

Пол Кенни

**П
ИЩЕ
ЗА
ВИ
СИ
МО
СТ
Ь**

Новейшие исследования мозга проливают свет на то, почему жирная и сладкая пища вызывает ожирение у все большего числа людей

ОБ АВТОРЕ

Пол Кенни (Paul J. Kenny) — адъюнкт-профессор Научно-исследовательского института Скриппса в городе Джупитер во Флориде. Его лаборатория изучает механизмы лекарственной зависимости, ожирения, шизофрении и пути лечения этих заболеваний.



Станут ли крысы для удовлетворения своего стремления к шоколаду рисковать жизнью? Недавно я узнал ответ на этот вопрос. В моей лаборатории мы предоставили крысам неограниченный доступ к их обычной еде, а также устроили что-то вроде мини-кафетерия с аппетитной высококалорийной пищей: сосисками, чизкейком и шоколадом. Крысы практически перестали есть здоровые продукты без резкого вкуса и почти полностью переключились на потребление пищи из кафетерия. Они набрали вес! Они стали толстыми!

Потом мы начали использовать вспышку света как предупредительный сигнал, перед тем как животные получают удар тока по лапам. Крысы, питавшиеся нормальной пищей, быстро прекращали трапезу и убегали, а толстые, игнорируя сигнал, которого они были приучены бояться, раз за разом продолжали пожирать жирную пищу. Потребность наслаждаться едой взяла верх над чувством самосохранения.

Результаты нашего исследования очень похожи на те, которые получил ранее Барри Эверитт (Barry Everitt) в Кембриджском университете, только у него крысы были посажены на кокаин.

Итак, можно ли считать, что толстые крысы приобрели наркотическую зависимость от пищи? Неспособность затормозить поведение, несмотря на негативные последствия, характерна при наличии зависимости. Похожую

картину ученые наблюдают и у некоторых людей. Почти все полные люди говорят, что хотят начать есть меньше, но продолжают переедать, даже если знают, что это будет иметь чрезвычайно негативные последствия для здоровья или общения. Исследования показывают, что переедание влияет на систему подкрепления в мозге, причем у некоторых людей настолько сильно, что блокирует способность мозга просигнализировать, что надо остановиться, когда пищи поглощено уже достаточно. Так же как при алкогольной или наркотической зависимости, чем больше эти люди едят, тем сильнее хочется еще. Так или иначе, можно считать, что переедание — это зависимость, если при этом задействованы те же структуры мозга и тем же образом, что и при наркотической зависимости. В таком случае лекарства, подавляющие работу системы подкрепления, могут помочь тучным людям есть меньше.

Подозрительные гормоны

До начала 1990-х гг. в обществе царил миф, что ожирение — исключительно поведенческое расстройство: людям с избыточным весом не хватает силы воли и самоконтроля. С тех пор взгляд на проблему кардинально изменился, как минимум у научного сообщества.

Отношение начало меняться благодаря работе Дугласа Колемана (Douglas Coleman) из Джексонской лаборатории в Бар-Харборе, штат Мэн, и Джеффри Фридмана

! ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

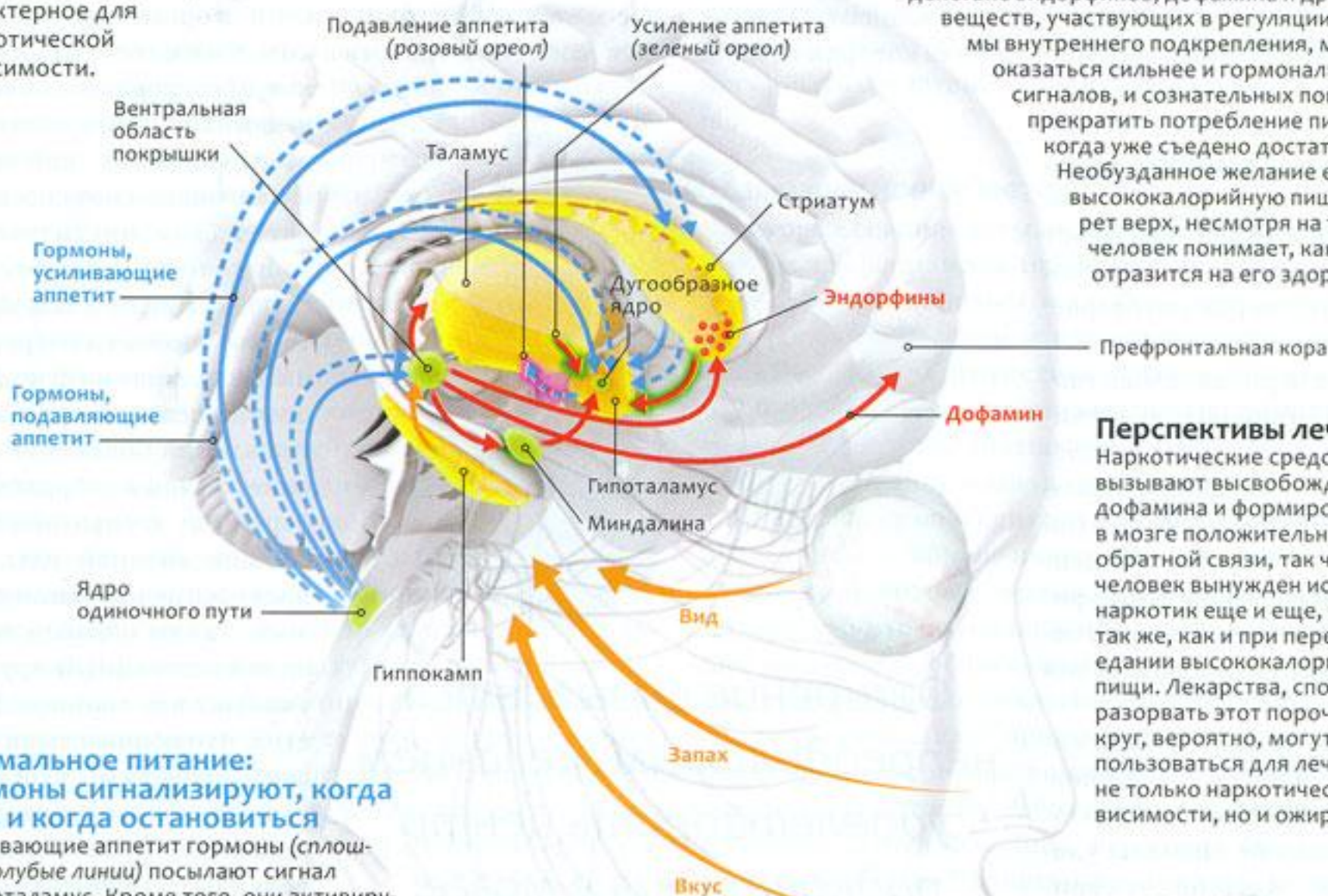
- В новейших исследованиях показано, что переедание — не поведенческое заболевание, наподобие утраты самоконтроля, и не следствие нарушения гормонального равновесия.
- Пища с высоким содержанием жира и сахара избыточно активирует систему подкрепления в мозге, которая в результате может подавить способность мозга сказать своему хозяину, что есть уже хватит. В таких случаях чем больше человек ест, тем больше ему хочется.
- Выяснив, каков механизм зависимости, можно подобрать эффективное лечение. Препарат римонабант, снижающий тягу к никотину у курильщиков, может уменьшить и желание есть, но имеет опасные побочные эффекты. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить, задействованы ли при переедании те же нервные пути, что и при наркомании, и если да, то могут ли способы лечения наркомании быть эффективными и для борьбы с эпидемией ожирения.

НА КРЮЧКЕ У ЕДЫ

Наш мозг помогает телу поддерживать нормальный вес, подавая сигнал, когда надо поесть, а когда пора остановиться. Гормоны регулируют пищевой цикл, который контролирует аппетит и чувство насыщения (голубой). Но жирная сладкая еда может провоцировать у некоторых людей переедание (красный). Чем больше они едят, тем больше хочется; это ощущение, характерное для наркотической зависимости.

Переедание: биохимия мозга выходит из-под контроля

Еда с большим количеством жира и сахара вызывает выработку эндорфинов («молекул счастья») в стриатуме, и это может вызвать неумеренность потребления пищи. Кроме того, под воздействием еды происходит высвобождение дофамина (красные линии) в стриатуме, который отвечает за создание мотивации для пищевого поведения, и в префронтальной коре, которая влияет на принятие решений. У некоторых людей действие эндорфинов, дофамина и других веществ, участвующих в регуляции системы внутреннего подкрепления, может оказаться сильнее и гормональных сигналов, и сознательных попыток прекратить потребление пищи, когда уже съедено достаточно. Необузданное желание есть высококалорийную пищу берет верх, несмотря на то что человек понимает, как это отразится на его здоровье.



Нормальное питание: гормоны сигнализируют, когда есть и когда остановиться

Усиливающие аппетит гормоны (сплошные голубые линии) посылают сигнал в гипоталамус. Кроме того, они активируют систему внутреннего подкрепления: вентральную область покрышки и стриатум, которые увеличивают удовольствие, получаемое от еды. По мере наполнения кишечника и увеличения уровня содержания питательных веществ в крови гормоны, подавляющие аппетит, например лептин и инсулин (голубые пунктирные линии), поступают в гипоталамус и систему внутреннего подкрепления, подавляют аппетит и удовольствие от пищи, так что она становится менее привлекательной.

Перспективы лечения

Наркотические средства вызывают высвобождение дофамина и формирование в мозге положительной обратной связи, так что человек вынужден искать наркотик еще и еще, точно так же, как и при переедании высококалорийной пищи. Лекарства, способные разорвать этот порочный круг, вероятно, могут использоваться для лечения не только наркотической зависимости, но и ожирения.

(Jeffrey Friedman) из Рокфеллеровского университета. Были проведены эксперименты с мышами двух линий, имеющими генетическую предрасположенность к ожирению и диабету, чтобы выяснить, что заставляет грызунов переедать. Ученые обнаружили, что у одной из линий есть генетический дефект, который проявляется в жировых клетках, выделяющих гормон лептин. У мышей, как и у людей, лептин обычно вырабатывается после приема пищи, чтобы подавить аппетит и предотвратить переедание. У грызунов, страдающих ожирением, наблюдались дефицит лептина и непомерный аппетит. Позже ученые выяснили, что ожирение у второй линии мышей было вызвано генетическим нарушением способности

реагировать на лептин и регулировать его действие. По результатам этих исследований казалось очевидным, что гормоны регулируют аппетит и, следовательно, вес. Нарушение гормонального баланса может привести к перееданию, и, более того, ожирение угрожает людям из тех родственных групп, где имеется генетически обусловленная нехватка лептина.

Однако есть две причины, почему некорректно считать ожирение просто следствием гормонального заболевания. Во-первых, только небольшое число тучных людей в США и других странах имеют генетически обусловленный дефицит гормонов, связанных с аппетитом. Во-вторых, можно было бы ожидать, что в результатах

анализа крови тучных людей будет либо снижен уровень гормонов, подавляющих аппетит, либо повышен уровень гормонов, аппетит усиливающих. Но оказалось, что все наоборот. У тучных людей обычно наблюдается парадоксально высокий уровень гормонов, подавляющих аппетит, в том числе лептина и инсулина.

Здесь включается в действие механизм пищевой зависимости. Контролирующие аппетит гормоны воздействуют на нервную цепь в гипоталамусе, отвечающую за пищевое поведение. Кроме того, они влияют на систему внутреннего подкрепления в мозге, которая создает ощущение благополучия. Если вы не ели на протяжении многих часов, вы потратите много времени, усилий и денег, чтобы добыть пищу, и она будет казаться очень вкусной. Как говорится в старой поговорке: «Голод — лучшая приправа».

Во время периода голода гормоны увеличивают чувствительность системы подкрепления в мозге, особенно в стриатуме (полосатом теле). В этой структуре в высоких концентрациях содержатся эндорфины — вещества, которые усиливают чувство удовольствия от еды.

Во время еды желудок и кишечник выделяют гормоны, подавляющие аппетит, которые уменьшают сигналы удовольствия, идущие от стриатума и других компонентов системы внутреннего подкрепления. При этом пища начинает казаться менее привлекательной и вы можете переключиться с еды на другие занятия. Регулирующие аппетит гормоны контролируют потребление пищи, в частности за счет того, что изменяют чувство удовольствия во время еды.

Однако некоторые современные блюда с высоким содержанием жира и сахара, вкусные и привлекательные внешне, слишком сильно действуют на систему внутреннего подкрепления, заглушая сигналы подавляющих аппетит гормонов и побуждая нас продолжить трапезу. Эти продукты активизируют систему внутреннего подкрепления сильнее, чем лептин может ее подавить. Каждый из нас сталкивался с подобным эффектом: после только что съеденного сытного обеда кажется, что невозможно проглотить больше ни кусочка. Но когда появляется шоколадный торт, чудесным образом оказывается, что в вас влезет еще один, последний кусочек, причем он может оказаться самой калорийной пищей, которую вы съели за день.

В этом-то все и дело. У нас в мозге развивались эффективные механизмы, позволяющие поддерживать здоровье и определенную массу тела за счет сигналов, когда пора поесть, а когда надо остановиться. Но если пища очень аппетитна, эти сигналы подавляются и человек набирает вес.

Наше тело реагирует на это постоянным повышением содержания в крови подавляющих аппетит гормонов, таких как лептин и инсулин, но они становятся все менее эффективными, т.к. в организме формируется невосприимчивость к ним. Более того, томографические исследования мозга, проведенные в Брукгейвской национальной лаборатории и Орегонском научно-исследовательском институте, показали, что система внутреннего подкрепления людей с избыточным весом слабо реагирует на пищу, даже на фастфуд. Это приглушение системы вознаграждения подавляет настроение. Каким образом люди борются с унынием? Едят больше вкусной еды, чтобы настроение временно улучшилось. Таким образом возникает заколдованный круг, и они увязают все сильнее. Получается, что полные люди вынуждены переждать, чтобы испытывать ту же степень удовольствия, которую обычные люди получают от меньшего количества пищи.

Похоже, что ожирение не связано с недостатком силы воли и не всегда связано с гормональными нарушениями. По крайней мере в некоторых случаях ожирение может быть вызвано пережиданием вкусного, что приводит к изменениям в системе внутреннего подкрепления. Аналогично привыканию к наркотикам пережидание создает замкнутый круг: чем больше вы потребляете, тем сильнее хочется и тем сложнее удовлетворить это желание. Возникает ли при этом зависимость?

Похоже, что ожирение не связано с недостатком силы воли и не всегда связано с гормональными нарушениями. По крайней мере в некоторых случаях ожирение может быть вызвано пережиданием вкусного, что приводит к изменениям в системе внутреннего подкрепления. Аналогично привыканию к наркотикам пережидание создает замкнутый круг: чем больше вы потребляете, тем сильнее хочется и тем сложнее удовлетворить это желание. Возникает ли при этом зависимость?

Похоже, что ожирение не связано с недостатком силы воли и не всегда связано с гормональными нарушениями. По крайней мере в некоторых случаях ожирение может быть вызвано пережиданием вкусного, что приводит к изменениям в системе внутреннего подкрепления. Аналогично привыканию к наркотикам пережидание создает замкнутый круг: чем больше вы потребляете, тем сильнее хочется и тем сложнее удовлетворить это желание. Возникает ли при этом зависимость?

Привыкание и срыв

Наркотики, такие как морфин, стимулируют внутреннюю систему подкрепления так же, как и еда. Но сходства на этом не заканчиваются. Когда крысам в стриатум вводят морфин, даже у сытых особей запускается безудержное пережидание. Такая реакция означает, что морфин и другие опиаты действуют как некоторые нейромедиаторы (сигнальные молекулы в мозге), например эндорфины, которые в норме вырабатываются, чтобы способствовать пищевому поведению.



Ожирение вызывается непреодолимым желанием удовлетворить центр подкрепления в мозге; гормональные изменения могут быть следствием ожирения, а не причиной

Можно предположить, что препараты, блокирующие действие эндорфинов, могут снизить переедание. Недавние исследования показали, что блокаторы эндорфинов снижают активность системы внутреннего подкрепления у людей и грызунов, которым предлагали аппетитную еду: они ели меньше. Эти же блокаторы помогают понижать дозы алкоголя, героина и кокаина у людей-наркоманов, что подтверждает идею об общих механизмах переедания и наркомании. Поразительно, что крысы, постоянно переедающие несколько дней, под действием эндорфиновых блокаторов демонстрируют поведение, похожее на синдром отмены (абстинентный синдром), характерный для наркоманов. Это означает, что хроническое переедание может провоцировать возникновение зависимости, подобной наркотической.

Эти открытия укрепили представление о том, что переедание в некоторых случаях может иметь черты наркомании. Мы наблюдаем сходство и в отношении другого нейромедиатора — дофамина. Все известные вызывающие привыкание наркотики провоцируют выброс дофамина в стриатуме. Этот нейромедиатор играет центральную роль в формировании мотивации, стимулируя людей к поиску наркотиков. Большинство специалистов считают, что это приводит к развитию зависимости, но насчет конкретных механизмов идет жаркий спор. Получается, что аппетитная еда стимулирует высвобождение дофамина в стриатуме, мотивируя человека сосредоточиться на добывании и поедании пищи. Исследования показывают, что у тучных людей в стриатуме меньше дофаминовых рецепторов D2-типа. Такое же положение же наблюдается у тех, кто страдает от алкоголизма или опиатной, кокаиновой или метамфетаминной зависимости.

Кроме того, сейчас известно, что у людей, от рождения имеющих сниженное количество D2-рецепторов, существует большой генетически обусловленный риск развития ожирения и наркотической зависимости. Из-за пониженного уровня активности системы внутреннего подкрепления в мозге эти люди вынуждены переедать для того, чтобы просто достичь обычного уровня удовлетворения от пищи. Кроме этого, у них могут возникать трудности при обучении избегать ситуаций, имеющих негативные последствия. У этих людей хуже работает система подавления рискованного поведения, если оно вознаграждается потреблением высококалорийной пищи или наркотиков.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории на крысах, подтверждают эту идею. У тучных крыс, которые, невзирая на сигналы, предупреждающие об ударе током, продолжали поглощать еду из «кафетерия», обнаружился недостаток D2-рецепторов в стриатуме. И наши и другие исследования показали, что крысы-наркоманы продолжают употреблять наркотики, а толстые крысы переедают, даже когда сталкиваются с неприятными последствиями. Многие тучные люди так плохо могут контролировать правильность своего питания, что готовы согласиться даже на различные потенциально опасные

процедуры, чтобы получить возможность регулировать потребление пищи. Тем не менее очень часто они срываются, переедают и снова увеличивают вес.

Цикл, когда сначала появляется дурная привычка, дающая краткосрочное удовольствие, потом от нее пытаются избавиться, но в конце концов срываются, очень похож на наркотическую зависимость. Последние исследования показывают, что ожирение возникает в результате непреодолимого желания удовлетворить систему внутреннего подкрепления в мозге. Гормональные нарушения и расстройства обмена веществ у тучных людей могут быть следствием увеличения веса, а не его причиной.

Возможны новые методы лечения

Некоторые специалисты, исходя из сходства между ожирением и наркоманией, предложили лечить оба этих расстройства одинаковым способом. Кое-кто рекомендовал включить ожирение в новое издание «Руководства по диагностике и статистике психических расстройств» (DSM-5), библию американских психиатров, которая содержит принципы диагностики психических заболеваний. Предложение вызвало оживленную дискуссию среди нейробиологов и психиатров, но в итоге от этой идеи отказались, чтобы не навешивать на людей, страдающих от лишнего веса, ярлык психически больных.

Возможно это правильно, поскольку, несмотря на большое количество общих моментов, ожирение и наркомания существенно отличаются друг от друга. Например, если пища вызывает привыкание, то в ней должны содержаться конкретные компоненты, своеобразный «никотин» вредной пищи. Работа Николь Авены (Nicole Avena) из Университета Флориды, покойного Бартли Хойбела (Bartley Hoebel) из Принстонского университета и других их коллег способствует укреплению подозрений, что искомые компоненты — некоторые жиры или сахара. Небольшое исследование, проведенное Дэвидом Людвигом (David Ludwig) из Бостонской детской больницы, указывает на то, что организм может пристраститься к хорошо перевариваемым и быстро усваиваемым углеводам. Но в целом в результате исследований не были обнаружены какие-либо ингредиенты, вызывающие привыкание. Скорее, именно сочетание жиров и сахаров и высокая калорийность усиливают влечение к еде.

Другие специалисты, в том числе Хишам Зиауддин (Hisham Ziauddeen), Садаф Фаруки (I. Sadaf Farooqi) и Пол Флетчер (Paul C. Fletcher) из Кембриджского университета, не считают, что механизмы привыкания и синдрома отмены у тучных людей такие же, как и при наркомании. Они утверждают, что ожирение и наркотическая зависимость принципиально различаются. Но с этим можно и поспорить. Если тучные люди вынуждены есть все больше и больше, чтобы преодолеть сниженную активность системы подкрепления в мозге, это похоже на привыкание. И потеря веса может вызвать плохое настроение и депрессию — состояние, подобное тому, что испытывают наркоманы, пытающиеся бросить и думающие, что для этого достаточно усилия воли.

Другие специалисты утверждают, что само понятие пищевой зависимости нелепо, поскольку все мы в некоторой степени зависим от еды, иначе мы бы погибли.

Я полагаю, что в случае ожирения разница в том, что система биологической обратной связи настроена на другой тип питания и не справляется со своей задачей при потреблении организмом современной высококалорийной пищи. На протяжении миллионов лет главной заботой людей было не подавлять аппетит, а заниматься охотой, собирательством или выращиванием достаточного количества пищи, чтобы пережить трудные времена. По-видимому, нервные структуры, обеспечивающие пищевое поведение, лучше настроены на то, чтобы мотивировать нас к приему пищи, когда мы голодны, чем подавлять такое поведение, когда мы насытимся. Очевидно, что если не известно, когда удастся поесть в следующий раз, переизбыток высококалорийной пищи будет расценено как полезное поведение. Но сейчас, по-видимому, это перестало быть полезным и в мире, где еда имеется в изобилии, наоборот, может оказаться вредным.

Ученые, выступающие против представления о переизбытке как о зависимости, приводят разумные доводы, и я тоже опасаясь, что термин «зависимость» может вызвать предубеждение. Тем не менее переизбыток и употребление наркотиков, очевидно, имеют общие черты, в первую очередь неспособность человека контролировать их потребление. Ученые должны определить, что это: поверхностное сходство или следствие одинаковых изменений в мозге. Еще важнее выяснить, есть ли польза от представлений о переизбытке как о зависимости. Если это не помогает нам разработать новые методы лечения, то дискуссия будет иметь сугубо академическое значение.

Чтобы предложенная модель имела ценность, она должна делать точные прогнозы о возможных вариантах лечения, в том числе и новейшими средствами. Один такой пример — препарат белвик компании *Arena Pharmaceuticals*, который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (*FDA*) в качестве средства для снижения веса для взрослых людей, страдающих ожирением. Препарат активизирует в мозге белок рецептора серотонина 2C, про который известно, что у лабораторных крыс он уменьшает желание потреблять никотин.

Другой препарат, римонабант, был одобрен для применения в Европе с целью снижения аппетита у полных людей. Препарат использует хорошо известное свойство марихуаны повышать аппетит, вызывая в мозге активацию белков, которые называются центральными каннабиноидными рецепторами (*CB1*), и исследователи предположили, что подавление этих рецепторов вызовет снижение аппетита. Именно это и делает римонабант. Важный побочный эффект препарата — снижение тяги к табаку у курильщиков. Кроме того, у крыс это средство снижает желание потреблять алкоголь, опиаты и стимуляторы вроде кокаина.

Однако при применении любых лекарственных препаратов следует соблюдать осторожность. У некоторых людей римонабант вызывает депрессию и мысли

о самоубийстве. Когда об этом стало известно, европейские власти приостановили разрешение на продажу препарата, а американские чиновники такое разрешение не утвердили. Почему возникает депрессия, до сих пор не ясно. Таким образом, хотя представление о переизбытке как о зависимости позволяет найти новые лекарства, механизм их действия должен быть тщательно изучен.

Прежде чем ученые смогут объявить, считать ли переизбыток зависимостью, они должны будут определить, какие именно нервные сети и клеточные механизмы в мозге обеспечивают зависимость от наркотиков, и затем проверить, аналогичны ли они тем, что лежат в основе переизбытка. Вполне возможно (и даже очень вероятно), что зависимость от кокаина и от пищи определяется разными участками мозга, но имеет схожие механизмы. Кроме того, специалистам нужно будет определить, в какой степени обычные генетические нарушения, такие как недостаток *D2*-рецепторов, задействованы в формировании наркозависимости и ожирения. Выявление таких генов поможет найти новые направления для лечения обоих заболеваний.

Даже если ученые докажут, что ожирение может происходить из-за формирования болезненного влечения к еде, и мы найдем препараты для лечения этой зависимости, полным людям придется бороться с одним фактором, который сейчас кажется чисто американской особенностью. Человек окажется в сложной ситуации, поскольку будет окружен тучными членами семьи, друзьями и коллегами, которые продолжают потреблять пищу в чрезмерных количествах. На основе опыта лечения наркоманов и алкоголиков мы знаем, что такие условия окружающей среды — основная причина срывов. В западном обществе, изобильном и полном искушений, тучному человеку будет сложно расстаться со своей привычкой. ■

Перевод: М.С. Багоцкая

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- *Leptin Receptor Signaling in Midbrain Dopamine Neurons Regulates Feeding*. Jonathan D. Hommel et al. in *Neuron*, Vol. 51, No. 6, pages 801–810; September 21, 2006.
- *Relation between Obesity and Blunted Striatal Response to Food Is Moderated by TaqIA A1 Allele*. E. Stice et al. in *Science*, Vol. 322, pages 449–452; October 17, 2008.
- *Dopamine D2 Receptors in Addiction-Like Reward Dysfunction and Compulsive Eating in Obese Rats*. Paul M. Johnson and Paul J. Kenny in *Nature Neuroscience*, Vol. 13, pages 635–641; May 2010.
- *Obesity and the Brain: How Convincing Is the Addiction Model?* Hisham Ziauddeen, I. Sadaf Farooqi and Paul C. Fletcher in *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 13, pages 279–286; April 2012.
- О новых представлениях, как потребление сахара влияет на содержание инсулина и на центры внутреннего подкрепления в мозге, см. по адресу: ScientificAmerican.com/sep2013/Kenny