

УДК 616.24-005.98:612.111:579.252.55(616-092.9)

DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-74-79

ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОГО КОМПЛЕКСА ХОЛЕСТЕРОЛ-МЕТИЛ- β -ЦИКЛОДЕКСТРИН НА РАЗВИТИЕ ОТЕКА ЛЕГКИХ С АНАЛИЗОМ ОСМОТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ У КРЫС

Н.Е.Кобзарь, В.П.Михайлов, В.В.Порсева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

РЕЗЮМЕ. Введение. Метил- β -циклодекстрин является мощным акцептором клеточного мембранного холестерина и, в тоже время, используется в качестве солубилизатора, что позволяет рассматривать его как потенциальную мишень для адресной доставки гидрофобных соединений. **Цель.** Определить влияние введения метил- β -циклодекстрина, содержащего холестерол, на степень гидратации легких и осмотическую устойчивость эритроцитов крыс на фоне отека легких, вызванного введением мезатона. **Материалы и методы.** Исследовали степень гидратации легких по величине легочного коэффициента и их сухого остатка. Осмотическую резистентность эритроцитов оценивали по интенсивности их гемолиза в серии гипотонических растворов хлорида натрия у взрослых самцов крыс Wistar (220±40 г) контрольной группы (интактные, n=10) и двух опытных групп: с отеком легких, вызванным введением мезатона (n=10); с последующим введением водорастворимого комплекса холестерол-метил- β -циклодекстрин на фоне развития отека легких (n=10). Использовали дополнительные критерии оценки осмотической резистентности эритроцитов: минимальная резистентность – концентрация раствора хлорида натрия, при которой начинают гемолизироваться первые наиболее «слабые» эритроциты; максимальная резистентность – концентрация раствора хлорида натрия, при которой гемолизируются все или почти все эритроциты. **Результаты.** Введение мезатона привело к развитию выраженного гемолиза и гидратации легких с развитием их отека и сужению диапазона минимальной и максимальной осмотической резистентности эритроцитов. Введение комплекса холестерола с метил- β -циклодекстрином после эдемогенного воздействия привело к снижению выраженности отека легкого, определяемому по уменьшению легочного коэффициента и повышению величины сухого остатка, и к повышению осмотической резистентности эритроцитов с расширением диапазона их минимальной и максимальной осмотической резистентности. **Заключение.** Введение водорастворимого комплекса холестерол с метил- β -циклодекстрином на фоне развития гемодинамического отека легких значительно снижало степень гидратации легких, что сочеталось с повышением осмотической устойчивости эритроцитов.

Ключевые слова: отек легких, осмотическая резистентность эритроцитов, экспериментальные животные, крысы, мезатон, холестерол-метил-бета-циклодекстрин.

EFFECT OF THE WATER-SOLUBLE CHOLESTEROL-METHYL- β -CYCLODEXTRIN COMPLEX ON THE DEVELOPMENT OF PULMONARY EDEMA WITH AN ANALYSIS OF THE OSMOTIC RESISTANCE OF ERYTHROCYTES IN RATS

N.E.Kobzar, V.P.Mikhailov, V.V.Porseva

Yaroslavl State Medical University, 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Methyl- β -cyclodextrin is a potent acceptor of cellular membrane cholesterol and, at the

Контактная информация

Нина Евгеньевна Кобзарь, старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: nilok@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Nina E. Kobzar, Senior Lecturer of the Department of Pathological Physiology, Yaroslavl State Medical University, 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation. E-mail: nilok@yandex.ru

Для цитирования:

Кобзарь Н.Е., Михайлов В.П., Порсева В.В. Влияние водорастворимого комплекса холестерол-метил- β -циклодекстрин на развитие отека легких с анализом осмотической резистентности эритроцитов у крыс // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С. 74–79. DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-74-79

For citation:

Kobzar N.E., Mikhailov V.P., Porseva V.V Effect of the water-soluble cholesterol-methyl- β -cyclodextrin complex on the development of pulmonary edema with an analysis of the osmotic resistance of erythrocytes in rats. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):74–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-74-79

same time, used as a solubilizer, which makes it a potential target for targeted delivery of hydrophobic compounds. **Aim.** To assess the effect of administration of methyl- β -cyclodextrin containing cholesterol on the degree of lung hydration and osmotic resistance of erythrocytes against the background of pulmonary edema in adult rats caused by the administration of mezaton. **Materials and methods.** We investigated the degree of hydration of the lungs by the value of the pulmonary coefficient and their dry residue. Osmotic resistance of erythrocytes were assessed by the intensity of their hemolysis in a series of hypotonic sodium chloride solutions in adult male Wistar rats (220 ± 40 g) of the control group (intact, $n=10$) and two experimental groups with pulmonary edema caused by the administration of mezaton ($n=10$) and with the subsequent introduction of a water-soluble complex cholesterol-methyl- β -cyclodextrin against the background of the development of pulmonary edema ($n=10$). We used additional criteria for assessing the osmotic resistance of erythrocytes: minimum resistance – the concentration of sodium chloride solution, at which the first “weak” erythrocytes begin to hemolyze; maximum resistance is the concentration of sodium chloride solution at which all or almost all erythrocytes hemolyzed. **Results.** The introduction of mezaton led to the development of pronounced hemolysis and hydration of the lungs with the development of their edema and a narrowing of the range of minimum and maximum osmotic resistance of erythrocytes. The introduction of a complex of cholesterol with methyl- β -cyclodextrin after edemogenic exposure led to a decrease in the severity of pulmonary edema, determined by a decrease in the pulmonary coefficient and an increase in the dry residue, and to an increase in the osmotic resistance of erythrocytes with an expansion of the range of their minimum and maximum osmotic resistance. **Conclusion.** The introduction of a water-soluble complex of cholesterol with methyl- β -cyclodextrin against the background of the development of hemodynamic pulmonary edema significantly reduced the degree of hydration of the lungs, which combined with an increase in the osmotic resistance of erythrocytes.

Key words: pulmonary edema, osmotic resistance of red blood cells, experimental animals, rats, mezaton, cholesterol-methyl-beta-cyclodextrin complex.

Общепризнано, что повышение проницаемости аэрогемагического барьера является ведущим фактором формирования альвеолярной формы легочного отека, несущего прямую угрозу жизни. В то же время процессы восстановления барьерной функции остаются малоизученными, что препятствует назначению патогенетически обоснованных методов воздействия. По нашим данным важная роль в регуляции этих процессов принадлежит продуктам липидного обмена – холестеролу и лизофосфолипидам [1, 2].

Обладая высокой биологической активностью, лизофосфолипиды вызывают гемолиз эритроцитов, оказывают литическое действие на клеточные мембраны, имеют поверхностную активность, проявляя свойства детергента. Холестерол способен нейтрализовать эти отрицательные эффекты, связывая их с образованием упорядоченной мембраны [3]. Повышение содержания холестерола в легочной мембране закономерно сочетается с повышением резистентности легких к эдемогенным воздействиям [2].

Показано, что развитие отека легких, вызванного введением агонистов постсинаптических альфа1-адренорецепторов [4], сочетается со снижением содержания холестерола и накоплением в них лизофосфатидилхолина, продукта гидролиза фосфолипазы A_2 – фосфатидилхолина [1], причем выраженность отека легких тесно коррелирует со снижением коэффициента холестерин/лизофосфолипиды [1, 2], с количеством циркулирующих в крови эндотелиоцитов и степенью агрегации эритроцитов [5, 6], что свидетельствует о повреждении клеточных мембран [7, 8].

В последние годы установлено, что циклодекстрины, воздействуя на клетки, могут изменять содержание клеточного холестерола в диапазоне от общего обогащения до истощения, что подтверждается точностью и доступностью воспроизведения метода при-

менения циклодекстринов как модификаторов липидного состава мембраны [9, 10]. Именно метил- β -циклодекстрин обладает наибольшим сродством к холестеролу и наиболее эффективен для повышения содержания холестерола в клеточных мембранах [11].

В связи с этим, цель исследования состояла в оценке влияния комплекса метил- β -циклодекстрина, содержащего холестерол, на показатели гидратации легких и осмотической резистентности эритроцитов крыс при его введении на фоне отека легких, вызванного введением мезатона.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 30 взрослых самцах крыс линии Wistar массой 220 ± 40 г, которые были разделены на три группы: контрольная ($n=10$), опытная №1 ($n=10$), опытная №2 ($n=10$). Животные содержались в стандартных условиях вивария. Эксперименты на животных проводились в соответствии с решением Этического комитета Ярославского государственного медицинского университета (протокол №5 от 17 ноября 2011 г.) и с соблюдением Директивы Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

В опытных группах моделировали альвеолярную форму отека легких путем внутривенного введения 1% раствора мезатона (ООО «Опытный завод ГНЦЛС», Украина) однократно в дозе 0,5 мг/кг. В опытной группе №2 через 5 минут после введения 1% раствора мезатона (0,5 мг/кг) [1] животным дополнительно внутривенно вводили водорастворимый комплекс: холестерол с метил- β -циклодекстрином (ХМВЦ, $43,7 \pm 0,3$ мг холестерола в 1 г комплекса) (MP Biomedicals, LLC, France) однократно в дозе 1 мг/кг в 0,9% растворе хлорида натрия. Кровь для исследований собирали из хво-

стовой вены в пробирку с 1% раствором гепарина из расчета 0,02 мл раствора на 1 мл крови. Забор крови в опытных группах осуществляли через 50 мин после введения мезатона, одновременно с материалом контрольной группы. Далее животные были подвергнуты эктаназии методом декапитации.

Осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ) определяли с помощью фотометрического метода [12]. Для этого вносили по 0,02 мл гепаринизированной крови в пробирки с образцами раствора хлорида натрия известной концентрации (0,85; 0,75; 0,70; 0,65; 0,60; 0,55; 0,50; 0,45; 0,40; 0,35; 0,30; 0,20; 0,1), тщательно перемешивали и оставляли на 1 час при 20°C. После центрифугирования 5 мин при 2000 об/мин проводили измерения в образцах на фотоэлектрическом колориметре КФК-2МП, и вычисляли по формуле [12] процент гемолиза, принимая за 100% гемолиз в образце, содержащем 0,1% раствор хлорида натрия. Для более детального анализа использовали дополнительные критерии оценки ОРЭ: точка минимальной резистентности (минОРЭ) – концентрация раствора хлорида натрия, при которой начинают гемолизироваться первые наиболее «слабые» эритроциты (показатель гемолиза $\geq 5\%$); точка максимальной резистентности (максОРЭ) – концентрация раствора хлорида натрия, при которой гемолизуются все или почти все эритроциты (показатель гемолиза $\geq 80\%$).

Интенсивность отека легких оценивали гравиметрическим методом по величине легочного коэффициента (ЛК) и сухого остатка (СО). Для этого после декапитации извлекали у животных легкие и определяли ЛК (г/кг) как отношение массы сырых легких к

массе тела животного, и СО (%) как отношение массы высушенных до постоянного веса при температуре 90°C легких к их исходной массе.

Для определения средних арифметических и их стандартных ошибок использовали программу Statistica, версия 10 (StatSoft, Inc., 2011). Учитывая количество групп сравнения (более двух) для детального поиска различий применяли однофакторный дисперсионный анализ вариаций ANOVA и критерий Тьюки Post-hoc анализа. Различия принимали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены количественные показатели оценки гидратации легких у крыс всех групп наблюдения. Введение мезатона животным опытной группы №1 привело к развитию выраженного отека легких, что проявлялось увеличением ЛК в 2,1 раза по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$) и снижением СО на 30% ($p < 0,05$). Легкие были полнокровны, при нажатии из трахеи выделялась пенная жидкость. В отличие от этих данных, в группе с введением комплекса ХМβЦ развивался отек легких меньшей интенсивности. Так, величина ЛК уменьшалась на 23%, а величина СО увеличивалась на 23% по сравнению с таковыми опытной группы №1 ($p < 0,05$). Но, по сравнению с показателями интактной группы животных величина ЛК оставалась повышенной, а величина СО снизилась на 14% ($p < 0,05$). Таким образом, в группе с добавлением водорастворимого комплекса ХМβЦ интенсивность отека легких существенно снижалась.

Таблица 1

Показатели гидратации легких у крыс интактных (контрольная группа), после введения мезатона (опытная группа №1) и после введения ХМβЦ на фоне отека легких, вызванного введением мезатона (опытная группа №2)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа №1	Опытная группа №2
Легочный коэффициент, ЛК (мг/г)	6,12±0,15	12,94±0,44*	9,95±0,48*°
Сухой остаток, СО (%)	21,42±0,15	15,0±0,29*	18,43±0,34*°

Примечание. Здесь и далее в таблице: * – различия достоверны по сравнению с контролем; ° – различия достоверны между опытными группами.

В таблице 2 представлены данные о состоянии осмотической резистентности эритроцитов в различных концентрациях раствора хлорида натрия у животных всех групп наблюдения. В контрольной группе животных точка начала гемолиза соответствовала 0,55% раствору хлорида натрия, лизис эритроцитов превышал 10%. Более половины (53%) лизированных эритроцитов выявлено в 0,45% растворе хлорида натрия. Начало максимального гемолиза наблюдалось в 0,40% растворе хлорида натрия (71%). Максимальный (93,5%) гемолиз соответствовал концентрации раствора 0,2%.

После введения мезатона точка начала гемолиза сместилась в сторону более высокой концентрации

раствора хлорида натрия – 0,65% (процент гемолиза соответствовал 6,03, $p < 0,05$). В растворе хлорида натрия 0,55% процент гемолизированных эритроцитов увеличился на 55% ($p < 0,05$) по сравнению с интактной группой. В точке 50% гемолиза количество гемолизированных эритроцитов увеличилось по сравнению с нормой на 36,6% ($p < 0,05$) и существенно приблизилось к точке максимального гемолиза (70,05%). Это свидетельствует о снижении зоны максимальной резистентности. Можно отметить, что в точках концентрации раствора хлорида натрия от 0,65% до 0,45% процент гемолиза превышал показатели контрольной группы ($p < 0,05$ во всех точках).

Таблица 2

Динамика гемолиза эритроцитов в различных концентрациях раствора хлорида натрия у крыс интактных (контрольная группа), после введения мезатона (опытная группа №1) и после введения ХМβЦ на фоне отека легких, вызванного введением мезатона (опытная группа №2)

Концентрация раствора хлорида натрия, %	Относительное содержание лизированных эритроцитов в свежей крови, %		
	Контрольная группа	Опытная группа №1	Опытная группа №2
0,85	2,21±0,27	3,70±0,72	3,51±0,60
0,75	2,27±0,64	3,68±0,63	3,59±0,93
0,70	2,61±0,59	3,78±0,94	3,70±0,75
0,65	2,89±0,50	6,03±0,67*	3,77±0,70°
0,60	3,34±0,31	7,10±0,58*	4,32±0,65°
0,55	10,18±0,89	15,76±1,70*	5,49±0,61*°
0,50	25,93±1,51	31,09±1,47*	19,49±1,09*°
0,45	52,77±5,18	70,51±6,08*	27,58±2,82*°
0,40	71,04±3,11	76,41±3,52	53,20±2,84*°
0,35	81,52±1,03	84,85±1,54	82,27±1,72
0,30	89,10±1,06	92,01±1,07	88,05±1,13
0,20	93,45±2,58	95,52±0,76	90,04±1,71

Таким образом, введение специфического агониста альфа-1-адренорецепторов мезатона привело к сдвигу начала гемолиза в сторону меньшей устойчивости к более высоким концентрациям хлорида натрия (до 0,60%; 0,65%). Эти данные указывают на повышение проницаемости мембран эритроцитов и снижение зоны резистентности, особенно минимальной ОРЭ.

В опытной группе №2 с введением ХМβЦ наблюдались совершенно иные результаты (табл. 2). В точке минимальной резистентности (0,55% раствор) процент гемолизированных эритроцитов был ниже по сравнению с интактной группой на 46% ($p < 0,05$), и еще более существенно снижался по сравнению с опытной группой №1 – на 65% ($p < 0,05$). В группе №2 точка минимального гемолиза смещалась в сторону более низкой концентрации до 0,50% раствора хлорида натрия. В точке 50% гемолиза в опытной группе №2 он составил 27,6%, что было существенно ниже по сравнению с интактной группой (на 47,7%) и существенно ниже по сравнению с опытной группой №1 без введения препарата (на 60,9%, $p < 0,05$). В растворах хлорида натрия с концентрациями 0,50%, 0,45% и 0,40% отмечалось значимое уменьшение процента гемолизированных эритроцитов по сравнению с опытной группой №1 на 37%, 61% и 30% и контролем на 25%, 48% и 25% соответственно концентрациям раствора ($p < 0,05$). В последующих более гипотоничных концентрациях раствора хлорида натрия показатели у всех групп наблюдения значимо не различались. Следует отметить, что и в точке 0,40% раствора, близкой к точке максОРЭ процент гемолизированных эритроцитов (53,2%) был

ниже, чем в интактной группе (71,0%) и в группе с введением мезатона (76,4%), то есть диапазон минимальной и максимальной ОРЭ после введения ХМβЦ существенно расширился.

Таким образом, при введении ХМβЦ наблюдается сдвиг начала гемолиза эритроцитов к более низким концентрациям раствора хлорида натрия. Это означает, что проницаемость мембраны эритроцитов после введения ХМβЦ была ниже таковой, чем в опытной группе №1 и даже в группе контроля.

Переоценка роли липидного бислоя в биологических процессах клеточных мембран привела к определению активной мембраны как «мембрана с порой» или «мембрана с кластерами», что обусловлено взаимодействием лизолипидов и холестерина и их участием в регуляции внедрения в мембрану белков и формирования белок-липидных пор и комплексов [3], тем самым влияя на проницаемость мембран. Повышение гидратации легких и снижение стойкости к гемолизу эритроцитов после введения мезатона в опытной группе №1 свидетельствует о повреждении клеточных мембран и поступлению жидкости в просвет альвеол. Введение водорастворимого комплекса холестерина с метил-β-циклодекстрином приводит к повышению гидрофобных свойств мембраны эритроцитов и альвеолярной мембраны. Учитывая то, что эритроциты не могут синтезировать холестерол, и более того, в них отсутствует транспортный внутримембранный обмен холестерола [6, 7], то именно водорастворимый комплекс обеспечивает доступность холестерола фосфолипидам мембран эритроцитов. Установлено, что для

формирования стабильного бислоя количество лизофосфатидилхолина не должно превышать количество холестерина более чем на 10% [3]. Показано, что увеличение соотношения холестерол/лизофосфолипиды в ткани легких сочетается со снижением интенсивности отека легких [1, 2, 8], возможно, что введение комплекса ХМВЦ повышает этот коэффициент и определяет снижение показателей гидратации легких.

Заключение

Таким образом, введение водорастворимого комплекса холестерол с метил-β-циклодекстрином на фоне развития мезатонового отека легких значительно снижает степень гидратации легких, что сочетается с повышением осмотической устойчивости эритроцитов крыс. Мы считаем, что в результате настоящего исследова-

ния получены данные, которые с большой долей уверенности позволяют рассматривать комплекс холестерол-метил-β-циклодекстрин как принципиально новый фармакологический агент патогенетической терапии отека легких.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов В.П. Патогенез отека легких. Ярославль, 2002. 43 с.
2. Минасян М.Н. Влияние дегидратации, гипербарической оксигенации, их сочетанного воздействия на состояние липидного обмена и развитие нейрогенного отека легких (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 24 с.
3. Карпунин Д.В., Акимов С.А., Фролов В.А. Формирование пор в плоских липидных мембранах, содержащих лизолипиды и холестерин // Биологические мембраны. 2005. Т.22, №5. С.429–432.
4. Rassler B. Contribution of α- and β- Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema // Scientifica (Cairo). 2012. Vol.2012. Article number: 829504. <https://doi.org/10.6064/2012/829504>
5. Janz D.R., Ware L.B. The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS // J. Intensive Care 2015. Vol.3. Article number: 20. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0086-3>
6. Chakrabarti R.S., Ingham S.A., Kozlitina J., Gay A., Cohen J.C., Radhakrishnan A., Hobbs H.H. Variability of cholesterol accessibility in human red blood cells measured using a bacterial cholesterol-binding toxin // Elife. 2017. Vol.6. Article number: e23355. <https://doi.org/10.7554/eLife.23355>
7. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Федорова Т.С., Кравец Е.Б., Иванов В.В., Жаворонок Т.В., Часовских Н.Ю., Чудакова О.М., Бутусова Н.В., Яковлева Н.М. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы // Бюллетень сибирской медицины. 2006. Т.5, №2. С.62–69. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006-2-62-69>
8. Михайлов В.П., Попов С.В., Шипов А.А. Особенности липидного обмена легких и реологических свойств крови при экспериментальном нейрогенном отеке легких // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т.14, №4. С.182–184.
9. Кедик С.А., Панов А.В., Тюкова В.С., Золотарева М.С. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. №3. С.68–75.
10. Zidovetzki R., Levitan I. Use of cyclodextrins to manipulate plasma membrane cholesterol content: evidence, misconceptions and control strategies // Biochim. Biophys. Acta. 2007. Vol.1768, Iss.6. P.1311–1324. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.03.026>
11. Hinzey A.H., Kline M.A., Kotha S.R., Sliman S.M., Butler E.S., Shelton A.B., Gurney T.R., Parinandi N.L. Choice of cyclodextrin for cellular cholesterol depletion for vascular endothelial cell lipid raft studies: cell membrane alterations, cytoskeletal reorganization and cytotoxicity // Indian J. Biochem. Biophys. 2012. Vol.49, Iss.5. P.329–341.
12. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 736 с. ISBN 978-5-00030-193-7

REFERENCES

1. Mikhailov V.P. Pathogenesis of pulmonary edema. Yaroslavl; 2002 (in Russian).
2. Minasyan M.N. Influence of dehydration, hyperbaric oxygenation, their combined effect on the state of lipid metabolism and the development of neurogenic pulmonary edema (experimental study): abstract of PhD thesis. Moscow; 2003 (in Russian).
3. Karpunin D.V., Akimov S.A., Frolov V.A. Formation of pores in planar lipid membranes containing liso lipids and cholesterol. *Biologicheskie membrany* 2005; 22(5):429–432 (in Russian).
4. Rassler B. Contribution of α- and β- Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema. *Scientifica*

(Cairo) 2012; 2012:829504. <https://doi.org/10.6064/2012/829504>

5. Janz D.R., Ware L.B. The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS. *J. Intensive Care* 2015; 3:20. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0086-3>

6. Chakrabarti R.S., Ingham S.A., Kozlitina J., Gay A., Cohen J.C., Radhakrishnan A., Hobbs H.H. Variability of cholesterol accessibility in human red blood cells measured using a bacterial cholesterol-binding toxin. *Elife* 2017; 6:e23355. <https://doi.org/10.7554/eLife.23355>

7. Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya Y.A., Fyodorova T.S., Kravets Y.B., Ivanov V.V., Zhavoronok T.V., Chasovskikh N.Yu., Choudakova O.M., Butusova V.N., Yakovleva N.M. Molecular disturbances of erythrocytes membrane during pathology of different genesis are the typical reaction of the organism: contours of the problem. *Bulletin of Siberian Medicine* 2006; 5(2):62–69 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006-2-62-69>

8. Mikhailov V.P., Popov S.V., Shipov A.A. Particular features of lipid metabolism in lungs and rheologic properties of blood at experimental neurogenic pulmonary edema. *Bulletin of New Medical Technologies* 2007; 14(4):182–184 (in Russian).

9. Kedik S.A., Panov A.V., Tyukova V.S., Zolotareva M.S. Cyclodextrins and their application in pharmaceutical industry (review). *Drug development & registration* 2016; (3):68–75 (in Russian).

10. Zidovetzki R., Levitan I. Use of cyclodextrins to manipulate plasma membrane cholesterol content: evidence, misconceptions and control strategies. *Biochim. Biophys. Acta* 2007; 1768(6):1311–1324. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.03.026>

11. Hinzey A.H., Kline M.A., Kotha S.R., Sliman S.M., Butler E.S., Shelton A.B., Gurney T.R., Parinandi N.L. Choice of cyclodextrin for cellular cholesterol depletion for vascular endothelial cell lipid raft studies: cell membrane alterations, cytoskeletal reorganization and cytotoxicity. *Indian J. Biochem. Biophys.* 2012; 49(5):329–341.

12. Kamyshnikov V.S. Clinical laboratory research methods. Moscow: MEDpress-inform; 2016 (in Russian). ISBN 978-5-00030-193-7

Информация об авторах:

Author information:

Нина Евгеньевна Кобзарь, старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nilok@yandex.ru

Nina E. Kobzar, Senior Lecturer of the Department of Pathological Physiology, Yaroslavl State Medical University; e-mail: nilok@yandex.ru

Вадим Петрович Михайлов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mikhailov17@gmail.com

Vadim P. Mikhailov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Yaroslavl State Medical University; e-mail: mikhailov17@gmail.com

Валентина Вячеславовна Порсева, д-р мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vvporseva@mail.ru

Valentina V. Porseva, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Yaroslavl State Medical University; e-mail: vvporseva@mail.ru

Поступила 26.10.2021

Принята к печати 02.11.2021

Received October 26, 2021

Accepted November 02, 2021
