

## ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ ЖИВЫХ СИСТЕМ РАЗВИТИЮ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ОБЪЯСНЕНИЕ

**В.М. Треушников<sup>1</sup>, В.В. Семенов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ООО «Предприятие Репер-НН», г. Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук, г. Нижний Новгород, Россия

✉ vvsemenov@iomc.ras.ru

**Аннотация.** Одновременно в живых системах проходят процессы, которые приводят как к увеличению энтропии (хаоса), так и к ее уменьшению. Уменьшение энтропии возможно только в открытых системах и связано с непрерывным потоком к ним энергоемких соединений, таких как глюкоза, окисление которой энергетически сопряжено с синтезом АТФ – универсальным носителем химической энергии для обеспечения функционирования живых систем. При окислении энергоемких соединений происходит увеличение энтропии, а при синтезе АТФ – ее уменьшение. В живых системах происходят не только реакции, связанные с синтезом АТФ и их функционированием, но и старение – окисление гидрофобных образований в клетках, в частности, матрикса мембран, по типу цепных реакций с вырожденным разветвлением. Развитию таких цепных реакций окисления в клетках может препятствовать как проникновение в них различных антиоксидантов, например, ресвератрола, содержащегося в винограде и других растениях, и тушителей молекулярного кислорода в синглетном состоянии, например, йодидов, так и путем создания циклических процессов с участием десатураз, препятствующих увеличению вязкости в матриксе мембран до некоторых предельных значений, после превышения которых гибель клеток становится неизбежной. В этом отношении показательны процессы, приводящие к катаракте – помутнению хрусталиков глаз. В отсутствие десатураз в волокнах хрусталиков глаз крыс действие УФ света приводит к катаракте через 2–4 месяца, тогда как наличие десатураз в волокнах хрусталиков глаз человека позволяет избежать возникновения катаракты в течение многих десятков лет. К противодействию старению матрикса мембран приводит реакция превращения липидов с предельными жирными кислотами в ненасыщенные, катализируемая десатуразами. Жизненно важной особенностью этой реакции является то, что она возникает только при отверждении матрикса мембран. Эта реакция сначала приводит к разжижению матрикса до определенного состояния, после чего она останавливается. Причины, приводящие то к оживлению десатуразы, то к падению ее активности, обсуждаются в данной статье.

**Ключевые слова:** энтропия, транспорт ионов, клеточный эффект, свободные радикалы, подвижность реагентов, фотополимеризация, микровязкость, десатураза, мембраны, липиды, жирные кислоты, хрусталики глаз, катаракта

**Для цитирования:** Треушников В.М., Семенов В.В. Противодействие живых систем развитию возрастной катаракты. Физико-химическое объяснение // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2024. Т. 16, № 1. С. 155–187. DOI: 10.14529/chem240112

## COUNTERACTION OF LIVING SYSTEMS TO THE DEVELOPMENT OF AGE CATARACT. PHYSICO-CHEMICAL EXPLANATION

V.M. Treushnikov<sup>1</sup>, V.V. Semenov<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> LLC "Enterprise Reper-NN", Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution of Science G.A. Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russia

✉ vvsemenov@iomc.ras.ru

**Abstract.** Simultaneous processes occur in living systems that lead to both an increase in entropy (chaos) and its decrease. A decrease in entropy is possible only in open systems, associated with a continuous flow of energy-intensive compounds into them, such as glucose, the oxidation of which is energetically associated with the synthesis of ATP, the universal carrier of chemical energy to ensure functioning of living systems. When energy-intensive compounds are oxidized, entropy increases, and when ATP is synthesized, it decreases. In living systems, not only reactions associated with the synthesis of ATP and their functioning occur, but also aging does, namely, the oxidation of hydrophobic formations in cells, in particular, the membrane matrix, following the type of chain reactions with degenerate branching. The development of such chain reactions of oxidation in cells can be prevented by the penetration into them of various antioxidants, for example, resveratrol, which is contained in grapes and other plants, and quenchers of molecular oxygen in the singlet state, for example, iodides, as well as by creating cyclic processes involving desaturases that prevent an increase in viscosity in the matrix of membranes up to certain limiting values, after which cell death becomes inevitable. In this regard, the processes leading to cataracts (clouding of the eye lenses) are indicative. In the absence of desaturases in the lens fibers of rats, exposure to UV light leads to cataracts in 2–4 months, while the presence of desaturases in human eye lens fibers makes it possible to avoid the occurrence of cataracts for many decades. The reaction of conversion of lipids with saturated fatty acids into unsaturated ones, catalyzed by desaturases, leads to counteracting the aging of the membrane matrix. The vital feature of this reaction is that it occurs only when the membrane matrix is cured. This reaction first leads to liquefaction of the matrix up to a certain state, after which it stops. The reasons leading either to revival of desaturase or to decrease in its activity are discussed in this article.

**Keywords:** entropy, ion transport, cellular effect, free radicals, mobility of reagents, photopolymerization, microviscosity, desaturase, membranes, lipids, fatty acids, eye lenses, cataract

**For citation:** Treushnikov V.M., Semenov V.V. Counteraction of living systems to the development of age cataract. Physico-chemical explanation. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chem.* 2024;24(1):155–187. (In Russ.) DOI: 10.14529/chem240112

### Введение

Одной из актуальных проблем современной медицины является выявление механизма развития возрастной катаракты. Помутнение хрусталиков глаз, приводящее в итоге к образованию катаракты, относят к главной причине возникновения слепоты у людей в мире и рассматривают как проблему государственной важности [1–7]. Число больных с катарактой не уменьшается, а даже возрастает [8, 9]. Начальные признаки возрастной катаракты обнаружены у 64–68 % пациентов старше 60 лет, а после 80 лет – они практически есть у всех [10]. В настоящее время широкое применение находят хирургические методы удаления катаракты с последующей имплантацией в глаз человека интраокулярной линзы (ИОЛ) [11–22]. Это обусловлено прежде всего тем, что до сих пор отсутствуют эффективные методы профилактики и лечения возрастной катаракты [4]. Наличие их привело бы к значительному сокращению числа операций с сохранением зрения у пациентов. Легче разработать методы профилактики, которые бы противодействовали развитию возрастной катаракты, чем методы ее лечения. Не исключено, что возникновение зрелой катаракты может быть необратимым процессом [23, 24].

Катаракта – это многофакторное заболевание, для которой не может быть одной причины ее возникновения [25, 26]. Применительно ко всем клеткам, в том числе и клеткам хрусталиков глаз,

жизнь в них непосредственно связана с активным транспортом некоторых катионов через клеточную мембрану из ее цитоплазмы во внешнюю среду [27–29]. Без активного транспорта таких катионов исключено их функционирование [30–34]. Прекращение активного транспорта катионов в клетках приводит к их гибели и сопровождается помутнением хрусталиков [25, 27]. Основной целью данной статьи является выявление механизмов тех процессов в хрусталиках глаз, которые допускают увеличение продолжительности их жизни до возникновения катаракты. Есть предположение, которое требуется доказать, что к возникновению катаракты и остановке активного транспорта катионов в клетке приводят одни и те же причины.

### Роль образования в клеточной мембране идеальной структуры билипидного слоя

Хорошо известно, что активный транспорт избранных катионов приводит к созданию неравномерного распределения всех ионов на границе раздела (клеточной мембраны) между цитоплазмой клетки и внешней средой, создающей на ней мембранный потенциал (МП). Менее известно, что при создании неравномерного распределения ионов между указанными средами ионные токи через мембраны могут быть либо пропорциональными МП, либо соответствовать принципу «да – нет». Соответствие этому принципу предполагает, что с достижением МП некоторого предельного значения, называемого потенциалом покоя (ПП), ионные токи через мембрану прекращаются, они возникают лишь тогда, когда МП становится немного меньшим ПП. При этом важно, что в интервале изменений МП от ПП до 0 ионные токи через нее возрастают не с увеличением МП, а с его уменьшением. Это дает основание говорить о существовании в мембране отрицательного сопротивления, которое противоречит закону Ома [35]. Отрицательное сопротивление в мембранах характерно для клеток животных, способных к возбуждению [35–37]. ПП в них, как правило, несколько меньше 100 мВ [29, 35, 36]. При толщинах мембран, равных ~6 нм, при образовании в них ПП возникает напряженность электрического поля  $\sim 10^5$  В/см [35], приводящая к «запиранию» мембраны для активного транспорта избранных катионов (не всех, а только избранных). При такой напряженности электрического поля клеточная мембрана становится практически непреодолимой для проникновения через нее как ионов, участвующих в активном транспорте, так и почти всех растворимых в воде соединений. Поскольку клеточная мембрана представляет собой билипидный слой, состоящий из молекул с двумя прочно связанными частями: гидрофильных головок и гидрофобных цепочек [29, 37–41], то нет иного объяснения тому, что к «запиранию» мембраны для всех гидрофильных ионов и молекул может приводить только образование в ней идеальной структуры билипидного слоя (ИСБС), в которой все гидрофобные цепочки липидов направлены друг к другу, образуя матрикс, а гидрофильные головки – наоборот, от матрикса, в стороны цитоплазмы клетки или внешней среды, содержащих воду. При такой огромной напряженности электрического поля не допустимо проникновение всех заряженных частиц, образуемых в результате диссоциации гидрофильных головок в водных средах, в матрикс мембран, что и обеспечивает тем самым ее «запирание». С точки зрения термодинамики в замкнутых системах разрешены лишь процессы, которые приводят к увеличению энтропии – нарушению «порядка» в ориентировании липидов в мембране. Самопроизвольное образование ИСБС при физиологических температурах исключено. Образование «порядка» в мембранах возможно лишь в открытых системах – при наличии постоянных потоков химической энергии в цитоплазму клеток из внешней среды, например, в виде глюкозы. В митохондриях ее окисление энергетически сопряжено с синтезом АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты), в частности, для обеспечения активного транспорта избранных катионов. Согласно уравнению Планка – Больцмана, энтропия (S) прямо пропорциональна логарифму термодинамической вероятности (W) [42–45]:

$$S = k \cdot \ln W, \quad (1)$$

где  $k$  – постоянная Больцмана.

Если принять, что в мембранах гидрофильные головки липидов могут быть направлены либо к матриксу, либо от матрикса, то находим выражение для термодинамической вероятности:

$$W = \frac{N!}{(N - N_1)! N_1!}, \quad (2)$$

где  $N$  – общее число липидов в мембране;  $N_1$  – число липидов в мембране, гидрофильные головки которых направлены к матриксу.

Энтропия может быть равной нулю только тогда, когда  $N_1 = 0$ , т. е. в случае образования в мембране ИСБС. Если образование в мембране ИСБС непосредственно связано с освобождением

свободной энергии в цитоплазме клетки, например, гидролиза АТФ, то становится вполне очевидным, что к разрушению ИСБС может приводить прекращение потоков энергоемких соединений из внешней среды в цитоплазму клеток, необходимых для синтеза АТФ. Напомним, что последнее касается только мембран с отрицательным сопротивлением в них. Без наличия отрицательного сопротивления в мембранах трудно представить существование явлений в живых системах, приводящих к возникновению нервных импульсов и их распространению без затухания в аксонах, осуществлению механохимических процессов в мышцах и выброса в кровь адреналина и других [29, 35, 46–51]. Заметим, что во всех этих процессах участвует нервная система, обеспечивающая согласование действий различных органов в таких сложных живых системах, как человек.

Интересно, что в мембранах клеток растений нет отрицательного сопротивления, что, казалось бы, должно означать и отсутствие в них ИСБС. Однако справедливость первого утверждения не означает верность второго. Теоретически мембраны клеток растений могут быть устойчивыми только при образовании в них ИСБС. Отсутствие нервной системы в растениях приводит к отсутствию надобности в существовании в мембранах отрицательного сопротивления, но не ИСБС. Об отсутствии отрицательного сопротивления в мембранах растений свидетельствуют следующие явления: МП может быть большим 100 мВ (ПП, характерного для животных) [30]; отсутствие остановки активного транспорта ионов при МП значительно больших 100 мВ, например, при 170 мВ [30]; наличие корреляции зависимостей МП и активности АТФазы, катализирующей в мембранах гидролиз АТФ [30, 52–54]. Повышение температуры во внешней среде приводит как к увеличению МП, так и активности АТФаз в растениях [30]. Эти закономерности в растениях свидетельствуют о том, что ионные токи через мембраны пропорциональны МП [30]. Сохранение ИСБС в мембранах, вероятно, обусловлено не активным транспортом катионов, а в результате окружения клеток целлюлозными оболочками, для чего также необходимо свершение работы [55]. Все клетки растений окружены такими оболочками, тогда как во многих клетках животных их нет. Между целлюлозной оболочкой и гидрофильными головками липидов вполне возможно образование довольно прочных химических связей, удерживающих разворот липидов в направлении, при котором исключено расположение гидрофильных головок в матриксе, что позволяет сохранить ИСБС даже в отсутствие в них активного транспорта ионов. В отсутствие отрицательного сопротивления в мембранах теряется смысл в определении ПП. Без сохранения ИСБС в мембранах в результате окружения клеток целлюлозными оболочками в растениях не было бы восстановления активного транспорта ионов в цитоплазме клеток после пребывания их при температурах меньших 0 °С – ниже температуры замерзания воды.

Казалось бы, что при образовании ИСБС в мембране ее матрикс становится максимально гидрофобным, что должно препятствовать обмену всеми растворимыми в воде соединениями между цитоплазмой клетки и внешней средой. Нет сомнений, что это привело бы к гибели клеток. В связи с чем обмен растворимыми в воде соединениями между этими средами не представляется возможным без наличия «каналов» в мембранах, образуемых на участках, где отсутствует ИСБС в билипидном слое, например, из-за создания своего рода дефектов («пор») в мембране путем введения в них как низкомолекулярных веществ, так и различных белковых молекул в «поры» мембран [34, 56–58]. «Каналы» в мембране обладают высокой селективностью и допускают регулирование потоков некоторых соединений через них с помощью ряда гормонов, выбрасываемых в кровь при действии нервных импульсов на соответствующие органы. Потоки многих веществ могут проходить и через билипидный слой мембраны, но только после разрушения в ней ИСБС. Разрушение в мембранах ИСБС вызывает образование пассивных потоков практически всех растворимых в воде соединений и ионов как в клетки, так и из клеток. Это приводит к возможности обмена многими веществами между цитоплазмой клетки и внешней средой не только по селективным «каналам» в мембране, но и в результате временного разрушения в ней ИСБС. Последнее имеет место в живых системах, в мембранах которых есть отрицательное сопротивление.

Есть мнения [31], что управление обменом избранными соединениями между внешней средой и цитоплазмой клеток по селективным «каналам» осуществляется не только гормонами, находящимися в крови, но и МП. С помощью неких воротных механизмов предполагают открывание и закрывание «каналов», возникающих в результате конформационных изменений белков, участвующих в образовании клеточных мембран. Такие мнения являются следствием липоидной теории клеточной мембраны, по которой при всех значениях МП ориентирование липидов в ней

соответствует ИСБС [29]. В противоположность этому мы считаем, что для создания ИСБС в мембранах с отрицательным сопротивлением необходим постоянный поток химической энергии в клетки для обеспечения активного транспорта ионов. Прекращение этого потока приводит к остановке активного транспорта ионов и разрушению в мембранах ИСБС, что вызывает увеличение как ионных токов через мембрану, так и проницаемости по отношению ко всем растворимым в воде соединениям. В случае наличия в мембранах отрицательного сопротивления нет нужды в предположении о потенциал-зависимых «каналах» в них. Полагаем, что от МП зависит проницаемость билипидного слоя по принципу «да – нет», а не пропускная способность «каналов».

### Химические потенциалы, гидратация ионов и проницаемость мембран

Для дальнейшего изложения полезно определить критерий, который позволил бы отличить участвующие в активном транспорте ионы от не участвующих. В этом отношении интерес представляет выражение, которое определяет химический потенциал  $\mu_j$  конкретного соединения в любой среде, например, иона  $j$  с электрическим зарядом  $z_j$  [55]:

$$\mu_j = \mu_j^* + RT \cdot \ln C_j + z_j \cdot F \cdot E_j + p_j \cdot \bar{V}_j, \quad (3)$$

где  $T$  – температура;  $F$  и  $R$  – числа Фарадея и Авогадро;  $C_j$ ,  $E_j$ ,  $p_j$ ,  $\mu_j^*$  и  $\bar{V}_j$  – концентрация, электрический потенциал, давление, стандартный химический потенциал и удельный объем иона  $j$  соответственно.

Если химические потенциалы иона  $j$  по обе стороны мембраны (внешней и внутренней) равны ( $\mu_j^{(\text{внеш})} = \mu_j^{(\text{внут})}$ ), то это означает достижение равновесия в распределении этого иона. Из равенства химических потенциалов иона  $j$  по обе стороны мембраны находим, что

$$\Delta E_j = E_j^{(\text{внеш})} - E_j^{(\text{внут})} = \frac{RT}{z_j \cdot F} \ln \frac{C_j^{(\text{внеш})}}{C_j^{(\text{внут})}} = \frac{59,2}{z_j} \lg \frac{C_j^{(\text{внеш})}}{C_j^{(\text{внут})}} \text{ мВ при } 25 \text{ }^\circ\text{C}. \quad (4)$$

Приведенное выше выражение определяет потенциал Нернста иона  $j$ . Оно не является точным. Это следствие принятия равенств стандартных химических потенциалов иона  $j$  и давлений в средах, находящихся по обе стороны мембраны. Отличие потенциалов Нернста от истинных может быть связано и с тем, что при оценке их, как правило, пользуются концентрациями ионов в средах, а не их активностями. Потенциалы Нернста могут быть рассчитаны и в случае отсутствия равновесия в средах, находящихся по обе стороны мембраны. Ниже будем считать, что в активном транспорте участвуют только те ионы, в случае которых происходит как уменьшение концентраций в цитоплазме клеток, так и увеличение при этом их химических потенциалов за пределами клетки. Только одновременное выполнение этих двух условий выделяет ионы, участвующие в активном транспорте. Для всех ионов, не участвующих в активном транспорте, характерно стремление к равновесному их распределению и образованию на мембране ПП. Понятно, что химические потенциалы ионов, которые участвуют в активном транспорте и находятся в межклеточном пространстве, много больше, чем у ионов, которые не участвуют в активном транспорте и находятся в цитоплазме клетки.

В табл. 1 и 2 приведены распределения концентраций различных ионов как в клетках, так и за ее пределами [29], поясняющие применение изложенного выше критерия.

Таблица 1  
Концентрация ионов (ммоль/л) в аксоплазме кальмара и в морской воде

Ионы	Аксоплазма кальмара	Морская вода
K <sup>+</sup>	400	10
Na <sup>+</sup>	50	460
Cl <sup>-</sup>	40–150	540
Ca <sup>2+</sup>	0,4	10

Таблица 2  
Распределение ионов в плазме крови и в эритроцитах, ммоль/л

Ионы	Эритроциты	Плазма крови
K <sup>+</sup>	450–480	18–20
Na <sup>+</sup>	50–100	300
Cl <sup>-</sup>	180–200	350–390
Ca <sup>2+</sup>	~0	9–11

По составу плазма крови близка к морской воде. В морской воде, кроме перечисленных ионов, присутствуют еще ионы магния ( $Mg^{2+}$ ) – их примерно даже в 5 раз больше, чем ионов калия и кальция [29]. Особенность в том, что концентрации этих ионов в клетке практически не меняются в случае приближения МП к 0 [31]. Вероятно, что ионы магния в клетках находятся не в свободном состоянии, а включаются в различные ферменты из-за их большей реакционной способности, чем у ионов, указанных в табл. 1 и 2, что исключает участие этих ионов в активном транспорте.

Интерес прежде всего вызывают те ионы, которые изгоняются из клеток, но при этом приводят к увеличению химических потенциалов во внешней среде. Это ионы  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ . Согласно табл. 1 концентрация ионов натрия в аксоплазме кальмара по отношению к морской воде уменьшается в 9,2 раза, а концентрация ионов кальция – даже в 25 раз, тогда как потенциалы Нернста этих ионов в морской воде возрастают:  $\Delta E_{Na} = +58,8$  мВ, а  $\Delta E_{Ca} = +41,4$  мВ. Это соответствует критериям, допускающим возможность участия их в активном транспорте. Иначе обстоит ситуация в случае ионов калия ( $K^+$ ). Концентрация ионов  $K^+$  в аксоплазме возрастает в 40 раз, но при этом потенциал Нернста уменьшается и становится равным  $\Delta E_K = -94,7$  мВ. Концентрация анионов хлора хотя и уменьшается в аксоплазме по отношению к морской воде, но их потенциал Нернста приблизительно равен потенциалу иона калия ( $\Delta E_{Cl} = -66,7$  мВ). Активный транспорт ионов натрия и кальция приводит не только к перераспределению ионов калия и хлора в результате возникновения пассивных потоков между цитоплазмой клетки и внешней средой, но, предположительно, и к образованию в клеточных мембранах животных ИСБС, сдерживающих пассивные потоки этих ионов из внешней среды в цитоплазму клетки. Превышение химических потенциалов ионов натрия и кальция во внешней среде по сравнению с цитоплазмой приводит к образованию триггера – способности в образовании пассивных потоков этих ионов из внешней среды в цитоплазму клетки, но только после разрушения в мембране ИСБС. При завершении образования в мембране ИСБС с некоторой задержкой во времени устанавливается равновесие в распределении ионов калия и хлора с достижением на ней ПП.

Из вышеизложенного следует, что ионы натрия и кальция принципиально отличаются от ионов калия и хлора. Есть мнение [29], что отличие их связано с эволюцией живых организмов и не требует объяснений. Такое мнение нельзя считать верным – без существенных отличий каких-то физических параметров у ионов не представляется возможным разделить их по способностям участия и не участия в активном транспорте. Какие различия в физических параметрах этих ионов можно считать существенными? Катионы натрия и калия отличаются по многим параметрам, но, казалось бы, не столь кардинально. Кристаллические радиусы ионов натрия и калия равны 0,98 и 1,33 Å соответственно [31]. Катион калия по размерам несколько больше, чем катион натрия. Радиусы их гидратированных катионов составляют 3,58 и 3,31 Å соответственно – гидратированный катион калия даже несколько меньше по объему, чем гидратированный катион натрия. Это свидетельствует о том, что катион калия удерживает за счет своего электрического поля меньше молекул воды (диполей), чем катион натрия. Наиболее важным следствием этих различий является то, что ионы натрия и калия существенно отличаются по величине предельной температуры, выше которой происходит их гидратация [31]. Для натрия эта температура равна  $+20$  °С, а для ионов калия  $+70$  °С. Это соответствует тому, что ионы натрия могут взаимодействовать с молекулами воды при температурах более 20 °С, образуя гидратную оболочку, а ионы калия воду отталкивают при температурах менее 70 °С. Об этом также свидетельствуют энергии гидратации, определяемые при 25 °С: в случае натрия она равна  $+1,03$  кДж/моль, а калия –  $-1,05$  кДж/моль [31]. В связи с чем в области температур от 20 до 70 °С ионы калия являются гидрофобными частицами, а ионы натрия – гидрофильными. Именно отличие ионов по гидрофобности и является причиной их «узнавания». В мембранах с ИСБС могут растворяться только гидрофобные ионы калия, у которых нет гидратной оболочки. Наличие гидратной оболочки у ионов натрия приводит к значительному увеличению их молекулярных размеров и возникновению практически непреодолимых препятствий для проникновения их через гидрофобный матрикс мембран в случае образования в них ИСБС. Еще раз обратим внимание на то, что различие ионов натрия и калия имеет место только в температурном интервале от 20 до 70 °С. В этом интервале кроме ионов натрия гидрофильными являются ионы кальция, а гидрофобными – кроме катионов калия – анионы хлора.

Представляет интерес следующее обстоятельство. Если различие ионов по гидрофобности имеет место только в указанном выше интервале, то возникает вопрос: какие ионы могут участвовать в активном транспорте при температурах ниже 20 °С? Не все животные являются теплокровными. Есть растения и животные, находящиеся в тепловом равновесии с окружающей средой, жизнь у которых сохраняется и при температурах внешней среды ниже 20 °С, но выше 0 °С. Установлено, что МП в них отличен от нуля в интервале от 0 до 20 °С, что может быть обусловлено только существованием активного транспорта каких-то ионов в цитоплазме клеток при указанных температурах. Скорее всего, гидрофильность при температурах ниже 20 °С сохраняется у ионов  $\text{H}_3\text{O}^+$ , что допускает проникновение их через мембрану только в результате активного транспорта. Этому не противоречат результаты, полученные экспериментально на примере высших растений (тыквы). На рис. 1 представлены кривые зависимости МП и  $\text{H}^+$ -АТФазной активности от температуры в координатах Аррениуса – логарифма этих величин от обратной температуры [30].

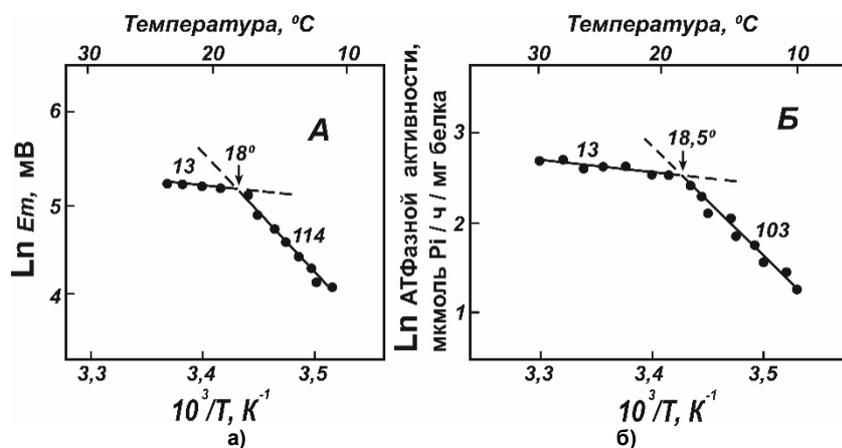


Рис. 1. Кривые зависимостей МП (а) и  $\text{H}^+$ -АТФазной активности (б) от температуры в матриксе мембран высших растений в Аррениусовских координатах

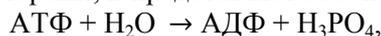
Как и следует из вышеизложенного, изломы прямых в указанных координатах удивительно хорошо совпадают с температурой 20 °С (более точно при 18,0–18,5 °С), с увеличением которой начинается гидратация ионов натрия. При температурах ниже указанной возрастает энергия активации активного транспорта ионов не менее, чем в 8 раз, что допускает необходимость замены в нем ионов натрия на ионы  $\text{H}_3\text{O}^+$  по типу критических явлений. Ошибочно считать, что при температуре ~20 °С имеют место какие-либо фазово-структурные изменения в липидном матриксе мембран. Вполне очевидно, что при температурах ниже 20 °С в активном транспорте участвуют ионы  $\text{H}_3\text{O}^+$ , а не ионы  $\text{Na}^+$ , тогда как при температурах более 20 °С – в основном ионы натрия. В случае теплокровных животных участием ионов  $\text{H}_3\text{O}^+$  в активном транспорте можно пренебречь из-за очень большой энергии активации этого процесса.

### Механизм активного транспорта гидрофильных ионов

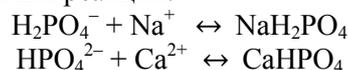
Хорошо известно, что в митохондриях всех живых клеток локализован цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот), в котором окисление таких энергоемких соединений, как глюкоза, энергетически сопряжено с синтезом АТФ – универсальным носителем химической энергии [29, 59]. Если по каким-то причинам прекращаются потоки молекулярного кислорода и энергоемких соединений в митохондрии клеток, то в них останавливается и синтез АТФ. На пути движения кислорода и этих соединений из внешней среды к ним стоит мембрана, через которую по селективным «каналам» они проникают сначала в клетки, а потом в митохондрии. В митохондриях энергоемкие соединения окисляются до углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ) и воды ( $\text{H}_2\text{O}$ ), которые, наоборот, сначала поступают в клетку, а потом по другим «каналам» в мембране во внешнюю среду. «Каналы» в мембране нужны не только для осуществления потоков энергоемких соединений из внешней среды в клетки, но и для молекул воды из клеток во внешнюю среду. В образовании «каналов» для молекул воды в мембране участвуют аквапорины, новый класс белков, открытых П. Агре,

за что ему была присуждена Нобелевская премия в 2003 году [31]. Нарушения работы «каналов» в мембране приводят к тяжелым патологиям вплоть до гибели клеток. В норме объем клетки и площадь окружающей ее мембраны должны быть постоянными величинами. Увеличение потока энергоемких соединений из внешней среды в клетку может приводить к возрастанию в мембране «пор» и «каналов», ответственных за выход продуктов окисления в обратную сторону – из клетки за ее пределы, что допускает саморегулирование этих величин.

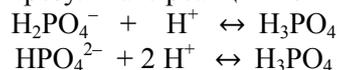
Принципиально важно, как будет показано ниже, разнесение в объеме клетки двух процессов: образование АТФ и его гидролиз. Гидролиз АТФ происходит с участием АТФаз (ферментов), внедренных в клеточные мембраны, и представляет собой реакцию:



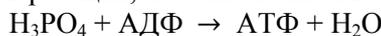
где АДФ – аденозиндифосфорная кислота. В водных средах, в том числе и в цитоплазме клетки, происходит диссоциация фосфорной кислоты с образованием протона  $\text{H}^+$  (катиона  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) и анионов:  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$ . Отношение однозарядных анионов к двухзарядным приблизительно равно 4:1 [31]. Однозарядные и двухзарядные анионы, образующиеся при диссоциации фосфорной кислоты, могут быть «переносчиками» через мембрану ионов натрия и кальция, поскольку без них гидрофильные ионы, в случае образования в мембране ИСБС, не могут проникать через клеточную мембрану. Проникать через нее могут молекулы солей – нейтральных соединений, образующихся в результате обратимых реакций:



Молекулы этих солей проникают через мембрану как из клетки в межклеточное пространство, так и наоборот – из межклеточного пространства в клетку. Такие процессы привели бы к равновесному распределению этих молекул в системе цитоплазма клетки – внешняя среда, если бы фосфорная кислота, образующаяся в результате реакций во внешней среде:



не возвращалась бы необратимо в клетку. К возможности необратимого возвращения фосфорной кислоты в клетку может приводить реакция, локализованная в митохондриях клеток:



Если эта реакция проходила бы с большой скоростью, то концентрация фосфорной кислоты в межклеточном пространстве приблизительно равнялась бы нулю, что необходимо для возникновения концентрационных градиентов, приводящих к потокам молекул указанных солей из цитоплазмы клетки за ее пределы. При концентрации фосфорной кислоты в межклеточном пространстве равной нулю это привело бы к возникновению их потоков, определяемых уравнением Фика:

$$J = -D \cdot \text{grad } C \approx -D \cdot C/\Delta x, \quad (5)$$

где  $J$  – величины потоков молекул указанных солей;  $D$  – коэффициенты их диффузии в мембранах;  $C$  – концентрации в цитоплазме клетки;  $\Delta x$  – толщина клеточной мембраны.

Совместно с образованием потоков молекул этих солей из цитоплазмы клетки в межклеточное пространство происходит и перенос ионов натрия и кальция через клеточную мембрану. В связи с чем можно считать приемлемым утверждение, что для ионов натрия и кальция однозарядные и двухзарядные анионы, образующиеся при диссоциации фосфорной кислоты, являются «переносчиками» их через мембрану. Эти переносы указанных ионов из цитоплазмы клетки в межклеточное пространство вполне соответствуют активному транспорту, поскольку образование их непосредственно происходит при гидролизе АТФ. Еще раз отметим, что в клетках животных с отрицательным сопротивлением в мембранах без активного транспорта ионов не может происходить образование ИСБС, которое необходимо для введения запрета на выход из клетки за ее пределы таких молекул, как АДФ, АТФ и многих других, участвующих в цикле Кребса. Без образования ИСБС в мембранах, как и без синтеза АТФ в митохондриях, не может существовать активный транспорт ионов натрия и кальция. Не случайно, что для осуществления непрерывной работы активного транспорта ионов первоначально глюкоза, образуемая при разложении пищи в кишечнике, поступает в кровь и быстро «запасается» в печени в виде гликогена с участием инсулина, в котором гликоген медленно распадается до глюкозы и поступает опять же в кровь, но уже для распределения ее по клеткам животного [51]. Такой сложный путь глюкозы из кишечника к

этим клеткам как раз и необходим для сохранения ИСБС в мембранах, которые не окружены целлюлозными оболочками. Из изложенных выше представлений об активном транспорте ионов можно указать на многие факторы, которые приводят к его остановке. Среди них основными являются те, которые отвечают:

- 1) за потоки молекулярного кислорода и энергоемких соединений в клетки, а из клеток – молекул воды и углекислого газа;
- 2) за процессы окисления энергоемких соединений и эффективность сопряжения с синтезом АТФ в цикле Кребса;
- 3) за состояние клеточных мембран в случае образования в них ИСБС, определяющих, в частности, проницаемость мембран для различных соединений.

Процессы, происходящие в пределах клетки, не остаются неизменными во времени. Естественным является старение живых систем, в результате которого с теми или иными скоростями происходят изменения всех параметров указанных процессов. Если иметь в виду только катарактогенез, то в первую очередь это касается тех из них, которые отвечают за состояние клеточных мембран. Однако нельзя не учитывать и другие факторы, которые могут приводить к возникновению катаракты.

### Последствия разрушения в мембранах ИСБС

Прежде чем приступить к выявлению процессов, приводящих к старению хрусталиков глаз, обратим еще раз внимание на роль мембран в клетках животных. В нервных клетках активный транспорт ионов натрия и кальция приводит к образованию в мембранах ИСБС и прекращению всех ионных токов через мембрану. К снятию запрета на пассивные потоки этих ионов через мембрану приводит только разрушение в них ИСБС, что соответствует формированию триггера. Ионные токи возникают в следующей последовательности: после разрушения в мембране ИСБС из внешней среды в цитоплазму клетки сначала направлен пассивный поток ионов натрия, приводящий к увеличению этих ионов в клетке (кривая 1), а потом с некоторой задержкой во времени формируется поток ионов калия из цитоплазмы клетки во внешнюю среду, приводящий к их убыли в клетке (кривая 2) и восстановлению ПП и, соответственно, ИСБС (рис. 2).

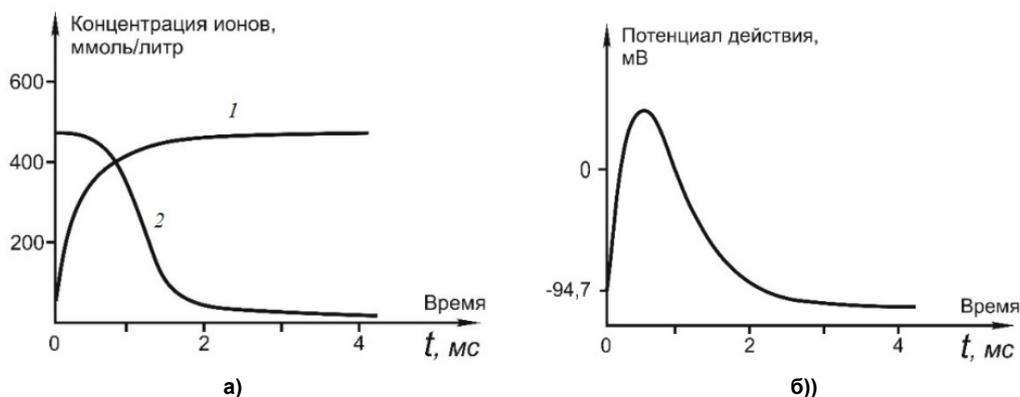


Рис. 2. Кривые зависимостей концентраций ионов натрия (кривая 1) и ионов калия (кривая 2) от времени в нервных клетках после разрушения в мембранах ИСБС (а). На основании этих кривых по уравнению (4) рассчитана зависимость величины  $\Delta E_{Na} - \Delta E_K$  от времени, соответствующая потенциалу действия (ПД) с овершотом (б). Указан интервал времени, в пределах которого происходят указанные изменения

Для восстановления ПП и ИСБС в мембранах необходимо, чтобы концентрация ионов калия в цитоплазме клеток была бы много большей, чем в окружающей среде. Отсутствие ионов кальция в нервных клетках не может приводить к восстановлению ПП и, соответственно, ИСБС в мембранах, что согласуется с данными, приведенными в табл. 1 и 2. Причина образования пассивного потока ионов натрия заключается в том, что химический потенциал этих ионов во внешней среде много больше, чем в цитоплазме клетки. До возникновения потока ионов натрия в цитоплазму клетки ионы калия в ней находились в состоянии равновесия. Химический потенциал ионов калия в клетке возрастает лишь после накопления в ней ионов натрия, что приводит к задержке пассивного потока ионов калия из цитоплазмы клетки во внешнюю среду относительно потока ионов натрия. Задержка во времени пассивных потоков ионов калия относительно ионов

натрия приводит к образованию потенциала действия (ПД – нервного импульса) с наличием овершута – превышением МП в ходе «перезарядки» мембраны ПП (см. рис. 2) [35, 36]. ПД сначала образуется в теле нервной клетки, способной распространяться вдоль аксона без затухания. К этому приводит следующее. Поток ионов натрия из внешней среды в клетку проходит не через всю поверхность мембраны, а лишь только через ее небольшую часть. Из-за очень большой длины аксона первоначально (до разрушения в мембране ИСБС) на всех его участках концентрации ионов натрия одинаковы. Естественно, что увеличение ионов натрия в клетке приводит к потоку их вдоль аксона, обеспечивая постепенное уменьшение на ближних его участках МП и разрушение ИСБС, что неизбежно должно сопровождаться образованием пассивных потоков ионов натрия из внешней среды в цитоплазму клетки при переходах от одних соседних участков аксона к другим. Распространение нервного импульса в аксонах без затухания не представляется возможным без наличия в мембранах отрицательного сопротивления. Скорость движения ПД вдоль аксона зависит от расстояния между двумя соседними перехватами Рантье, поскольку он покрыт миелином, являющимся превосходным изолятором, тогда как на участках в перехватах Рантье миелина нет и в них могут происходить описанные выше явления. Отсутствие миелина в аксонах приводит к резкому понижению скорости движения ПД по ним [29, 46].

Без наличия ИСБС не представляется возможным образование триггера и в мышечных клетках в результате активного транспорта ионов натрия и кальция. Принципиальное отличие мышечных клеток от нервных состоит в том, что процессы сокращения и расслабления мышечных волокон связаны в основном с изменениями концентраций ионов кальция в саркоплазме, а не ионов натрия [29, 46–50]. Обмен ионов кальция происходит между саркоплазмой и так называемой плазматической ретикулой, в которой их концентрация много больше, чем во внешней среде [29, 46]. В результате активного транспорта ионов кальция («кальциевой помпы») концентрация этих ионов в саркоплазме уменьшается почти до нуля (менее  $10^{-7}$  М) [47–50], что достаточно для образования в мембране ПП и ИСБС. В отсутствие ионов кальция в саркоплазме мышечные клетки находятся в покое – нет сокращения мышечных волокон. Приход нервного импульса к синапсу (зазору между концом аксона и мембраной саркоплазмы) приводит к выделению некоего медиатора, приводящего к разрушению в мембране ИСБС и образованию пассивного потока ионов кальция из ретикулы в саркоплазму. Следствием возникновения этого потока является увеличение концентрации ионов кальция в саркоплазме до  $10^{-6}$ – $10^{-5}$  М [47–50], что сопровождается увеличением вязкости – переходом саркоплазмы из жидкого состояния в твердое. Последнее является следствием образования в саркоплазме трехмерной сетки в результате реакций двухвалентных ионов кальция с молекулами белка (сшивания), растворимыми в ней. Саркоплазма остается твердой временно, пока из нее не будут удалены ионы кальция в результате постоянно действующей «кальциевой помпы».

Сокращение и расслабление мышечных волокон в саркоплазме связано с наличием в ней обратимой реакции [29, 46–50]:



в которой, когда реакция направлена вправо, происходит сокращение длины волокна, а когда влево – расслабление (удлинение). Особенность полимерного комплекса актомиозина заключается в том, что он образуется только тогда, когда саркоплазма становится твердой. Уменьшение вязкости в ней в результате удаления из саркоплазмы ионов кальция приводит к распаду этого комплекса. В связи с чем сокращению мышечных волокон в саркоплазме предшествует последовательность событий: приход нервного импульса к синапсу, разрушение в мембранах ИСБС, образование пассивного потока ионов кальция из ретикулы в саркоплазму и превращение ее из жидкого состояния в твердое, а расслаблению: наличие активного транспорта ионов кальция из саркоплазмы в ретикулу, превращение саркоплазмы из твердого состояния в жидкое и восстановление в мембране ИСБС. Переходы саркоплазмы из жидкого состояния в твердое и наоборот приводят сначала к сокращению мышечных волокон в ней, а потом – к их расслаблению. Согласно этому утверждению лишь для обеспечения активного транспорта ионов кальция из саркоплазмы в ретикулу необходима химическая энергия в виде АТФ. Приход же нервного импульса к синапсу можно считать сигналом для сокращения мышечных волокон, за которым автоматически следует их расслабление. У многих исследователей такое утверждение вызывает отрицательную реакцию. Согласно ему в твердом состоянии саркоплазмы сокращение мышц может происходить

и без участия химической энергии, в частности, АТФ. Однако это не противоречит известным фактам [47–50]. Сразу после смерти человека саркоплазма становится мягкой (жидкой), что связано с расслаблением в ней мышц. В таком состоянии саркоплазма находится примерно в течение 1,0–1,5 часа (латентного периода), после чего она становится твердой, что и обуславливает сокращение мышц до предела, приводящего к трупному окоченению. Разумно, что латентный период связан с выработкой АТФ в саркоплазме, приводящей к необратимой остановке активного транспорта ионов и, как следствие, к разрушению в мембранах ИСБС. Наличие АТФ в саркоплазме при каких-то условиях может даже препятствовать сокращению мышц.

Подобное есть не только в случае механохимических процессов в саркоплазме мышечных клеток, но и в случае регулирования некоторых гормонов в крови, например, адреналина. В клетках адреналового слоя надпочечников синтезируется адреналин, в них он накапливается, но не попадает в кровь. Наличие в мембранах этих клеток ИСБС приводит к запрету выхода из них адреналина за ее пределы. Только после прихода нервных импульсов к соответствующим синапсам в мембранах разрушается ИСБС, что временно делает мембраны проницаемыми для адреналина и обеспечивает выброс его в кровь. Время, в течение которого мембрана находится с разрушенной в ней ИСБС, зависит от скорости разложения медиатора, выбрасываемого в зазоры между указанными выше клетками и концами аксонов.

Из изложенного выше представляются наиболее важными две функции клеточных мембран: 1) стремление к осуществлению обмена растворимыми в воде соединениями только по селективным «каналам» в мембране, обусловленного образованием в ней ИСБС в результате активного транспорта указанных выше катионов; 2) разрушение в мембранах ИСБС с последующим ее восстановлением в течение короткого времени, приводящим к пассивным потокам различных ионов и некоторых растворимых в воде соединений как в клетки, так и из клеток при действии на них ПД (нервных импульсов). После разрушения ИСБС в мембранах должен сохраняться запрет на выход из клетки соединений с такими довольно большими молекулярными размерами, как у АДФ, АТФ и многих других веществ, участвующих в цикле Кребса, поскольку это привело бы к гибели клеток. Не исключено, что в мембранах живых клеток существует некий механизм, отвечающий за степень разрушения в них ИСБС – наличие ограничений в увеличении  $N_1$  в (2) при  $МП \rightarrow 0$ . Вполне очевидно, что проницаемость мембран по отношению к ионам и растворимым в воде соединениям зависит от концентрации гидрофильных головок в матриксе мембран в результате разворотов молекул липида в обратную сторону при падении МП. Подобного рода развороты липидов сопровождаются увеличением  $N_1$  в уравнении (2) от 0 до какого-то предельного значения. С точки зрения термодинамики вполне приемлемо утверждение, что чем больше различие в энергиях размещения гидрофильных головок липидов в гидрофобных средах по сравнению с гидрофильными, тем меньшее количество липидов в мембране способно разворачиваться в обратную сторону и приводить к увеличению  $N_1$  в мембране. Это должно ограничивать увеличение  $N_1$  в случае падения МП до нуля. Естественно, что развороты молекул липидов в обратную сторону приводят к появлению в гидрофобном матриксе гидрофильных головок, способных играть роль «переносчиков» растворимых в воде соединений через мембрану. Важно, что число гидрофильных головок липидов в гидрофобном матриксе при  $МП \rightarrow 0$  коррелирует с разницей энергий в размещении их в гидрофобных и гидрофильных средах. Последнее допускает зависимость предельных значений  $N_1$  при  $МП \rightarrow 0$  от химического строения гидрофильных головок в липидах. Чем выше разница энергий в размещении гидрофильных головок липидов в гидрофобных и гидрофильных средах, тем меньше концентрация различных «переносчиков» в матриксе мембран, что предполагает зависимость предельных значений  $N_1$  от их химического строения [31]. Наличие ограничений на степень разрушения в мембранах ИСБС необходимо прежде всего для того, чтобы не допустить выход из цитоплазмы клеток молекул с довольно большими молекулярными размерами, как у АДФ и АТФ. Степень разрушения в мембранах ИСБС, зависимой от  $N_1$ , допускает сохранение некой избирательности в проницаемости мембран по отношению к различным соединениям, но не такой высокой, как у «каналов» в мембране.

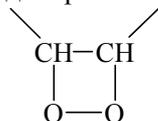
Наличие зависимости степени разрушения в мембранах ИСБС от структуры гидрофильных головок в липидах не является единственным средством, определяющим проницаемость их при падении МП. Нельзя исключить появление гидрофильных групп в гидрофобном матриксе мембран при старении из-за окисления гидрофобных цепочек липидов, происходящего по типу радикальных

цепных реакций с вырожденными разветвлениями [46, 60–64]. Появление гидрофильных групп в матриксе мембран может стать в конце концов причиной увеличения проницаемости мембран по отношению к ряду соединений, не предусмотренных природой, и потере селективности в обмене ионами и растворимыми в воде соединениями между клетками и внешней средой. В случае глубокого старения становится возможным даже выход за пределы клетки таких молекул, как АДФ и АТФ, приводящий в итоге к остановке активного транспорта ионов. Процессы старения, за исключением эритроцитов крови, с намного большей скоростью проходят, как правило, в матриксе мембран клеток хрусталиков глаз, чем в других органах [1, 4, 25]. Старение не желательно для всех клеток, но особенно для хрусталиков глаз. Без зрения качество жизни животных и человека резко падает. В связи с этим возникает вопрос, можно ли реализовать хотя бы то, чтобы старение матрикса мембран клеток хрусталиков глаз происходило бы со скоростью не большей, чем в других органах?

### Свободно радикальный механизм старения живых систем

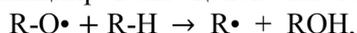
Теоретически это возможно. Дело в том, что основным (не возбужденным) состоянием для молекулярного кислорода является триплетное, тогда как все остальные молекулы, в том числе и молекулы липидов, преимущественно находятся в синглетном состоянии. Это приводит к спиновому запрету хода реакций молекул кислорода в триплетном состоянии с молекулами в синглетном состоянии [65, 66]. К снятию этого запрета приводит либо образование в средах свободных радикалов, либо переход молекул кислорода из триплетного состояния в синглетное (возбужденное), связанное с поглощением энергии, например, ультрафиолетового (УФ) света с длинами волн короче 320–340 нм [46, 60]. Стабилизация свободных радикалов возможна только в гидрофобных средах. Матрикс мембран является благоприятной средой для образования в нем свободных радикалов, которые могут возникать в результате разрыва связей С–Н и С–С при действии излучений с длинами волн менее 5–10 нм (излучения с длинами волн от 10 до 200 нм поглощает атмосфера) [46]. Такие излучения обладают довольно высокой проникающей способностью, но малой интенсивностью, если живые системы находятся вдали от источников этих излучений (рентгена,  $\gamma$ -лучей и других). Однако нельзя исключить в полной мере возможность образования свободных радикалов в матриксе мембран в результате действия радиационного фона. Более вероятным процессом, приводящим к снятию спинового запрета, является переход молекулярного кислорода из триплетного состояния в синглетное [60, 65, 66]. Нет возможности устранить УФ-свет в потоке световой энергии от Солнца, но поскольку для видения достаточен видимый свет с длинами волн от 380 до 700 нм, то уменьшение скорости старения мембран в клетках хрусталиков глаз вполне можно осуществить введением защиты от действия УФ-света. Однако таким решением проблемы часто пренебрегают.

Можно считать, что основным процессом, приводящим к снятию спинового запрета, является образование синглетного кислорода. Молекулы кислорода в синглетном состоянии легко присоединяются по ординарным и двойным связям с образованием гидроперекисей  $\equiv\text{C}-\text{O}-\text{O}-\text{H}$  и эндоперекисей:

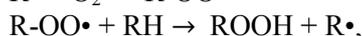
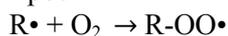


В ходе цепных реакций выделяют четыре стадии:

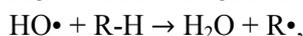
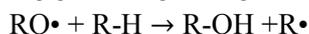
– инициирование цепей окисления



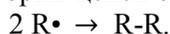
– их рост



– образование новых цепей окисления в результате распада гидроперекисей



– обрыв цепей окисления в результате рекомбинации



В приведенных схемах реакций точка (•) означает, что свободная валентность находится в гидрофобных цепочках липидов (R).

Гидрофобная среда является благоприятной для реализации цепных свободно радикальных реакций. В ней исключено образование ионов. В то же время такие реакции приводят к образованию полярных групп, способных абсорбировать растворимые в воде соединения, что должно приводить к увеличению проницаемости мембран и в итоге может стать причиной остановки активного транспорта ионов и гибели клеток в результате увеличения своего рода «дыр» в ней, которое можно рассматривать как следствие их старения. Наиболее подвержены такому старению среды, на которые постоянно падает УФ-свет. Закономерно, что действие УФ-света на глаза приводит в итоге к катаракте [27, 67, 68]. В основном старение хрусталиков касается матрикса мембран и цитоплазмы клеток (волокон). Старением волокон нельзя пренебречь, поскольку они отличаются от всех других клеток тем, что в них присутствует большое содержание белков (кристаллина), включающих такие аминокислоты, как фенилаланин, триптофан и другие, которые необходимы для фокусирования света на сетчатку глаза за счет превышения показателя преломления света по сравнению с другими клетками. К сожалению, это приводит и к увеличению гидрофобности волокон [1, 4, 6].

Вполне закономерно, что облучение УФ-светом подопытных крыс приводит к ускорению развития у них катаракты [27, 67, 68]. Есть все основания считать, что катаракта возникает одновременно с остановкой активного транспорта ионов. При ее возникновении, как следует из вышеизложенного, ионы натрия и кальция не изгоняются из живых клеток, а накапливаются в них. Противоположное происходит в случае ионов калия – в катарактальных хрусталиках они не накапливаются в цитоплазме клеток, а выходят в межклеточное пространство. Согласно табл. 3 [27], за исключением ионов кальция асимметрия в распределении ионов натрия и калия исчезает, что может быть только при остановке активного транспорта избранных ионов. Накопление кальция в клетках хрусталиков глаз после возникновения катаракты скорее всего связано с необратимым включением их в какие-то образования в клетках. Масс-спектральный анализ, используемый в [27], не позволяет найти отличия в нахождении металлов в виде ионов или каких-то координационных соединений.

Таблица 3  
Содержание ионов кальция, натрия и калия (мкг/г) в хрусталиках глаз  
до облучения их УФ светом и после в течение 2 и 6 месяцев

Катион	Время действия, месяц	Группа	
		Контроль	Опыт
Ca <sup>2+</sup>	2	0,022	0,03
	6	0,029	10,45
Na <sup>+</sup>	2	313,6	529,5
	6	318,2	440,3
K <sup>+</sup>	2	1808,0	1402,2
	6	1919,0	1584,0

Катаракта у подопытных крыс возникает после непрерывного действия УФ-света в течение 2–4 месяцев [27, 68], что сравнимо со сроком жизни эритроцитов у кошек и кроликов [51]. Это не случайно, поскольку при распаде оксигемоглобина (комплекса молекулярного кислорода в триплетном состоянии с двухвалентным атомом железа в молекуле гемоглобина) возможно образование молекулярного кислорода в синглетном состоянии, который способен инициировать окисление матрикса мембран эритроцитов до предела, заканчивающегося их гемолизом [69, 70]. В организме всех животных происходит замена отработавших эритроцитов новыми, синтезированными в ретикулярных клетках костного мозга, что является необходимым условием для того, чтобы продолжительность жизни животного могла быть много большей по сравнению с жизненным циклом эритроцитов в крови. В хрусталиках глаз такая замена исключена. При ночном образе жизни крыс развитие катаракты у них резко замедляется из-за отсутствия действия УФ света на их глаза. Это позволяет значительно увеличить среднюю продолжительность их жизни, но все же она у них не велика – не более 4–5 лет [27, 68]. Люди не могут жить в темноте. Нельзя избежать попадания УФ-света в глаза человека, но это не приводит сразу к началу развития катаракты. Катаракта может отсутствовать в течение многих десятков лет. Видимо, у человека катаракта

возникает после некоторого латентного периода – по мере исчезновения средств, препятствующих развитию катаракты. Такое различие в жизненных циклах хрусталиков глаз у крыс и человека может быть лишь в том случае, когда у первых нет средств для восстановления активного транспорта ионов в цитоплазме их клеток, тогда как у вторых они есть. Наличие таких средств в хрусталиках глаз у крыс не целесообразно, поскольку средняя продолжительность их жизни много меньше среднего возраста человека.

### Зависимости проницаемости мембран и вязкости матрикса от отношения липидов с предельными и ненасыщенными жирными кислотами

Образование полярных групп (в основном -ОН групп) в матриксе при старении клеток приводит одновременно к увеличению как проницаемости клеточной мембраны, так и ее вязкости (микровязкости). Последнее допускает утверждение, что микровязкость мембраны пропорциональна ее проницаемости. От микровязкости зависит не только активный транспорт ионов в цитоплазме клеток, но и непосредственно скорости многих химических реакций в матриксе мембран. Возникает вопрос: к чему более чувствительны кинетические характеристики матрикса мембран – к изменению проницаемости мембран или каких-то скоростей химических реакций в нем? Ответ на этот вопрос представляется крайне важным для всех животных. Билипидный слой мембран состоит из смеси молекул липидов с предельными и ненасыщенными жирными кислотами (ЖК), от отношения между которыми зависят и микровязкость в них, и их проницаемость для различных ионов и растворимых в воде соединений [30, 31, 54]. Известно, например [31], что при замене в мембранах бактерий липидов с ненасыщенными ЖК на липиды с предельными ЖК проницаемость мембран падает не менее, чем в 20 раз. Логично, что такая замена может привести к остановке активного транспорта ионов и гибели клеток. Для исключения уменьшения проницаемости мембран необходим обратный процесс – превращение липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК. Однако, важно, чтобы эта реакция в мембранах проходила бы не постоянно, а только тогда, когда возникает необходимость в увеличении их проницаемости, например, при старении матрикса. Последнее предполагает, что к инициированию реакции превращения в мембранах одних липидов в другие приводит увеличение микровязкости в них сверх некоторого критического значения [2], а к остановке ее – восстановление вязкости в матриксе мембран. Это подтверждает следующее.

Наиболее информативны в этом отношении кривые зависимости МП в клетках высших растений от температуры внешней среды (рис. 3), находящиеся в тепловом равновесии с окружающей средой [30, 52, 53].

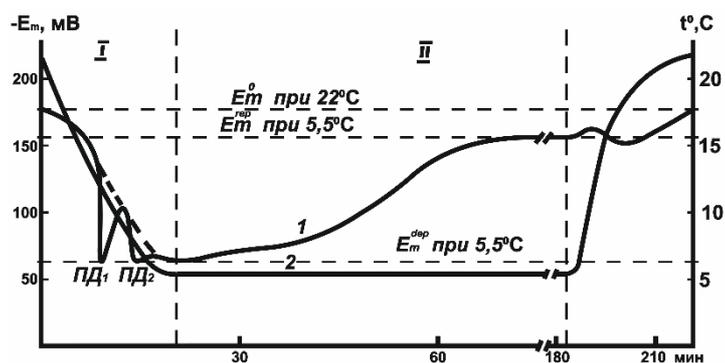


Рис. 3. Изменение температуры в клетках высших растений от 21–23 °С до 5–6 °С (кривая 2), приводящей сначала к падению МП от 170 мВ до 60 мВ, а потом к восстановлению МП до 150 мВ при 5–6 °С (кривая 1). Пунктиром показано предполагаемое изменение МП в отсутствие генерации потенциалов действия (ПД). В области I – температура клеток падает от 21–23 °С до 5–6 °С; в области II – температура сохраняется постоянной и равной 5–6 °С; в области III – температура повышается от 5–6 °С до 21–23 °С

Эти кривые интересны тем, что они позволяют определить условия, при которых происходит замена в мембранах липидов с предельными ЖК на липиды с ненасыщенными ЖК. Они могут

быть получены только в случае мембран, в которых отсутствует отрицательное сопротивление. При понижении температуры от 21–23 °С до 6 °С обратимо уменьшается МП от 170 мВ до 60 мВ (см. рис. 3). Это вполне закономерно, поскольку при этих температурах МП коррелирует с активностью АТФаз, внедренных в мембраны (см. рис. 1). Интересно, что при достижении температуры 5–6 °С с некоторой задержкой во времени (в течение примерно 30–40 мин) МП самопроизвольно восстанавливается практически до исходного значения (до 150 мВ) (см. рис. 3). При неизменной температуре восстановление МП может быть только в том случае, если при этом в результате каких-то процессов увеличивается проницаемость мембран. Увеличение проницаемости мембран было доказано экспериментально на основании кривых зависимостей интенсивности флуоресценции пирена от времени пребывания растений при 5–6 °С [30]. При температурах более 6 °С десатураза (фермент) не активна, что исключает ход реакции превращения липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК. Десатураза становится активной лишь при достижении температуры 5–6 °С, но после превращения части липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК она опять перестает быть активной (см. рис. 3). К оживлению десатуразы приводит непосредственно не уменьшение температуры до 5–6 °С, а понижение вязкости в мембранах (разжижение матрикса) до какого-то определенного предела. Данная закономерность имеет место не только при оживлении десатураз, но и в случае механохимических процессов в живых системах, приводящих к сокращению мышечных волокон после достижения вязкости в саркоплазме в результате ее отверждения из-за потока ионов кальция из внешней среды в саркоплазму.

Восстановление проницаемости мембран и МП после временного оживления десатуразы при температурах 5–6 °С можно объяснить следующим образом. При температурах ниже 20 °С в активном транспорте ионов участвуют не ионы натрия, а ионы  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Через гидрофобный матрикс мембран могут проникать нейтральные молекулы недиссоциированной фосфорной кислоты, сольватированной молекулами воды  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ . Если у них молекулярные размеры больше, чем у молекул соли  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , то не удивительно, что после увеличения в мембранах количества липидов с ненасыщенными ЖК восстанавливается их проницаемость и, соответственно, МП. Вполне очевидно, что коэффициенты диффузии всех нейтральных соединений через мембрану увеличиваются по мере уменьшения вязкости вследствие ее разжижения.

Казалось бы, что при сохранении в мембранах растений ИСБС должно происходить плавное уменьшение МП при понижении температуры от 21–23 °С до 5–6 °С. Однако МП и температура изменяются не синхронно. При понижении температуры МП уменьшается, но при этом происходит генерация одного или двух электрических импульсов, способных к распространению за пределы зоны охлаждения (см. рис. 3). Некоторые считают, что механизм генерирования импульсов в растениях подобен механизму возникновения ПД в нервных клетках (см. рис. 2) [30]. Вряд ли это соответствует истине. Об этом, в частности, свидетельствует то, что длительность ПД в нервных клетках равна не более 3–4 мс, тогда как длительность электрических импульсов в растениях равна нескольким минутам. Последнее логично, если возникновению ПД у первых предшествует разрушение ИСБС и внедрение в матрикс мембран гидрофильных головок, увеличивающих проницаемость их для ионов натрия, тогда как у вторых – сохраняется в мембранах ИСБС и большое сопротивление для проникновения через нее ионов натрия. Вероятно, в растениях причиной отсутствия синхронности в изменениях МП и температуры является не разрушение ИСБС, а отличие зависимости подвижности разных ионов от температуры в матриксе мембран.

### **Кинетические особенности химических реакций при отверждении сред**

Особенность реакций, приводящих к оживлению десатуразы и сокращению мышц в саркоплазме, состоит в том, что ходу их предшествует предварительное превращение среды из жидкого состояния в твердое. В случае матрикса мембран к этому приводит охлаждение растений до температуры 5–6 °С, а в случае саркоплазмы, находящейся при постоянной температуре, – увеличение концентрации в ней ионов кальция. Перенос реагентов из жидких сред в твердые, например, из низковязких жидкостей в твердые полимеры, приводит к явлению остановки химических реакций – падению их скоростей в  $10^{1,5}$ – $10^8$  раз и более [61–63], что неизбежно может стать причиной повышения устойчивости почти всех лабильных соединений в твердых средах (исключением могут быть реагенты с малыми молекулярными размерами). В этом отношении процесс, приводящий к оживлению десатураз, подтверждает необходимость в предварительном отвержде-

нии матрикса в мембранах. Дело в том, что образование двойных связей в предельных углеводородах, т. е. реакции отрыва молекулы водорода в результате реакции:  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \rightarrow -\text{CH}=\text{CH}- + \text{H}_2$ , требует увеличения энтальпии в количестве не менее 33 ккал/моль [71]. Самопроизвольно могут идти реакции, в которых энтальпия уменьшается. В связи с чем для хода реакции превращения липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК необходимо, чтобы выполнялось условие: энергетическое сопряжение должно происходить с теми реакциями, в случае которых выделяемая энтальпия была бы существенно больше по сравнению с поглощением ее в указанной выше реакции. В десатуразах основная роль принадлежит образованию в них железосодержащих комплексов с молекулярным кислородом типа  $\text{Fe}-\text{O}-\text{O}-\text{Fe}$ , устойчивых в твердом состоянии матрикса [54]. Энергетическое сопряжение реакции образования двойных связей с реакцией  $\text{Fe}-\text{O}-\text{O}-\text{Fe} + \text{H}_2 \rightarrow \text{Fe}-\text{O}-\text{Fe} + \text{H}_2\text{O} + 68$  ккал/моль соответствует данному условию [71], что допускает оживление десатуразы при отверждении матрикса мембран.

К устойчивости лабильных соединений, в том числе железосодержащих комплексов с молекулярным кислородом в десатуразе и актомиозина в саркоплазме, приводит явление остановки химических реакций, наблюдаемое, в частности, при переносах реагентов из жидких сред в твердые. Это явление не тривиально. Обычно считают, что в конденсированных средах в ходе реакций можно выделить две стадии: сближение реагентов с константой скорости реакции равной  $k_t$ , связанное с попаданием их в пределы одной кинетической клетки, и ход реакции в клетке с константой скорости реакции равной  $k_1$ , зависящей от температуры, например, в соответствии с теорией переходного состояния [72–74]. Если принять, что реакции идут по схеме:



в которой при сближении реагентов А и В сначала образуется переходное состояние  $(\text{A} \dots \text{B})^*$ , которое потом превращается в конечные продукты С. Это дает основание для нахождения эффективной константы скорости реакции  $k_{\text{эф}}$  из закона сложения химических сопротивлений, представляющего собой уравнение [63]:

$$\frac{1}{k_{\text{эф}}} = \frac{1}{k_t} + \frac{1}{k_1}. \quad (6)$$

Согласно ему реакции в конденсированных средах могут проходить в двух режимах: кинетическом ( $k_t \gg k_1$ ) и диффузионно-контролируемом ( $k_t \ll k_1$ ) [63]. Однако это нельзя считать верным, например, в случае реакций в полимерах. Можно исключить возможность протекания реакций в диффузионно-контролируемом режиме в средах с довольно большой вязкостью и с энергиями активаций значительно больших нуля. При таких условиях реакции не лимитируются сближением реагентов [61–63]. Более правильно считать, что они могут протекать либо в кинетическом режиме, либо в режиме с ограниченной подвижностью реагентов [25]. На основании многих работ [75–80] эффективную константу скорости реакций ( $k_{\text{эф}}$ ) можно представить как произведение некоей константы скорости реакции  $k_1$  и клеточного эффекта  $P_{\text{кл}}(\delta)$ , равного вероятности превращения переходного состояния в сторону конечных продуктов:

$$k_{\text{эф}} = k_1 \cdot P_{\text{кл}}(\delta). \quad (7)$$

При расчетах клеточного эффекта необходимо учитывать характер молекулярных движений реагентов. Они могут происходить в результате либо скачкообразных движений, либо диффузионных. В низковязких средах движения реагентов происходят в результате скачкообразных движений. Все элементарные реакции описываются плотностями распределения вероятностей  $f_i(t)$  в виде показательных функций с константой скорости реакции  $k_i$ :

$$f_i(t) = k_i \cdot \exp(-k_i \cdot t), \quad (8)$$

где  $t$  – время реакции.

В высоковязких средах молекулярное движение реагентов происходит по типу диффузионных движений. Плотности распределения вероятностей элементарных реакций в этом случае нельзя охарактеризовать показательными функциями типа (8). Для этой цели более подходят плотности распределения вероятностей, найденные путем решения уравнения Фоккера – Планка [81]. Ниже приведено выражение для наиболее широко известной плотности распределения вероятностей, учитывающей, что превращение переходного состояния в конечные продукты происходит в результате диффузии [78, 81]:

$$f(t) = \frac{z}{2 \cdot \sqrt{\pi \cdot D \cdot t^3}} \cdot e^{-\frac{z^2}{4 \cdot D \cdot t}}, \quad (9)$$

где  $D$  – коэффициент диффузии реагентов в переходном состоянии;  $z$  – расстояние, которое необходимо преодолеть реагентам, чтобы они прошли путь от переходного состояния к конечным продуктам.

Если плотности распределения вероятностей всех элементарных реакций – прямой и обратной – описываются показательными функциями типа (8), то величина клеточного эффекта [75, 78] равна:

$$P_{\text{кл}}(\delta) = \int_0^{\infty} k_3 e^{-k_3 t} \int_t^{\infty} k_2 e^{-k_2 t} d\epsilon dt = \frac{k_3}{k_2 + k_3} = \frac{\delta}{1 + \delta}; \quad \delta = \frac{k_3}{k_2}, \quad (10)$$

где  $k_2$  и  $k_3$  – константы скоростей реакций превращений переходного состояния в стороны исходных реагентов и конечных продуктов соответственно. Это выражение может быть получено и на основе закона действия масс [74]. Если плотность распределения вероятностей для реакции превращения переходного состояния в сторону исходных реагентов описывается уравнением (8), а в сторону конечных продуктов – функцией (9), то клеточный эффект [75–80] равен:

$$P_{\text{кл}}(\delta) = \int_0^{\infty} \frac{z}{2\sqrt{\pi \cdot D \cdot t^3}} \cdot e^{-\frac{z^2}{4 \cdot D \cdot t}} \int_t^{\infty} k_2 \cdot e^{-k_2 t} d\epsilon dt = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^{\infty} t^{-\frac{3}{2}} \cdot e^{-\left(\frac{1}{t} + \frac{t}{\delta}\right)} dt, \quad (11)$$

$$\text{где } \delta = \frac{4 \cdot D}{z^2 \cdot k_2}.$$

Отметим, что кривые зависимостей клеточного эффекта от параметра  $\delta$ , рассчитанные по уравнениям (10) и (11), существенно отличаются друг от друга (рис. 4а).

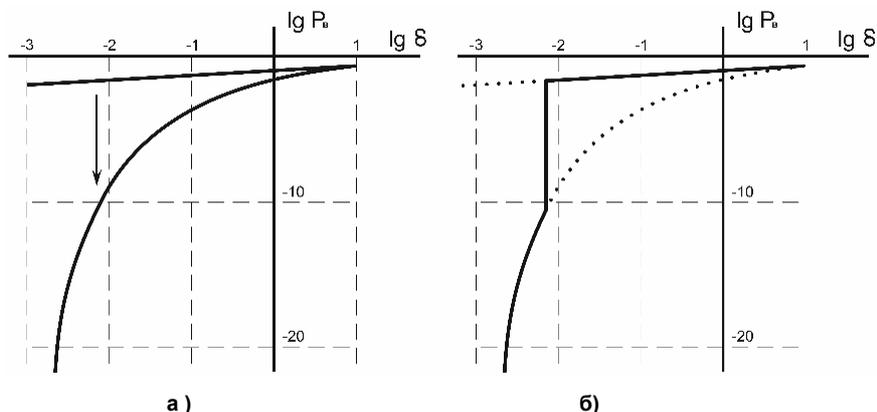


Рис. 4. Рассчитанные кривые зависимостей клеточного эффекта от параметра  $\delta$ , определяемые уравнениями (10) (верхняя кривая) и (11) (нижняя кривая) (а). Кривая зависимости клеточного эффекта от параметра  $\delta$  в превращении переходного состояния в конечные продукты, предполагающая переход от скачкообразных движений реагентов к диффузионным (б)

Можно сказать, что переход от кривой, определяемой уравнением (10) (верхняя кривая), к кривой, определяемой уравнением (11) (нижняя кривая), приводит в итоге к кривой зависимости клеточного эффекта  $P_{\text{кл}}$  от параметра  $\delta$ , показанной на рис. 4б. Переход от верхней кривой к нижней связан с изменением характера молекулярных движений реагентов – переходом скачкообразных движений к диффузионным. Чем меньше значение параметра  $\delta$ , при котором происходит изменение характера молекулярных движений реагентов, тем в большей степени происходит падение величины клеточного эффекта, а, соответственно, и скоростей химических реакций в результате увеличения вязкости реакционных сред. Такие переходы объясняют явление остановки химических реакций, приводящие согласно рис. 4 к уменьшению скоростей в  $10^{1,5}$ – $10^8$  раз и более, что ранее было установлено экспериментально [61–63].

Чрезвычайно важно, что в режиме с ограниченной подвижностью реагентов скорости химических реакций в средах нелинейно, в степенях много больших единицы, падают с уменьшением коэффициентов диффузии реагентов. Это, в частности, следует из кривой зависимости  $P_{\text{кл}}(\delta)$  в случае режима с ограниченной подвижностью реагентов, аппроксимируемой сложной функцией [25, 26, 76, 78]:

$$P_{\text{кл}}(\delta) = \begin{cases} 0,1\delta & \text{при } 0,4 < \delta \leq 4, \\ \delta^3 & \text{при } 0,04 < \delta \leq 0,4; \delta = \frac{4D}{z^2 k_2}, \\ \delta^{n>3} & \text{при } \delta \leq 0,04. \end{cases} \quad (12)$$

Согласно (12) скорости химических реакций в режиме с ограниченной подвижностью реагентов тем более чувствительны к уменьшению коэффициентов диффузии реагентов, чем выше вязкость (вязкость обратно пропорциональна  $D$ ). После перехода химических реакций в матриксе мембран из кинетического режима в режим с ограниченной подвижностью реагентов дальнейшее увеличение микровязкости по любым причинам (старения, понижения температуры и других) может приводить к прекращению в них почти всех процессов (см. рис. 4), в том числе и реакции превращения липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК.

Явление остановки химических реакций в результате перехода от скачкообразных движений реагентов к диффузионным по мере увеличения вязкости в средах касается не только матрикса мембран. Этот переход происходит при отверждении всех систем, а не только матрикса мембран. Особенность заключается в том, что в матриксе мембран он происходит по типу критических явлений, тогда как в других системах такие переходы могут проявляться иначе. Поучителен перенос реагентов из низковязких жидкостей в твердые полимеры. Почти для всех полимеров характерна полихроматическая кинетика (рис. 5), предполагающая наличие в них микрообластей, в которых химические реакции протекают с разной скоростью [61, 63].

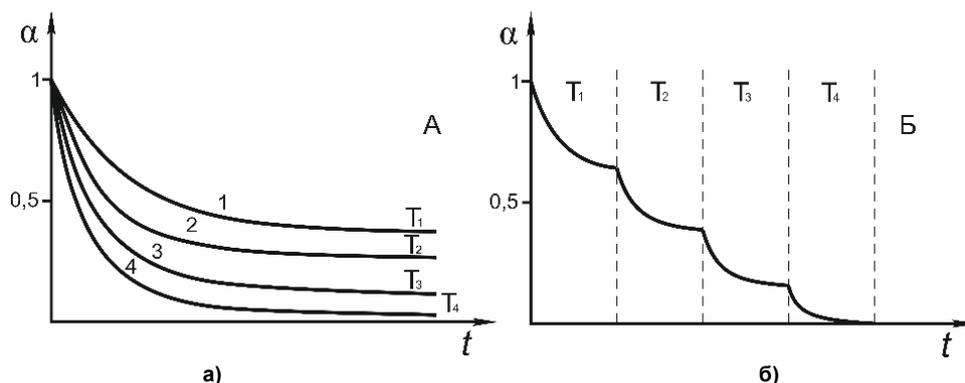


Рис. 5. Типичные кинетические кривые химических реакций в полимерах, определяющие зависимости нормированной концентрации исходного реагента от времени при разных температурах:  $T_1 < T_2 < T_3 < T_4$  (а). Ступенчатые кривые, получаемые в результате дискретного увеличения температуры от  $T_1$  к  $T_4$  после остановки химической реакции (б)

Такая кинетика в полимерах была обнаружена в случае многих реакций: распада макрорадикалов, рекомбинации макрорадикалов, присоединения кислорода к макрорадикалам, присоединения ароматических азидов к соединениям с двойными связями [61, 63, 80]. С одной стороны, она свидетельствует о неоднородности полимеров, а с другой стороны, о реакциях, проходящих в двух режимах – кинетическом и с ограниченной подвижностью реагентов, сильно отличающихся скоростями. О наличии полихроматической кинетики в полимерах наиболее ярко свидетельствует существование ступенек при дискретном увеличении температуры – ступенчатой кинетики (см. рис. 5) [61, 63]. Принципиально отличаются две температуры:  $T_{\text{min}}$  и  $T_{\text{max}}$ . При  $T \leq T_{\text{min}}$  можно сказать, что скорости реакций в полимерах практически равны нулю, тогда как при  $T \geq T_{\text{max}}$  – скорости реакций максимальны, и проходят они до полной гибели в них реагентов. О неоднородности полимеров свидетельствуют кривые размораживания, в случае которых в интервале от  $T_{\text{min}}$  до  $T_{\text{max}}$  остаточная концентрация реагентов в полимерах практически линейно уменьшается с ростом температуры (рис. 6).

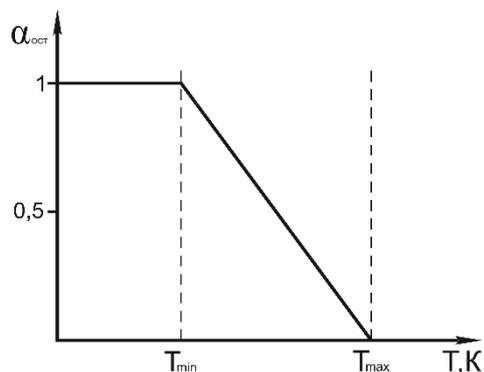


Рис. 6. Типичная кривая размораживания химических реакций для полимеров, представляющая собой зависимость остаточной нормированной концентрации реагентов в них от температуры. В интервале от  $T_{\min}$  до  $T_{\max}$  остаточная нормированная концентрация реагентов линейно уменьшается с ростом температуры

Интересно, что к размораживанию хода реакций в полимерах может приводить не только увеличение температуры, но и введение в среды инертных низкомолекулярных веществ (предельных углеводородов), которые увеличивают подвижность реагентов [82]. В полимерах, как и в матрике мембран, переход от скачкообразных движений к диффузионным мог бы происходить по типу критических явлений, если  $T_{\min} \cong T_{\max}$ . Однако это представляется маловероятным из-за образования «пустот» разного объема, определяющих коэффициенты диффузии реагентов по уравнению (12). Отсутствие зависимостей скоростей реакций от вязкости сред характерно для их хода в кинетическом режиме, а соответствие зависимостей скоростей реакций от вязкости в них – для хода их в режиме с ограниченной подвижностью реагентов [25]. Особенностью уравнения (12) можно считать и то, что оно допускает удивительно высокую чувствительность скоростей реакций в полимерах к изменениям подвижности реагентов [83–86].

Интересен вопрос: а может ли переход, приводящий к изменению характера молекулярных движений реагентов в средах, совпадать с фазовым превращением их из жидкого состояния в твердое? Применительно к матриксу мембран – это не праздный вопрос. Изломы прямых в координатах Аррениуса при  $\sim 20$  °C (см. рис. 1), как правило, связывают с наличием каких-то фазово-структурных превращений [30]. Однако, вероятно, их нет. Изломы прямых при указанных температурах возникают в связи с тем, что при температурах больших 20 °C в активном транспорте участвуют ионы натрия, а при температурах меньших 20 °C – ионы  $\text{H}_3\text{O}^+$ , тогда как при такой замене энергия активация активного транспорта возрастает не менее, чем в 8 раз. Отрицание фазово-структурных превращений при 20 °C в мембранах не означает их отсутствие при 5–6 °C, при которых меняется характер молекулярных движений реагентов. Многие авторы существования таких фазово-структурных превращений не отрицают [57, 58]. Выяснению этого вопроса могут способствовать кривые зависимостей начальных скоростей реакций полимеризации ( $V_{\text{пол}}$ ) от вязкости реакционных сред, определяемых экспериментально с участием реагентов с довольно большими молекулярными размерами, например, олигомеров.

При определении вязкости сред широко используют парамагнитные зонды (ПЗ), представляющие собой нитроксильные стабильные свободные радикалы [87–92]. Их использование основано на том, что вязкость среды прямо пропорциональна времени корреляции вращательного движения ПЗ, определяемого из спектра ЭПР после введения его в исследуемую среду. Спектры ЭПР сильно зависят от свойств среды, в которые вводят эти стабильные свободные радикалы. Характеристики его позволяют определить время корреляции вращательного движения ПЗ ( $\tau_k$ ) [90, 91]. Ниже в качестве ПЗ использовали 2,2,6,6-тетраметил-4-оксипиперидин-1-оксил. Методы определения  $\tau_k$  на основании спектров ЭПР допускают и возможность оценки интервалов изменений вязкости среды, в пределах которых меняется характер молекулярных движений реагентов.

Влияние температуры на скорость реакции полимеризации  $V_{\text{пол}}$  можно исключить, если ее проводить в тонких слоях, инициируемых светом. Значимость кинетических кривых

$V_{\text{пол}}(\tau_k)$ , представленных на рис. 7 и 8 [83, 93], обусловлена тем, что радикальная полимеризация в гидрофобных средах представляет собой цепную реакцию, состоящую из четырех стадий: диффузии олигомеров к свободным радикалам, образующимся при действии света; иницировании полимеризации со скоростью  $v_i$ ; рост цепи полимеризации с константой скорости реакции  $k_p$  и обрыв цепи полимеризации с константой скорости реакции  $k_o$  [94–96]. Часто «забывают» о первой стадии при полимеризации, которой не всегда можно пренебречь. Для проведения полимеризации в изотермических условиях при комнатной и более низких температурах необходимо выполнение двух условий: использование фотоинициаторов и формирование тонких слоев реакционных сред (не более 20–50 мкм) на массивных подложках, исключающих нагрев их при облучении светом [83, 93]. Представляется удобным использовать 2,2-диметоксифенилацетофенон, в случае которого скорость иницирования полимеризации линейно зависит от интенсивности света [97–99], а не от температуры. Традиционно различают твердые и жидкие слои фотополимерирующихся композиций (ФПК). В состав твердых слоев ФПК кроме способных к полимеризации олигомеров входит матричный полимер, который загущает ФПК и препятствует течению слоев. Полезность матричного полимера состоит в том, что изменение вязкости достигается путем вариации отношения его к олигомеру и не приводит к изменению реакционной способности последнего. В жидких слоях ФПК изменение вязкости можно осуществить лишь заменой смесей одних мономеров и олигомеров на другие, что не исключает влияние реакционной способности их на скорость реакции полимеризации. Методики синтеза матричного полимера и введения их в слои ФПК указаны в [83, 93]. Принципиальным отличием мономеров от олигомеров является то, что последние содержат не менее двух двойных связей, приводящих к образованию трехмерных полимеров, теряющих растворимость в свободных олигомерах и мономерах [100–104].

В жидких ФПК, в которых  $\tau_k < 6 \cdot 10^{-10}$  с, полимеризация проходит по микрогетерогенному («зернистому») механизму, приводящему к образованию мутных полимеров, рассеивающих видимый свет [101]. Скорость полимеризации в таких слоях слабо зависит от типа используемого олигомера. В жидких ФПК, в которых  $\tau_k \geq 6 \cdot 10^{-10}$  с, исключена полимеризация по микрогетерогенному механизму – образуются однородные полимеры, отличающиеся малой мутностью из-за отсутствия в них «зерен», но при этом происходит резкое падение скорости полимеризации при замене олигомеров с меньшей исходной вязкостью на большую (рис. 7) [26].

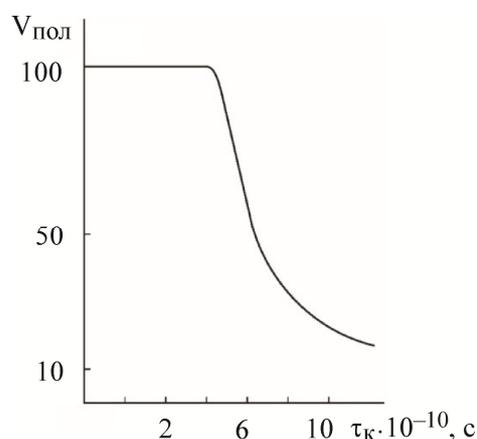


Рис. 7. Кривая зависимости начальной скорости полимеризации в жидких ФПК ( $V_{\text{пол}}$ ) в относительных единицах от времени корреляции вращательного движения парамагнитного зонда ( $\tau_k$ )

В твердых ФПК, в которых используют олигомеры с  $\tau_k < 6 \cdot 10^{-10}$  с, закономерно появление острых максимумов на кривых зависимостей начальной скорости полимеризации ( $V_{\text{пол}}$ ) от времени корреляции ПЗ ( $\tau_k$ ). Постепенное увеличение отношения матричного полимера к олигомеру в слоях ФПК приводит сначала к многократному увеличению начальной скорости полимеризации, а потом – к резкому ее падению (рис. 8). Если используют олигомеры, у которых  $\tau_k \geq 6 \cdot 10^{-10}$  с,

то с увеличением этого отношения начальная скорость полимеризации падает, как и в случае жидких ФПК.

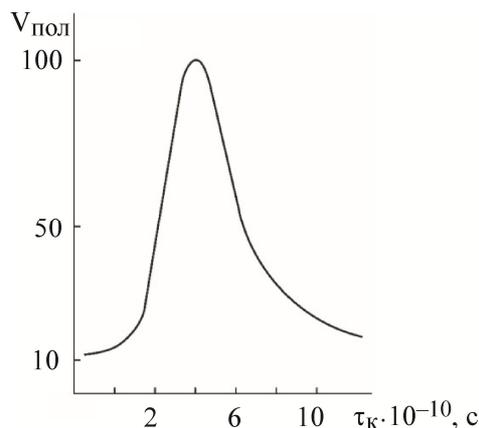


Рис. 8. Кривая зависимости начальной скорости полимеризации олигоэфирметакрилата марки ТГМ-3 в твердых ФПК ( $V_{пол}$ ) от времени корреляции вращательного движения парамагнитного зонда ( $\tau_k$ )

Хорошо известно, что начальная скорость полимеризации олигомеров (мономеров) по радикальному механизму определяется выражением [94–96]:

$$V_{пол} = k_p \cdot C_M \cdot \sqrt{\frac{v_i}{k_o}},$$

где  $C_M$  – концентрация олигомера в твердых ФПК.

Из этого выражения следует, что максимум на кривой зависимости  $V_{пол}(\tau_k)$  может возникнуть лишь тогда, когда в результате постепенных переходов от твердых ФПК с меньшей вязкостью к слоям с большей вязкостью начальная скорость полимеризации в них сначала резко возрастает вследствие остановки элементарных реакций обрыва цепей ( $k_o \rightarrow 0$ ), а потом – резко падает в связи с остановкой реакций роста цепей ( $k_p \rightarrow 0$ ). В интервале изменений  $\tau_k$  от  $2 \cdot 10^{-10}$  до  $6 \cdot 10^{-10}$  с останавливаются реакции обрыва цепей полимеризации, а в интервале изменений  $\tau_k$  от  $6 \cdot 10^{-10}$  до  $12 \cdot 10^{-10}$  с – реакции роста цепей полимеризации (см. рис. 8). Отличие твердых слоев ФПК от жидких можно объяснить тем, что введение в них полимера в достаточно большом количестве приводит к загущению и остановке диффузии реагентов к образующимся при действии света свободным радикалам. В жидких ФПК поток способных к полимеризации олигомеров к свободным радикалам сначала приводит к формированию зародышей «зерен» (сгустков полимера, нерастворимых в мономере и олигомере), а затем росту «зерен», поскольку именно на их поверхностях происходят реакции полимеризации с наибольшей скоростью. Можно сказать, что экстремальная зависимость  $V_{пол}(\tau_k)$  в случае жидких ФПК вырождается в «зернистую» полимеризацию, поскольку скорости реакций полимеризации исходных олигомеров и внутри «зерен» много меньше, чем на их поверхностях.

Значимость представленных на рис. 7 и 8 кривых состоит в том, что изменение характера молекулярных движений реагентов происходит при строго определенных значениях вязкости в системах, зависящих от типа химических реакций в них. С увеличением вязкости сначала останавливаются быстрые реакции, а потом медленные. То, что положение интервалов вязкостей, в которых происходят переходы от кинетического режима хода реакции в режим с ограниченной подвижностью реагентов, зависит от типа химических реакций, не может быть следствием каких-то фазово-структурных изменений в матрике мембран. Такие переходы являются исключительно следствием изменения характера молекулярных движений реагентов при постепенном увеличении вязкости в средах, при этом они возникают тем раньше, чем с большей скоростью они протекают. Нет причин, чтобы при температурах 5–6 °С была бы необходимость в постулировании каких-то фазово-структурных превращений в матрике мембран. Другой важной особенностью является то, что переход от скачкообразных движений реагентов к диффузионным может привести к отрицательным зависимостям скоростей реакций от температуры, характерным для растений

[30, 52–54]. Согласно закону Аррениуса скорости химических реакций должны возрастать с увеличением температуры, а не падать. Обратное происходит у высших растений – оживление десатуразы в мембранах возникает при достижении низких температур по типу критических явлений, но выше температуры замерзания воды [30, 52–54]. В случае твердых слоев ФПК отрицательная зависимость скорости химической реакции от температуры закономерна в интервале изменений  $\tau_k$  от  $2 \cdot 10^{-10}$  до  $6 \cdot 10^{-10}$  с, в пределах которого вязкость в них падает из-за увеличения температуры. Наличие нелинейной зависимости скорости реакции от вязкости среды, определяемой уравнением (12), допускает наличие очень узкого интервала значений вязкости, в пределах которого скорость реакции увеличивается с уменьшением температуры. Увеличение температуры приводит к уменьшению вязкости и, как следствие, к уменьшению скорости полимеризации в этих слоях. Очень важно, что только при введении в олигомер полимера, приводящего к загущению реакционной смеси и остановке диффузии олигомеров к свободным радикалам, становится возможным проявление отрицательной температурной зависимости [105], что соответствует вышеизложенному. Необходимость учета возможностей переходов скачкообразных молекулярных движений к диффузионным для разных химических реакций при разных значениях вязкости среды подтверждают фотохимические технологии изготовления различных изделий для медицины, космоса, обороны и других назначений [106–110]. В этом плане показательны способы изготовления разных типов ИОЛ по одностадийной схеме методом фронтальной фотополимеризации с предельно малой шириной фронта реакции, описанные в [110]. Есть уверенность в том, что и при разработке способов противодействия развитию катаракты у человека также необходим учет изменений в характере молекулярных движений реагентов в матрице мембран как наиболее благоприятной среды для хода цепных реакций окисления по радикальным механизмам.

### Зависимость устойчивости десатураз от микровязкости в мембранах

Если принять к сведению, что при старении всех живых систем имеет место увеличение микровязкости в мембранах, то этому может воспрепятствовать только образование циклов с участием десатураз (рис. 9), учитывающих громадное различие в скоростях химических реакций в режимах кинетическом и с ограниченной подвижностью реагентов, а также то, что по мере увеличения микровязкости переход от скачкообразных движений реагентов к диффузионным происходит раньше, чем падение до нуля скорости реакции превращения одних липидов в другие.

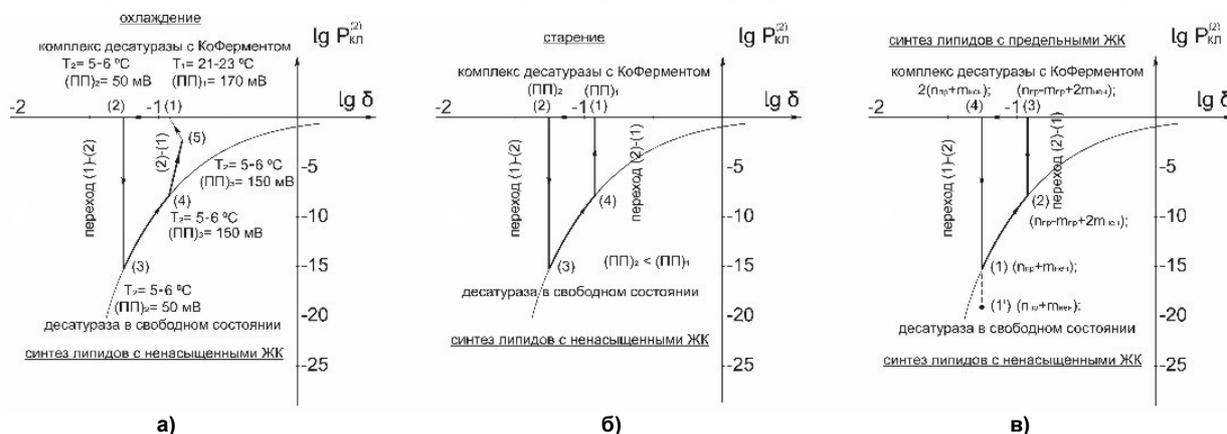
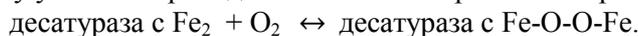


Рис. 9. Циклы, приводящие к восстановлению подвижности реагентов в матрице мембран из-за понижения температуры во внешней среде (а), старения при постоянной температуре (б) и синтеза в цитоплазме клеток липидов исключительно только с предельными ЖК (в)

Для этого необходимо, чтобы реакция превращения липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК проходила бы со скоростью равной нулю в кинетическом режиме, а в режиме с ограниченной подвижностью реагентов она становилась бы максимально возможной, отличной от нуля. К такому условию приводит наличие в матрице мембран обратимой реакции:



Обратная величина константы равновесия этой обратимой реакции ( $1/K_p$ ) равна:

$$1/K_p = \frac{k_{эф} \cdot ([D_0] - [D_{\infty}]) \cdot [O_2]}{k \cdot [D_{\infty}]}, \quad (13)$$

где  $[D_\infty]$  – концентрация десатуразы с Fe-O-O-Fe;  $[D_0]$  – общая концентрация десатуразы в мембране, равная некоторому постоянному значению;  $[O_2]$  – концентрация молекулярного кислорода в цитоплазме клетки;  $k$  – константа скорости реакции распада комплекса с Fe-O-O-Fe.

Из выражения (13) находим, что

$$\frac{[D_\infty]}{[D_0]} = 1 / \left( 1 + \frac{k}{k_{\text{эф}} \cdot [O_2] \cdot K_p} \right), \quad (14)$$

где  $k_{\text{эф}} = k_1 \cdot P_{\text{кл}}(\delta)$ ;  $k_1 = \text{const}$ .

Поясним полученный результат. Согласно уравнению (14) десатураза становится активной при  $[D_\infty]/[D_0] \rightarrow 1$ . Приближение этого отношения к 1 за счет уменьшения концентрации молекулярного кислорода в цитоплазме клетки недопустимо. Это привело бы неизбежно к прекращению активного транспорта ионов в цитоплазме клеток из-за отсутствия в ней АТФ. «Спасение» ситуации возможно лишь тогда, когда  $k_{\text{эф}}$  приближается к нулю, что предполагает переход реакции превращения в мембранах липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК из кинетического режима ее хода в режим с ограниченной подвижностью реагентов (явление остановки химических реакций). Можно сказать, что активации десатуразы в мембране должно предшествовать отверждение ее матрикса. Последнее обеспечивает и устойчивость в десатуразе комплексов из двух атомов железа с молекулярным кислородом, и ход этой реакции только в режиме с ограниченной подвижностью реагентов. С переходом матрикса мембран в жидкое состояние  $P_{\text{кл}}(\delta)$ , а соответственно, и  $k_{\text{эф}}$ , резко возрастают. Потеря активности у десатуразы пропадает, если отношение  $[D_\infty]/[D_0] \rightarrow 0$ . Последнее справедливо, если в разжиженном состоянии матрикса  $k \ll k_{\text{эф}} \cdot [O_2] \cdot K_p$ , а в твердом состоянии –  $k \gg k_{\text{эф}} \cdot [O_2] \cdot K_p$ , тогда как правая часть этого неравенства остается приблизительно равной нулю.

Об «оживлении» десатураз при отверждении матрикса мембран кроме изложенного свидетельствует также следующее. Из (7) и (12) находим, что

$$k_{\text{эф}} = k_1 \cdot \left( \frac{A \cdot D}{z^2 \cdot k_2} \right)^n \sim k_1 \cdot \left( \frac{\text{липиды с ненасыщенными ЖК}}{\text{липиды с предельными ЖК}} \right)^n, \quad (15)$$

где  $n \geq 3$  и общее количество липидов в мембране постоянно.

Если с понижением температуры происходит уменьшение константы скорости реакции  $k_1$  в матриксе мембран, то это может быть компенсировано увеличением в ней  $D$  в результате большего образования в мембране липидов с ненасыщенными ЖК. Наоборот, если с увеличением температуры происходит увеличение  $k_1$ , то для ее компенсации необходимо уменьшение в мембране концентрации липидов с ненасыщенными ЖК. Предположение, что  $k_{\text{эф}} = \text{const}$ , позволяет объяснить, почему в мембранах живых систем, находящихся в тепловом равновесии с окружающей средой, преобладают липиды с ненасыщенными ЖК (жидкие жиры), а в теплокровных, у которых температура тела значительно выше средней температуры окружающей среды, доминируют липиды с предельными ЖК (твердые жиры) [29]. Такая компенсация допускает ход реакций в матриксе мембран примерно с одними и теми же скоростями, что принципиально важно для устранения преимуществ у одних животных по сравнению с другими.

На рис. 9 приведены все возможные варианты образования циклов с участием десатураз, два из которых позволяют восстановить только микровязкость в мембранах, тогда как третий – и микровязкость, и отношение липидов с предельными и ненасыщенными ЖК в мембранах [31]. Последний вариант допускает бесконечное деление клеток. Остановимся более подробно на описании этих трех вариантов. В случае всех вариантов переходы мембраны из состояния 1 в состояние 2 связаны с увеличением в ней микровязкости и проходят в кинетическом режиме, предполагающем скачкообразные движения реагентов. В состоянии 2 вязкость в матриксе достигает значений, при которых происходит изменение характера молекулярных движений реагентов – переход от скачкообразных движений к диффузионным (2 → 3), допускающий начало движения системы от состояния 3 к состоянию 4 в режиме с ограниченной подвижностью реагентов. В этом режиме происходит лишь одна реакция – превращение липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, приводящая к уменьшению микровязкости (разжижению матрикса). Ход этой реакции заканчивается в связи с достижением состояния 4, при котором опять меняется характер молекулярных движений, но теперь уже в обратную сторону – от диффузионного движения к скачкообразному – переходу 4 → 1. Если увеличение микровязкости в мембранах происходит в результате понижения температуры или старения матрикса при постоянной температуре

(см. рис. 9а и 9в), то количество циклов не может быть бесконечным. Оно ограничено тем, что с возникновением каждого последующего цикла в мембранах уменьшается количество липидов с предельными ЖК. При отсутствии этих липидов в мембране теряется способность к восстановлению микровязкости, что в случае хрусталиков глаз приводит к развитию катаракты [25, 27, 68].

Интересен третий вариант, приводящий к увеличению микровязкости в мембране. Если при ходе реакции в режиме с ограниченной подвижностью реагентов происходит разжижение матрикса мембран, то восстановление микровязкости допускает синтез липидов только с предельными ЖК в цитоплазме клетки и включения их в мембрану (рис. 9с). По вполне понятной причине этот синтез в цитоплазме клетки может проходить только в кинетическом режиме (в жидком состоянии). Естественно, что при включении липидов с предельными ЖК в мембрану возрастает как общее количество липидов в мембране, так и отношение в ней липидов с предельными к ненасыщенным ЖК. Одновременно с восстановлением этого отношения происходит и восстановление микровязкости, но только тогда, когда температура мембраны постоянна и можно пренебречь наличием процессов, приводящих к старению матрикса, например, в течение малого времени хода реакций в кинетическом режиме. Последнее закономерно при удвоении всех компонентов в цитоплазме клеток, что можно считать необходимым условием для деления клетки (митоза). Последовательность превращений в мембране сначала липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, а потом удвоение всех составляющих в клетке, в том числе и липидов, исключительно за счет синтеза их с предельными ЖК, допускает восстановление указанных выше величин. Если принять, что в мембране число липидов с предельными ЖК равно  $n_{\text{пр}}$ , а число липидов с ненасыщенными ЖК равно  $m_{\text{нен}}$  ( $n_{\text{пр}} + m_{\text{нен}} = N = \text{const}$ ), то сначала число липидов с предельными ЖК уменьшается на величину  $x$ , а число липидов с ненасыщенными ЖК возрастает на то же число  $x$ , что соответствует превращению:  $n_{\text{пр}} + m_{\text{нен}} \rightarrow n_{\text{пр}} - x + (x + m_{\text{нен}})$ . После добавления в мембрану липидов в количестве  $N = n_{\text{пр}} + m_{\text{пр}}$  и равенстве чисел:  $x = m_{\text{нен}} = m_{\text{пр}}$ , деление липидов на две равные части приводит к результату:

$$\frac{n_{\text{пр}} - m_{\text{пр}} + 2 \cdot m_{\text{нен}} + n_{\text{пр}} + m_{\text{пр}}}{2} = \frac{2 \cdot (n_{\text{пр}} + m_{\text{нен}})}{2} = n_{\text{пр}} + m_{\text{нен}}$$

После митоза вдвое уменьшается общее количество липидов в мембране, но сохраняется в ней отношение липидов с предельными и ненасыщенными ЖК, что необходимо для перехода реакций из кинетического режима в режим с ограниченной подвижностью реагентов и оживлению десатуразы – разжижению матрикса мембраны, приводящего в итоге к переходу реакций в ней из режима с ограниченной подвижностью реагентов к кинетическому (см. рис. 9с). Синтез липидов с предельными ЖК, как и всех остальных составляющих в клетке, может проходить только в цитоплазме клетки, а не в клеточной мембране, естественно, в кинетическом режиме. В этом отношении удвоению всех составляющих в клетке предшествует превращение матрикса мембран из твердого состояния в жидкое. Образование в цитоплазме клетки и включение в мембрану исключительно только липидов с предельными ЖК в итоге приводит к отверждению матрикса мембран, который заканчивается митозом.

Активность АТФаз в мембранах, допускающих восстановление в них только микровязкости, существенно не меняется – она достаточна лишь для обеспечения внутренней энергией активного транспорта ионов, но не для удвоения всех компонентов в цитоплазме клетки. Можно сказать, что ингибирование АТФаз в мембранах в присутствии в них десатураз позволяет исключить возможность деления клеток, но допускает восстановление в них микровязкости. Для осуществления митоза необходимо, чтобы активности десатураз и АТФаз в мембранах изменялись бы в противофазе – когда активность десатуразы становится максимальной, то минимальна активность у АТФаз, и наоборот – с потерей активности у десатураз резко возрастает активность у АТФаз, что необходимо для удвоения всех составляющих в цитоплазме клетки. Изменение активностей у десатураз и АТФаз в противофазе может быть реализовано только в случае одноклеточных организмов, допускающих непрерывное деление клеток в течение бесконечного времени. В многоклеточных организмах необходимо управляемое деление клеток, допускающее его остановку в результате увеличения вязкости в матриксе мембран свыше некоторого критического значения. Логично, что остановки деления клеток можно достигнуть путем введения ограничений на ход реакции превращения в мембранах липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, катализируемой десатуразой.

**Наличие средств, препятствующих развитию катаракты**

Возвратимся к выявлению средств в хрусталиках глаз человека и животных, способствующих замедлению развития катаракты. При действии УФ-света на глаза крыс в них катаракта возникает через 2–4 месяца, что сравнимо с жизненным циклом эритроцитов в крови. Это может быть тогда, когда в хрусталиках глаз крыс нет средств, позволяющих восстановить микровязкость в мембранах при старении. Без этих средств быстро возникает катаракта. Поскольку восстановление микровязкости не может происходить без участия десатураз, то логично допустить отсутствие их в клеточных мембранах хрусталиков глаз крыс. Однако многие исследователи считают, что это заключение является спорным. Десатуразы были обнаружены как в некатарактальных, так и в катарактальных хрусталиках глаз крыс, в которых они уменьшаются при действии УФ-света [68]. Десатуразы могут быть в клеточных мембранах не всех клеток, а только в избранных – в каких-то специальных образованиях, где происходит деление клеток, приводящих в итоге к формированию хрусталиков. После их формирования деление клеток в этих образованиях прекращается, но десатуразы в них остаются, но не в активном состоянии. Поскольку в отсутствие десатураз в клеточных мембранах исключено восстановление микровязкости, то возникают два вопроса:

1) возможен ли такой механизм деления клеток, где десатуразы в клеточных мембранах либо есть, либо их нет?

2) каковы причины, приводящие к прекращению деления клеток в различных органах, в частности, в хрусталиках глаз?

Деление клеток в многоклеточных организмах в отличие от одноклеточных может происходить в специализированных образованиях (эктодерме), в которых образуются новые клетки, не способные к делению из-за отсутствия в мембранах десатураз или ингибирования в них АТФаз. При делении клетки одна из них покидает это образование (эктодерму, зону деления), а другая – остается в ней. Формально можно считать, что такое образование является генератором новых клеток до формирования хрусталиков глаз. Деление клеток в зоне их деления может быть как симметричным, так и асимметричным. При симметричном делении составы клеток, как покидающие зону деления, так и остающиеся в ней, идентичны. В этом случае десатуразы есть как в новых клетках, так и в тех, которые остаются в зоне деления. При асимметричном делении допускается отсутствие десатураз в мембранах новых клеток, но не остающихся в зоне деления. Без десатураз не было бы, собственно, и деления клеток. Асимметричное деление клеток происходит в тканях многих организмов. В качестве примера можно привести следующее: эритроциты сначала образуются в ретикулярных клетках костного мозга (зонах деления), и только потом они попадают в кровь. Особенность в том, что в эритроцитах отсутствуют не только десатуразы, но и клеточные ядра [51]. Асимметричное деление клеток в многоклеточных организмах целесообразно, поскольку оно обеспечивает экономию как материальных ресурсов, так и химической энергии в них. Из последнего следует, что исключением скорее всего является симметричное деление в специализированных образованиях, а не асимметричное. В этом отношении деление клеток в хрусталиках глаз крыс не является исключением.

В случае хрусталиков глаз вновь образуемые в эктодерме новые клетки заполняют замкнутый объем – жесткую капсулу. В результате непрерывного заполнения капсулы клетками в итоге формируется двояковыпуклая линза, а после ее формирования деление клеток в эктодерме прекращается. Капсула не является существенным барьером для обмена многими соединениями и ионами между клетками хрусталика и глазной жидкостью. Скорее всего она необходима для ограничения роста хрусталика в процессе его развития. К остановке деления клеток в эктодерме приводит увеличение плотности упаковки клеток (волокон) в капсуле до некоторого критического значения, сопровождаемого уплощением и повышением гидростатического давления в них. Поскольку давление в межклеточном пространстве хрусталика равно гидростатическому давлению во всех клетках, в том числе и в клетках эктодермы, то можно сказать, что плотность упаковки волокон в капсуле коррелирует с гидростатическим давлением в клетках. К остановке деления клеток приводит превышение либо плотности упаковки волокон в капсуле, либо гидростатического давления в клетках эктодермы до некоторых критических значений. Если в случае одноклеточных организмов гидростатическое давление в них равно атмосферному, то в капсуле

хрусталика оно может быть значительно большим из-за более высокой плотности упаковки клеток в ней.

Известно уравнение, которое определяет зависимость коэффициентов диффузии реагентов ( $D$ ) в конденсированных средах от доли свободного объема ( $f$ ) в них [111, 112]:

$$D = A \cdot \exp\left(-\frac{B}{f}\right), \quad f = V_f/V_0, \quad (16)$$

где  $V_f$  – свободный объем в реакционной среде;  $V_0$  – общий объем среды;  $B$  – постоянная, зависящая от структуры и молекулярных размеров реагентов, а не среды;  $A$  – можно принять равной отношению  $(\Delta x)^2/(6 \cdot \tau)$  ( $\Delta x$  – расстояние между соседними положениями реагента в среде,  $\tau$  – время жизни реагента в оседлом положении). Особенность заключается в том, что в кинетическом режиме скорости химических реакций не чувствительны к изменениям коэффициентов (подвижности) диффузии реагентов в жидких средах. Чувствительность их возникает к изменениям коэффициентов диффузии реагентов в средах, в которых реакции протекают в режиме с ограниченной подвижностью реагентов. Об этом, в частности, свидетельствует уравнение (12). Согласно ему, уменьшение доли свободного объема в матриксе мембран за счет увеличения плотности упаковки клеток в замкнутом объеме в конце концов приводит к остановке реакции превращения липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, катализируемой десатуразой, и прекращению, соответственно, деления клетки. Из уравнения (12) следует, что скорость этой реакции тем более чувствительна к изменению плотности упаковки клеток в замкнутом объеме, чем при меньших значениях  $\delta$  происходит переход от кинетического хода этой реакции к режиму с ограниченной подвижностью реагентов. Вполне допустима зависимость плотности упаковки клеток в замкнутом объеме, приводящей к остановке их деления, от молекулярных размеров реагентов. Поскольку гидростатическое давление в них коррелирует с плотностью упаковки клеток в замкнутых объемах, то это допускает резкое падение всех скоростей химических реакций в этом режиме с увеличением этого давления.

Если в хрусталиках глаз крыс нет средств, замедляющих развитие в них катаракты, то это не относится к хрусталикам глаз человека. В случае человека в клетках хрусталика полезно выделить две части: клеточные мембраны и собственно их цитоплазму. Такое деление оправдано тем, что в обеих частях этих клеток различны приемы, противодействующие развитию в них катаракты. Основная причина возникновения различий в том, что если в обычных клетках гидрофобной средой является лишь матрикс мембран, то в случае хрусталиков глаз гидрофобными средами являются и матрикс мембран, и цитоплазма клеток. Гидрофобность цитоплазмы есть следствие большего содержания в ней белков (кристаллина), обладающих малой способностью к набуханию в воде. Необходимость последнего обусловлена повышением показателя преломления хрусталика для видимого света, но это создает условия и для хода цепных реакций по радикальным механизмам. Естественно, что они приводят к образованию полярных групп как в матриксе мембран, так и в цитоплазме клеток хрусталика глаз, непосредственно связанных с уменьшением длин межмолекулярных связей, увеличением вязкости в них и сокращением занимаемых ими объемов. Образование полярных групп в цитоплазме клеток (волокон) вызывает уменьшение их объемов и приводит к возникновению «пустот» в хрусталике [113]. «Пустоты» в хрусталике приводят не только к рассеянию света (к мутности), но и к уменьшению гидростатического давления в волокнах. Логично, что удаление «пустот» из хрусталиков глаз можно достигнуть повышением плотности упаковки клеток в капсуле, для чего необходимо дополнительное генерирование новых клеток. Из изложенного выше следует, что уменьшение плотности упаковки клеток в капсуле может приводить к падению в них гидростатического давления и возобновлению деления клеток. Отличие лишь в том, что генерирование новых клеток происходит не в эктодерме, а в эпителии, находящемся на передней стенке капсулы. Это, в частности, подтверждает то, что при старении хрусталиков различают два типа возрастных катаракт: корковой (серой) и ядерной (бурой) [113]. Отличие по цвету корковой катаракты от ядерной легко объясняется тем, что возраст первой существенно меньше, чем второй. Изменение цвета от бесцветных к буровато-коричневым коррелирует с временем нахождения волокон в капсуле. Подтверждает возобновление деления клеток в эпителии при уменьшении гидростатического давления в них и то, что в случае нарушения герметичности капсулы становится возможным прорастание между ИОЛ и задней стенкой капсулы хрусталиковой массы, приводящей к так называемой вторичной катаракте [18, 19, 114, 115]. Если в капсуле хрусталика остаются остатки эпителия, то деление клеток в них не останавли-

ливается из-за нарушения ее герметичности, но хрусталиковая масса при этом образуется в виде непрозрачных шаров Адамюка – Эльшнига [19, 115]. Изменение формы клеток закономерно при уменьшении поверхностной энергии Гиббса, которое возникает при приближении гидростатического давления к атмосферному из-за разрушения капсулы хрусталика.

Деление клеток в эпителии позволяет избежать появления «пустот» в хрусталиках глаз, приводящих к рассеянию света. Однако старение касается не только белков, находящихся в цитоплазме клеток, но и гидрофобных цепочек липидов в матриксе мембран. Старение их представляется крайне нежелательным, поскольку это неизбежно становится причиной увеличения в мембранах вязкости и прекращения активного транспорта ионов. К противодействию этому может приводить только превращение части липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, которое исключено без наличия десатураз в клеточных мембранах. В связи с чем приходим к заключению, что увеличение жизненного цикла клеток в хрусталиках глаз человека возможно только в случае симметричного деления клеток в эктодерме. В клеточные мембраны в случае хрусталиков глаз, также как и в случае высших растений, включены десатуразы, отвечающие за восстановление вязкости. Есть полная аналогия в изменениях состояний клеточных мембран в хрусталиках глаз человека и высших растений, за исключением того, что вязкость в мембранах в случае человека возрастает в результате старения, а в случае высших растений – в результате их охлаждения. После окончания формирования хрусталиков и растений матрикс мембран в них остается жидким, допускающим ход реакций в кинетическом режиме. Восстановление вязкости в мембранах после старения или понижения температуры обусловлено переходом реакций из кинетического режима в режим с ограниченной подвижностью реагентов, а после уменьшения в мембране отношения липидов с предельными ЖК к липидам с ненасыщенными ЖК до некоторого критического значения опять происходит переход, но теперь уже от хода реакций в режиме с ограниченной подвижностью реагентов к кинетическому. Такой механизм восстановления вязкости в мембранах хрусталика человека не противоречит тому, что при старении увеличивается содержание в мембранах липидов с ненасыщенными ЖК [24]. Деление клеток отсутствует тогда, когда в связи с переходом от состояния 4 к 1 (см. рис. 9) активность АТФаз в мембранах не возрастает, что предполагает неполное их ингибирование.

Существование средств, приводящих к восстановлению вязкости в мембранах, не отрицает того, что могут быть и другие реакции в хрусталиках глаз, которые могут препятствовать развитию возрастной катаракты. Считают, что за продолжительность жизни различных органов отвечают различные сиртуины, представляющие собой семейство ферментов никотинамидаденин-динуклеотид-зависимых гистондеацетилаз [116]. Вряд ли эта точка зрения может быть верной. Если старение в основном связано с окислением соединений по радикальным механизмам по типу цепных реакций с вырожденным разветвлением, то вполне вероятно, что на скорости их могут оказывать влияние некоторые соединения, препятствующие окислению всех составляющих в клетке. Участие сиртуинов в регуляции продолжительности жизни различных органов можно объяснить созданием своего рода «носителей» для таких соединений через клеточные мембраны. Логично, что влияние на процессы старения гидрофобных сред в клетках могут оказывать различные антиоксиданты и тушители молекулярного кислорода в возбужденном синглетном состоянии. Из антиоксидантов широко известен ресвератрол (3,5,4'-тригидрокситранс-стильбен), содержащийся в винограде и других растениях. У пожилых мышей и крыс, получавших ресвератрол, наблюдали заметное уменьшение скорости развития возрастной катаракты [116]. Эффект от действия ресвератрола может быть только тогда, когда он проникает в клетки через клеточные мембраны. Защита от окисления необходима не только для матрикса мембран, но и других составляющих клетки (митохондрий, ядер, в которых могут образоваться и существовать свободные радикалы). Не случайно, что сиртуины в глазу могут находиться как в цитоплазме клеток хрусталиков глаз (в ядрах эпителиальных клеток и волокон), так и за ее пределами, в частности, в глазной жидкости. Без участия каких-то «носителей» трудно представить возможность проникновения антиоксидантов и тушителей синглетного кислорода через гидрофобный матрикс мембран. Такими «носителями» вполне могут быть сиртуины. Вероятно, у сиртуинов, также как и у вирусов, есть особенности в их устройстве, которые позволяют им проникать вместе с указанными выше соединениями через клеточную мембрану. Ниже дано пояснение действия антиоксидантов и тушителей синглетного кислорода на скорости цепных реакций.

Обычно считают, что скорость цепных реакций определяется уравнением [64]:

$$V = v_i \cdot \bar{\gamma}, \quad (17)$$

где  $v_i$  – скорость инициирования окисления;  $\bar{\gamma}$  – средняя длина цепи окисления. Покажем, что средние длины цепей окисления можно понизить введением в клетки антиоксидантов, а уменьшения скорости инициирования окисления можно достигнуть в результате тушения синглетного кислорода. Средняя длина цепи окисления равна отношению:

$$\bar{\gamma} = \frac{\text{скорость роста цепи}}{\text{скорость обрыва цепи}}. \quad (18)$$

Обрыв цепи окисления может проходить как в результате рекомбинации свободных радикалов с константой скорости реакции  $k_0$ , так и в результате реакции их с антиоксидантами с константой скорости реакции  $k_x$ . Различие в механизмах обрыва цепи окисления приводит и к разным выражениям для средней длины цепи окисления:

– в случае рекомбинации свободных радикалов:

$$\bar{\gamma} = \frac{k_p \cdot C_{\text{рад}} \cdot [O_2]}{k_0 \cdot C_{\text{рад}} \cdot C_{\text{рад}}} = \frac{k_p \cdot [O_2]}{k_0 \cdot C_{\text{рад}}}, \quad (19)$$

– в случае реакции свободных радикалов с антиоксидантами:

$$\bar{\gamma} = \frac{k_p \cdot C_{\text{рад}} \cdot [O_2]}{k_x \cdot C_{\text{рад}} \cdot C_x} = \frac{k_p \cdot [O_2]}{k_x \cdot C_x}, \quad (20)$$

где  $C_{\text{рад}}$ ,  $[O_2]$  и  $C_x$  – концентрации свободных радикалов, молекулярного кислорода в триплетном состоянии и антиоксиданта в реакционной среде соответственно;  $k_p$  – константа скорости реакции роста цепи окисления.

При прочих равных условиях скорость цепной реакции окисления прямо пропорциональна величине  $\bar{\gamma}$ . Уменьшение скорости этой реакции с увеличением концентрации антиоксидантов в средах можно ожидать при условии, что  $k_x \cdot C_x > k_0 \cdot C_{\text{рад}}$ . При образовании свободных радикалов в реакционных средах в малых количествах эффекта от введения гидрофильных антиоксидантов может и не быть из-за ограниченной растворимости их в гидрофобных средах. В средах, в которых цепные реакции окисления могут проходить с довольно большими скоростями, нельзя считать, что  $C_{\text{рад}} \rightarrow 0$ . Это вполне допускает, что к уменьшению скоростей цепных реакций окисления (старения) может привести введение в них антиоксидантов, из которых широко известен ресвератрол.

Из уравнения (17) следует, что к уменьшению скорости старения всех компонентов в гидрофобных средах живых систем может привести и понижение скорости инициирования цепной реакции окисления ( $v_i$ ). Поскольку инициирование этих цепей связано с распадом эндо- и гидроперекисей, образующихся, преимущественно, в результате реакции молекулярного кислорода в возбужденном синглетном состоянии с липидами, то нет иного варианта, как уменьшить  $v_i$  в результате тушения синглетного кислорода. Возможность тушения молекулярного кислорода в синглетном состоянии допускает следующее. В газовой фазе при низких давлениях времена жизни синглетного кислорода приблизительно равны 45 мин, в жидких неполярных средах – более 200 мкс, а в воде – всего 2 мкс [60]. Вода является тушителем синглетного кислорода, но, вероятно, есть и более эффективные тушители. Большей эффективностью по сравнению с водой обладают многие йодсодержащие соединения (йодиды), концентрируемые в щитовидной железе [117]. Радиус действия атома йода примерно равен 50 Å, что допускает наибольшую эффективность тушения при концентрациях в гидрофобных средах порядка  $10^{-3}$  моль/л. Еще во времена Альберта Сент-Дьердьи использовали йодистый калий как универсальное лекарство от многих болезней, но механизм его действия долгое время оставался неизвестным [117]. С увеличением атомной массы тушителя увеличивается скорость синглет-триплетных переходов. В этом отношении йодиды представляют собой наиболее приемлемый вариант для ускорения этих переходов еще и потому, что они в достаточно большом количестве находятся в живых организмах, особенно морских. Без йодсодержащих соединений в организме не может происходить его нормальное развитие. Два фактора – наличие воды и йодидов в цитоплазме клеток – позволяют значительно уменьшить скорость старения живых систем. Хрусталики глаз и эритроциты отличаются тем, что у них, по известным причинам, наименьшее содержание воды в клетках. Именно для них характерны и самые короткие жизненные циклы.

### Заключение

Все реакции в живых системах можно условно разделить на две большие группы, в которых одновременно происходят как рост энтропии (хаоса), так и ее уменьшение (возрастание порядка) [118]. Только в результате действий этих двух противоположных процессов может сохраняться порядок в них. Уменьшение энтропии возможно только в открытых системах, обусловленное непрерывным поступлением к ним энергоемких соединений, например, глюкозы, окисление которых энергетически сопряжено с синтезом АТФ – универсальным носителем химической энергии. Молекулы АТФ необходимы не только для функционирования живых систем, но и для противодействия старению. Эффективность механизмов, противодействующих старению, различна. Отличие жизненных циклов у них может быть обусловлено разной эффективностью этих механизмов. В этом отношении показательны примеры развития катаракты у крыс и человека. У крыс нет механизмов, противодействующих старению хрусталиков глаз, тогда как у человека они есть, что и определяет различия у них жизненных циклов. Как развитие всех живых систем, так и противодействие их старению непосредственно связано с наличием десатураз в клеточных мембранах. Десатуразы есть у всех одноклеточных организмов, тогда как у многоклеточных – только в некоторых избранных клетках. У первых могут отсутствовать признаки старения из-за бесконечного деления клеток с достаточно большой скоростью, тогда как у вторых бесконечное деление клеток исключено. Управление развитием живых систем предполагает остановку деления клеток после достижения некоторого предельного значения гидростатического давления в них. В случае одноклеточных организмов оно равно атмосферному давлению, тогда как в случае многоклеточных – может быть значительно большим его, но не в десятки раз, как следует из классической кинетической теории переходного состояния [72]. К остановке деления клеток может приводить как отсутствие десатураз в клеточных мембранах, так и падение их активностей до нуля. В отсутствие десатураз в клеточных мембранах исключено создание механизмов противодействия их старению. К образованию хрусталиков глаз как человека, так и крыс приводит деление клеток в эктодерме, но после завершения их развития активность десатураз в них необратимо падает до нуля. В волокнах хрусталиков глаз крыс десатуразы отсутствуют, что исключает противодействие старению, которое заканчивается образованием катаракты. В мембранах волокон хрусталика глаз человека десатуразы есть, что допускает восстановление микровязкости, пока сохраняются в клеточных мембранах липиды с предельными ЖК. Деление клеток в ядре хрусталика отсутствует из-за ингибирования в мембранах АТФаз. Управляемое деление клеток сохраняется только в эпителии, находящемся на передней стенке капсулы, что, с одной стороны, приводит к образованию корки в хрусталиках, а с другой стороны, к удалению центров рассеяния света в хрусталиках за счет увеличения плотности упаковки клеток в капсуле и, соответственно, гидростатического давления. Превышение его выше некоторого критического значения приводит к остановке деления клеток в капсуле. Есть интересное сопоставление. Переход от скачкообразных молекулярных движений к диффузионным с увеличением вязкости среды в итоге вызывает прекращение почти всех химических реакций в средах, тогда как введение десатураз в клеточные мембраны приводит к обратному переходу и снятию запретов на ход химических реакций в них. Без наличия последних исключено существование живых систем.

### Список источников

1. Веселовская З.Ф. Катаракта. Киев: Книга плюс, 2002. 208 с.
2. Feng J., Smith D.L., Smith J.B. // J. Biol. Chem. 2000, V. 275, No. 16. P. 11585. DOI: 10.1074/jbc.275.16.11585
3. Майчук Ю.Ф. // Вестник офтальмологии. 1980, Т. 3. С. 59.
4. Мальцев Э.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. Одесса: Астропринт, 2002. 448 с.
5. Пучковская Н.А. // Офтальмологический журнал. 1983, № 8. С. 449.
6. Рабинович М.Г. Катаракта. М.: Медицина, 1965. 172 с.
7. Buratto L. Extracapsular cataract microsurgery and posterior chamber intraocular lens. Milano: Ophthalmic. Physiol. Opt., 1989. 756 p.
8. Cenedella R.J., Fleschner C.R. // Curr. Eye Res. 1992, V. 11, No. 8. P. 801. DOI: 10.1006/exer.1993.1115.

9. Borchman D., Lamba O.P., Yappert M.C. // *Exp. Eye Res.* 1993, V. 57, No. 2. P. 199. DOI:10.1006/exer.1993.1115.
10. Venkataswamy G., Lepkowski J., Rawilla T. // *Intern. J. Epidemiol.* 1989, V. 18, No. 4. P. 661. DOI: 210.1093/ije/18.supplement\_2.s60.
11. Buckhurst P.J., Naroo S.A., Shah S. // *European Ophthalmic Review.* 2010, V. 4, No. 1. P. 82.
12. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмологии // *Вестник офтальмологии.* 2014, Т. 130. № 6. С. 80. EDN: THPQUH.
13. Малюгин Б.Э., Тахтаев Ю.В., Морозова Т.А., Поздеева Н.А. // *Офтальмохирургия.* 2010, № 2. С. 24.
14. Паштаев Н.П., Батьков Е.Н. // *Офтальмохирургия.* 2009, № 5. С. 34.
15. Соболев Н.П., Малюгин Б.Э., Покровский Д.Ф., Патахова Х.М. // *Офтальмохирургия.* 2013, № 4. С. 20.
16. Поздеева Н.А., Паштаев Н.П. Искусственная иридо-хрусталиковая диафрагма в хирургическом лечении иридии. Чебоксары: Препринт, 2012. 160 с.
17. Кузнецов С.Л., Узунян Д.Г., Захидов А.Б., Новиков С.В., Селифанов Ю.В. // *Офтальмохирургия.* 2010, № 2. С. 24.
18. Mencucci R., Favuzza E., Voccalini C., Gucquel J.J., Raimondi L. // *BMC Ophthalmol.* 2015, No. 15. P. 5. DOI: 10.1186/1471-2415-15-5.
19. Gutierrez L.G., Rodriguez P., Garcia D.A. // *J. Refract. Surg.* 2013, V. 29, No. 5. P. 360. DOI: 10.3928/1081597X-20130313-03.
20. Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Треушников В.М. Эластичный искусственный хрусталик и способ его изготовления. RU патент 2074673. 1995.
21. Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Треушников В.М., Викторова Е.А., Караваев А.А. Эластичный искусственный хрусталик глаза. RU патент 2129880. 1999.
22. Треушников В.М., Викторова Е.А. Способ изготовления эластичных искусственных хрусталиков глаза. RU патент 2234417. 2004.
23. Чупров А.Д., Кудрявцев В.К., Кудрявцева Ю.В. // *Вестник офтальмологии.* 2006, № 3. С. 23.
24. Кудрявцева Ю.В., Чупров А.Д., Треушников В.М., Чупров Д.К., Иванова И.П., Цапок П.И. // *Современные технологии в медицине.* 2006, № 3. С. 23.
25. Мирошниченко И.В., Треушников В.М., Чупров А.Д. // *Медицина.* 2019, Т. 7, № 3. С. 1. DOI: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-1-36
26. Треушников В.М., Викторова Е.А. // *Современные технологии в медицине.* 2015, Т. 7, № 3. С. 149. DOI: 10.17691/stm2015.7.3.20
27. Чупров А.Д., Треушников В.М., Нотова С.В., Ким С.М., Казакова Т.В., Маршинская О.В. // *Микроэлементы в медицине.* 2020, Т. 21, № 4. С. 53. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-4-53-59.
28. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рефф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: пер. с англ. Т. 2. М.: Мир, 1994. 540 с.
29. Волькенштейн М.В. Биофизика. М.: Наука, 1981. 575 с.
30. Пятыгин С.С. Электрогенез клеток высшего растения при адаптации к охлаждению. Дисс. д.б.н., Пушкино, 2001.
31. Болдырев А.А., Кяйвярайнес Е.И., Илюха В.А. Биомембранология. Петрозаводск, 2006. 244 с.
32. Чугунов А.О., Полянский А.А., Ефремов Р.Г. // *Природа.* 2012, № 3. С. 3.
33. Маршелл Э. Биофизическая химия. М.: Мир, 1981. 820 с.
34. Мембраны: ионные каналы. Сборник статей под ред. Ю.А. Чизмаджева. М.: Мир, 1981. 320 с.
35. Кол К.С. Нервный импульс (теория и эксперимент). В сборнике «Теоретическая и математическая биология». М.: Мир, 1968. С. 154.
36. Ходжкин А. Нервный импульс. М.: Мир, 1965.
37. Геннис П. Биомембраны: молекулярная структура и функции. М.: Мир, 1979. 512 с.
38. Singer S.J., Nicolson G.L. // *Science.* 1972, V. 175. P. 720. DOI: 10.1126/science.175.4023.720.
39. Bagatolli L.A., Ipsen J.H., Semonsen A.C. // *Progr. Lipid. Res.* 2010, V. 49. P. 378. DOI: 10.1016/j.plipres.2010.05.001.

40. Pyrkova D.V., Tarasova N.K., Pyrkov T.V. // Soft Matter. 2011, V. 7. P. 2569. DOI: 10.1039/C0SM00701C.
41. Polyansky A.A., Volynsky P.E., Arseniev A.S., Efremov R.G. // J. Phys. Chem. 2009, V. 113, No. 4. P. 1120. DOI: 10.1021/jp803640e.
42. Кубо Р. Статистическая физика. М.: Мир, 1967. 452 с.
43. Румер Ю.Б., Рывкин М.Ш. Термодинамика, статистическая физика и кинетика. М.: Наука, 1972. 400 с.
44. Волькенштейн М.В. Энтропия и информация. М.: Наука, 1986. 192 с.
45. Опритов В.А. // Соросовский образовательный журнал. 1999. № 6. С. 33.
46. Биофизика. Под ред. Б.Н. Тарусова и О.П. Кольс. М.: Высшая школа, 1968. 467 с.
47. Кубасова Н.А., Цатурян А.К. // Успехи биологической химии. 2011, Т. 51. С. 233. DOI: 10.1134/S0006297911130086.
48. Бэгшоу К. Мышечное сокращение. М.: Мир, 1985.
49. Гусев Н.Б. // Соросовский образовательный журнал. 2000, № 8. С. 24.
50. Тихонов А.Н. // Соросовский образовательный журнал. 1999, № 3. С. 18.
51. Фердман Д.Л. Биохимия. М.: Высшая школа, 1966. 643 с.
52. Пятыгин С.С., Треушников В.М., Опритов В.А., Крауз В.О. // Физиология растений. 1996, Т. 43. № 1. С. 80.
53. Треушников В.М., Пятыгин С.С., Опритов В.А., Орлова О.В. // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия Биология. 2001, Т. 1. № 2. С. 198.
54. Лось Д.А. // Успехи биологической химии. 2001, Т. 41. С. 163.
55. Нобел П. Физиология растительной клетки (физико-химический подход). М.: Мир, 1973. 288 с.
56. Антонов В.Ф. // Соросовский образовательный журнал. 1998, № 10. С. 10.
57. Антонов В.Ф., Смирнов Е.Ю., Шевченко Е.В. Липидные мембраны при фазовых превращениях мембранных липидов. М.: Наука, 1992. 123 с.
58. Харакоз Д.П. // Успехи биологической химии. 2001, Т. 41. С. 333.
59. Волькенштейн М.В. Молекулы и жизнь. М.: Наука, 1965. 504 с.
60. Рэнби Б., Рабек Я. Фотодеструкция, фотоокисление, фотостабилизация полимеров. М.: Мир, 1978. 675 с.
61. Шляпинтох В.Я. Фотохимические превращения и стабилизация полимеров. М.: Химия, 1979. 344 с.
62. Эмануэль Н.М. // Успехи химии. 1979, Т. 48. № 12. С. 2113. DOI: 10.1070/RC1979v048n12ABEH002434.
63. Эмануэль Н.М., Бучаченко А.Л. Химическая физика молекулярного разрушения и стабилизации полимеров. М.: Химия, 1988. 368 с.
64. Семенов Н.Н. Цепные реакции. М.: Наука, 1986. 585 с.
65. Вудворт Р., Хофман Р. Сохранение орбитальной симметрии. М.: Мир, 1971. 207 с.
66. Лер Р., Марчанд А. Орбитальная симметрия в вопросах и ответах. М.: Мир, 1976. 180 с.
67. Аветисов С.Э. Способ моделирования возрастной катаракты. RU патент 2336574. 2007.
68. Чупров А.Д., Треушников В.М., Нотова С.В., Ким С.В., Маршинская О.В., Казакова Т.В. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020, Т. 6. DOI: 10.29296/25877313-2020-08-07.
69. Кулапина О.И., Киричук В.Ф., Утц Е.Г., Кулапина Е.Г., Зайцева И.А. // Критические технологии. Мембраны. 2005, Т. 25. № 1. С. 1.
70. Горошинская И.А., Голотина Л.Ю., Горло Е.И., Ровда Т.А., Бордюшков Ю.Н. // Вопросы медицинской химии. 2009, № 1. С. 1.
71. Краткий справочник физико-химических величин. Под ред. К.П. Мищенко и А.В. Равделя. Л.: Химия, 1967. 182 с.
72. Эйринг Г., Лин С.Г., Лин С.М. Основы химической кинетики. М.: Мир, 1983. 528 с.
73. Энтелис С.Г., Тигер Р.П. Кинетика реакций в жидкой фазе. М.: Химия, 1973. 416 с.
74. Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных реакций. М.: Высшая школа, 1978. 367 с.
75. Treushnikov V.M., Chesnokov S.A. // J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry. 2008, V. 196, No. 2-3. P. 201. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2007.07.030.

76. Треушников В.М., Пятыгин С.С., Опритов В.А. // Биологические мембраны. 1991, Т. 8, № 10. С. 1093-1098.
77. Волгунов Д.Г., Есин С.А., Зеленцова Н.В., Петров С.Г., Треушников В.М. // Журнал научной и прикладной фотографии и кинематографии. 1987, Т. 32, № 2. С. 87.
78. Треушников В.М., Зеленцова Н.В., Олейник А.В. // Журнал научной и прикладной фотографии и кинематографии. 1988, Т. 33, № 2. С. 146.
79. Treushnikov V.M., Pyatygin S.S., Oprytov V.A. // Membrane and Cell Biology. 1995, V. 8, No. 4. P. 435.
80. Треушников В.М., Тепенева Т.В., Семчиков Ю.Д., Коршак В.В., Кронгауз Е.С., Беломоина Н.М. // Докл. АН СССР. 1986, Т. 287, № 3. С. 685.
81. Феллер В. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. Т.1. М.: Мир, 1967. 498 с.
82. Треушников В.М., Померанцева Л.Л., Зеленцова Н.В., Олейник А.В. // Высокомолек. соед. Серия Б. 1983. Т. 25, № 5. С. 327.
83. Треушников В.М., Зуева Т.А., Есин С.А., Олейник А.В. // Журнал научной и прикладной фотографии и кинематографии. 1990, Т. 34, № 3. С. 167.
84. Треушников В.М., Тепенева Т.В., Олейник А.В., Сорин Е.Л., Коршак В.В., Кронгауз Е.С., Беломоина Н.М. // Высокомолек. соед. Серия А. 1986, Т. 28, № 10. С. 2129.
85. Олейник А.В., Зеленцова Н.В., Треушников В.М., Семчиков Ю.Д. // Высокомолек. соед. Серия А. 1984. Т. 26, № 4. С. 769.
86. Треушников В.М., Тепенева Т.В., Олейник А.В. // Высокомолек. соед. Серия Б. 1983. Т. 25, № 9. С. 638.
87. Кузнецов А.Н. Метод спинового зонда. М.: Наука, 1976. 210 с.
88. Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. М.: Химия, 1973. 408 с.
89. Вассерман А.М., Коварский А.Л. Спиновые метки и зонды в физико-химии полимеров. М.: Наука, 1986. 245 с.
90. Методы исследований быстрых реакций. Под ред. Г. Хеммиса. М.: Мир, 1977. 716 с.
91. Метод спиновых меток. Теория и применение. Под ред. Л. Берлинера. М.: Мир, 1979. 639 с.
92. Барашков И.И., Бермешев М.В., Вассерман А.М., Ямпольский Ю.П. // Высокомолек. соед. Серия А. 2015. Т. 57, № 3. С. 224.
93. Треушников В.М., Есин С.А., Зуева Т.А., Семчиков Ю.Д., Янин А.М., Семенова О.М. // Высокомолек. соед. Серия А. 1995. Т. 37, № 12. С. 1973.
94. Семчиков Ю.Д. Высокомолекулярные соединения. М.: Академия, 2008. 366 с.
95. Гладышев Г.П., Попов В.А. Радикальная полимеризация при глубоких степенях превращения. М.: Наука, 1974. 243 с.
96. Багдасарьян Х.С. Теория радикальной полимеризации. М.: Наука, 1966. 298 с.
97. Треушников В.М., Янин А.М. // Журнал научной и прикладной фотографии и кинематографии. 1987. Т. 31, № 3. С. 167.
98. Треушников В.М., Янин А.М., Зеленцова Н.В., Олейник А.В. // Журнал научной и прикладной фотографии и кинематографии. 1988. Т. 32, № 1. С. 25.
99. Треушников В.М., Зеленцова Н.В., Олейник А.В. // Журнал научной и прикладной фотографии и кинематографии. 1987. Т. 32, № 4. С. 308.
100. Берлин А.А., Кефели Т.Я., Королев Г.В. Полиэфиракрилаты. М.: Наука, 1967. 374 с.
101. Берлин А.А., Королев Г.Ф., Кефели Т.Я., Севергин Я.М. Акриловые олигомеры и материалы на их основе. М.: Химия, 1983. 238 с.
102. Королев Г.В., Могилевич М.М., Ильин А.А. Ассоциация жидких органических соединений. М.: Мир, 2002. 264 с.
103. Берлин А.А. Избранные труды. Воспоминания современников. М.: Химия, 2002. 362 с.
104. Биосовместимые материалы. Под ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. М.: Медицинское информационное агенство, 2011. 540 с.
105. Межиковский С.М., Иржак В.И. Химическая физика отверждения олигомеров. М.: Наука, 2008. 269 с.

106. Molodnyakov S.P., Treushnikov V.V., Treushnikov V.M., Gorshkov O.N., Kasatkin A.P., Shenina M.E., Shushunov A.N., Kruglov A.V., Semenov V.V. // *Rus. J. Appl. Chem.* 2014, V. 87, No. 3. P. 331. DOI: 10.1134/S1070427214030148
107. Garanin R., Pavlov G.A., Suslov N.A., Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Zhidkov N.V. // *J. Instrumentation.* 2015. V. 10, No. 4. P. 1 (P04011). DOI: 10.1088/1748-0221/10/04/P04011.
108. Klapshina L.G., Douglas W.E., Grigoryev I.S. et al. // *J. Mater. Chem.* 2009. V. 19, No. 22. P. 3668. DOI: 10.1039/B821667C.
109. Треушников В.М., Молодняков С.П., Семенов В.В. // *Микроэлектроника.* 2018. Т. 47, № 1. С. 56-71. DOI: 10.7868/S0544126918010064.
110. Треушников В.М., Треушников В.В., Семенов В.В. // *Микроэлектроника.* 2021. Т. 50, № 4. С. 243. DOI: 10.31857/S0544126921030091.
111. Френкель Я.И. Кинетическая теория жидкости. М.: Наука, 1975. 592 с.
112. Ямпольский Ю.П. // *Успехи химии.* 2007. Т. 76, № 1. С. 66. DOI: 10.1070/RC2007v076n01ABEH003629.
113. Корсакова Н.В. Возрастная катаракта: современные аспекты патогенеза. Чебоксары: ГУП «Чувашия», 2010. 88 с.
114. Vasavada A.R., Raj S.M., Shah A., Shah G. Vasavada V. // *J. Cataract. Refract. Surg.* 2011. V. 7, No. 6. P. 1050. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.12.060.
115. Nixon D.R., Woodcock M.G. // *J. Cataract. Refract. Surg.* 2010. V. 36, No. 6. P. 929. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.12.040.
116. Kelly G.A. // *Altern. Med. Rev.* 2010. V. 15, No. 3. P. 245. PMID: 21155626.
117. Сент-Дьердьи А. Биоэнергетика. М.: Физико-математическая литература, 1960. 155 с.
118. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир, 1979. 512 с.

**Треушников Валерий Михайлович** – директор, ООО «Предприятие Репер-НН», Нижний Новгород, Россия. E-mail: reper-nn@mail.ru

**Семенов Владимир Викторович** – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук, Нижний Новгород, Россия. E-mail: vvsemenov@iomc.ras.ru

*Статья поступила в редакцию 28 сентября 2023 г.*

*The article was submitted 28 September 2023.*