

О процессах в хрусталиках и механизмах их функционирования, препятствующих развитию катаракт

Мирошниченко И. В.¹

профессор, ректор

Треушников В. М.²

генеральный директор

Чупров А. Д.³

д.м.н., профессор, директор

1 – ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России

2 – ООО «Предприятие «Репер-НН»

3 – Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Автор для корреспонденции: Чупров Александр Дмитриевич. **e-mail:** nauka@ofmntk.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Проницаемость клеточных мембран в хрусталике, как и у всех иных клеток, по отношению к полярным молекулам и ионам определяется их коэффициентами сорбции в матриксе мембран, допуская, что вязкость в них сохраняется постоянной при всех условиях, не приводящих к гибели клеток. К сожалению, есть внешние причины, которые приводят к старению матрикса и увеличению вязкости. Противодействие к увеличению вязкости в матриксе связано только с реакцией образования липидов с ненасыщенными жирными кислотами (ЖК), катализируемых десатуразами. Наличие десатураз в клеточных мембранах совместно с коферментами приводит к образованию постоянно действующих циклов, препятствующих старению матрикса. Возможны два типа десатураз и, соответственно, два типа циклов, одни из которых приводят к делению клеток, а другие – нет. Все циклы направлены на то, чтобы сохранить подвижность реагентов и вязкость в матриксе. В неделящихся клетках подвижность десатуразы остается постоянной до тех пор, пока в мембранах есть липиды с предельными ЖК. В этих клетках происходит накопление в мембранах липидов с ненасыщенными ЖК до 30-70%, которое неизбежно заканчивается образованием катаракты. В циклах, связанных с делением клеток хрусталика, происходит не только восстановление подвижностей реагентов и вязкости в матриксе, но и содержание в мембранах липидов с предельными ЖК, что допускает бесконечное деление клеток. Естественно, что этот процесс обеспечивает молодость живых систем, но отсутствие его остановки может быть причиной образования и роста раковых опухолей. Существует необходимость в регулировании этого процесса, один из механизмов которого обусловлен изменением водного баланса в хрусталиках, связанного с селективностью в проницаемости мембран и наличием потоков воды, зависящих от химического потенциала в них относительно внешней среды.

Ключевые слова: хрусталик, матрикс, десатураза, жирные кислоты, катаракта

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-1-36

Для цитирования: Мирошниченко И. В., Треушников В. М., Чупров А. Д. О процессах в хрусталиках и механизмах их функционирования, препятствующих развитию катаракт. *Медицина* 2019; 7(3): 1-36.

Актуальность

Одной из важнейших проблем офтальмологии является катарактогенез, который в итоге приводит к помутнению хрусталиков. Поскольку хрусталики в основном состоят из белков (~95% в сухом состоянии), то, естественно, что изменение их физико-химических свойств (увеличение твердости, уменьшение способности к аккомодации, появление коричневой окраски и других) может быть связано только с модификацией белков, например, в результате их старения [6,79,81]. Содержание липидов в хрусталиках, из которых состоят мембраны, не превышает 2-3% [6], но именно к ним приковано основное внимание исследователей. Полагают, что мембраны в них играют решающую роль, нарушение которой приводит к помутнению хрусталиков, состоящих из плотно упакованных клеток (волокон), отделенных от внешней среды клеточной мембраной. Механизм их действия на цитоплазму клеток не известен [12,21,74,78,102]. Есть мнения, что процессы в клеточных мембранах инициируют изменения химического строения и структуры белков в цитоплазме клеток хрусталика [18,69]. По всей видимости, такие мнения нельзя считать верными. Старение происходит непрерывно во всех системах и относится к необратимым процессам. Более вероятно, что роль клеточных мембран связана с наличием каких-то процессов в них, которые могут компенсировать старение хрусталиков и тем самым замедлять развитие катаракты.

Цель

Выявление процессов в хрусталиках, которые компенсируют их старение и позволяют сохранить зрение у пациентов в течение всей жизни.

Полагаем, что клеточная мембрана является не только границей раздела между внешней и внутренней средами клетки, но она также регулирует обмен многих ионов и полярных молекул между ними. Такой обмен непосредственно связан с проницаемостью мембран, которые могут быть в двух крайних состояниях: либо непроницаемыми («запертыми»), либо полностью «открытыми» [4,8,9,14,15,25,27]. Фактически, мембрана представляет собой билипидный слой толщиной около 6 нм, состоящий из молекул, часть из которых гидрофильная, а другая часть – гидрофобная, представляющая собой цепочки из фрагментов $-CH_2-$ с вкраплениями двойных связей $-CH=CH-$ длиной до 24. Проницаемость мембран равна нулю, если образуется идеальная структура билипидного слоя (ИСБС), в котором все гидрофобные части направлены друг к другу, образуя матрикс, а гидрофильные части – наоборот, от матрикса. С точки зрения термодинамики ИСБС самопроизвольно может возникнуть при значениях энтропии близких к нулю, реализуемой при температуре абсолютного нуля. При энтропии больше нуля закономерно должно происходить нарушение ИСБС вследствие «переворачивания» части липидов в мембране (возникновения «хаоса»), приводящего к образованию в матриксе гидрофильных дефектов, увеличению в них коэффициентов сорбции реагентов и,

соответственно, проницаемости мембран. При физиологических температурах «запирание» мембраны, вероятно, происходит при напряженностях электрического поля равных $\sim 10^5$ В/см, возникающих при потенциалах покоя (ПП) равных ~ 100 мВ. Объяснением этому служит то, что почти все гидрофильные части липидов склонны к диссоциации в водных растворах с образованием ионов, несущих электрический заряд, которые при указанных напряженностях электрического поля полностью выталкиваются из матрикса, приводя к восстановлению ориентации липидов в мембране. В отличие от закона Ома ионный ток в мембранах возрастает с уменьшением мембранного потенциала (МП) из-за наличия отрицательного сопротивления [14], которое закономерно вследствие увеличения растворимости ионов в матриксе при нарушении ИСБС. Без такой зависимости невозможно формирование и распространение без затухания нервных импульсов в аксонах [3,9,14,63].

МП возникает в результате неравномерного распределения ионов во внутренней части клетки и в окружающей среде (асимметрии). «Запирание» мембран происходит при такой асимметрии, при которой МП равен ПП. Так, например, в цитоплазме многих клеток концентрация ионов калия в 10-20 больше, чем за их пределами, тогда как концентрация ионов натрия, наоборот, в такое же количество раз меньше [4,8,15,25]. Есть разные способы расчета ПП на основании оценки распределения ионов в различных частях клетки, но важно то, что при физиологических температурах они равны ~ 100 мВ [3,8,30]. Даже сравнительно небольшие нарушения ИСБС приводят к неполному «запиранию» потоков ионов через мембраны – возникновению самопроизвольных потоков в них (токов утечки). Образование ПП может быть связано только с активным транспортом некоторых ионов через мембраны – протонов H^+ , осуществляемых H^+ -АТФазой [20,39], ионов натрия и калия в аксонах [3,9,14,63] и других. Для активного транспорта ионов необходима химическая энергия, например, в виде АТФ. Образование ИСБС, кроме всего прочего, допускает и экономию химической энергии. Действия различных факторов на живые системы приводят к понижению МП с последующим его восстановлением до образования ПП, если при этом не происходит их гибели. Образование потенциалов действия (ПД) можно также рассматривать как выведение системы из стационарного состояния и возврата МП к ПП, приводящего в итоге к ИСБС [3,9,14,63]. Активный транспорт ионов через мембрану вполне можно рассматривать как противодействие росту энтропии.

Проницаемость мембран зависит в основном от состояния матрикса, которая прямо пропорциональна произведению коэффициентов сорбции (растворимости) и диффузии (подвижности) реагентов в матриксе. Регулирование проницаемости мембран в живых системах обусловлено изменением коэффициентов сорбции реагентов в матриксе, а не их подвижностей, что возможно только в том случае, если вязкость матрикса остается постоянной. Последнее можно считать одним из основных условий функционирования клеточных мембран. Если в одном из двух крайних состояний проницаемость мембран равна нулю, то полагаем, что она может быть увеличена в результате либо уменьшения МП, либо химического действия ряда веществ, в частности, гормонов, приводящих к

своего рода «ионным каналам» разной селективности [4,9,27]. Местонахождение этих «каналов» в мембранах может не быть постоянным. Важно, что они приводят лишь к локальной проницаемости мембран, но не к их разрушению. Однозначно, что во всех случаях увеличение проницаемости мембран связано с нарушением ИСБС. К сожалению, вязкость матрикса не остается постоянной, а увеличивается при старении, например, в результате его окисления по цепной реакции с вырожденным разветвлением [42,70-72]. Для сохранения в нем вязкости необходимо компенсирование старения. К компенсированию этого процесса приводит реакция образования липидов с ненасыщенными жирными кислотами (ЖК). В результате хода этой реакции происходит разжижение матрикса, которое контролируется десатуразой [20,39]. Поскольку в матриксе нет полярных групп, а в окружающих средах есть только молекулы, растворимые в воде, то для его разжижения трудно предположить какое-то другое решение. В живых системах обратной реакции нет. В этом нет и никакой надобности. С возрастом происходит образование в матриксе полярных групп в результате их старения, которые способствуют увеличению вязкости и, следовательно, уменьшению подвижности реагентов в них. По этой причине компенсирование старения не представляется возможным без десатураз. Поскольку старению матрикса противостоит только одна реакция, контролируемая десатуразой, то его компенсирование возможно лишь тогда, когда эта реакция идет с той же скоростью, что и старение, или, когда непрерывно происходят циклы, в которых вязкость матрикса увеличивается до некоторого критического значения, а потом восстанавливается до первоначальной величины. Первое нереально из-за большого числа факторов, от которых зависит процесс старения матрикса. Более вероятно, что в живых системах происходит саморегулирование мембранных реакций в результате хода циклических процессов.

Образование циклических процессов в мембранах прежде всего связано с переходом от плотности распределения вероятностей превращения активированного состояния в сторону конечных продуктов, описываемых показательными функциями (классический вариант),

$$f(t) = k_i \cdot e^{-k_i \cdot t} \quad (1)$$

к плотности распределения вероятностей, полученной из уравнения Фоккера-Планка [60], характерного для довольно вязких и твердых сред:

$$f(t) = \frac{z}{2 \cdot \sqrt{\pi \cdot D \cdot t^3}} \cdot e^{-\frac{z^2}{4 \cdot D \cdot t}} \quad (2),$$

где k_1 , k_2 и k_3 – константы скоростей химических реакций превращения исходных продуктов в активированное состояние (A...B)*, превращений его в исходные и конечные продукты, соответственно, в результате бимолекулярной реакции по механизму: $A + B \xrightarrow{k_1} (A...B)^* \xrightarrow{k_2} \text{конечные продукты}$; D – коэффициент диффузии реагентов в активированном состоянии; z – расстояние, которое необходимо преодолеть, чтобы активированное состояние (A...B)* перешло в сторону конечных продуктов; t – время.

Существование переходов от (1) к (2) в корне меняет подход к описанию кинетики химических реакций в различных средах. Прежде всего, это связано с тем, что пределы функций (1) и (2) при $t \rightarrow 0$ равны, соответственно, k_3 и 0 (рис. 1). В том случае, если предел равен 0, то некорректно использовать при описании их обыкновенные дифференциальные уравнения. Можно использовать интегралы, приведенные в [48,51,52,96,97].

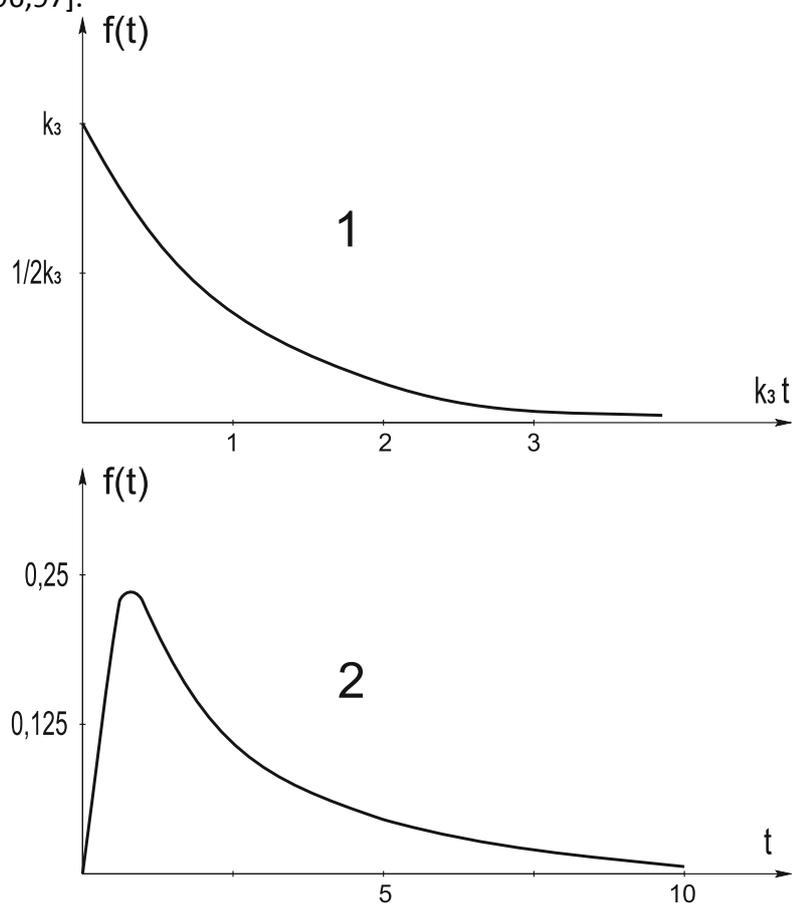


Рис.1 Плотности распределения вероятностей, определяемые кривыми 1 и 2. Кривая 2 получена при $Z^2/(4D)=1$.

Переход (1) \rightarrow (2) в реакции превращения активированного состояния в сторону конечного продукта приводит к тому, что величина клеточного эффекта становится равной [48,51,52,96]:

$$P_{кл}^{(2)}(\delta) = \int_0^\infty \frac{z}{2 \cdot \sqrt{\pi \cdot D \cdot t^3}} \cdot e^{-\frac{z^2}{4 \cdot D \cdot t}} \int_t^\infty k_2 \cdot e^{-k_2 \cdot \varepsilon} d\varepsilon \cdot dt = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^\infty t^{-\frac{3}{2}} \cdot e^{-\left(\frac{1}{t} + \frac{t}{\delta}\right)} dt; \delta = \frac{4 \cdot D}{z^2 \cdot k_2}; \quad (3)$$

Аналогичное выражение для клеточного эффекта в отсутствие перехода (1) \rightarrow (2) соответствовало бы:

$$P_{кл}^{(1)}(\delta) = \int_0^\infty k_3 \cdot e^{-k_3 \cdot t} \int_t^\infty k_2 \cdot e^{-k_2 \cdot \varepsilon} \cdot d\varepsilon \cdot dt = \frac{k_3}{k_2 + k_3} = \frac{\delta}{1 + \delta}; \delta = \frac{k_3}{k_2} \quad (4)$$

где $P_{кл}(\delta)$ – величины клеточных эффектов (вероятностей превращения активированного состояния в сторону конечных продуктов) при наличии перехода (1) \rightleftharpoons (2) и в его отсутствие. В отсутствие перехода (1) \rightarrow (2) интеграл (4) приводит к тому же решению, что и соответствующие дифференциальные уравнения.

Константы скоростей химических реакций в отсутствие перехода (1) \rightleftharpoons (2) и в его присутствии представим следующим образом:

$$k_{эф} = k_1 \quad \text{или} \quad k_1 \cdot P_{кл}^{(2)}(\delta); \quad \delta = \frac{4 \cdot D}{z^2 \cdot k_2} \quad (5)$$

Рассчитанные по уравнениям (3) и (4) кривые зависимостей клеточного эффекта от параметра δ представлены на рис. 2.

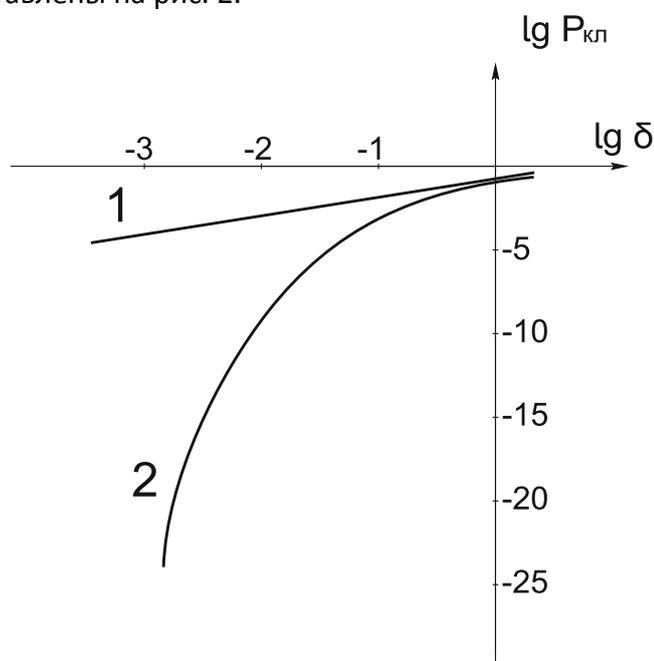


Рис. 2 Кривые зависимостей клеточного эффекта, определяемые уравнениями 3 (кривая 2) и 4 (кривая 1).

С уменьшением параметра δ расхождение между этими кривыми возрастает, причем на порядки. Наличие перехода (1) \rightarrow (2) приводит к уменьшению клеточного эффекта в $10 - 10^8$ раз и более. Согласно (5) такие переходы приводят к уменьшению констант скоростей химических реакций синхронно с изменениями клеточного эффекта. Интервал перехода плотности распределения вероятностей от (1) к (2) может быть достаточно узким, чтобы принять уменьшение скоростей химических реакций за их остановку [48,96]. При наличии переходов от (1) \rightleftharpoons (2) закономерно и явление нивелировки реакционной способности реагентов [70,72], приводящее к выравниванию выходов всех конкурирующих реакций в высоковязких средах. Последнее предполагает, что клеточный эффект равен и прямо пропорционален $\sim 1/k_1$. Остановки химических реакций проходят по типу критических превращений не при каком-то одном значении параметра δ , а последовательно, например, по мере увеличения вязкости среды: раньше в случае быстрых реакций, а

позднее – в случае медленных реакций [48, 96]. Кривые по уравнению (3) можно аппроксимировать сложной функцией [51, 52]:

$$P_{кл}^{(2)} = \begin{cases} 0,1 \cdot \delta & \text{при } 0,4 < \delta \leq 4 \\ \delta^3 & \text{при } 0,04 < \delta \leq 0,4 \\ \delta^n & \text{при } \delta \leq 0,04 (n > 3) \end{cases} \quad \delta = \frac{4 \cdot D}{z^2 \cdot k_2}; \quad (6)$$

Уравнения (3) и (6) совместно с (5) свидетельствуют о нелинейной зависимости скорости химической реакции от подвижности реагентов (коэффициентов диффузии). В отсутствие перехода (1)→(2) скорость бимолекулярной реакции в кинетическом режиме не зависит от подвижности реагентов. Однако, как было установлено экспериментально, при ограничении подвижности реагентов их скорости остаются много меньше частоты сближения реагентов (на многие порядки), но зависят от их подвижностей [70] – противоречат протеканию реакций в диффузионно-контролируемом режиме, но не второму уравнению в (5). Явление остановки химических реакций присуще многим процессам, возникающим в результате их переноса из низковязких сред в высоковязкие, например, твердые полимеры [70,72].

О наличии остановки реакции в результате перехода (1)→(2) свидетельствует и резкое увеличение энергии активации – появление излома прямой, определяющего зависимость логарифма константы скорости реакции от обратной температуры (1/T). Это легко доказать, если принять, что зависимости всех констант скоростей реакций, в том числе и коэффициентов диффузии реагентов, определяются уравнениями Аррениуса:

$$k_{эф} = k_i = k_0^i \cdot e^{-\frac{E_A^i}{R \cdot T}}; \quad D = D_0 \cdot e^{-\frac{E_D}{R \cdot T}}; \quad (7)$$

где соответствующие предэкспоненты и энергии активаций.

Если учесть (6), то находим, что логарифм эффективной константы скорости реакции равен:

$$\ln = -\ln k_0^1 \cdot \frac{E_A^1}{R \cdot T} + n \cdot (\ln 4/z^2 + \frac{(E_D - E_A^2)}{R \cdot T}); \quad (8)$$

Из этого уравнения однозначно следует, что

$$E_{эф} = E_A^1 + n \cdot (E_D - E_A^2) \approx E_A^1 + n \cdot E_D; \quad \text{если } E_D \gg E_A^2; \quad (9)$$

Выполнение приведенного в (9) неравенства вполне вероятно, поскольку превращение активированного состояния в контактную пару не требует преодоления энергетического барьера. Если n равно 3 и большим значениям, то увеличение энергии активации не менее чем в 2-3 раза после таких переходов вполне приемлемо [48,96]. В отсутствие перехода (1)→(2) $E_{эф} =$ что исключает появление изломов у этих прямых. Еще раз отметим, что только переходы типа (1)→(2) допускают резкое (по типу критических превращений) увеличение энергии активации химических реакций.

Покажем теперь, что наличие десатураз в мембранах может быть причиной образования циклических процессов – перехода (1)→(2) при одном интервале изменений параметра δ и перехода (2)→(1) – при другом. Заметим, что для осуществления указанных переходов не требуется значительных изменений подвижностей реагентов из-за указанной в (6) нелинейной зависимости скорости реакции от параметра δ . Достаточно изменений подвижностей реагентов (или температуры) в пределах 3-5%, что исключает надобность в поиске причин, приводящих к фазовым переходам в области физиологических температур [4]. Образование цикла было обнаружено в случае охлаждения растений, приводящих к падению подвижностей реагентов и увеличению вязкости в матриксе мембран, что показано на схеме, приведенной на рис. 3 [39,40]. На рис. 3 указаны четыре точки, соответствующие разным состояниям мембраны. В точке 1 МП равен ПП ($\sim 170 \mu\text{В}$) и соответствует ИСБС.

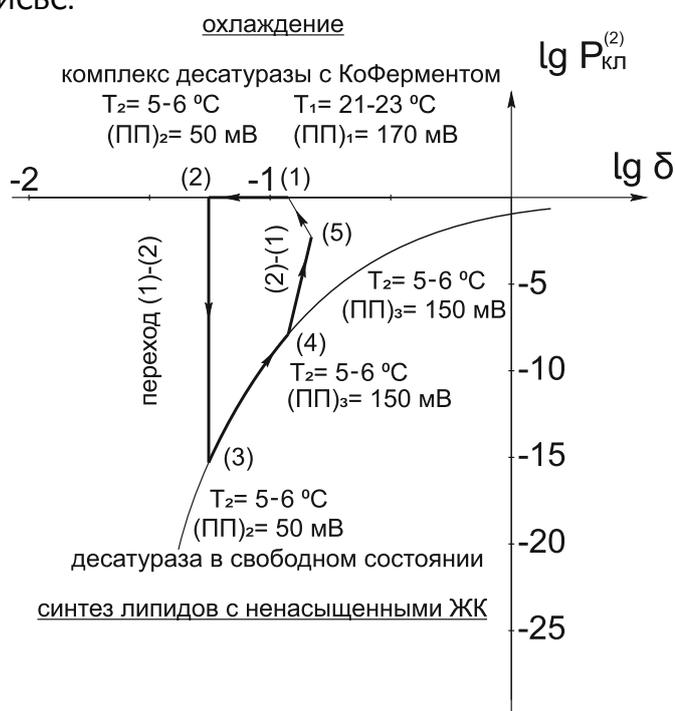


Рис.3 Изменение температуры (Т) и потенциалов покоя (ПП) при охлаждении растений.

При понижении температуры от 21-23°C до 5-6°C мембрана из состояния 1 превращается в 2, в результате чего понижается скорость работы активного транспорта ионов, а МП уменьшается до $\sim 50 \mu\text{В}$. При охлаждении растений часто происходит генерация ПД [39,40]. Приближение температуры к 5-6°C еще не означает нарушение ИСБС. Согласно уравнению Больцмана, величина ПП пропорциональна температуре, при которой образуется ИСБС. Наиболее важно то, что в состояниях 1 и 2 все плотности распределения вероятностей описываются показательными функциями, и клеточный эффект равен ~ 1 (классический вариант). В состоянии 2 происходит переход (1)→(2), в результате которого мембрана переходит в состояние 3. В состоянии 3 падают скорости практически всех реакций, но не реакции превращения липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, что означает активацию десатуразы. В результате хода этой реакции

происходит увеличение подвижности реагентов в мембране, восстановление активного транспорта ионов и МП – превращение 3 в 4. Об активации десатуразы свидетельствует то, что синхронно с увеличением МП происходит увеличение подвижности реагентов при температуре 5-6°C [40]. Увеличение подвижности реагентов в мембранах было установлено методом флуоресцентного зонда с использованием пирена. Благодаря этой реакции матрикс мембран разжижается, подвижность реагентов в нем возрастает. Происходит практически полное восстановление МП (~ 150 $\mu\text{В}$) при 5-6°C, за которым идет переход (2)→(1), но не замыкание цикла. Замыкание цикла происходит при нагревании растений до 21-23°C, но при этом ПП увеличивается всего лишь на 20 $\mu\text{В}$. Особенность здесь в том, что превышение температур растений выше 5-6°C не приводит к активации десатуразы, что, без сомнения, является одним из важнейших свойств биологических мембран. Наличие перехода (1)→(2) с понижением температуры подтверждает и зависимость константы скорости реакции от температуры [39]. Установлено, что излом прямой в координатах Аррениуса происходит при температуре 18,5°C, что значительно больше температуры равной 5-6°C, при которой активируется десатураза. Фактически, десатураза «оживает» лишь в узком диапазоне температур – приблизительно, от 5 до 6°C. Установлено, что указанная выше зависимость константы скорости реакции от температуры соответствует активному транспорту ионов, а не активированию десатуразы [39]. Поскольку эти реакции относятся к разным типам, то и температуры переходов (1)→(2), связанные с заменой одной плотности распределения вероятностей на другую, могут различаться. Согласно (3) и (6) температуры этих переходов зависят от структуры и молекулярных размеров реагентов.

Рассмотрим более детально условия образования цикла. Подстановка (6) в (5) приводит к уравнению:

$$k_{\text{эф}} = k_1 \cdot \left(\frac{4 \cdot D}{z^2 \cdot k_2} \right)^n; \quad n \geq 3; \quad (10)$$

Если по уравнению Аррениуса с понижением температуры происходит уменьшение константы скорости химической реакции k_1 , то это может быть компенсировано увеличением коэффициента диффузии D , обусловленным разжижением матрикса мембран за счет дополнительного образования в них липидов с ненасыщенными ЖК, катализируемой десатуразой [39, 40].

Реакция, приводящая к превращению одних липидов в другие, возникает лишь при достижении довольно низких температур в очень узком интервале, что противоречит закону Аррениуса [53]. Этот феномен – следствие явлений остановки химических реакций и нивелировки реакционной способности реагентов в указанной выше реакции, предполагающее наличие по крайней мере двух конкурирующих реакций:



2) липиды с предельными ЖК \rightarrow липиды с ненасыщенными ЖК, катализируемая десатуразой.

В растениях механизм этих реакций сложнее, чем указан выше. Приведена лишь формальная схема. Наиболее важное значение имеет то, что при $T > 5-6^\circ\text{C}$ первая реакция идет с много большей скоростью, чем вторая. Первая реакция приводит к образованию комплекса десатуразы с коферментом – наложению запрета на активацию десатуразы. Образование десатуразы в свободном состоянии, способной катализировать реакцию превращения одних липидов в другие, становится возможной только после остановки первой реакции, т.е. после перехода (1) \rightarrow (2), приводящего к распаду комплекса десатуразы с коферментом – снятию запрета на активацию десатуразы. Вторая реакция приводит к увеличению подвижностей реагентов в мембранах (разжижению) до значений, приводящих в итоге к переходу (2) \rightarrow (1) – повторному образованию комплекса кофермента с десатуразой и остановкой второй реакции.

Таким образом, есть все основания считать, что явления остановки химических реакций и нивелировки реакционной способности реагентов в указанной выше редакции являются необходимыми и достаточными условиями для образования циклических процессов с участием десатуразы и кофермента. Переход (2) \rightarrow (1) приводит к ходу реакций в кинетическом режиме, в котором скорости реакций определяются реакционной способностью реагентов, а переход (1) \rightarrow (2) в режим с ограниченной подвижностью реагентов, в котором скорости реакций кроме всего прочего зависят и от их подвижностей. Необходимость в наличии кофермента определяется образованием запрета на ход реакции превращения одних липидов в другие и цикла, в котором один режим хода реакции меняется на другой. Уменьшение подвижностей реагентов ниже некоторого критического значения вследствие падения температуры приводит в течение сравнительно короткого времени к активации десатуразы в мембранах. Активация десатуразы в растениях при достаточно глубоком понижении температур не вызывает сомнений – она обнаружена во многих работах, указанных в обзоре [20]. Накопление липидов с ненасыщенными ЖК в мембранах при физиологических температурах отсутствует. Обнаружены случаи резкого увеличения скоростей химических реакций с понижением температуры и в неживых системах. Подобно тому, как это происходит в растениях, скорости полимеризации ряда олигомеров резко возрастают при достижении некоторых довольно узких интервалов температур как сверху, так и снизу [26], приводящих к безобрывной (быстрой) полимеризации в результате селективной остановки реакций рекомбинации и диспропорционирования свободных макрорадикалов [48,96]. Селективная остановка обрыва цепи полимеризации происходит в необычно узком интервале подвижностей реагентов (по измерениям парамагнитного зонда (ПЗ – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила) в интервале $4-8 \cdot 10^{-10}$ с) [45,46,48,96] – дальнейшее уменьшение подвижности реагентов опять приводит к уменьшению скорости полимеризации теперь уже из-за остановок реакций роста цепей полимеризации. Скачкообразные изменения кинетики химических реакций по типу критических превращений, вероятно, являются одной из основных закономерностей, возникающих в

переходных процессах от низковязких сред к высоковязким. Этот вывод подтверждают и многие применения, указанные ниже.

Фотополимеризующиеся композиции (ФПК), в которых подвижность ПЗ находится в указанном выше интервале, отличаются от остальных рекордно высокой светочувствительностью, что позволило использовать их для решения многих практических задач. ФПК с такой подвижностью ПЗ нашли применение в производстве интраокулярных линз (ИОЛ) [19,24,34-38,48,58,59,87], рентгеновских линз [32,54,83] и других изделий [80,85,88,93] методами фронтальной фотополимеризации; склероплантов [10,11,64,65], интрастромальных и внутрикапсульных колец [13], антиглаукоматозных дренажей и шунтов [5], твердых мозговых оболочек [44,57], сеток для ненатяжной пластики в хирургии грыж брюшной стенки [1,2,33,62], а также световодов для нового поколения печатных плат [28,43] методами планарной фотолитографии; различных фильтров для терагерцового диапазона длин волн и металлических сеток для электроламповых приборов со скважностью приближающейся к 100% [95], в которых кроме фотолитографии дополнительно используют гальванопластику. Наличие селективных остановок многих реакций позволяет объяснить превращения типичных ингибиторов в фотоинициаторы радикальной полимеризации в композициях с ортобензохинонами и третичными аминами [66-68], эффективных антиоксидантов в малоэффективные [70,72], способность инертных по отношению к молекулярному кислороду ароматических нитренов присоединять к ним молекулярный кислород с образованием стабильных парамагнитных продуктов [31,55,56] и, вероятно, других феноменов, которые еще не выявлены в этих переходных процессах. Без уравнения (10) трудно объяснить и то, что в случае теплокровных животных концентрация липидов с предельными ЖК в мембранах значительно больше, чем в растениях и животных, которые находятся в тепловом равновесии с окружающей средой. Компенсирование константы скорости реакции k_1 , обусловленное увеличением температуры при «переходах» от растений к теплокровным животным, определяется необходимостью уменьшения коэффициента диффузии десатуразы в матриксе мембран (заменой жидких липидов на твердые). Образование циклических процессов в мембранах также связано со строго определенной подвижностью десатуразы, при которой реакция образования комплекса десатуразы с коферментом еще проходит в кинетическом режиме, но даже при малом увеличении вязкости матрикса происходит переход в режим с ограниченной подвижностью реагентов. С увеличением интервала изменений подвижностей десатуразы исчезает возможность резкого перепада скоростей химических реакций. При старении матрикса его вязкость возрастает, но благодаря действию десатуразы ее подвижность остается в узком интервале. Отклонения от этого интервала неминуемо приводят к нарушению цикла и, соответственно, гибели живой системы. Описанию механизма активации десатуразы в растениях столь большое внимание уделено в связи с тем, что в первом приближении он практически ничем не отличается от механизма активации десатуразы в клетках хрусталика.

В отличие от растений можно считать, что все процессы в клетках хрусталика протекают при постоянной температуре, а к уменьшению подвижности реагентов в мембранах приводит ход реакций, приводящих к их старению. Эти различия допускают, что активация десатураз в растениях происходит только при понижении температуры, а в хрусталиках – постоянно, но периодически, когда в результате старения уменьшение подвижности реагентов не достигнет некоторого критического значения. Изменения подвижностей реагентов в клетках хрусталика, скорости работы активного транспорта ионов и, соответственно, МП происходят в результате колебательных процессов – периодически повторяющихся «вспышек» активности десатуразы, которые приводят к восстановлению подвижности реагентов в матриксе, активного транспорта ионов и МП, в результате чего закономерно происходит накопление в мембранах липидов с ненасыщенными ЖК [18]. Предполагаемые реакции, образующие замкнутый цикл, представлены на схеме рис. 4.

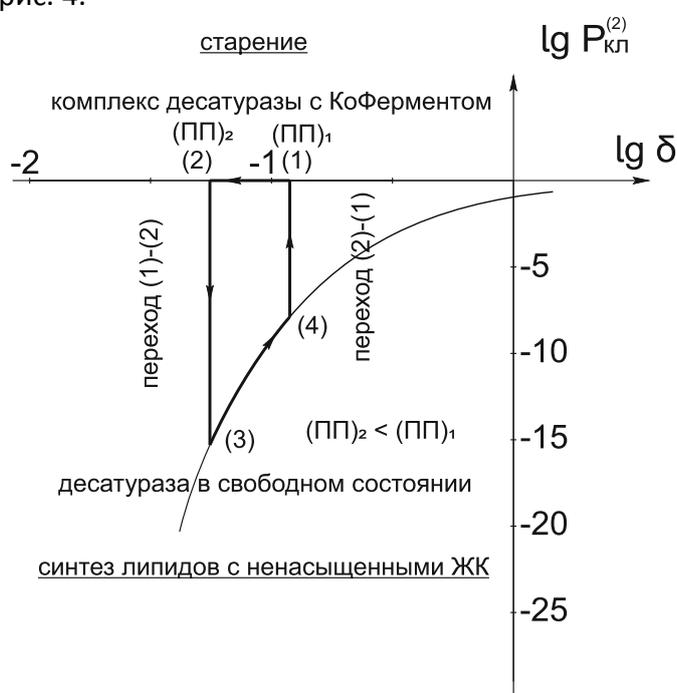


Рис.4 Цикл восстановления подвижности десатуразы в клетках хрусталика при $T = \text{const}$.

Поскольку реакции, приводящие к старению матрикса мембран, происходят постоянно, то и циклы совершаются непрерывно до тех пор, пока в них есть липиды с предельными ЖК. С их исчезновением происходит потеря способности к восстановлению подвижности реагентов в мембранах и активного транспорта ионов, что допускает падение МП до нуля, приближение к равномерному распределению ионов, гибели клеток и помутнению хрусталиков – образованию катаракты. Наличие колебательного процесса изменения активности десатуразы в мембранах не приводит к исключению старения хрусталиков, но позволяет сохранить постоянным ионный состав в клетках и тем самым продлить время их жизни до возникновения катаракты. Поскольку старение хрусталиков идет непрерывно, то, хотя и медленно, происходит изменение их физико-механических

характеристик в сторону ухудшения. Указанный выше колебательный процесс изменения активности десатуразы происходит в течение достаточно длительного, но конечного периода времени, который может закончиться только образованием катаракты. Образование катаракты – это необратимый процесс, исключающий возможности восстановления зрения путем медикаментозного лечения. Восстановление зрения можно достичь лишь операционным путем: удалением катаракты с последующей имплантацией в глаз ИОЛ [23,77,84]. Не исключено, что в будущем станет возможным и выращивание новых хрусталиков в глазах с помощью клеточных технологий [7,16,29]. Чем меньше путь от точки 3 к 4, тем меньше изменение подвижностей реагентов, скорости работы активного транспорта ионов, МП и, следовательно, прироста липидов с ненасыщенными ЖК в мембранах во время одного цикла, что предполагает малые амплитуды колебаний этих величин.

Кроме перечисленного в хрусталиках проходят и процессы деления клеток и их остановки. Полагаем, что деление клеток приводит не только к их размножению, но и противодействует старению. Поскольку нет иной возможности кроме как изменения подвижностей реагентов в матриксе в результате образования липидов с ненасыщенными ЖК, то рано или поздно все липиды с предельными ЖК в мембранах должны исчезнуть. Необходим возврат в первоначальное состояние, что, предполагаем, и происходит при делении клеток. Исключение непрерывного роста системы, в том числе и хрусталиков, может быть связано только с наличием механизмов, которые приводят к остановке деления клеток. Они необходимы, но механизмы их действия ранее практически игнорировали.

Допускаем, что в мембранах есть липиды с предельными ЖК в количестве $n_{пр}$ и липиды с ненасыщенными ЖК в количестве $m_{нен}$ ($n_{пр} + m_{нен} = N$). В течение жизни клетки часть из липидов с предельными ЖК превращаются в липиды с ненасыщенными ЖК. Если $m_{нен} = m_{пр}$, то состав мембраны после добавления в них $N = n_{пр} + m_{пр}$ исключительно только липидов с предельными ЖК и последующим делением клетки на равные части равен:

т.е. тот же результат, который был первоначально. При делении клеток каждый раз в геометрической прогрессии в два раза уменьшается число «старых» липидов. Замена в мембране «старых» липидов на вновь синтезированные липиды исключительно только с предельными ЖК позволяет сохранить состав и структуру матрикса – препятствует увеличению числа «испорченных» липидов в результате термоокислительной деструкции матрикса и действия всех других внешних факторов, например, радиации. Для противодействия старению необходимо, чтобы скорость деления клеток была много больше скорости старения матрикса мембран.

Осуществление деления клеток приводит к образованию цикла, в результате которого периодически в противофазе происходят изменения активностей у десатуразы и различного рода синтаз (ферментов), ответственных за синтезы липидов с предельными ЖК и других образований [76,89,101]. Десатураза приводит к увеличению подвижностей реагентов в мембране, а синтазы – к уменьшению их подвижностей. Последнее является следствием синтеза липидов исключительно только с предельными ЖК. С увеличением отношения $m_{нен}/n_{пр}$ при $N = const$ при постоянной скорости превращения одних липидов в другие закономерно должно быть возрастание скорости деления клеток. К делению клеток приводят следующие реакции (рис. 5):

- 1) липиды с предельными ЖК \rightleftharpoons липиды с ненасыщенными ЖК, катализируемая десатуразой;
- 2) Десатураза + комплекс [кофермент – фермент] \rightleftharpoons комплекс [кофермент – десатураза] + фермент;
- 3) Ферменты, приводящие к синтезу липидов с предельными ЖК и всех других образований в клетке, а далее к делению.

По этой схеме в первой реакции движение реагентов в активированном состоянии описывается плотностью распределения вероятностей (2), что предполагает протекание их с малой скоростью, много меньшей, чем если бы эта реакция шла в низковязких растворах. Этой реакции предшествует деблокирование десатуразы, скорее всего, в результате обратимой реакции 2). В ходе первой реакции происходит разжижение матрикса, приводящего в итоге к переходу (2) \rightarrow (1), образованию комплекса кофермента с десатуразой и, соответственно, ее остановке, но ходу реакций 3) с большими скоростями. Во второй реакции при переносе кофермента слева направо образуются ферменты в свободном состоянии, ответственные за синтез липидов с предельными ЖК, и другие реакции, приводящие к иным образованиям (ядер, митохондрий, рибосом и других). Образование липидов с предельными ЖК в результате хода реакций 3) приводит к понижению подвижностей реагентов в мембране до значений, при которых происходит переход (1) \rightarrow (2). С понижением подвижности реагентов до определенного уровня происходит не только переход (1) \rightarrow (2), но и деление клетки. Резкое падение скоростей реакций 2) и 3) после перехода (1) \rightarrow (2) опять приводит к образованию десатуразы в свободном состоянии и возобновлению первой реакции. Процессы, которые приводят к делению клетки, соответствуют циклу на рис. 5. Состояния 1 и 2 находятся на нижней кривой, где клеточный эффект равен (3) или (6), а 3 и 4 – на прямой, на которой клеточный эффект практически равен 1. Отметим, что в результате этого цикла из одной «старой» клетки образуются две «новые», состав матрикса которых отличен от «старой», но в идеале «новые» клетки не отличаются друг от друга.

Такой механизм деления клеток подтверждают результаты, полученные на основании клеточных технологий. Установлено, что скорость деления клеток пропорциональна

активности у десатуразы [90]. Переход (1)→(2) является тем «курком», который приводит к старту деления клеток, что и объясняет указанную выше закономерность. Установлено, что ингибирование десатуразы приводит к прекращению деления клеток и сохранению жизни системы в течение длительного времени (возникновению апоптоза – запрограммированной гибели клеток) [90]. Совсем иное происходит в случае удаления кофермента из мембран (скорее всего образования комплекса кофермента с каким-то соединением, но не десатуразой – по существу, его блокированием), что должно приводить к безостановочному ходу реакций образования липидов не только с ненасыщенными ЖК, но и с предельными ЖК (нарушению цикла). При блокировании кофермента исчезает запрет на синтез липидов с ненасыщенными ЖК, что исключает последовательность в синтезах одних липидов за другими. В итоге это приводит к сокращению времени жизни клеток – ускорению их деления. Неконтролируемое ускорение деления клеток приводит к раку. Этот вывод соответствует тому, что, если в нераковых клетках концентрация предельных ЖК очень низка, то в опухолевых клетках, наоборот, она крайне высока [75,82,86,91,92,94,98,99]. Последствия реакций, приводящих к ингибированию десатураз и удалению кофермента сильно различаются – в первом случае прекращается деление клеток, но их жизнеспособность может сохраняться в течение длительного времени, тогда как во втором случае деление клеток не прекращается, а даже ускоряется.

Однозначно, что селективное ингибирование десатуразы может приводить к остановке процесса деления клеток с сохранением их жизнеспособности. Однако, возможно и временное «отключение» активности у десатуразы. Постоянное «отключение» активности у десатуразы можно рассматривать как ее селективное ингибирование. Отсутствие таких «отключений» активности у десатуразы или их ингибирования вполне могут быть причинами бесконечного деления клеток, что допустимо в одноклеточных, но исключено в многоклеточных живых системах. Есть необходимость в регулировании процесса деления клеток, определяющего рост живых систем. Очевидно, что для такого регулирования необходимо наличие механизмов «отключения» и «включения» активности у десатуразы или селективное ингибирование их какими-то соединениями. «Отключение» активности у десатуразы фактически означает остановку процесса деления клеток, что характерно для матрикса мембран, в которых вязкость выше некоторого критического значения. Это справедливо, но вопрос о механизмах «отключения» и «включения» активности у десатуразы остается открытым.

Можно предположить, что «отключение» и «включение» активности у десатуразы запрограммированы в молекулах ДНК – своего рода хранилищах информации, но механизмы их действия неизвестны. Кривые по уравнениям (3) и (6) допускают, что даже сравнительно небольшое понижение подвижности десатуразы в матриксе, например, из-за увеличения в ней вязкости, может приводить к непропорционально большим падениям скорости реакции превращения липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК – следствие нелинейной зависимости клеточного эффекта от параметра δ (рис. 2). Кроме этого, величина клеточного эффекта в цикле на рис. 5,

ответственного за деление клетки, определяется и положением интервала, в пределах которого происходит переход (1)→(2). Возрастание степени нелинейности этой зависимости происходит при сдвиге этого перехода в сторону малых значений параметра δ . Наличие такого сдвига в соответствии с явлением нивелировки реакционной способности реагентов предполагает, что клеточный эффект $\text{const} \cdot 1/k_1$, т.е. скорость этой реакции при переходе (1)→(2) резко уменьшается с увеличением реакционной способности десатуразы. Не следует думать, что вязкость в матриксе не зависит от состояния цитоплазмы. Адсорбция различных соединений на внутренней стороне мембраны, представляющий собой билипидный слой, неизбежно может приводить к зависимости вязкости матрикса от состояния цитоплазмы. Малая толщина мембран является необходимым условием для этой зависимости, поскольку такое армирующее действие от различных соединений в нем распространяется лишь на расстояния приблизительно равные длинам гидрофобных цепочек в липидах. Влияние армирующего действия полимера на подвижность реагентов в слоях ФПК установлено в [47,50].

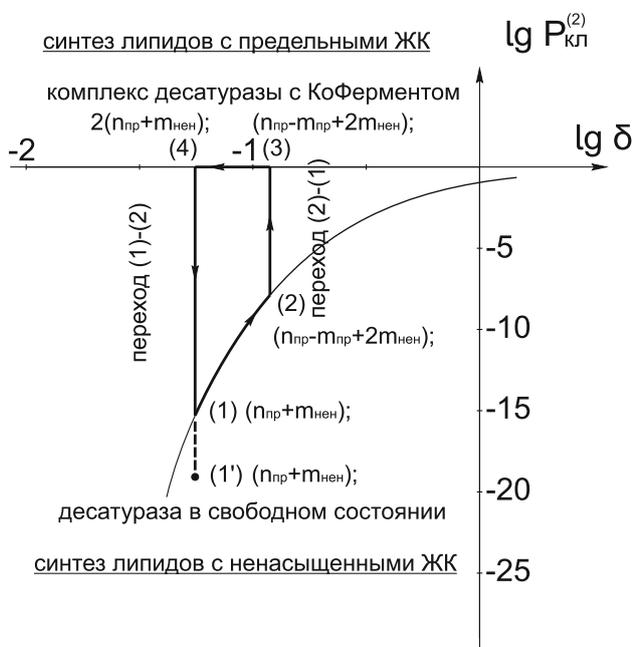


Рис.5 Цикл, приводящий к делению клетки.
Изменение состава липидов в мембране ($m_{\text{нен}}=m_{\text{пр}}$).
 $n_{\text{пр}}$ - липиды с предельными ЖК;
 $m_{\text{нен}}$ - липиды с ненасыщенными ЖК.

Формально, схема реакций на рис. 6 предполагает как возможности деления клеток, так и «отключения» активности у десатуразы.

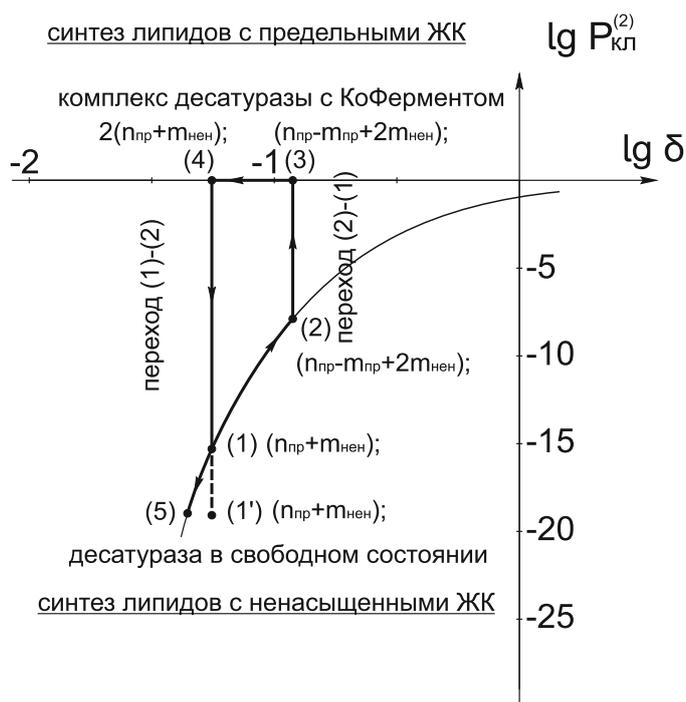


Рис.6 Цикл, приводящий к делению клетки и её остановке.

Превращения $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 1$ и т. д. приводят к делению клетки, а $1 \rightarrow 5$ и $5 \rightarrow 1$ – к «отключению» и «включению» активности у десатуразы. Следует обратить внимание на то, что деление клеток происходит в строго определенном интервале отношений липидов с ненасыщенными и предельными ЖК, указанном на рис.5 и 6. Это предполагает, что для превращений $1 \rightarrow 5$ и $5 \rightarrow 1$ необходим дополнительный фактор, который бы приводил к изменению вязкости в матриксе, не связанный с нарушением указанного выше интервала. Допускаем, что вязкость в матриксе зависит не только от соотношения указанных выше липидов, но и состояния цитоплазмы (вязкости и состава включений в цитоплазму, способных оказывать армирующее действие на мембрану). Такое состояние можно рассматривать как своего рода «слагаемое» (дополнительный «вклад»), значение которого положительно или отрицательно и зависит от количества и качества включений в цитоплазму, которое добавляется к вязкости в матриксе и определяется «суммой» этих величин. В любом случае, если исходить из того, что в нормальном состоянии клеточная мембрана остается «запертой», то материальный обмен клетки с внешней средой невозможен без образования специальных «каналов», которые бы определяли проницаемость мембран по отношению к различным соединениям. Обмен любыми соединениями цитоплазмы клетки с межклеточным пространством определяется не только проницаемостью мембран, но и различием в химических потенциалах в них. Большее значение химического потенциала в межклеточном пространстве по сравнению с цитоплазмой клетки приводит к потоку соединений в клетку, а меньшее значение – наоборот, к оттоку веществ из цитоплазмы в межклеточное пространство. Вероятно, следующее: как удаление кофермента, так и отсутствие «отключения» активности у десатуразы может приводить к раку, но его причины и последствия различны. Прекращение роста опухолей можно осуществить как деблокированием кофермента в

результате оттока его блокираторов (ядов) из клетки, так и ингибированием, скорее всего, синтаз [76,89,101]. Последнее губительно для живых систем, поскольку ингибирование синтаз приводит к образованию не только токсикологических реакций, но и потере источников химической энергии. К увеличению проницаемости мембран может привести как уменьшение МП, так и действие специальных гормонов, допускающих селективную проницаемость их по отношению к различным соединениям, в том числе, и воде. В образовании «каналов» для воды участвуют аквапорины (белки), которые селективно пропускают только молекулы воды [4]. Важно, что «отключение» активности у десатуразы имеет смысл только при наличии действующего кофермента в мембранах. Удаление кофермента приводит к нарушению цикла, представленного на рис. 5 и непрерывному делению клеток. Покажем далее, что к «включению» и «отключению» активности у десатуразы приводит изменение водного баланса в хрусталиках, которое немыслимо без обмена водой с глазной жидкостью (внешней средой).

При размещении хрусталика в жесткой капсуле, не являющейся существенным барьером для обмена воды с глазной жидкостью, деление клеток в нем в итоге должно привести к увеличению гидростатического (тургорного) давления и химического потенциала в капсуле до полного заполнения ее вновь образованными при делении клетками. Поскольку любые потоки самопроизвольно могут идти только в сторону меньших значений химического потенциала, то сохранение деления клеток в капсуле неизбежно должно привести к потоку воды из капсулы в глазную жидкость, приводящему к потере воды в клетках хрусталика. Потеря воды в этих клетках приводит к уменьшению их объема и, следовательно, при достаточно больших концентрациях белков в них (~35%) к увеличению вязкости в цитоплазме, что вполне может быть причиной «отключения» активности у десатуразы. Уменьшение объема клеток связано с такими изменениями их формы, при которых площадь поверхности клетки практически остается постоянной – клетки уплощаются, что соответствует известным фактам. Увеличение вязкости в цитоплазме клеток необходимо также и для повышения показателя преломления света в хрусталиках по сравнению с показателем преломления глазной жидкости – иначе отсутствовало бы фокусирование света на сетчатку глаза (наступила бы слепота). Интересно, что в цитоплазме этих клеток в основном находится кристаллин (белок), обладающий малой способностью к набуханию в воде, что необходимо для того, чтобы вязкость в цитоплазме этих клеток была прямо пропорциональна разнице химических потенциалов в клетках и глазной жидкости.

Представленный на рис. 6 цикл предполагает не только «остановку» деления клеток в результате перехода 1→5, но и переход 5→1, в результате которого должно происходить возобновление деления клеток. Это хорошо согласуется с известными фактами. Во-первых, бесспорно, что хрусталик в процессе эмбриогенеза развивается из эктодермы, вероятно, до перехода 1→5, но после его становления (развития) деление клеток в эктодерме прекращается полностью, но сохраняется в эпителии, который располагается на передней стенке капсулы [17,22,100]. Сохранение способности к делению клеток в зоне эпителия мы связываем с компенсированием процессов, приводящих к старению

хрусталиков. При старении хрусталиков закономерно увеличение в них полярных групп, что неизбежно приводит к увеличению вязкости как в матриксе мембран, так и цитоплазме клеток из-за дальнейшего уменьшения («усыхания») объема клеток хрусталика, обусловленного сокращением длин межмолекулярных связей. В результате такого уменьшения их объема вследствие отсутствия способности к сжатию капсулы должно бы произойти падение химического потенциала в хрусталике и возникновение потока воды в обратном направлении (от внешней среды к хрусталикам), а, следовательно, и уменьшению вязкости в цитоплазме этих клеток. Для устранения этих нежелательных процессов и необходимо «включение» десатуразы в течение некоторого времени, приводящего к делению клеток в указанной выше зоне. Вновь образованные при делении клетки необходимы для внедрения их в хрусталик (заполнения образовавшихся пустот в результате старения), чтобы восстановить в нем гидростатическое давление и химический потенциал, что согласуется с фотографиями, представленными в [17]. Наличие корреляции между вязкостью в клетках хрусталика и активностью у десатуразы в мембранах приводит к тому, что при уменьшении вязкости в цитоплазме «включается» активность у десатуразы, а при увеличении ее – происходит «отключение». Этот процесс напоминает работу термостата, в результате которого сохраняются размеры хрусталиков и кривизна его оптических поверхностей. Во-вторых, есть данные, которые свидетельствуют о том, что выравнивание гидростатических давлений в капсуле и внешней среде из-за нарушения их герметичности, в частности, в ходе экстракции катаракты путем капсулорексиса, приводит к делению клеток хрусталика. Если в глазу остаются остатки хрусталиковой массы, то они в результате деления клеток могут «прорасти» между ИОЛ и задней стенкой капсулы в виде непрозрачных шаров Адамюка-Эльшнига, приводящих к так называемой вторичной катаракте [100]. Следствием нарушения герметичности капсулы может быть только уменьшение вязкости в цитоплазме клеток из-за притока к ним воды. Понижение вязкости в клетках ниже некоторого критического значения закономерно должно приводить к возобновлению деления клеток. Выравнивание давлений в глазу приводит к образованию клеток в виде шаров, поскольку только при такой форме поверхностная энергия Гиббса минимальна. Фактически, это пример того, что понижение вязкости в клетках приводит к постоянному «включению» активности у десатуразы, то есть, непрерывному ходу процесса деления клеток. Подтверждает изложенное и то, что сохранение деления клеток в области эпителия и отсутствие их деления в остальной части хрусталика соответствует образованию двух основных типов возрастной катаракты – корковой («серой») и ядерной («бурой») [17]. С остановкой процесса деления клеток исчезает противодействие их старению, в частности, изменению цвета – превращению клеток хрусталика из бесцветных в буровато-коричневые. Изменение цвета можно рассматривать как «визитную карточку» старения хрусталиков, что предполагает корреляцию их возраста с оптической плотностью в видимой области спектра. Селективное приближение МП к нулю в этих зонах приводит к разным катарактам – корковой или ядерной. Различие в катарактах возникает в связи с тем, что время хода процесса старения много меньше в клетках из эпителия, чем в клетках, находящихся в ядре хрусталика. Возраст клеток исчисляется от времени окончания деления клеток. Казалось бы, что ядерная катаракта всегда должна возникать

раньше корковой из-за меньшего возраста клеток, произошедших из эпителия. Однако имеет место и нарушение этой последовательности. Последнее может быть связано с селективным ингибированием ферментов в клетках из эпителия, ответственных либо за реакции превращения одних липидов в другие, либо за активный транспорт ионов через мембраны (ингибирование ферментов, ответственных за активный транспорт, неизбежно приводит к быстрой гибели клеток). Это правдоподобно, поскольку клетки из эпителия находятся в передней части хрусталика, и в большей степени подвергаются действию посторонних веществ, которые могут быть ядами.

К вариации вязкости в цитоплазме клеток может приводить не только изменение водного баланса в них, но и изменения конформации белков при переходах из глобулы в клубок и наоборот, осмотического давления в межклеточных областях, реакционной способности десатуразы и других факторов. Например, в мышцах животных характерно большое содержание двухвалентных ионов Ca^{+2} , которые приводят к образованию трехмерных сеток (аналогично превращению золя в гель), увеличению вязкости в клетках и, соответственно, прекращению их деления. Нельзя игнорировать и роль кальциевых каналов для поддержания метаболизма в хрусталиках. Можно допустить, что в нормальном состоянии кальций изгоняется из хрусталика, и только после возникновения корковой катаракты он беспрепятственно входит в клетки из эпителия. К «отключению» активности у десатуразы может приводить и действие специальных ингибиторов, например, в нервных клетках. Исключено, что к остановке деления этих клеток может приводить увеличение вязкости в цитоплазме, которое приводило бы к их уплощению. Если вязкость в нервных клетках остается без существенных изменений, то к остановке их деления может приводить только селективное ингибирование десатуразы (не исключено, что ингибиторы для них находятся в глиальных клетках [3]). За исключением действия этого механизма во всех остальных случаях регулирование процесса деления клеток в живых системах и их роста мы связываем с указанным выше «вкладом» в вязкость матрикса мембран, зависящего от состояния цитоплазмы. По нашему мнению, этот «вклад» определяется двумя основными факторами: селективностью в проницаемости мембран по отношению к различным соединениям и наличием потоков в живых системах, зависящих от разницы химических потенциалов в них и окружающей среде.

Вероятно, в хрусталиках следует учитывать минимум набор из трех типов реакций. Во-первых, только при делении клеток происходит компенсирование их старения. Старение в основном идет в результате реакций окисления, проходящих по цепному механизму с вырожденным разветвлением. Именно эти процессы главным образом и приводят в итоге к гибели живых систем. Против них и направлено противодействие, цель которого непосредственно связана с увеличением времени их жизни. Во-вторых, в хрусталиках есть реакции, которые компенсируют их старение. Одни из этих реакций связаны с делением клеток и приводят к сохранению кривизны оптических поверхностей хрусталика в результате внедрения вновь образованных при делении клеток в эпителии в хрусталик. Другие реакции не приводят к делению клеток, но предназначены для сохранения подвижности десатуразы и вязкости в матриксе мембран в результате периодического

«включения» активности у них. Во всех этих реакциях, которые противодействуют старению, предположительно участвуют и разные типы десатураз, которые отвечают за ход одной и той же реакции – превращение липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, но конечные результаты их различны. В делящихся клетках концентрация липидов с предельными ЖК хотя и уменьшается, но незначительно, что предполагает выполнение условия: , даже с учетом того, что при делении клеток концентрация липидов с ненасыщенными ЖК увеличивается примерно в 2 раза [94]. Это в полной мере подтверждает описанный выше механизм деления клеток. В неделящихся клетках в итоге образуются катаракты, в которых содержание липидов с ненасыщенными ЖК находится в пределах от 30 до 70% (определяли после удаления их из глаз), нельзя считать такое содержание малым [18]. Без изложенных выше периодических «вспышек» активности у десатуразы не могло бы быть накопления липидов с ненасыщенными ЖК в мембранах в столь большом количестве. Старение хрусталиков происходит непрерывно, о чем, в частности, свидетельствует то, что твердость хрусталиков, накопление нерастворимых белков и малоновых диальдегидов практически прямо пропорционально содержанию в них липидов с ненасыщенными ЖК [18]. Синхронное накопление в хрусталиках липидов с ненасыщенными ЖК и соединений с полярными группами, в том числе и малоновых диальдегидов, вполне закономерно в результате окисления белков и липидов по цепному механизму с вырожденным разветвлением [70-72]. Последнее касается всех клеток хрусталика, поскольку только реакция образования липидов с ненасыщенными ЖК может приводить к восстановлению вязкости в матриксе мембран.

Остается вопрос: если катаракта связана непосредственно с исчезновением липидов с предельными ЖК, то почему в них содержание липидов с ненасыщенными ЖК меньше 100%? Возможны две причины. Если корковая катаракта возникает раньше ядерной, то необходимость в замене хрусталика возникает до созревания последней, то есть до израсходования липидов с предельными ЖК. Максимальное накопление липидов с ненасыщенными ЖК следует ожидать в случае ядерной катаракты. Естественно, что возникновение корковой катаракты объясняет то, что в этих хрусталиках содержание липидов с ненасыщенными ЖК может быть значительно меньше 100%. Вторая причина также очевидна. Закономерно, что процессы окисления белков и липидов приводят к непрерывному увеличению твердости хрусталиков и, как следствие, уменьшению коэффициентов диффузии (подвижностей) реагентов. Изменение коэффициентов диффузии в средах можно связать с уменьшением доли свободного объема [61,73], что допускает уравнение:

$$D = e^{\frac{B}{f}}; \quad f = \frac{V_f}{V}; \quad (11),$$

где f – доля свободного объема, равная отношению свободного объема V_f к общему объему V ; B – постоянная, зависящая от структуры и молекулярных размеров реагентов, а не среды.

Увеличение твердости этих сред, согласно (11), связано с постоянным уменьшением размеров элементарных частиц свободного объема (l_f) как в цитоплазме клеток, так и мембране. Можно предположить, что ограничение на активацию десатураз возникает тогда, когда размеры частиц свободного объема l_f в матриксе мембран даже при добавлении в них обозначенной порции липидов с ненасыщенными ЖК становятся меньше l_0 , равного некоторому критическому значению. С достижением этого условия исключается переход (2) \rightarrow (1), что приводит к потере компенсации подвижности реагентов в матриксе в результате образования липидов с ненасыщенными ЖК. При $l_f < l_0$ с большей скоростью происходит старение хрусталиков, чем реакция превращения одних липидов в другие. Вероятно, что и в этом случае накопление липидов с ненасыщенными ЖК будет меньше 100%.

Происходит ли возрождение активностей у разных десатураз в других клетках, кроме хрусталиков? К сожалению, информации для ответа на этот вопрос нет. Однозначно, что причиной старения матрикса мембран является их окисление. В большей степени окисление должно происходить в гидрофобных средах, в которых образуются свободные радикалы и хорошо растворяется молекулярный кислород. В водных средах более вероятно, что реакции идут по ионным механизмам, в которых растворимость молекулярного кислорода значительно ниже, чем в гидрофобных средах. Можно сказать, что удаление воды из хрусталиков приводит к уменьшению барьера для окисления матрикса. Другим барьером, препятствующим окислению матрикса, является то, что основное состояние молекулярного кислорода – триплет. Поскольку все основные реагенты кроме молекулярного кислорода находятся в синглетном состоянии, то из-за отличия их мультиплетностей ход реакций молекулярного кислорода с матриксом мембран следовало бы исключить. Однако, несмотря на этот запрет, окислению подвергаются практически все органические соединения. Это можно объяснить тем, что действие радиации приводит к образованию свободных радикалов – снятию запрета на ход реакций молекулярного кислорода с матриксом. Конечно, от радиации избавиться нельзя. Снятие запрета на ход реакций молекулярного кислорода с органическими соединениями приводит к появлению хромофоров, способных поглощать свет с длинами волн даже в видимом диапазоне. Появление хромофоров приводит к тому, что действия не только радиации, но и света, преимущественно с длинами волн короче ~ 340 нм, способствуют образованию свободных радикалов в таких средах [41]. Хрусталики тем и отличаются от всех других тканей, что они постоянно находятся в потоке света. Без наличия указанных выше периодических изменений активностей у десатураз время жизни живых систем в зрячем состоянии резко бы сократилось. Необходимость в существовании таких механизмов в других тканях проблематична, поскольку действие света и удаление воды из них ограничено. Окисление кислородом матрикса мембран в живых системах исключить нельзя, поскольку в результате их освобождается энергия, необходимая для жизнедеятельности. Для предотвращения нецелевого окисления органических веществ, конечно, есть своего рода «перехватчики» кислорода, например, гемоглобин, содержащий протопорфирин с атомом двухвалентного железа, и тем самым осуществляющий окисление преимущественно избранных соединений. Однако, и в этом

отношении хрусталики отличны от всех других тканей, поскольку такие соединения как гемоглобин находятся в крови, а к ним кровеносные сосуды не подходят. Поскольку исключить непосредственный контакт хрусталиков с молекулярным кислородом нельзя, то действие света на них может приводить только к увеличению скорости их старения. Можно защитить от действия света кожу человека, в частности, пигментацией, но не хрусталиков. Есть смысл только в использовании света малой интенсивности и предотвращения проникновения в мембраны клеток хрусталика соединений (ядов), которые ингибировали бы десатуразы и другие ферменты, участвующие в активном транспорте ионов. По этим причинам надобность в периодической активации десатураз, как в хрусталиках, в неделящихся клетках других тканей можно считать неактуальной.

Литература

1. Абелевич А.И., Овчинников Е.А., Треушников В.М., Треушников В.В., Сорокина О.В. Эндопротез для лечения параколостомических грыж. RU патент 2503430. 2012.
2. Аверьянов М.Ю., Гаар Е.В., Горохов В.Н. Сравнительный анализ применения ненатяжных и традиционных способов герниопластики при грыжах живота различной локализации. *Современные технологии в медицине* 2011; (3): 39-43.
3. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рефф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки в 3-х томах. Пер. с англ. Т. 2. М.: Мир, 1994. 540 с.
4. Болдырев А.А., Кяйвярайнен Е.И., Илюха В.А. Биомембранология: Учебное пособие. Петрозаводск: Кар НЦ РАН, 2006. 226 с.
5. Быков В.П., Кваша О.И., Нероев В.В., Белёвцева Т.А. Хирургическое лечение глаукомы путем микродренирования. Обзор литературы. *Русский медицинский журнал* 2009; (3): 113-116.
6. Веселовская З.Ф. Катаракта. Киев: Книга плюс, 2002. 208 с.
7. Влах Е.Г., Коржиков Т.Б., Тенникова Т.Б. Твердофазные системы биологического распознавания на основе макропористых полимерных монолитов. *Известия Академии наук. Серия химическая* 2012; (5): 1-26.
8. Волькенштейн М.В. Биофизика. М. Наука, 1981. 575 с.
9. Геннис Р. Биомембраны, молекулярная структура и функции. М.: Мир, 1997. 624 с.
10. Гущина М.Б., Треушников В.В. Имплантат орбитальный. RU патент 2504348. 2011.
11. Гущина М.Б., Треушников В.В., Сорокина О.В. Склероплантат для реконструктивной склеропластики при патологических состояниях склеры. RU патент 2460497. 2010.
12. Деев А.И., Асейчев А.В., Владимиров Ю.А. Свободнорадикальные аспекты катарактогенеза. *Вестник Российской академии медицинских наук* 1999; (2): 22-26.
13. Иошин И.Э. Внутрикапсульное кольцо в хирургии катаракты при подвывихе хрусталика. *Вестник офтальмологии* 2012; 128 (2): 45-49.
14. Кол К.С. Нервный импульс (теория и эксперимент). В книге: Теоретическая и математическая биология. М.: Мир, 1968. С. 153-193.

15. Конев С.В. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы. Минск: Наука и техника; 1987. 240 с.
16. Коржигов В.А., Влах Е.Г., Тенникова Т.Б. Полимеры в ортопедической хирургии и тканевой инженерии: от конструкционных материалов к "умной" биофункционализации поверхности. *Высокомолек. Соед.* 2012; 54 (8): 1203-1221.
17. Корсакова Н.В. Возрастная катаракта: современные аспекты патогенеза. Чебоксары: ГУП "Чувашия", 2010. 88 с.
18. Кудрявцева Ю.В., Чупров А.Д., Треушников В.М. и др. Влияние липидов хрусталика на его физические характеристики. *Современные технологии в медицине* 2009; (1): 16-20.
19. Кузнецов С.Л., Узунян Д.Г., Захидов А.Б., Новиков С.В., Селифанов Ю.В. ИОЛ с "торсионной" гаптикой. *Офтальмохирургия* 2010; (2): 24-29.
20. Лось Д.А. Структура, регуляция экспрессии и функционирование десатураз жирных кислот. *Успехи биологической химии* 2001; 41: 163-198.
21. Мальцев Э.В., Вит В.В., Черняева С.Н. и др. Неспецифические эффекты воздействия света на орган зрения. *Офтальмологический журнал* 1999; (2): 88-93.
22. Мальцев Э.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. Одесса: Астропринт, 2002. 448 с.
23. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии* 2014; 130 (6): 80-88.
24. Малюгин Б.Э., Тахтаев Ю.В., Морозова Т.А., Поздеева Н.А. Результаты мультицентровых исследований имплантации мультифокальной градиентной ИОЛ третьего поколения (Градиол-3). *Офтальмохирургия* 2012; (2): 36-41.
25. Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., Чизмаджев Ю.А. Теория возбудимых сред. М.: Наука, 1981. 276 с.
26. Межиковский С.М., Иржак В.И. Химическая физика отверждения олигомеров. М.: Наука, 2008: 270 с.
27. Мембраны: ионные каналы. Сб. статей под ред. Ю.А. Чизмаджева. М.: Мир, 1981; 320 с.
28. Молодняков С.П., Треушников В.В., Треушников В.М., Горшков О.Н. и другие. Полимерные волноводы на основе фотополимеризующихся метакрилатных композиций. *Журнал прикладной химии* 2014; 87 (3): 367-371.
29. Мухина И.В., Цыбусов С.Н., Ведунова М.В., Трифонова А.С., Треушников В.М., Колмогоров Ю.Н., Треушников В.В., Сорокина О.В. Матрица для клеточной трансплатологии. RU патент 2521194. 2014.
30. Нобел П. Физиология растительной клетки (физико-химический подход). М.: Мир, 1973. 288 с.
31. Олейник А.В., Зеленцова Н.В., Треушников В.М., Семчиков Ю.Д. О влиянии подвижности нитренов на выход радикальных центров, образующихся при облучении ароматических азидов в полимерных слоях. *Высокомолек. Соед. А.* 1984; 26(4): 769-774.
32. Павлов Г., Снигирева И., Снигирев А., Сагдуллин Т., Schmidt M. Исследование свойств полимерных рентгеновских линз. *Письма в ЖТФ* 2012; 38(5): 104-110.
33. Паршиков В.В., Медведев А.П., Самсонов А.А., Романов Р.В. и другие. Ненатяжная пластика в хирургии грыж брюшной стенки. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2010; 169(5): 74-79.

34. Паштаев В.Н., Пивоваров Н.Н., Паштаев А.Н., Суркова Е.Н., Треушников В.М., Старостина О.В. Эластичная интраокулярная линза. RU патент 2504348. 2011.
35. Паштаев Н.П., Батьков Е.Н. Результаты имплантации новой модели заднекамерной эластичной ИОЛ при недостаточной капсульной поддержке. *Офтальмохирургия* 2009; (5): 34-39.
36. Паштаев Н.П., Пивоваров Н.Н., Треушников В.М. и др. Новая модель диафрагмирующей ИОЛ. В кн. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии*. М.: 2011. С.196-200.
37. Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Старостина О.В., Морозова В.Н., Иридохрусталиковая диафрагма и способ ее изготовления. RU патент 2526245. 2013.
38. Поздеева Н.А., Паштаев Н.П. Искусственная иридо-хрусталиковая диафрагма в хирургическом лечении аниридии. Чебоксары: 2012. 160 с.
39. Пятыгин С.С. Электрогенез клеток высшего растения при адаптации к охлаждению. Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.биол.н. Пущино, 2001. 42 с.
40. Пятыгин С.С., Треушников В.М., Опритов В.А., Крауз В.О. Феномен отрицательной температурной зависимости адаптивной реополяризации клеток высшего растения при охлаждении. *Физиология растений* 1996; 43(1): 80-86.
41. Рэнби Б., Рабек Я. Фотодеструкция, фотоокисление, фотостабилизация полимеров. М.: Мир, 1978. 675 с.
42. Семенов Н.Н. Цепные реакции. М.: Наука, 1986. 535 с.
43. Соколов В.И., Ахманов А.С., Игумнов С.М., Молчанова С.И., Савельев А.Г. и другие. Разработка элементной базы высокоскоростных интегрально-оптических устройств на основе новых полимерных материалов. *Вестник РФФИ* 2014; 3(83): 78-86.
44. Тихомиров С.Е., Цыбусов С.Н., Кравец Л.Я., Фраерман А.П., Балмасов А.А. Пластика дефектов свода черепа и твердой мозговой оболочки новым полимерным материалом Реперен. *Современные технологии в медицине* 2010; (2): 6-11.
45. Треушников В.М. Одностадийные фотохимические процессы. Сб. науч. тр. "Современные полимерные материалы в медицине и медицинской технике". Санкт-Петербург, 2005. С.73-78.
46. Треушников В.М. Основные принципы создания биосовместимых имплантатов. *Нижегородские ведомости медицины* 2007; 6: 46-55.
47. Треушников В.М., Бабинков А.Г., Есин С.А., Репина И.А., Зуева Т.А., Калашников Б.П. О причинах нестабильности кинетических характеристик слоев некоторых фотополимеризующихся композиций. *Журн. научной и прикладн. фотографии и кинематографии* 1991; 35(1): 51-56.
48. Треушников В.М., Викторова Е.А. Основы создания биосовместимых и биостойких полимерных имплантатов. *Современные технологии в медицине* 2015; 7(3): 149-171.
49. Треушников В.М., Викторова Е.А. Способ изготовления эластичных искусственных хрусталиков глаза. RU патент 2234417. 2004.
50. Треушников В.М., Есин С.А., Зуева Т.А., Семчиков Ю.Д., Князева Т.Е., Янин А.М., Семенова О.М. Кинетические особенности радикальной полимеризации в тонких слоях фотополимеризующихся композиций. *Высокомолек. соед. Серия А*. 1995; 37(12): 1973-1980.
51. Треушников В.М., Зеленцова Н.В., Олейник А.В. Кинетические закономерности протекания фотохимических реакций в слоях фоторезистов и их светочувствительность. *Журн. научной и прикладной фотографии и кинематографии* 1988; 33(2): 146-157.

52. Треушников В.М., Пятагин С.С., Опритов В.А. Интерпретация "критических" явлений в работе мембранно-связанных ферментативных систем на основе модели континуальной диффузии. *Биологические мембраны* 1991; 8(10): 1093-1098.
53. Треушников В.М., Пятагин С.С., Опритов В.А., Орлова О.В. Феномен отрицательной температурной зависимости ферментативных реакций и его функциональная роль. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия Биология* 2001; 1(2): 198-207.
54. Треушников В.М., Треушников В.В., Павлов Г.А. Способ изготовления рентгеновской фокусирующей линзы из жидкой фотополимеризующейся композиции. RU патент 2470271 С2. 2012.
55. Треушников В.М., Фролова Н.В. Об образовании квазиустойчивых пар радикалов, обменивающихся молекулой кислорода, в слоях полимера. *Высокомолек. Соед. А.* 1983; 25(7): 1400-1405.
56. Треушников В.М., Фролова Н.В., Гусарская Н.Л., Олейник А.В. О фотоокислении 2,6-ди-(4-азидобензаль) циклогексана в слоях полистирола. *Высокомолек. Соед. А.* 1982; 24(8): 1623-1629.
57. Успенский И.В., Треушников В.В., Сорокина О.В., Тихомиров С.Е., Фраерман А.П., Кравец Л.Я. Имплантат для пластики дефектов твердой мозговой оболочки. RU патент 2436596. 2009.
58. Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Треушников В.М. Эластичный искусственный хрусталик и способ его изготовления. RU патент 2074673. 1995.
59. Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Треушников В.М., Викторова Е.А., Караваев А.А. Эластичный искусственный хрусталик глаза. RU патент 2129880. 1999.
60. Феллер В. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. М.: Мир, 1967. Т.1; 498 с.
61. Френкель Я.И. Кинетическая теория жидкостей. М.: Наука, 1975. 592 с.
62. Ходак В.А., Петров В.В., Дворников А.В., Миронов А.А., Бабуринов А.В., Паршиков В.В., Цыбусов С.Н. Возможности и преимущества бесшовной пластики брюшной стенки с применением различных синтетических эндопротезов. *Современные технологии в медицине* 2012; 2: 31-36.
63. Ходжкин А. Нервный импульс. М.: Мир, 1965.
64. Хомутинникова Н.Е., Дурново Е.А., Треушников В.М., Треушников В.В., Сорокина О.В. Имплантат для пластики посттравматических дефектов и деформаций дна и стенок глазницы. RU патент 2503430. 2012.
65. Цыбусов С.Н., Дурново Е.М., Хомутинникова Н.Е., Треушников В.М., Викторова Е.А., Треушников В.В., Сорокина О.В. Матрица для регенерации мягких тканей. RU патент 2526245. 2013.
66. Чесноков С.А. Полимеризация мономеров (мет)акрилового ряда под действием видимого света, инициируемая о-хинонами. Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.хим.н. Н. Новгород, 2014. 44 с.
67. Чесноков С.А., Треушников В.М., Чечет Ю.В., Черкасов В.К., Мамышева О.Н. Основные условия и экспериментальная реализация незатухающей фронтальной фотополимеризации в жидких фотополимеризующихся композициях. *Высокомолек. Соед. серия А* 2008; 50(3): 456-466.
68. Чесноков С.А., Черкасов В.К., Абакумов Г.А., Мамышева О.Н. и другие. Фотоиницирование полимеризации метакрилатов системой о-бензохинон-амин. *Высокомолек. Соед. Сер. Б* 2014; 56(1): 13-22.
69. Чупров А.Д., Кудрявцев В.А., Кудрявцева Ю.В. Характеристика неинвазивного метода определения механической твердости хрусталика. *Вестник офтальмологии* 2006; (3): 23-25.
70. Шляпинтох В.Я. Фотохимические превращения и стабилизация полимеров. М.: Химия, 1979; 344 с.

71. Эмануэль Н.М. Некоторые проблемы химической физики старения и стабилизации полимеров. *Успехи химии* 1980; 48(12): 2113-2163.
72. Эмануэль Н.М., Бучаченко А.Л. Химическая физика молекулярного разрушения и стабилизации полимеров. М.: Химия, 1988; 368 с.
73. Ямпольский Ю.П. Методы изучения свободного объема в полимерах. *Успехи химии* 2007; 76(1): 66-87.
74. Borchman D., Lamba O.P., Yappert M.C. Structural characterization of lipid membranes from clear and cataractous human lenses. *Exp Eye Res* 1993; 57(2): 199-208.
75. Brown M.S., Goldstein J.S. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; 89: 331-340.
76. Brownsey R.V., Boone A.N., Elliott J.E., Kulpa J.E., Lee W.M. Regulation of acetyl-CoA carboxylase. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34: 223-227.
77. Buckhurst P.J., Naroo S.A., Shan S. Advanced intraocular lens designs. *European Ophthalmic Review* 2010; 4(1): 82-87.
78. Cenedella R.J., Fleschner C.R. Selective association of crystalins with lens "native" membrane during dynamic cataractogenesis. *Curr Eye Res* 1992; 11(8): 801-815.
79. Deyer A.I., Sitartchuk I.A., Aseychev A.V. et al. *Phys Chem Med* 1996; 3(2): 38-42.
80. Domrachev G.A., Semenov V.V., Klapshina L.G., Baten`kin M.A., Arapova A.V. et al. The light-emitting and optical properties of high-optical-quality organic glasses doped with europium tris(benzoyltrifluoroacetone). *Nanotechnologies in Russia* 2009; 4(3-4): 225-236.
81. Feng J., Smith D.L., Smith J.B. Human lens beta-crystallin solubility. *J Biol Chem* 2000; 275(16): 11585-11590.
82. Finck B.N., Gropler M.C., Chen Z., Leone T.C., Croce M.A., Harris T.E., Lawrence J.C., Kelly D.P. Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1 α /PPAR α regulatory pathway. *Cell Metab.* 2006; (4): 199-210.
83. Garanin R.V., Pavlov G.A., Suslov N.A., Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Zhidkov N.V. X-ray imaging of laser produced plasmas by a compound 3D x-ray lens. *JINST* 2015; 10: P04011. doi: 10.1088/1748-0221/10/04/P04011
84. Ghoreishi M., Agherian R., Peyman A.R., Feshareki H., Mohammadinia M. Flexible toric iris claw phakic intraocular lens implantation for myopia and astigmatism. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9(2): 174-180.
85. Grigoryev I.S., Klapshina L.G., Lermontova S.A., Semenov V.V., Treushnikov V.M. et al. Efficient luminescent solar concentrators based on defectless organic glasses containing novel ytterbium cyanoporphyrine complex. *Nanotechnologies in Russia* 2012; 7(9-10): 492-498.
86. Han J., Li E., Chen L., Zhang Y., Wei F., Liu J., Deng H., Wang Y. The CREB coactivator CRTC2 controls hepatic lipid metabolism by regulating SREBP 1. *Nature* 2015. 524. 243-246.
87. Iskakov I., Egorova E., Koronkevich V., Lenkova G., Korolkov V., Treushnikov V. Novel diffractive-refractive bifocal IOL: optical properties and earliest clinical results. In: XXIV Congress of the ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons). London; 2006; 217.
88. Klapshina L.G., Douglas W.E., Grigoryev I.S., Korytin A.I., Lavrentiev S.A. et al. Novel metal-template assembled highly-functionalized cyanoporphyrine ytterbium and vanadium complexes for potential and optoelectronic applications. *J Mater Chem* 2009; 19(22): 3668-3676.
89. Maier T., Leibundgut M., Ban N. The crystal structure of a mammalian fatty acid synthase. *Science* 2008. 321. 1315-1322.

90. Peck B., Schug Z.T., Zhang Q. et al. Inhibition of fatty acid desaturation is detrimental to cancer cell survival in metabolically compromised environments. *Cancer and Metabolism* 2016; 4:6. doi: 10.1186/s40170-016-0146-8.
91. Peterson T.R. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell* 2011; 146: 408-420.
92. Porstmann T., Santos C.R., Griffiths B., Cully M., Wu M., Leevers S., Griffiths J.R., Chung Y.L., Schulze A. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab.* 2008; (8): 224-236.
93. Semenov V.V., Zolotareva N.V., Lopatin M.A., Faerman V.I., Domrachev G.A. et al. Spectral and optical properties of high-optical-quality organic glasses under prolonged ultraviolet irradiation. *Polymer Science Series A* 2010; 52(6): 599-609.
94. Shimano H., Yahagi N., Amemiya-Kudo M., Hasty A.H., Osuga J., Tamura Y., Shionoiri F., Iizuka Y., Ohashi K., Harada K., Gotoda T., Ishibashi S., Yamada N. Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(50): 35832-35839. doi: 10.1074/jbc.274.50.35832.
95. Treushnikov V.M., Molodnyakov S.P., Semenov V.V. Basic Techniques of Increasing Resolution of Photopolymerizable Compositions. *Russian Microelectronics* 2018; 47(1): 50-64.
96. Treushnikov V.M., Chesnokov S.A. Single-stage processes of polymer products photochemical synthesis with optical accuracy. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2008; 196: 201-209.
97. Treushnikov V.M., Pyatygin S.S., Opritov V.A. Application of the continual diffusion model for analysis of the principles of enzymatic reaction rate regulation under membrane conditions. *Membr. and Cell Biol.* 1995; 8: 435-446.
98. Walker A.K., Jacobs R.L., Watts J.L., Rottiers v., Jiang K., Finnegan D.M., Shioda T., Hansen M., Yang F. A conserved SREBP-1/Phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans. *Cell* 2011; 147: 840-852.
99. Wise D.R., Ward P.S., Shay J.E., Cross J.R., Gruber J.J. et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylations of α -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108: 19611-19616.
100. Yamamoto K., Shinosaki K., Hori S., Kobayashi M. Apoptosis in lens epithelial cell obtained during cataract surgery. *Congr. Europ. Soc. Ophthal. XIII-th: Abstract book. Istanbul, 2001. P.224.*
101. Zaidi N., Swinnen J.V., Smans K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism. *Cancer Res.* 2012. 72. 3709-3714.
102. Zigman S., Paxhia T., Marinetti G., Girisch S. Lipids of human lens fiber cell membranes. *Curr Eye Res* 1984; Jul; 3(7): 887-896.

Processes in Crystalline Lens and Mechanisms of Their Functioning, Preventing Cataract Progression

Miroshnichenko I. V.¹

Professor, Principal

Treushnikov V. M.²

General Director

Chuprov A. D.³

Doctor of Medicine, Professor, Director

1 – Federal State Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

2 – JSC Reper-NN

3 – S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg branch

Corresponding Author: Chuprov Alexander Dmitrievich; **e-mail:** nauka@ofmntk.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

The permeability of cell membranes in the crystalline lens, as with all other cells, with respect to polar molecules and ions is determined by their sorption coefficients in the membrane matrix, assuming that the viscosity remains constant under all conditions that do not lead to cell death. Unfortunately, there are external factors leading to aging of the matrix and to the viscosity increase. The resistance to the viscosity increase in the matrix is associated only with the reaction of the formation of lipids with unsaturated fatty acids (FA) catalyzed by desaturases. The presence of desaturases in the cell membranes together with coenzymes leads to the formation of continuous cycles that prevent aging of the matrix. Two types of desaturases are possible and, accordingly, there are two types of cycles that lead to cell division, while others do not. All the cycles are aimed at maintaining the mobility of the agents and viscosity in the matrix. In nonproliferating cells, the mobility of desaturase remains constant as long as the membranes have lipids with saturated FA. In these cells, lipids with unsaturated fatty acids up to 30-70% accumulate in the membranes, which inevitably ends with the formation of cataract. In cycles associated with the division of crystalline lens cells, not only the recovery of agent mobility and viscosity in the matrix is observed, but also the content of lipids with saturated fatty acids in the membranes, allowing for unending cell division. Naturally, the process keeps the living systems young, but if it does not stop, it can be the cause of formation and growth of cancer tumors. There is a need to regulate this process, one of the mechanisms of which is determined by a change in water balance in the lens, associated with selectiveness of membrane permeability and the presence of water flows, depending on the chemical potential in them in relation to the external environment.

Keywords: crystalline lens, matrix, desaturase, fatty acids, cataract

References

1. Abelevich A.I., Ovchinnikov E.A., Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. Endoprotez dlya lecheniya parakolostomicheskikh gryzh. [Endoprosthesis for the treatment of paracolostomy hernias]. RU Patent 2503430. 2012. (In Russ.)
2. Aver'yanov M.Yu., Gaar E.V., Gorokhov V.N. Sravnitel'nyy analiz primeneniya nenatyazhnykh i traditsionnykh sposobov gernioplastiki pri gryzhakh zhivota razlichnoy lokalizatsii. [Comparative analysis of the use of non-tensioned and traditional methods of hernioplasty for abdominal hernias of various localization]. *Sovremennye tehnologii v medicine [Modern technologies in medicine]* 2011; 3: 39-43. (In Russ.)

3. Alberts B., Bray D., Lewis J., Reff M., Roberts K., Watson J. Molekulyarnaya biologiya kletki [Molecular cell biology in 3 volumes]. Translated from English. Vol..2. Moscow: Mir: 1994. 540 p. (In Russ.)
4. Boldyrev A.A., Kyayvryaynen E.I., Ilyukha V.A. Biomembranologiya: Uchebnoe posobie. [Biomembranology: Textbook]. Petrozavodsk: Kar NC RAN; 2006. 226 p. (In Russ.)
5. Bykov V.P., Kvasha O.I., Neroev V.V., Belevtseva T.A. Khirurgicheskoe lechenie glaukomy putem mikrodrenirovaniya. Obzor literatury. [Surgical treatment of glaucoma by microdrainage. Literature review]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]* 2009; 3: 113-116. (In Russ.)
6. Veselovskaya Z.F. Katarakta. [Cataract]. Kiev: Kniga plus, 2002. 208 p. (In Russ.)
7. Vlah E.G., Korzhikov T.B., Tennikova T.B. Tverdogaznye sistemy biologicheskogo raspoznavaniya na osnove makroporistykh polimernykh monolitov. [Solid Phase Biological Recognition Systems Based on Macroporous Polymer Monoliths]. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya [Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical series]* 2012; 5: 1-26. (In Russ.)
8. Vol'kenshtejn M.V. Biofizika. [Biophysics]. Moscow. Nauka; 1981. 575 p. (In Russ.)
9. Gennis R. Biomembrany, molekulyarnaya struktura i funkcii. [Biomembranes, molecular structure and functions]. Moscow: Mir; 1997. 624 p. (In Russ.)
10. Gushhina M.B., Treushnikov V.V. Implantat orbital'nyj. [Orbital implant] RU Patent 2504348. 2011. (In Russ.)
11. Gushhina M.B., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. Skleroplastat dlja rekonstruktivnoj skleroplastiki pri patalogicheskikh sostojanijah sklery. [Scleroplast for reconstructive scleroplasty in pathological conditions of the sclera]. RU Patent 2460497. 2010. (In Russ.)
12. Deev A.I., Asejchev A.V., Vladimirov Ju.A. Svobodnoradikal'nye aspekty kataraktogeneza. [Free radical aspects of cataractogenesis]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]* 1999; 2: 22-26. (In Russ.)
13. Ioshin I.Je. Vnutrikapsul'noe kol'co v hirurgii katarakty pri podvyvihe hrustalika. [Intracapsular ring in cataract surgery with subluxation of the lens.] *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2012; 128(2): 45-49. (In Russ.)
14. Kol K.S. Nervnyj impul's (teorija i jeksperiment). V knige: Teoreticheskaja i matematicheskaja biologija. [Nervous impulse (theory and experiment). In: Theoretical and mathematical biology]. Moscow: Mir, 1968. pp. 153-193. (In Russ.)
15. Konev S.V. Strukturnaja labil'nost' biologicheskikh membran i reguljatornye processy. [Structural lability of biological membranes and regulatory processes]. Minsk: Nauka i tehnika, 1987. 240 p. (In Russ.)
16. Korzhikov V.A., Vlah E.G., Tennikova T.B. Polimery v ortopedicheskoj hirurgii i tkanevoj inzhenerii: ot konstrukcionnyh materialov k "umnoj" biofunkcionalizacii poverhnosti. [Polymers in orthopedic surgery and tissue engineering: from structural materials to "smart" biofunctionalization of the surface]. *Vysokomolekuljarnye soedinenija [High molecular compounds]* 2012; 54(8): 1203-1221. (In Russ.)
17. Korsakova N.V. Vozrastnaja katarakta: sovremennye aspekty patogeneza. [Age-related cataract: modern aspects of pathogenesis]. Cheboksary: GUP "Chuvashija", 2010. (In Russ.)
18. Kudrjavceva Ju.V., Chuprov A.D., Treushnikov V.M. i dr. Vlijanie lipidov hrustalika na ego fizicheskie harakteristiki. [The influence of lens lipids on its physical characteristics]. *Sovremennye tehnologii v medicine [Modern technologies in medicine]* 2009; 1: 16-20. (In Russ.)
19. Kuznecov S.L., Uzunjan D.G., Zahidov A.B., Novikov S.V., Selifanov Ju.V. IOL s "torsionnoj" gaptikoj. [IOL with torsion haptics]. *Oftal'mohirurgija [Ophthalmosurgery]* 2009; 5: 34-39. (In Russ.)

20. Los' D.A. Struktura, reguljacija jekspressii i funkcionirovanie desaturaz zhirnyh kislot. Uspehi biologicheskoy himii [Structure, regulation of expression and functioning of fatty acid desaturases]. *Uspehi biologicheskoy himii [Advances in biological chemistry]* 2001; 41: 163-198. (In Russ.)
21. Mal'cev Je.V., Vit V.V., Chernjaeva S.N. et al. Nespecificheskie efekty vozdeystviya sveta na organ zreniya. [Nonspecific effects of light on the organ of vision]. *Oftal'mologicheskij zhurnal [Ophthalmological journal]* 1999; 2: 88-93. (In Russ.)
22. Mal'cev Je.V., Pavljuchenko K.P. Biologicheskie osobennosti i zabolevanija hrustalika. [Biological features and lens disease]. Odessa: Astroprint, 2002. 448 p. (In Russ.)
23. Malyugin B.E. Khirurgiya katarakty i intraokulyarnaya korrektsiya na sovremennom etape razvitiya oftal'mokhirurgii. [Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of development of ophthalmosurgery]. *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2014; 130(6): 80-88. (In Russ.)
24. Malyugin B.E., Takhtaev Yu.V. Morozova T.A., Pozdeeva N.A. Rezul'taty mul'titsentrovyykh issledovaniy implantatsii mul'tifokal'noy gradientnoy IOL tret'ego pokoleniya (Gradiol-3) [The results of a multicenter study of implantation of a third-generation multifocal gradient IOL (Gradiol-3)]. *Oftal'mokhirurgiya [Ophthalmosurgery]* 2012; 2: 36. (In Russ.)
25. Markin V.S., Pastushenko V.F., Chizmadzhev Yu.A. Teoriya vozбудimykh sred. [Theory of excitable media]. Moscow: Nauka, 1981. 276 p. (In Russ.)
26. Mezhevikovskiy S.M., Irzhak V.I. Khimicheskaya fizika otverzheniya oligomerov. [Chemical physics of oligomers curing]. Moscow: Nauka, 2008. 270 p. (In Russ.)
27. Membrany: ionnye kanaly. Sb. statey pod red. Yu.A. Chizmadzheva. [Membranes: ion channels. Proceedings edited by Yu.A. Chizmadzhev]. M.: Mir, 1981. 320 p. (In Russ.)
28. Molodnyakov S.P., Treushnikov V.V., Treushnikov V.M., Gorshkov O.N. et al. Polimernye volnovody na osnove fotopolimerizuyushchikhsya metakrilatnykh kompozitsiy. [Polymer waveguides based on photopolymerizable methacrylate compositions.] *Zhurnal prikladnoy khimii [Journal of Applied Chemistry]* 2014; 87(3): 367-371. (In Russ.)
29. Mukhina I.V., Tsybusov S.N., Vedunova M.V., Trifonova A.S., Treushnikov V.M., Kolmogorov Yu.N., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. Matritsa dlya kletочноy transplatologii. [Matrix for cellular transplatology]. RU Patent 2521194. 2014. (In Russ.)
30. Nobel P. Fiziologiya rastitel'noy kletki (fiziko-khimicheskij podkhod). [Plant cell physiology (physico-chemical approach)]. Moscow: Mir, 1973. 288 p. (In Russ.)
31. Oleynik A.V., Zelentsova N.V., Treushnikov V.M., Semchikov Yu.D. O vliyaniy podvizhnosti nitrenov na vykhod radikal'nykh tse ntrov, obrazuyushchikhsya pri obluchenii aromaticheskikh azidov v polimernykh sloyakh. [On the effect of nitren mobility on the yield of radical centers formed upon the irradiation of aromatic azides in polymer layers] *Vysokomolekuljarnye soedineniya A [High molecular compounds A]*. 1984; 26(4): 769-774. (In Russ.)
32. Pavlov G., Snigireva I., Snigirev A., Sagdullin T., Schmidt M. Issledovanie svoystv polimernykh rengenovskikh linz. [The study of the properties of polymer x-ray lenses]. *Pis'ma v zhurnal tekhnicheskoy fiziki [Letters to the Journal of Technical Physics]* 2012; 38(5): 104-110. (In Russ.)
33. Parshikov V.V., Medvedev A.P., Samsonov A.A., Romanov R.V. et al. Nenatyazhnaya plastika v khirurgii gryzh bryushnoy stenki. [Non-tension plastic surgery for abdominal wall hernias] *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [I.I. Grekov Bulletin of Surgery]*. 2010; 169(5): 74-79. (In Russ.)
34. Pashtaev V.N., Pivovarov N.N., Pashtaev A.N., Surkova E.N., Treushnikov V.M., Starostina O.V. Elastichnaya intraokulyarnaya linza. [Elastic intraocular lens]. RU Patent 2504348. 2011. (In Russ.)

35. Pashtaev N.P., Bat'kov E.N. Rezul'taty implantatsii novoy modeli zadnekamernoy elastichnoy IOL pri nedostatochnoy kapsul'noy podderzhke. [Results of implantation of a new model of posterior chamber elastic IOL with insufficient capsular fixation]. *Oftal'mokhirurgiya [Ophthalmosurgery]* 2009; 5: 34-39. (In Russ.)
36. Pashtaev N.P., Pivovarov N.N., Treushnikov V.M. et al. Novaya model' diafragmiruyushchey IOL. V kn. *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii* [The new model of the diaphragm IOL. In: Modern technologies of cataract and refractive surgery] Moscow: 2011. pp.196-200. (In Russ.)
37. Pashtaev N.P., Pozdeeva N.A., Starostina O.V., Morozova V.N. Iridokhrustalikovaya diafragma i sposob ee izgotovleniya. [Iris lens crystalline diaphragm and method of its manufacture]. RU Patent 2526245. 2013. (In Russ.)
38. Pozdeeva N.A., Pashtaev N.P. Iskusstvennaya irido-khrustalikovaya diafragma v khirurgicheskom lechenii aniridii. [Artificial irido-lens diaphragm in the surgical treatment of aniridia]. Cheboksary, 2012. 160 p. (In Russ.)
39. Pyatygin S.S. Elektrogenез kletok vysshego rasteniya pri adaptatsii k okhlazhdeniyu. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoy stepeni d.biol.n. [Electrogenesis of higher plant cells when adapting to cooling. Author's abstract, Doctor of Biology Thesis]. Pushchino, 2001. 42 p. (In Russ.)
40. Pyatygin S.S., Treushnikov V.M., Opritov V.A., Krauz V.O. Fenomen otritsatel'noy temperaturnoy zavisimosti adaptivnoy reopolyarizatsii kletok vysshego rasteniya pri okhlazhdenii. [The phenomenon of negative temperature dependence of adaptive re-polarization of cells of a higher plant during cooling]. *Fiziologiya rasteniy [Plant physiology]* 1996; 43(1): 80-86. (in Russ.)
41. Renbi B., Rabek Ya. Fotodestruktsiya, fotookislenie, fotostabilizatsiya polimerov [Photodestruction, photo-oxidation, photo-stabilization of polymers]. Moscow: Mir, 1978. 675 p. (In Russ.)
42. Semenov N.N. Tsepnye reaktsii [Chain reactions]. Moscow: Nauka, 1986. (In Russ.)
43. Sokolov V.I., Akhmanov A.S., Igumnov S.M., Molchanova S.I., Savel'ev A.G. et al. Razrabotka elementnoy bazy vysokoskorostnykh integral'no-opticheskikh ustroystv na osnove novykh polimernykh materialov. [Development of the element base of high-speed integrated optical devices based on new polymeric materials.]. *Vestnik RFFI [Bulletin of Russian fond of fundamental investigations]* 2014; 3(83): 78-86. (In Russ.)
44. Tikhomirov S.E., Tsybusov S.N., Kravets L.Ya., Fraerman A.P., Balmasov A.A. Plastika defektov svoda cherepa i tverdoy mozgovoy obolochki novym polimernym materialom Reperen [Plastic defects of calvaria and brain-tunic with a new Reperen polymer material]. *Sovremennye tekhnologii v medicine [Modern technologies in medicine]* 2010; 2: 6-11. (In Russ.)
45. Treushnikov V.M. Odnostadiynnye fotokhimicheskie protsessy. Sb. nauch. tr. "Sovremennye polimernye materialy v meditsine i meditsinskoй tekhnike". [One-step photochemical processes. Proceedings "Modern polymeric materials in medicine and medical technology"]. Saint Petersburg, 2005. pp. 73-78. (In Russ.)
46. Treushnikov V.M. Osnovnye printsipy sozdaniya biosovmestimyykh implantatov. Nizhegorodskie vedomosti meditsiny. [Basic principles for creating biocompatible implants]. *Nizhegorodskie vedomosti meditsiny [Nizhny Novgorod bulletin of medicine]*. 2007; 6: 46-55. (In Russ.)
47. Treushnikov V.M., Babinkov A.G., Esin S.A., Repina I.A., Zueva T.A., Kalashnikov B.P. O prichinakh nestabil'nosti kineticheskikh kharakteristik sloev nekotorykh fotopolimerizuyushchikhsya kompozitsiy. [On the causes of the instability of the kinetic characteristics of the layers of some photopolymerizable compositions]. *Zhurnal nauchnoy i prikladnoy fotografii i kinematografii [Journal of Scientific and Applied Photography and Cinematography]* 1991; 35(1): 51-56. (In Russ.)
48. Treushnikov V.M., Viktorova E.A. Osnovy sozdaniya biosovmestimyykh i biostoykikh polimernykh implantatov. [Foundations of creating biocompatible and biostable polymer implants]. *Sovremennye tekhnologii v medicine [Modern technologies in medicine]* 2015; 7(3): 149-171. (In Russ.)

49. Treushnikov V.M., Viktorova E.A. Sposob izgotovleniya elastichnykh iskusstvennykh khrustalnikov glaza [A method of manufacturing a flexible intraocular lens]. RU Patent 2234417. 2004.
50. Treushnikov V.M., Esin S.A., Zueva T.A., Semchikov Yu.D., Knyazeva T.E., Yanin A.M., Semenova O.M. Kineticheskie osobennosti radikal'noy polimerizatsii v tonkikh sloyakh fotopolimerizuyushchikhsya kompozitsiy. [Kinetic features of radical polymerization in thin layers of photopolymerizable compositions]. *Vysokomolekuljarnye soedineniya A [High molecular compounds A]* 1995; 37(12): 1973- 1980. (In Russ.)
51. Treushnikov V.M., Zelentsova N.V., Oleynik A.V. Kineticheskie zakonomernosti protekaniya fotokhimicheskikh reaktsiy v sloyakh fotorezistov i ikh svetochuvstvitel'nost' [Kinetic regularities of photochemical reactions in the layers of photoresists and their photosensitivity]. *Zhurnal nauchnoy i prikladnoy fotografii i kinematografii [Journal of Scientific and Applied Photography and Cinematography]* 1988; 33(2): 146-157. (In Russ.)
52. Treushnikov V.M., Pyatygin S.S., Opritov V.A. Interpretatsiya "kriticheskikh" yavleniy v rabote membranno-svyazannykh fermentativnykh sistem na osnove modeli kontinual'noy diffuzii. [Interpretation of "critical" phenomena in the work of membrane-bound enzyme systems based on the model of continuum diffusion]. *Biologicheskie membrany [Biological membranes]*. 1991; 8(10): 1093-1098. (In Russ.)
53. Treushnikov V.M., Pyatygin S.S., Opritov V.A., Orlova O.V. Fenomen otritsatel'noy temperaturnoy zavisimosti fermentativnykh reaktsiy i ego funktsional'naya rol'. [The phenomenon of negative temperature dependence of enzymatic reactions and its functional role]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. Seriya Biologiya [Bulletin of Nizhny Novgorod University named by N.I. Lobachevsky. Biology Series]* 2001; 1(2): 198-207. (In Russ.)
54. Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Pavlov G.A. Sposob izgotovleniya rentgenovskoy fokusiruyushchey linzy iz zhidkoy fotopolimerizuyushchey kompozitsii. [A method of manufacturing an x-ray focusing lens from a liquid photopolymerizable composition] RU Patent 2470271 C2. 2012. (In Russ.)
55. Treushnikov V.M., Frolova N.V. Ob obrazovanii kvaziustoychivyykh par radikalov, obmenivayushchikhsya molekuloy kisloroda, v sloyakh polimera. [On the formation of quasistable pairs of radicals exchanging an oxygen molecule in polymer layers]. *Vysokomolekuljarnye soedineniya. Seriya A [High molecular compounds. Series A]* 1983; 25(7): 1400-1405. (In Russ.)
56. Treushnikov V.M., Frolova N.V., Gusarskaya N.L., Oleynik A.V. O fotookislenii 2,6-di-(4-azidobenzal') tsiklogeksanona v sloyakh polistirola. [About photo-oxidation of 2,6-di- (4-azidobenzal) cyclohexanone in polystyrene layers.] *Biologicheskie membrany [Biological membranes]*. 1982; 24(8): 1623-1629. (In Russ.)
57. Uspenskiy I.V., Treushnikov V.V., Sorokina O.V., Tikhomirov S.E., Fraerman A.P., Kravets L.Ya. Implantat dlya plastiki defektov tverdoy mozgovoy obolochki. [Implant for plasty of brain-tunic defects]. RU Patent 2436596. 2009. (In Russ.)
58. Fedorov S.N., Linnik L.F., Treushnikov V.M. Elastichnyy iskusstvennyy khrustalik i sposob ego izgotovleniya. [Elastic artificial lens and method of its manufacture]. RU patent 2074673. 1995. (In Russ.)
59. Fedorov S.N., Linnik L.F., Treushnikov V.M., Viktorova E.A., Karavaev A.A. Elastichnyy iskusstvennyy khrustalik glaza [Elastic intraocular lens]. RU Patent 2129880. 1999. (In Russ.)
60. Feller V. Vvedenie v teoriyu veroyatnostey i ee prilozheniya [Introduction to probability theory and its applications.]. Moscow: Mir; 1967. Vol.1. (In Russ.)
61. Frenkel' Ya.I. Kineticheskaya teoriya zhidkostey [Kinetic theory of liquids]. Moscow: Nauka, 1975. (In Russ.)
62. Khodak V.A., Petrov V.V., Dvornikov A.V., Mironov A.A., Baburin A.V., Parshikov V.V., Tsybusov S.N. Vozmozhnosti i preimushchestva besshovnoy plastiki bryushnoy stenki s primeneniem razlichnykh sinteticheskikh endoprotezov. [Features and benefits of seamless abdominal plastic surgery using various synthetic endoprotheses.]. *Sovremennye tehnologii v medicine [Modern technologies in medicine]* 2012; 2: 31-36. (In Russ.)

63. Khodzhkin A. Nervnyy impul's. [Nerve impulse]. Moscow: Mir: 1965. (In Russ.)
64. Khomutinnikova N.E., Durnovo E.A., Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. Implantat dlya plastiki posttravmaticheskikh defektov i deformatsiy dna i stenok glaznitsy. [Implant for plastics of post-traumatic defects and deformations of the bottom and walls of the orbit] RU Patent 2503430. 2012. (In Russ.)
65. Tsybusov S.N., Durnovo E.M., Khomutinnikova N.E., Treushnikov V.M., Viktorova E.A., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. Matritsa dlya regeneratsii myagkikh tkaney. [Matrix for the regeneration of soft tissues] RU Patent 2526245. 2013. (In Russ.)
66. Chesnokov S.A. Polimerizatsiya monomerov (met)akrilovogo ryada pod deystviem vidimogo sveta, initsiiiruemaya o-khinonami. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoy stepeni d.khim.n. [Polymerization of monomers of (meth) acrylic series under the action of visible light, initiated by o-quinones. Author's abstract, Doctor of Chemistry Thesis]. Nizhny Novgorod, 2014. 44 p. (In Russ.)
67. Chesnokov S.A., Treushnikov V.M., Chechet Yu.V., Cherkasov V.K., Mamysheva O.N. Osnovnye usloviya i eksperimental'naya realizatsiya nezatukhayushchey frontal'noy fotopolimerizatsii v zhidkikh fotopolimerizuyushchikhsya kompozitsiyakh. [The basic conditions and the experimental implementation of non-fading frontal photopolymerization in liquid photopolymerizable compositions] *Vysokomolekuljarnye soedineniya. Seriya A [High molecular compounds. Series A]* 2008; 50(3): 456-466. (In Russ.)
68. Chesnokov S.A., Cherkasov V.K., Abakumov G.A., Mamysheva O.N. et al. Fotoinitsirovanie polimerizatsii metakrilatov sistemoy o-benzokhinon-amin [Photoinitiator of methacrylates polymerization with the o-benzoquinone-amine system.] *Vysokomolekuljarnye soedineniya. Seriya B [High molecular compounds. Series B]* 2014; 56(1): 13-22. (In Russ.)
69. Chuprov A.D., Kudryavtsev V.A., Kudryavtseva Yu.V. Kharakteristika neinvazivnogo metoda opredeleniya mekhanicheskoy tverdsti khrustalika. [Characteristics of a non-invasive method for determining the mechanical hardness of the lens.]. *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2006; 3: 23-25. (In Russ.)
70. Shlyapintokh V.Ya. Fotokhimicheskie prevrashcheniya i stabilizatsiya polimerov. [Photochemical transformations and stabilization of polymers]. Moscow: Khimiya; 1979; 344 p. (In Russ.)
71. Emanuel' N.M. Nekotorye problemy khimicheskoy fiziki stareniya i stabilizatsii polimerov. [Some problems of chemical physics of aging and stabilization of polymers.]. *Uspekhi khimii [Chemistry success]* 1980; 48(12): 2113-2163. (In Russ.)
72. Emanuel' N.M., Buchachenko A.L. Khimicheskaya fizika molekulyarnogo razrusheniya i stabilizatsii polimerov. [Chemical physics of molecular destruction and stabilization of polymers]. Moscow: Khimiya, 1988. (In Russ.)
73. Yampol'skiy Yu.P. Metody izucheniya svobodnogo ob"ema v polimerakh. [Methods for studying free volume in polymers]. *Uspekhi khimii [Chemistry success]* 2007; 76(1): 66-87. (In Russ.)
74. Borchman D., Lamba O.P., Yappert M.C. Structural characterization of lipid membranes from clear and cataractous human lenses. *Exp Eye Res* 1993; 57(2): 199-208.
75. Brown M.S., Goldstein J.S. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997. 89. 331-340.
76. Brownsey R.V., Boone A.N., Elliott J.E., Kulpa J.E., Lee W.M. Regulation of acetyl-CoA carboxylase. *Biochem. Soc. Trans.* 2006. 34. 223-227.
77. Buckhurst P.J., Naroo S.A., Shan S. Advanced intraocular lens designs. *European Ophthalmic Review* 2010; 4(1): 82-87.
78. Cenedella R.J., Fleschner C.R. Selective association of crystalins with lens "native" membrane during dynamic cataractogenesis. *Curr Eye Res* 1992; 11(8): 801-815.

79. Deyer A.I., Sitartchuk I.A., Aseychev A.V. et al. *Phys Chem Med* 1996; 3(2): 38-42.
80. Domrachev G.A., Semenov V.V., Klapshina L.G., Baten`Kin M.A., Arapova A.V. et al. The light-emitting and optical properties of high-optical-quality organic glasses doped with europium tris(benzoyltrifluoroacetone). *Nanotechnologies in Russia* 2009; 4(3-4): 225-236.
81. Feng J., Smith D.L., Smith J.B. Human lens betacrystallin solubility. *J Biol Chem* 2000; 275(16): 11585-11590.
82. Finck B.N., Gropler M.C., Chen Z., Leone T.C., Croce M.A., Harris T.E., Lawrence J.C., Kelly D.P. Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1 α /PPAR α regulatory pathway. *Cell Metab.* 2006; 4: 199-210.
83. Garanin R.V., Pavlov G.A., Suslov N.A., Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Zhidkov N.V. X-ray imaging of laser produced plasmas by a compound 3D x-ray lens. *JINST* 2015; 10: P04011. doi: 10.1088/1748-0221/10/04/P04011
84. Ghoreishi M., Agherian R., Peyman A.R., Feshareki H., Mohammadinia M. Flexible toric iris claw phakic intraocular lens implantation for myopia and astigmatism. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9(2): 174-180.
85. Grigoryev I.S., Klapshina L.G., Lermontova S.A., Semenov V.V., Treushnikov V.M. et al. Efficient luminescent solar concentrators based on defects organic glasses containing novel ytterbium cyanoporphyrine complex. *Nanotechnologies in Russia* 2012; 7(9-10): 492-498.
86. Han J., Li E., Chen L., Zhang Y., Wei F., Liu J., Deng H., Wang Y. The CREB coactivator CRTC2 controls hepatic lipid metabolism by regulating SREBP 1. *Nature* 2015. 524. 243-246.
87. Iskakov I., Egorova E., Koronkevich V., Lenkova G., Korolkov V., Treushnikov V. Novel diffractive-refractive bifocal IOL: optical properties and earliest clinical results. In: XXIV Congress of the ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons). London; 2006; 217.
88. Klapshina L.G., Douglas W.E., Grigoryev I.S., Korytin A.I., Lavrentiev S.A. et al. Novel metal-template assembled highly-functionalized cyanoporphyrine ytterbium and vanadium complexes for potential and optoelectronic applications. *J Mater Chem* 2009; 19(22): 3668-3676.
89. Maier T., Leibundgut M., Ban N. The crystal structure of a mammalian fatty acid synthase. *Science* 2008. 321. 1315-1322.
90. Peck B., Schug Z.T., Zhang Q. et al. Inhibition of fatty acid desaturation is detrimental to cancer cell survival in metabolically compromised environments. *Cancer and Metabolism* 2016; 4:6. doi: 10.1186/s40170-016-0146-8.
91. Peterson T.R. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell* 2011; 146: 408-420.
92. Porstmann T., Santos C.R., Griffiths B., Cully M., Wu M., Leevers S., Griffiths J.R., Chung Y.L., Schulze A. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab.* 2008; 8: 224-236.
93. Semenov V.V., Zolotareva N.V., Lopatin M.A., Faerman V.I., Domrachev G.A. et al. Spectral and optical properties of high-optical-quality organic glasses under prolonged ultraviolet irradiation. *Polymer Science. Series A* 2010; 52(6): 599-609.
94. Shimano H., Yahagi N., Amemiya-Kudo M., Hastay A.H., Osuga J., Tamura Y., Shionoiri F., Iizuka Y., Ohashi K., Harada K., Gotoda T., Ishibashi S., Yamada N. Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(50): 35832-35839. doi: 10.1074/jbc.274.50.35832.
95. Treushnikov V.M., Molodnyakov S.P., Semenov V.V. Basic Techniques of Increasing Resolution of Photopolymerizable Compositions. *Russian Microelectronics* 2018; 47(1): 50-64.

96. Treushnikov V.M., Chesnokov S.A. Single-stage processes of polymer products photochemical synthesis with optical accuracy. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2008; 196: 201-209.
97. Treushnikov V.M., Pyatygin S.S., Opritov V.A. Application of the continual diffusion model for analysis of the principles of enzymatic reaction rate regulation under membrane conditions. *Membr. and Cell Biol.* 1995; 8: 435-446.
98. Walker A.K., Jacobs R.L., Watts J.L., Rottiers V., Jiang K., Finnegan D.M., Shioda T., Hansen M., Yang F. A conserved SREBP-1/Phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans. *Cell* 2011. 147. 840-852.
99. Wise D.R., Ward P.S., Shay J.E., Cross J.R., Gruber J.J. et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylations of α -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108: 19611-19616.
100. Yamamoto K., Shinosaki K., Hori S., Kobayashi M. Apoptosis in lens epithelial cell obtained during cataract surgery. *Congr. Europ. Soc. Ophthal. XIII-th: Abstract book. Istanbul, 2001. P.224.*
101. Zaidi N., Swinnen J.V., Smans K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism. *Cancer Res.* 2012. 72. 3709-3714.
102. Zigman S., Paxhia T., Marinetti G., Girisch S. Lipids of human lens fiber cell membranes. *Curr Eye Res* 1984; 3(7): 887-896.