходящее для вас место.

И наконец, хочу поблагодарить своих родителей, других близких мне людей и многочисленных учителей, делившихся со мной своим опытом и знаниями. Они открыли передо мной мир и сделали все возможное, чтобы я смог осуществить свои самые заветные мечты. Огромное им спасибо за все то, что они сделали для меня, — и просто за то, что они всегда давали вещам идти своим чередом.