

НА ЗАКІНЧЕННЯ НОМЕРА

ТИРАНІЯ ЧАСУ

The Economist, December, 18, 1999

Людей, як і всіх живих істот, треба розглядати в чотирьох вимірах

У певних аспектах це дійсно так, що ви є тою самою особою о 4 годині дня і о 4 годині ранку. Ви, звичайно, відчуваєте себе тою самою людиною, тому не дивно, що протягом століть науки, побудовані на принципі здорового глузду, — медицина і біологія, а відтак і філософія, припускали, що те, що ви робите, має набагато більше значення, ніж те, о якій годині дня ви це робите.

Втім реальність виявляється значно цікавішою. Організм людини організований не в трьох, а в чотирьох вимірах. Четвертий вимір — час. Це не лише частина середовища довкола вас, спокійна річка, за течією якої ви пливете, — це інтегральна частина вашої особи.

Різним видам живих істот, від людини до птахів, рослин і грибів, та й навіть примітивним одноклітинним організмам без клітинного ядра притаманні внутрішні 24-годинні циркадні (від латинського “протягом дня”) годинники. Деякі бактерії з очікуваною тривалістю життя лише кілька годин не тільки підтримують відлік часу, а й передають цю здатність наступному поколінню, так що воно народжується вже правильно зорієнтованим щодо часу дня.

У людей смерть після хірургічних втручань найчастіше настає о першій годині ночі, перфорації пептичних виразок трапляються переважно о другій, зниження артеріального тиску до найнижчого рівня — о третій,

найважчі приступи бронхіальної астми — о четвертій ранку. У момент, коли ви прокидаєтеся, прояви полінозу є найбільш виснажливими. А в ранкові години, коли рівень артеріального тиску зростає, щоб відповідати потребам звичайної денної активності, у вас з найбільшою імовірністю може статися інфаркт міокарда або інсульт. Вираженість проявів ревматоїдного артриту зменшується протягом дня, а симптоми остеоартриту, навпаки, посилюються. Алкоголь найменш токсичний для організму о п'ятій годині вечора (час коктейлю).

У 1729 році французький астроном Жан Жак д'Орту де Марен залишив у темряві свою рослину і виявив, що пелюстки квітки продовжували відкриватися і закри-

Несподівано в 1972 році біологи виявили центральний годинник головного мозку. Цим годинником була маленька і примітивна ділянка, яку називали супрахіазматичним ядром. Виявлення цієї анатомічної структури дало змогу започаткувати хронобіологію – нову дисципліну, яка займається вивченням зв'язку між життям і часом

ватися за звичайним щоденним графіком, як і при природному освітленні. Отже, рослина не просто реагувала на світло; її функціонування контролювалося своєрідним внутрішнім таймером. Протягом наступних 250 років на шляху продовження відкриття де Марена відбулося не так багато подій. А потім досить несподівано в 1972 році біологи виявили центральний годинник головного мозку. Цим годинником була маленька і примітивна ділянка, яку називали супрахіазматичним ядром. Виявлення цієї анатомічної структури дало змогу започаткувати хронобіологію — нову дисципліну, яка займається вивченням зв'язку між життям і часом.

Нині вивченням циркадних ритмів займаються тисячі дослідників у таких різноманітних галузях науки, як генетика, психіатрія, фармакологія і ветеринарія. Час вважають складовою частиною життя, і таке його розуміння дозволяє відчинити багато дверей до пізнання досі невідомого.

В університеті штату Вірджинія Майкл Менакер упродовж років вивчає те, як маленькі тварини підтримують свій біологічний годинник. У сітківці міног та ігуан, а також гризунів, жаб та інших істот містяться годинникові клітини. Доктор Менакер збирає клітини, зберігає їх живими у харчових розчинах, а потім моніторує їх рухи. З'ясувалося, що зображення часових ритмів різних тварин характеризуються дуже подібними кривими.

“З курсу біології відомо, що міноги — найпримітивніші з доступних для нас хребетних, які відділилися від інших хребетних 450 мільйонів років тому. Отже, і це для нас дуже важливо, все, що було спільним для міног і інших хребетних, залишилось незмінним у міног 450 млн років”, — каже д-р Менакер.

Це здається логічним. Наприклад, живлення могло бути утрудненим і метаболічно витратним у темряві та холоді ночі. Навіть дуже примітивний організм отримувач суттєві переваги, якщо його тіло “знало” найкращий час для пошуку їжі. Напевно, годинник був “винайдений” організмами ще в ранньому періоді історії життя, а потім зберігався і вдосконалювався.

У 1990-х роках, після багатьох років незначного прогресу, дослідники раптово виявили сам механізм циркадних коливань. Він працює, як водяний годинник, у якому чаша поступово наповнюється до певного моменту, а тоді раптово спорожнюється, починаючи новий цикл. Аналогічно гени годинника контролюють протейни, які поступово накопичуються до моменту, коли вони “виключають гени”. Загалом увесь цикл триває 24 години.

В одному важливому аспекті результати генних досліджень нагадують вивчення тварин д-ра Менакера: годинники мушок дрозофіл і ссавців, у т. ч. людей, керуються тими ж генами. “У житті є небагато таких універсальних речей” — пояснює д-р Менакер. Той факт, що ці гени є спільними для різних видів організмів, дозволяє припустити, що циркадний годинник є одночасно дуже старим і дуже важливим.

У 1997 році дослідники з інституту Скріпс та університету Брандайс в Америці поглибили розуміння цієї проблеми. Шляхом включення в структуру генів дрозофіли деяких генів світляка вони створили мутанта, чие тіло світилося в період активності генів, що контролювали годинник. Дослідники були вражені, виявивши годинники, що “цокали” по всьому тілу мухи: у крилах, задніх кінцівках і хоботку, — муха нагадувала годинникову крамничку. Смугаста риба та щури, як нещодавно виявили інші дослідники, також мають годинникові гени у всьому тілі. А люди? Ніби частково відповідаючи на це питання, у 1998 році дослідники в Корнельському університеті в Америці були приголомшені дивним відкриттям: годинники в організмі людини регулюються заново під впливом яскравого світла, яке потрапляє на підколінну ямку. Хоча цей експеримент ще потрібно відтворити, результати здаються переконливими. Тепер ніхто не здивується, якщо люди теж виявляться “годинниковими крамницями”.

Спільний аналіз отриманих даних дозволяє зробити деякі припущення. По-перше, можливість вести облік часу є фундаментальною та поширеною ознакою живих істот, а не випадковою чи ізольованою. По-друге, може бути багато аспектів (причому не всі є явними), у яких живі організми, включаючи людей, змінюються разом зі зміною години доби. По-третє, якщо навчитися керувати або експлуатувати ці ритми, то можна отримати потужний лікувальний засіб.

Час для призначення ліків

Час невидимий і незалежний. Його не можна заштовхнути у пляшку чи запатентувати. Комерційні фармацевтичні фірми не проявили значного зацікавлення щодо часу, і навіть тепер небагато лікарів приділяють цьому поняттю значну увагу. Втім у 80-х роках почали з'являтися інтригуючі докази того, що час може важити дуже багато, коли йдеться про лікування захворювань.

У 1985 році американський онколог Вільям Грушескі в часописі "Science" повідомив про наслідки зміни часу проведення хіміотерапії у 31 жінки з раком яєчників. Тоді, як і тепер, хіміотерапію переважно призначали у стабільній дозі і максимально швидко, без урахування періоду дня. Але д-р Грушескі зробив припущення: якщо клітини організму людини піддаються щоденним циклам більш швидкого і повільного росту, тоді переносимість організмом отрути (якою по суті є хіміотерапевтичні засоби) може також коливатися. Вразливість клітин пухлини до отрути може також коливатися.

У власному дослідженні д-р Грушескі поділив пацієнток на дві групи. Кожна група отримувала два стандартні протираккові препарати, але при цьому використовували два протилежних часових режими прийому ліків. З'ясувалося, що один з режимів лікування супроводжувався майже удвічі меншою частотою побічних ефектів, а відтак і меншою частотою відмови від лікування. Рідше випадало волосся, виникали пошкодження нервової системи, нирок, траплялись кровотечі, які потребували переливання крові. "Кожен з проявів токсичності спостерігався у кілька разів менш часто, залежно від часу призначення ліків", — каже д-р Грушескі.

Приблизно тоді ж, працюючи незалежно від д-ра Грушескі, Френсіс Леві почав застосовувати хронотерапію для лікування пацієнтів з раком у Франції. Тепер д-р Леві в клініці Пол Брус на південь від Парижа, а також його колеги у більш ніж 30 клінічних центрах по всій Європі лікують пацієнтів з раком товстої кишки (до тепер 1500 осіб) з допомогою маленької комп'ютеризованої помпи розміром у три чи чотири компакт-диски. Помпа сполучена із входом у вену і програмується для інфузії ліків з поступовими коливаннями швидкості введення протягом дня (точний режим залежить від препарату).

У 1999 році д-р Леві та його колеги опублікували результати багатоцентрового дослідження, в якому часові помпи застосовували для лікування 90 пацієнтів з раком товстої кишки в десяти клінічних центрах у Франції, Італії, Бельгії і Канаді. Було з'ясовано, що при такому режимі дозу хіміотерапевтичних засобів можна суттєво збільшити порівняно з максимально переносимою при постійному введенні в однаковому темпі. Причому частка пухлин, розміри яких зменшувалися наполовину або ще більше, зросла приблизно у три рази. Подібні результати д-р Леві та колеги опублікували в 1994 і 1997 роках, коли вони порівнювали хронотерапію із введенням препарату в постійній дозі. "Завдяки хронотерапії всі побічні ефекти зменшуються, — каже д-р Леві, — і це незважаючи на факт, що дозу вдавалося збільшити на 40%".

Звичайно, дозування і час прийому ліків тісно пов'язані у пацієнтів з бронхіальною астмою, кількість яких у США подвоїлася з 1975 року (до 15 мільйонів). Більшість пацієнтів з астмою особливо страждають вночі, можливо, у зв'язку зі змен-

шенням в організмі вмісту кортизолу, природного протизапального засобу, до найнижчого рівня. Найчастіше приступи починаються о 4-й ранку, і лікування астми нерідко ускладнюється внаслідок додаткових несприятливих наслідків безсоння.

На думку дослідників з Національного єврейського медичного та наукового центру в Денвері, прийом протиастматичного препарату о 8-й ранку чи 8-й вечора значно менш ефективний, ніж о 3-й дня, коли можна очікувати найбільшого ефекту. Моніка Крафт, директор відділення фізіології легень, пояснює, що при введенні о 3-й дня препарат встигає досягнути уражених клітин у той момент, коли вони найбільше його потребують, а не бореться з циркадними ритмами організму. Д-р Крафт згадає телефонний дзвінок від іншого лікаря, донька якого прокидалася щоночі через приступи астми. Після зміни часу прийому ліків (та деяких інших змін) дівчинка змогла спати цілу ніч — саме по собі велике досягнення для астматика.

Протягом доби суттєво змінюється рівень артеріального тиску. Він швидко підвищується зранку, і тому серцеві приступи та стенокардія найчастіше виникають саме в цей час. Вільям Уайт з медичної школи університету Коннектікут вважає, що лікування підвищеного артеріального тиску постійною дозою препарату може надто знизити тиск уночі без адекватного його зниження у ранкові години. Тепер на ринку з'являються перші антигіпертензивні препарати з відтермінованою дією: пацієнти приймають їх перед сном, а дія препарату починається незадовго до пробудження. Отже, дія таких ліків відповідає природним циркадним ритмам. Але ще більше новацій можна очікувати у найближчі роки, коли закінчиться перше міжнародне дослідження з хронотерапії, яке здійснюють у 15 країнах за участю 17 000 пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Можливо, гіпертензія і рак стануть лише початком. Чимало видів запалення, болю, артриту та інших недуг також підкоряються циркадній періодичності. Напевно, через одне-два десятиліття випадковий підхід до вибору часу прийому медикаментів буде здаватися так само застарілим, як нині — випадковий вибір дози. Справді, час — це знаряддя, чия буденність входить у протиріччя з потенційною силою цього знаряддя. Але в деяких випадках дія часу може просто дивувати, принаймні тих, хто з нею зіштовхується.

Керування ритмами

У 1957 році, ще під час навчання в університеті, Чарльз Б. пережив перший із серії епізодів чорної депресії — такої інвалідизуючої, що попросив не називати свого прізвища, аби не налякати його клієнтів (він американець, його професія вимагає інтимного ставлення та довіри). Прояви депресії були найбільш вираженими зранку і зменшувалися протягом дня. “Це стан неприємного передчуття, чорноти, безнадійності, вини, почуття невдачі, — каже він. — Це відчуття перебування на 50-му поверсі будинку за вікном, коли висихає лише на кінчиках своїх пальців, відчуття людини, яку повинна поглинути порожнеча”. Ні психологічна підтримка, ні препарати не давали ефекту. Врешті-решт він дізнався про лікаря Томаса Вера і звернувся до нього за допомогою.

Д-р Вер — не лише психіатр-практик, а й керівник секції з біологічних ритмів Американського національного інституту психічного здоров'я. Той факт, що депресія у Чарльза Б. зникла в денний час, свідчив про можливість залучення у пацієнта циркадних ритмів. Д-р Вер якраз досліджував такі шляхи маніпулювання сном, які можуть допомогти змістити ритм пацієнта і вивести його з депресії. “Не лише тривалість, а й час сну впливає на настрої пацієнтів, — каже д-р Вер. — Якщо ви не спите другу половину ночі, це може мати антидепресивний ефект”.

Про тісний зв'язок сну та депресії відомо протягом багатьох років. У 1971 році німецькі дослідники повідомили, що безсонна ніч змінила стан депресивного пацієнта. Наступні дослідження, хоча й не завжди послідовні, довели, що понад 60% пацієнтів з депресією реагують, причому нерідко драматично, на позбавлення сну протягом ночі, а трансформація настрою відбувається у другу половину ночі. “Це надзвичайний феномен, — каже д-р Вер. — Пацієнт міг залишатися замкнутим у собі та депресивним, безнадійним та плаксивим, беземоційним та песимістичним протягом місяців, і ми просимо його не лягати спати упродовж ночі. Наступного ранку мене зустрічає дуже комунікабельна та схвильована людина. Якщо ви побачите це хоч один раз, то ніколи цього не забудете”.

Проблема полягає у тому, що кожна людина потребує сну, і навіть короткий ранковий сон після безсонної ночі може закінчитися поверненням депресії. Отже, відбувається щось дуже цікаве; але як зробити ефекти стійкішими?

У клініці Фрайбурзького університету в Німеччині Матіас Бергер нещодавно закінчив перше контрольоване дослідження такого типу, яке дозволяє дати попередню відповідь на запитання. Він залучив 40 пацієнтів, у яких прояви депресії зникали після безсонної ночі. Наступного дня половину з цих пацієнтів відправляли спати на шість годин раніше, ніж звичайно. Вони спали від 5-ї вечора до півночі, так що активний період припадав на перші ранкові години. Потім час лягати спати щодня відкладали на годину, і через тиждень пацієнти поверталися до свого звичайного режиму (лягали спати об 11-й вечора). Як результат, у 3/4 лікованої групи депресія не відновилася. Успіх лікування був удвічі більшим, ніж у контрольній групі, яка отримувала режим плацебо.

Іншими словами, антидепресивні ефекти зміни часу сну можуть бути стійкими. “У цих пацієнтів депресія тривала протягом місяців, — каже д-р Бергер. — Найважливіший для мене аспект цього дослідження полягає у тому, що не підтверджується “святий закон природи”, згідно з яким пацієнта можна вивести з депресії лише протягом трьох-чотирьох тижнів, коли починають діяти антидепресивні препарати”.

Але що власне відбувається? У галузі хронотерапії, яка перебуває на початковій стадії становлення, теорія відстає від практики. Д-р Вер підозрює, що ефект може залежати від зростання у ранкові години рівня певних гормонів щитовидної залози. “Якщо ви прокидаєтеся у пізній період ночі, цей викид просто відбувається і не залишає наслідків. Це свого роду трюк, який стимулює мозок, гіпофіз та щитовидну залозу викидати значну кількість відповідних гормонів. Таким чином, організм використовується як власна аптека”.

Жоден препарат не допомагав Чарльзу Б., який уже був у відчаї на момент, коли знайшов д-ра Вера. Помітивши циркадний перебіг депресії Чарльза Б., д-р Вер попросив його не спати упродовж ночі, а потім лише поступово збільшувати тривалість нічного сну, так що майже протягом тижня він не спав у критичні перші ранкові години. Ефекти першої спроби були швидко втрачені. (Відповідь на зміни часу сну, так само, як і на прийом препаратів, часто не є стійкою). Другу спробу було припинено тоді, коли Чарльз Б. однієї ночі проспав.

Але в голосі Чарльза продовжує звучати подив, коли він описує третю спробу. “Протягом ночі я фізично почував себе краще. Це можна описати так, ніби сила приходить зсередини”. Здавалося, що хтось зробив йому ін'єкцію потужного препарату для зміни настрою. До ранку він відчув себе добре. Дуже потроху Чарльз Б. щоночі додавав сну, побоюючись того, що добрі зміни довго не втримаються. Але це насправді сталося, і депресія зникла. Звичайно, він боїться її відновлення, але значно менше, ніж раніше. Тепер він уже має власну зброю проти депресії.

Четвертий вимір

Найважливіше не те, що зміни часу сну здатні вилікувати депресію чи що з'явиться можливість обійтися без препаратів (навпаки, ця методика перебуває в гармонії з ліками, які допомагають зробити ефект стійким). Так само й часове застосування хіміотерапії відповідно до ритмів організму не стане панацеєю від раку. Натомість особливо важливо те, що в нове століття приходять люди з новим поглядом на свій організм. Цей погляд передбачає пошук принципів та терапевтичних стратегій у напрямі, в якому раніше лише чули ефемерний бій годинника.

Глибока інтеграція часу в наукову модель людського життя — воістину, всього життя — лише починається; майже всі її сфери чекають нових винаходів. Втім в основі найважливішою є хронобіологія — не через можливість якогось конкретного застосування, а як шлях до перегляду структури життя. “Живі істоти організовані в часі не меншою мірою, ніж вони організовані у просторі, — каже д-р Менакер, — але організацією в часі раніше нехтували порівняно з просторовою організацією”. Зважаючи на те, що починається відновлення балансу, люди та інші істоти стають урешті-решт повною мірою чотиривимірними.

Підготував *Олег Жарінов*