

УДК 612.111.014.46:574.262+616.89-008.441.13-06:616.155.1(048.8)

©Коллектив авторов

## **ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН ПРИ РАЗВИТИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ЭТАНОЛУ**

С.А. СТОРОЖОК<sup>1</sup>, Л.Ф. ПАНЧЕНКО<sup>2</sup>, Ю.Д. ФИЛИППОВИЧ<sup>1</sup>,  
В.С. ГЛУШКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень 625023, Одесская ул.,  
54, тел (345) 348804, 225900, факс 226200

<sup>2</sup>НИИ наркологии МЗ РФ, Москва 121921, Малый Могильцевский пер., 3, тел (095)  
2419446, факс 2419590

Этанол способен оказывать непосредственное воздействие на биологические мембраны, увеличивая текучесть последних (так называемое разжижающее или "флюидизирующее" действие). В результате этого воздействия меняется жидко-кристаллическое состояние мембран, в которых возрастает подвижность молекул липидов и белков. Изменения фазового состояния мембраны оказывают существенное влияние на процессы мембранного транспорта, на системы трансмембранной передачи информации, на активность мембраносвязанных ферментов. При длительном воздействии этанола в мембранах клеток происходит уменьшение степени ненасыщенности липидов мембран, увеличение в мембранах содержания холестерина, уменьшение количества мембраносвязанных аминогликанов. Эти физико-химические изменения позволяют компенсировать флюидизирующее действие этанола. Указанные изменения лежат в основе механизмов развития толерантности клеток к воздействию этанола при его хроническом потреблении.

**Ключевые слова:** этанол, биологические мембраны

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют обоснованно говорить о том, что в механизме развития толерантности живых организмов к действию этанола важную роль играют характерные физико-химические изменения в биологических мембранах. Эти изменения идентичны как

---

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:** DPH -1,6 – дифенил -1,3,5 – гексатриен; TMA-DPH –  
триметил аммоний -1,6 – дифенил -1,3,5 – гексатриен

для мембран бактериальных клеток, так и для мембран клеток млекопитающих, в том числе и человека, и не зависят от тканевой принадлежности клеток – кровь, печень, центральная нервная система.

Плазматические мембраны клеток *Esherichia coli*, культивируемых в средах, содержащих этанол, имели существенные отличия по сравнению с мембранами, выращенных в обычных условиях клеток. В плазматических мембранах бактерий, толерантных к этанолу, было выявлено высокое содержание насыщенных жирных кислот и уменьшение соотношения липиды/белки [1-5]. Аналогичные изменения были выявлены в мембранах синапсом и митохондрий животных при хроническом воздействии этанола [6-9]. Указанные сдвиги в биологических мембранах при хроническом воздействии этанола авторы рассматривают как адаптивные, способствующие развитию толерантности к этанолу.

Основными аргументами в пользу данного предположения являются сведения о непосредственном воздействии этанола на биологические мембраны. В ряде многочисленных работ показано, что этанол способен связываться с внешней поверхностью мембран клеток. Важная роль здесь принадлежит гликолипидам и гликопротеинам биологических мембран, поскольку именно полярные полисахаридные участки этих молекул связывают этанол и, по мнению Klemm [10], выполняют роль своеобразных посредников в реализации мембранных эффектов этанола. Связывание молекул этилового спирта с внешней поверхностью цитоплазматических мембран, их внедрение между полярными головками молекул фосфолипидов приводит к уменьшению плотности упаковки последних в мембране и увеличению ее текучести.

Используя метод электронного парамагнитного резонанса, Chin и Goldstein [11] исследовали влияние этанола *in vitro* на текучесть мембран митохондрий, синапсом и эритроцитов мышей. Низкие концентрации этанола 1-2 мг/мл приводил к увеличению текучести исследуемых мембран. Для высоких концентраций этанола 4, 8, 16 мг/мл было выявлено доза-зависимое увеличение текучести ряда мембран, (за исключением миелиновых). Woring et al. исследовали влияния этанола на биологические мембраны *in vitro* [12] при помощи метода электронного парамагнитного резонанса, используя в качестве спинового зонда 5-доксилстеариновую кислоту. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что этанол *in vitro* оказывает разжижающее действие на мембраны митохондрий интактных крыс. На мембраны митохондрий крыс, длительное время получавших этанол, последний подобного действия не оказывал.

Наряду с методом электронного парамагнитного резонанса для изучения мембранных эффектов этанола широко используются флуоресцентные методы анализа. В качестве флуоресцентных мембранных зондов применяли 1,6-дифенил-1,3,5-гексатриен (DPH); неполярные молекулы этого вещества распределяются в гидрофобной области мембран. Катионное производное дифенилгексатриена-ТМА-DPH используют в качестве флуоресцентного зонда полярной области мембран [9, 13-19]. Используя флуоресцентные методы анализа, с зондами DPH и ТМА-DPH, удалось выявить разжижающее ("флюидизирующее") действие этанола *in vitro* на полярную и гидрофобную области мембран [9, 20-25].

Известно, что текучесть биологических мембран во многом определяется:

степенью ненасыщенности жирнокислотных остатков в молекулах фосфолипидов и содержанием холестерина. Это позволяет рассматривать увеличение содержания холестерина и уменьшение количества ненасыщенных жирных кислот в биологических мембранах при хроническом воздействии алкоголя как один из адаптивных механизмов, позволяющих повысить толерантность мембран к “флюидизирующему” действию этанола [26].

К настоящему времени выполнено большое количество исследований физико-химических изменений в биологических мембранах при развитии толерантности к этанолу. Развитие толерантности к этанолу у крыс, которым ингаляровали его пары, коррелировало с увеличением количества насыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов мембран эритроцитов.

У линейных мышей (DBA/2) исследовали физико-химические характеристики мембран синапсом головного мозга при развитии толерантности к этанолу, который животные получали с жидкой диетой в течение 7 дней. Использовали флуоресцентные методы анализа, оценивали интенсивность поляризации флуоресценции DPH и TMA-DPH. Результаты экспериментов свидетельствуют о меньшем флюидизирующем действии этанола на мембраны синапсом мышей, толерантных к этанолу. Анализ липидов мембран позволяет говорить о том, что хроническое потребление этанола приводило к уменьшению содержания ненасыщенных жирных кислот в молекулах фосфолипидов мембран синапсом мышей [14].

Waring et al. [12] выявили увеличение содержания насыщенных жирных кислот в составе кардиолипина в мембранах митохондрий из печени крыс, хронически потреблявших этанол. При действии этанола *in vitro* на мембраны митохондрий этих животных “флюидизирующий эффект”, не был обнаружен. Sanchez-Amate et al. [27] изучали влияние хронического потребления этанола на состав липидов и текучесть мембран микросом и митохондрий печени кур. Уровень холестерина был увеличен только в мембранах микросом. Изменения жирнокислотного состава (увеличение содержания насыщенных жирных кислот) было выявлено в мембранах микросом и митохондрий. Используя метод поляризационной флуоресценции (DPH, TMA-DPH зонды) авторы показали, что этанол вызывает *in vitro* дезорганизацию жирнокислотных цепей молекул фосфолипидов в мембранах микросом и митохондрий, увеличивает текучесть их сердцевин. В то же время текучесть полярной области мембран уменьшалась.

Изменение жирнокислотного состава и содержания холестерина в мембранах клеток при хроническом воздействии этанола меняет микровязкость мембран, что в свою очередь влияет на активность мембраносвязанных ферментов. Прогрессирующее увеличение активности мембраносвязанных ферментов в гомогенатах головного мозга крыс было выявлено после длительного приема этанола. Через четыре недели хронического приема этанола активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -зависимой АТФазы,  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФазы, 5'-нуклеотидазы, ацетилхолинэстеразы возрастала на 150, 200, 140, 125 и 129 % соответственно [28]. Цитоплазматические мембраны клеток гепатомы, культивированной в среде с добавлением 80 мМ этанола, имели высокую активность 5'-нуклеотидазы, в то же время активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -зависимой АТФазы оставалась неизменной. Было также

выявлено снижение на 42 % соотношения сфингомиелин/фосфатидилхолин [24].

Большое количество работ посвящено изучению мембран эритроцитов при хроническом потреблении этанола, патология которых является следствием поражения печени и нарушений метаболизма, или обусловлена прямым токсическим действием этанола на клетки крови [29-31]. В результате непосредственного действия этанола уменьшается плотность упаковки фосфолипидов в мембранах эритроцитов и возрастает текучесть липидного бислоя мембран [32, 33]. У больных хроническим алкоголизмом выявлены изменения липидного состава мембран эритроцитов - увеличение количества холестерина и мононенасыщенных жирных кислот (18:1), снижение содержания фосфатидилэтаноламина и относительного количества полиненасыщенных жирных кислот (18:2) [34, 35]. Benedetti et al. исследовали эффекты этанола на физико-химические свойства мембран эритроцитов у хронических алкоголиков, потреблявших в среднем 150 грамм этанола в день [36]. Они наблюдали увеличение соотношения холестерин/фосфолипиды в мембранах эритроцитов, даже если у пациентов был нормальный объем эритроцитов и минимальные изменения функциональных тестов печени. С помощью метода флуоресцентных зондов было выявлено уменьшение текучести липидного бислоя мембран эритроцитов, что являлось ранним признаком хронического приема алкоголя. По мнению авторов изменения текучести мембран эритроцитов можно использовать в качестве маркера для выявления хронического алкоголизма.

В эритроцитах хронических алкоголиков выявлено увеличение скорости ацилирования фосфатидилхолина (на 59%) и фосфатидилэтаноламина (на 38%) по сравнению со здоровыми людьми. Скорость ацилирования фосфолипидов нормализовалась через несколько дней после прекращения приема алкоголя [37]. Изменения в жирнокислотном составе мембран эритроцитов, уменьшение содержания линолевой кислоты и увеличение содержания пальмитиновой кислоты выявлены у хронических алкоголиков и после четырех недель прекращения приема алкоголя [38]. Результаты исследований липидного состава и микровязкости мембран эритроцитов у хронических алкоголиков, у которых был выявлен макроцитоз эритроцитов и минимальные нарушения функции печени, свидетельствуют об увеличении соотношения холестерин/фосфолипиды и насыщенные/ненасыщенные жирные кислоты в мембранах эритроцитов и увеличении микровязкости. Аналогичные изменения липидного состава и микровязкости мембран эритроцитов были выявлены и у субъектов с макроцитозом эритроцитов, но не принимавших алкоголь. В тоже время у хронических алкоголиков указанные изменения в мембранах эритроцитов были более выраженными [39]. Хроническое потребление этанола приводило к изменению трансмембранного распределения фосфолипидов в эритроцитах миниатюрных свиней. В эритроцитах интактных животных фосфатидилхолин преимущественно локализован во внешнем слое липидного бислоя мембран эритроцитов, а фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин находятся в цитоплазматическом слое мембран. При хроническом потреблении этанола значительно увеличивалось содержание фосфатидилхолина во внешнем слое мембран. Изменений в распределении фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина выявлено не было. При хроническом потреблении этанола наблюдалось также значительное уменьшение содержания сфингомиелина в мембранах эритроцитов.

Этот минорный фосфолипид в интактных эритроцитах локализован преимущественно во внешнем слое мембран. По мнению авторов, внешняя поверхность мембран эритроцитов более чувствительна к воздействию этанола и соответственно специфические изменения индуцируются последним во внешнем слое липидного бислоя мембран эритроцитов [40]. В мембранах эритроцитов хронических алкоголиков скорость обмена триацилглицерола на 31% выше в сравнении с эритроцитами здоровых людей и она не нормализуется спустя четыре недели после прекращения приема алкоголя [41]. При хроническом потреблении этанола уменьшается текучесть гидрофобной сердцевины липидного бислоя мембран эритроцитов. В то же время текучесть полярной области мембран возрастает, эти изменения коррелировали с уменьшением содержания в эритроцитах сиаловой кислоты [18, 19, 42]. Изменения физико-химических свойств мембран клеток коррелируют с развитием толерантности к алкоголю как у людей так и у животных [9].

Предполагают, что увеличение содержания холестерина обеспечивает поддержание упорядоченной структуры мембран эритроцитов и их нормальное функционирование в присутствии этанола [2, 34]. Считают также, что изменения в составе липидов мембран лежат в основе молекулярных механизмов формирования толерантности к этанолу и зависимости от него [1, 43].

Действительно, результаты исследований, выполненных с использованием флуоресцентных зондов, свидетельствуют о снижении чувствительности мембран эритроцитов больных алкоголизмом к разжижающему действию этанола [44]. Фазовое состояние жидкокристаллической структуры липидного бислоя мембраны, степень ее текучести оказывают весьма существенное влияние на вязко-эластические свойства эритроцитов, их способность к деформации, на активность мембранно-связанных ферментов, на проницаемость мембран эритроцитов для воды [45]. Увеличение количества холестерина в мембранах эритроцитов оказывает существенное влияние на кинетику процесса трансмембранной диффузии кислорода, вследствие изменения проницаемости мембран для молекул кислорода в зависимости от ее полярности, которая зависит от содержания холестерина [46].

Разжижающее действие этанола на липиды мембран нарушает нормальное функционирование мембранных структур и эритроцита в целом. "Флюидизирующее" действие алкоголя на мембраны эритроцитов объясняют его внедрением в поверхностную область мембран между полярными группами фосфолипидов. Об этом свидетельствуют результаты исследований Vanderkooi et al. [44], выявивших влияние низких концентраций этанола на интенсивность флуоресценции аминопирена - флуоресцентного зонда, локализующегося на поверхности мембран в области полярных групп фосфолипидов. Stibler et al. [47], исследуя эритроциты у больных алкоголизмом, выявили значительное снижение содержания мембранно-связанных аминокликанов - сиаловой кислоты, галактозы, гексозамина, низкую активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы и уменьшение чувствительности этого фермента к ингибирующему действию норадреналина и этанола, а также толерантность мембран эритроцитов к флюидизирующему действию последнего *in vitro* по сравнению с мембранами эритроцитов здоровых людей. После ферментативной десализации мембран указанные различия в действии этанола на мембраны эритроцитов больных и здоровых людей были

минимальными. Авторы полагают, что уменьшение содержания аминокликанов в эритроцитах больных алкоголизмом является компенсаторным ответом на разжижающее действие этанола. Результаты этих исследований соответствуют представлениям о том, что флюидизирующее действие этанола на мембраны эритроцитов обусловлено его взаимодействием с гидрофильными полярными участками молекул фосфолипидов [44]. Уменьшение количества мембранно-связанных аминокликанов, вероятно, модифицирует наружную поверхность мембран в области взаимодействия этанола с полярными группами фосфолипидов.

Между мембранами эритроцитов и плазмой крови происходит постоянный обмен липидами. Жирные кислоты, связанные с альбумином плазмы, включаются в состав фосфатидилхолина мембран эритроцитов в ходе реакций ацилирования лизофосфатидилхолина, этот процесс требует энергетических затрат. Напротив, поступление холестерина в мембраны эритроцитов осуществляется пассивно. В мембраны эритроцитов включается только свободный холестерин, не связанный с жирными кислотами. Уровень свободного холестерина в плазме крови зависит от активности фермента фосфатидилхолин-холестерин-ацилтрансферазы, который синтезируется в печени и осуществляет перенос жирной кислоты от фосфатидилхолина к холестерину с образованием эфиров холестерина [47]. Высокое содержание холестерина в мембранах эритроцитов у больных алкоголизмом объясняют нарушением синтеза фосфатидилхолин-холестерин-ацилтрансферазы в результате поражения печени, вследствие этого в плазме крови возрастает количество свободного холестерина, который включается в мембраны эритроцитов [29, 48].

Действительно, у алкоголиков с явными признаками поражения печени выявлены значительные изменения состава липидов в мембранах эритроцитов и вследствие этого обнаружено появление мишеневидных клеток и акантоцитов. Приобретение эритроцитами мишеневидной формы обусловлено повышенным содержанием в мембранах холестерина и фосфатидилхолина, молярное отношение холестерин/фосфолипиды возрастает на 15% [50].

Способность мишеневидных эритроцитов к деформации существенно не изменена, для них характерна также высокая осмотическая резистентность вследствие увеличения площади поверхности [50]. Умеренный гемолиз у больных алкоголизмом при появлении мишеневидных эритроцитов объясняют наличием портальной гипертензии и спленомегалии, характерных для алкогольного цирроза печени [49]. Более выраженный гемолиз со снижением величины гематокрита до 30-16% наблюдается у лиц с алкогольным циррозом печени при появлении в крови акантоцитов – эритроцитов с неровным контуром мембраны [49-55]. В отличие от мишеневидных эритроцитов в мембранах акантоцитов значительно увеличено (до 1,6) молярное отношение холестерин/фосфолипиды, что обусловлено высоким содержанием холестерина [50]. В результате возрастает микровязкость мембран акантоцитов, ухудшаются их реологические свойства [55, 56] что, по-видимому, и обуславливает развитие гемолитической анемии наряду с портальной гипертензией и спленомегалией.

У больных с алкогольными поражениями печени могут появляться эритроциты с ротообразной полосой просветления в центре, так называемые

стоматоциты, которые при сканирующей электронной микроскопии имеют вид толстостенной чаши [57]. Средний объем стоматоцитов достоверно увеличен. Содержание холестерина, триглицеридов, витамина В12, фолатов в крови хронических алкоголиков существенно не различается в зависимости от наличия или отсутствия стоматоцитов. Трансформацию дискоцит → стоматоцит вызывают агенты, блокирующие работу кальциевого насоса эритроцитов, в результате в эритроцитах возрастает концентрация ионов кальция, что приводит к агрегации молекул белка спектрина, локализованного на цитоплазматической поверхности мембраны [58]. Вероятно, указанный механизм образования стоматоцитов может иметь место и у хронических алкоголиков, поскольку наблюдаемые у них изменения липидного состава мембран могут влиять на активность мембранно-связанных ферментов [45], к числу которых относится и  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -зависимая АТФаза эритроцитов [59]. Для деформации мембраны стоматоцита требуется гораздо большее усилие по сравнению с мембраной дискоцита [58]. Более частое развитие гемолиза при наличии стоматоцитоза у больных хроническим алкоголизмом [36], обусловлено низкой способностью стоматоцитов к деформации. Даже однократный прием алкоголя здоровыми людьми приводил к возрастанию вязкости крови через 2-3 часа и снижению фильтрационной способности эритроцитов через 15 часов после приема алкоголя [17]. Изменения эритроцитов, наблюдаемые в этом случае, вероятно, обусловлены флюидизирующим действием этанола на мембраны эритроцитов, имеющих неизменный липидный состав и соответственно чувствительных к разжижающему действию алкоголя. В результате уменьшается плотность упаковки фосфолипидов в мембранах эритроцитов, что облегчает доступ кислорода к двойным связям ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов и способствует активации процессов перекисного окисления липидов. Вследствие этого могут меняться вязкоэластические свойства мембран эритроцитов, снижается их способность к деформации [26, 33]. Действительно, в эксперименте наблюдали увеличение количества гидроперекисей в липидах мембран эритроцитов крыс, получавших алкоголь, что свидетельствовало об активации процессов перекисидации липидов, этому также способствовала низкая активность супероксиддисмутазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов [3]. О важной роли процессов перекисидации липидов в механизме повреждения эритроцитов при употреблении алкоголя свидетельствуют результаты исследований Goebel et al. [60], которые выявили низкий уровень  $\alpha$ -токоферола в плазме крови и липидах мембран эритроцитов у больных хроническим алкоголизмом с синдромом Циве, а также наблюдали снижение в эритроцитах количества восстановленного глутатиона, АТФ, 2,3-дифосфоглицерата, низкую активность пируваткиназы и снижение устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу. Для этого синдрома, впервые описанного Циве у хронических алкоголиков [42], характерны анемия, гипербилирубинемия, значительные изменения функции печени. Гемолиз эритроцитов при синдроме Циве объясняют увеличением в плазме крови количества лизоформ фосфолипидов, свободных жирных кислот и стероидов. Однако инкубация эритроцитов донора с сывороткой от больных с синдромом Циве не сопровождалась гемолизом. По мнению авторов [60], причиной гемолиза при синдроме Циве является индуцируемое алкоголем снижение уровня  $\alpha$ -токоферола в мембранах эритроцитов,

что вызывает окисление восстановленного глутатиона и нестабильность ферментов. Являясь основным липидным антиоксидантом,  $\alpha$ -токоферол эффективно взаимодействует с радикалами липидов и ингибирует процесс перекисного окисления [62]. Соответственно уменьшение содержания  $\alpha$ -токоферола в липидах мембран эритроцитов при синдроме Циве [60], является следствием его повышенной утилизации в результате активации процессов пероксидации липидов. В процесс свободнорадикального окисления в первую очередь вовлекаются молекулы фосфолипидов, в состав которых входят ненасыщенные жирные кислоты, в результате возрастает микровязкость мембран, уменьшается их текучесть [62]. Это позволяет рассматривать активацию процессов пероксидации липидов как быструю компенсаторную реакцию, обеспечивающую упорядоченность структуры мембран при флюидизирующем действии этанола [63].

Важной функциональной структурой, определяющей вязкоэластические свойства эритроцитарных мембран является цитоскелет. Это прочная эластическая сеть, образованная белками на внутренней поверхности липидного бислоя мембраны эритроцита [70]. Нарушения метаболизма эритроцитов, снижение уровня АТФ, восстановленного глутатиона, активация процессов пероксидации липидов, возникающие при потреблении этанола, могут привести к образованию сшивок между молекулами белков - структурными компонентами цитоскелета, а это в свою очередь отрицательно влияет на способность эритроцитов к деформации, что является причиной развития гемолитических анемий [44, 65, 67, 71, 72].

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений способность этанола оказывать непосредственное воздействие на биологические мембраны, что приводит к увеличению текучести мембранного материала, так называемое разжижающее или "флюидизирующее" действие этанола. В результате воздействия этанола по сути дела меняется жидко-кристаллическое состояние мембраны, возрастает подвижность молекул липидов и белков в липидном бислое мембраны. Изменения фазового состояния мембраны оказывают весьма существенное влияние на процессы мембранного транспорта, на системы трансмембранной передачи информации, на активность мембраносвязанных ферментов. При длительном воздействии этанола в мембранах клеток возникают физико-химические изменения, позволяющие компенсировать "флюидизирующее" действие этанола, среди которых уменьшение степени ненасыщенности липидов мембран, увеличение в мембранах содержания холестерина, уменьшение количества мембраносвязанных аминокликанов. Указанные изменения лежат в основе механизмов развития толерантности клеток к воздействию этанола при его хроническом потреблении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Littleton J.M. (1979) Brit. J. Alcohol., 14, 23-36.
2. Littleton J.M., John G.R., Grieve S.J. (1979) Alcoholism, 3, 50-56.
3. Taraschi T.F., Ellingson J.S., Rubin E. (1987) Ann. N Y Acad. Sci. 492, 171-180.
4. Taraschi T.F., Ellingson J.S., Wu A. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 83, 3669-3673.

5. *Dombek K.M., Ingram L.O* (1984) *J. Bacteriol.* **157**, 233-239.
6. *Rubin E., Rottenberg H.* (1983) *Pharmacol. Biochem. Behav.* **18**, 7-13.
7. *Rubin E., Rottenberg H* (1982) *Fed. Proc.* **41**, 2465-2471.
8. *Nil Y., Stubbs C.D., Williams B.W. et al.* (1989) *Arch. Biochem. Biophys.* **268**, 349-359.
9. *Zerouga M., Beauge F.* (1992) *Alcohol.* **9**, 311-315.
10. *Klemm W.R.* (1987) *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* **11**, 633-658.
11. *Chin J.H., Goldstein D.B* (1977) *Adv. Exp. Med. Biol.* **85A**, 111-122.
12. *Waring A.J., Rottenberg H., Ohnishi T. et al* (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **78**, 2582-2586.
13. *Harris R.A., Schroeder F.* (1982) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **223**, 424-431
14. *Harris R.A., Baxter D.M., Mitchell M.A., Hitzemann R.J.* (1984) *Mol. Pharmacol.* **25**, 401-409.
15. *Schuller A., Moscat J., Diez E., et al* (1984) *Mol. Cell. Biochem.* **64**, 89-95.
16. *Donner M., Stoltz J.F.* (1985) *Biorheology* **22**, 385-397
17. *Ho C., Williams B.W., Kelly M.B. et al.* (1994) *Biochim. Biophys. Acta.* **1189**, 135-142.
18. *Beauge F., Kerfriden G., Menez J.F. et al.* (1994) *Alcohol.* **29**, 745-750.
19. *Beauge F., Niel E., Hispard E. et al.* (1994) *Alcohol.* **29**, 59-63.
20. *Harris R.A., Bruno P.* (1985) *J. Neurochem.* **44**, 1274-1281.
21. *Beauge F., Stibler H., Borg S.* (1985) *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **9**, 322-326
22. *Beauge F., Gallay J., Stibler H. et al.* (1988) *Biochem. Pharmacol.* **37**, 3823-3828.
23. *Schuller A., Moscat J., Diez E., et al.* (1984) *Mol. Cell. Biochem.* **64**, 89-95.
24. *Polokoff M.A., Simon T.J., Harris R.A., et al.* (1985) *Biochemistry* **18**, 3114-3120.
25. *Stibler H., Borg S.* (1986) *Drug. Alcohol. Depend.* **16**, 331-340.
26. *Wood W.G., Schroeder F* (1988) *Life Sci.* **43**, 467-475.
27. *Sanchez-Amate M.C., Marco C., Segovia J.L.* (1992) *Biochem. Int.* **27**, 535-543.
28. *Guerri C., Grisolia S.* (1983) *Pharmacol. Biochem. Behav.* **18**, 45-50.
29. *Herbert V., Tisman G.* (1975) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **252**, 307-315.
30. *Hillman R.S* (1975) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **252**, 297-306.
31. *Lindenbaum J.* (1977) In: *Alcohol intoxication and withdrawal - 3 a.*, Plenum press, N.Y. London, pp.415-427.
32. *Chin J.H., Parsons L.M., Goldstein D.B.* (1978) *Biochim. Biophys. Acta.* **513**, 358-363.
33. *Vanderkooi J.M.* (1979) *Alcohol. Clin. Exp.* **3**, 60-63.
34. *Chin J.H. Parsons L.M. Goldstein D.B.* (1979) *Alcoholism* **3**, 47-49.
35. *La Droitte P., Lamboeuf Y., de Saint Blanquat G. et al.* (1985) *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **9**, 135-137.
36. *Benedetti A., Birarelli A.M., Brunelli E. et al.* (1986) *Pharmacol. Res. Commun.* **18**, 1003-1014.
37. *Gastaldi M., Lérique B., Feugere T. et al.* (1988) *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **12**, 356-359.
38. *Clemens M.R., Schied H.W., Daiss W., Waller H.D.* (1986) *Klin Wochenschr* **64**, 181-185.

39. *Benedetti A., Birarelli A.M., Brunelli E. et al.* (1987) *Pharmacol. Res. Commun.* **19**, 651-662
40. *Wood W.G., Gorka C., Johnson J.A. et al.* (1991) *Alcohol.* **8**, 395-399.
41. *Lerique B., Gastaldi M., Boyer J.* (1991) *Clin. Sci. (Colch).* **80**, 313-318.
42. *Wronska-Nofer T., Rosin J., Bartosz G.* (1991) *J. Appl. Toxicol.* **11**, 289-292.
43. *Sun G.Y., Sun A.Y.* (1985) *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **9**, 164-180.
44. *Vanderkooi J.M., Fishkoff S., Chance B., Cooper R.A.* (1974) *Biochemistry* **13**, 1589-1594.
45. *Shiga T., Maeda N., Suda T. e.al.* (1979) *Jap. J. Physiol.* **29**, 707-722.
46. *Dumas D., Muller S., Gouin F. et al.* (1997) *Arch. Biochem. Biophys.* **341**, 34-39.
47. *Stibler H., Beauge F., Borg S.* (1984) *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **8**, 522-527.
48. *Shohet S.B.* (1972) *New Eng. J. Med.* **238**, 638-644.
49. *Cooper R.A. Kimball D.B. Durocher J.R.* (1974) *New Eng. J. Med.* **290**, 1279-1284.
50. *Cooper R.A* (1980) *Semin. Haematol.* **17**, 103-112
51. *Cooper R.A. Garcia F.A. Trey C.* (1972) *J. Lab. Clin. Med.* **79**, 7-8
52. *Douglass C.C., Mc Call M.C., Frenkel E.P.* (1968) *Ann. Intern. Med.* **68**, 390-397.
53. *Handel H.* (1978) *Acta Haemat. Pol.* **9**, 203-209.
54. *Herbert V., Tisman G.* (1975) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **252**, 307-315.
55. *Cooper R.A., Durocher J.R., Leslie M.N.* (1977) *J. Clin. Invest.* **60**, 115-121.
56. *Vanderkooi J.M., Fishkoff S., Chance B., Cooper R.A.* (1974) *Biochemistry* **13**, 1589-1594.
57. *Douglass C.C., Twoney J.J.* (1970) *Ibid.* **72**, 159-164.
58. *Ла Селле Р.* (1980) Мембраны и болезнь: Пер с англ. М., Медицина с. 17-34
59. *Roufogalis B.D.* (1979) *Can. J. Physiol. and Pharmacol.* **57**, 1331-1349.
60. *Goebel K.M., Goebel F.D., Schubotz R. e.al.* (1977) *Brit. J. Haematol.* **35**, 573-585.
61. *Хранова Н.Г.* (1981) Биохимия липидов и их роль в обмене веществ, с.147-155.
62. *Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е.* (1980) Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М., с. 253-260.
63. *Сторожок С.А.* (1983) *Вопр. мед. химии.* №6, 31-35.
64. *Goodman R.S., Shiffer K.* (1983) *Amer. J. Physiol.* **244**, 121-141.
65. *Coetzer T., Zail S.* (1979) *Brit. J. Haematol.* **43**, 375-390
66. *La Celle P.L., Kirkpatrick F.H.* (1975) Determinants of erythrocyte membrane elasticity. – In: Erythrocyte structure and function. Brewer G.J., ed., Liss Publisher, N.Y. pp. 535-557
67. *Klock J.C., Williams M.E., Mentzer W.C.* (1974) *Arch. Intern. Med.* **134**, 360-364.
68. *Territo M.C., Tanaka K.R.* (1974) *Arch. Intern. Med.* **134**, 445-447.
69. *Сторожок С.А.* (1984) О механизмах токсического воздействия этанола на систему красной крови: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Челябинск
70. *Сторожок С.А., Санников А.Г., Захаров Ю.М.* (1997) Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства.
71. *Chasis J., Mochandas N.* (1986) *J. Cell. Biol.* **103**, 343
72. *Palek J., Sahr K.E.* (1992) *Blood.* **80**, 308.

Поступила 27.12.2000.

**CHANGES OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF BIOLOGICAL DIAPHRAGMS  
AT DEVELOPMENT OF A TOLERANCE TO ETHANOL**

**S.A.STOROZHOK<sup>1</sup>, L.F. PANCHENKO<sup>2</sup>, Y.D.PHILIPPOVICH<sup>1</sup>, V.S.GLUSHKOV<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Tyumen State Medical Academy, Tyumen 625023, Odesskaja str. 54,  
tel. (345)348804, 225900, fax 226200

<sup>2</sup>Research Inst. for Addiction, Ministry for Health Care, Russian Federation, Moscow 121921,  
Malyi Mogiltzevskiy str. 3, tel. (095) 2419446, fax 2419590

Ethanol can directly influence biological membranes, and increase membrane fluidity. This leads to changes in the liquid-crystal state of membranes. These changes affect membrane transport, transmembrane signal transduction and activity of membrane bound enzymes.

**Key words:** ethanol, biological membranes.