

УДК 616.24-005.98:57.084

Влияние метил- β -циклодекстрина и его комплекса с холестерином на показатели гидратации лёгких и осмотической резистентности эритроцитов при экспериментальном моделировании отёка лёгких

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

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

Актуальность. Метил- β -циклодекстрин (М β Ц) относится к циклическим олигосахаридам, обладает гидрофильностью и низкой токсичностью, способен инкапсулировать различные нерастворимые молекулы, в том числе гидрофобные, что позволяет использовать его как средство адресной доставки холестерина к поврежденным мембранам клеток.

Цель исследования: изучить показатели гидратации легких и осмотической резистентности мембраны эритроцитов в модели гемодинамического отёка лёгких у взрослых крыс при введении «чистого» М β Ц и его водорастворимого комплекса с холестерином.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 40 взрослых крысах-самцах линии Wistar. Животные были разделены на контрольную группу ($n = 10$) и 3 опытные группы, в каждой по 10 животных. В опытных группах моделировали отёк лёгких путем внутривенного введения 1% раствора мезатона, с последующим введением метил- β -циклодекстрина (М β Ц) или холестерол-метил- β -циклодекстрина (ХМ β Ц). Через 50 мин после введения раствора мезатона производили забор крови и выделение лёгких у крыс всех групп наблюдений. Определяли степень гидратации лёгких по показателю лёгочного коэффициента и сухого остатка. Осмотическую устойчивость мембраны эритроцитов оценивали по проценту гемолиза в серийном разведении растворов хлорида натрия.

Результаты. Введение «чистого» М β Ц, не содержащего холестерол, крысам с моделью отёка лёгких, повышает степень гидратации лёгких и снижает осмотическую резистентность эритроцитов. Введение ХМ β Ц крысам с моделью отёка лёгких значительно снижает степень гидратации лёгких и повышает осмотическую резистентность эритроцитов.

Заключение. Введение М β Ц и ХМ β Ц на фоне развития гемодинамической формы отёка лёгких разнонаправлено меняет показатели гидратации легких и резистентности эритроцитов, что подтверждает ведущее значение снижения содержания холестерина в патогенезе альвеолярной формы лёгочного отёка.

Ключевые слова: отёк лёгких; метил- β -циклодекстрин; холестерол-метил- β -циклодекстрин; осмотическая резистентность эритроцитов; крыса.

Для цитирования: Кобзарь Н.Е., Михайлов В.П., Преображенский Н.Д., Порсева В.В. Влияние метил- β -циклодекстрина и его комплекса с холестерином на показатели гидратации лёгких и осмотической резистентности эритроцитов при экспериментальном моделировании отёка лёгких. *Патогенез.* 2023; 21 (2): 25-30.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.25-30

Для корреспонденции: Порсева Валентина Вячеславовна, e-mail: vvporseva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.02.2023

Effect of methyl- β -cyclodextrin and its complex with cholesterol on lung hydration and osmotic resistance of erythrocytes in experimental pulmonary edema

Kobzar' N.E., Mikhailov V.P., Preobrazhensky N.D., Porseva V.V.

Yaroslavl' State Medical University,
Revolutsionnaya St. 5, Yaroslavl' 150000, Russian Federation

Background. Methyl- β -cyclodextrin (M β C) is a cyclic oligosaccharide. It is hydrophilic and low-toxic, and can encapsulate various insoluble molecules, including hydrophobic ones, which allows its use for targeted delivery of cholesterol to damaged cell membranes.

Aim: To study indicators of lung hydration and osmotic resistance of the erythrocyte membrane in a model of hemodynamic pulmonary edema in adult rats administered with "pure" M β C and its water-soluble complex with cholesterol.

Materials and methods. The study was conducted on 40 adults male Wistar rats. Animals were divided into a control group ($n=10$) and 3 experimental groups, each with 10 animals. In the experimental groups, pulmonary edema was simulated by intravenous administration of a 1% solution of Mesaton (phenylephrine), followed by administration of M β C or cholesterol-methyl- β -cyclodextrin (ChM β C). 50 minutes after the administration of Mesaton, blood was withdrawn, and the lungs were isolated from rats of all study groups. The degree of lung hydration was determined by the lung coefficient and the dry residue. The osmotic stability of the erythrocyte membrane was assessed by percentage of hemolysis in serial dilutions of sodium chloride solution.

Results. Administration of “pure” M β C not containing cholesterol to rats with experimental pulmonary edema increased lung hydration and reduced osmotic resistance of erythrocytes. Administration of ChM β C to rats with experimental pulmonary edema significantly reduced lung hydration and increased osmotic resistance of erythrocytes.

Conclusion. Indicators of lung hydration and erythrocyte resistance change in opposite directions during the treatment of M β C and ChM β C. This confirms that cholesterol is the leading factor in the pathogenesis of pulmonary alveolar edema.

Key words: pulmonary edema; methyl- β -cyclodextrin; cholesterol-methyl- β -cyclodextrin; osmotic resistance of erythrocytes; rat.

For citation: Kobzar' N.E., Mikhailov V.P., Preobrazhensky N.D., Porseva V.V. [Effect of methyl- β -cyclodextrin and its complex with cholesterol on lung hydration and osmotic resistance of erythrocytes in experimental pulmonary edema]. *Patogenez* [Pathogenesis]. 2023; 21(2): 25-30. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.25-30

For correspondence: Porseva Valentina Viacheslavovna, e-mail: vvporseva@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 01.02.2023

Введение

Метил- β -циклодекстрин (М β Ц) относится к циклическим олигосахаридам, обладает гидрофильностью и низкой токсичностью, способен инкапсулировать различные нерастворимые молекулы, являясь носителем гидрофобных соединений [1, 2]. М β Ц взаимодействует с биологическими тканями путем перестройки функциональных групп, что приводит к его биоадгезии [3, 4]. М β Ц вызывает дестабилизацию липид-упорядоченной фазы плазматической мембраны, изменяет уровень белков плотных контактов, увеличивая текучесть и проницаемость мембран клеток [5]. В отличие от других циклодекстринов М β Ц обладает выраженной способностью уменьшать содержание холестерина в культуре клеток [6, 7]. Установлено, что при введении мезатона крысам в лёгочной ткани снижается содержание холестерина, что сочетается с накоплением в ней лизофосфатидилхолина и повышением проницаемости альвеоларно-капиллярной мембраны [8]. Высокое сродство М β Ц к холестеролу позволяет использовать его и как средство адресной доставки холестерола к поврежденным мембранам клеток [9].

В связи с этим, цель исследования состояла в изучении показателей гидратации лёгких и осмотической устойчивости мембраны эритроцитов в модели гемодинамического отёка лёгких у взрослых крыс при введении «чистого» М β Ц и его водорастворимого комплекса с холестеролом.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на 40 взрослых крысах-самцах линии Wistar (220 \pm 40 г), эксперименты были одобрены Этическим комитетом ГБОУ ВПО ЯГМА Минздравсоцразвития РФ (протокол № 5 от 17 ноября 2011 г). Сформированы следующие группы животных: контрольная группа (10 животных) – интактные животные; опытная группа №1 (10 животных) – внутривенное введение 1% раствора мезатона однократно (0,5 мг/кг, ООО «Опытный завод ГНЦЛС», Украина); опытная группа №2 (10 животных) – внутривенное введение 0,5 мг/кг 1% раствора мезатона + дополнитель-

но через 5 мин 1 мл/кг 0,9% раствор хлорида натрия с 1 мг/кг М β Ц (ООО «Кемикал Лайн», Россия); опытная группа №3 (10 животных) – внутривенное введение 0,5 мг/кг 1% раствора мезатона + дополнительно через 5 мин 1 мл/кг 0,9% раствор хлорида натрия с 1 мг/кг холестерол-метил- β -циклодекстрином (ХМ β Ц, MP Biomedicals, LLC, France). Через 50 мин после введения раствора мезатона производили забор крови из хвостовой вены и выделение лёгких у крыс всех групп наблюдений. Степень гидратации лёгких определяли с помощью гравиметрического метода с анализом показателей лёгочного коэффициента (ЛК, мг/г) и сухого остатка (СО, %). ЛК вычисляли как отношение массы сырых лёгких к массе тела животного, а СО – как отношение массы высушенных лёгких до постоянного веса при температуре 90 $^{\circ}$ C к их исходной массе.

Осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ) определяли с помощью фотометрического метода по ранее описанной методике [10]. В пробирки с концентрациями раствора хлорида натрия (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) вносили по 0,02 мл гепаринизированной крови, перемешивали и выдерживали в течение 1 часа при 20 $^{\circ}$ C. Затем центрифугировали 5 мин на 2000 об/мин и проводили измерения на фотоэлектрическом колориметре КФК-2МП. Вычисляли процент гемолиза в пробирках как отношение показателя экстинкции надосадочной жидкости каждой пробирки с известной концентрацией раствора хлорида натрия к показателю пробирки, содержащей 0,1% раствор хлорида натрия, который принимали за 100% гемолиз. Для более детального анализа ОРЭ применяли следующие дополнительные показатели: точка минимальной резистентности (минОРЭ) – показатель гемолиза больше или равен 5%; точка максимальной резистентности (максОРЭ) – показатель гемолиза больше или равен 80%. Для оценки полученных данных использовали статистические методы, определяли средние арифметические (\bar{X}) и их стандартные ошибки (S_x) (Statistica, версия 10, StatSoft, Inc., 2011). Статистическую значимость между группами оценивали с использованием дисперсионного

анализа вариаций ANOVA и критерия Тьюки Post-hoc анализа. Различия показателей принимали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В контрольной группе животных лёгочный коэффициент не превышал 6 мг/кг, а сухой остаток лёгких был более 20%. В опытных группах у животных анализируемые показатели гидратации легких изменились (рис. 1).

В опытной группе №1 у животных с моделью отёка лёгких показатель ЛК увеличился более, чем в 2 раза, по сравнению с показателями контроля, а СО снизился до 15% ($p < 0,05$). При этом добавление МВЦ животным опытной группы №2 сопровождалось увеличением ЛК в 2,4 раза ($p < 0,05$) и снижением СО почти в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контроля, увеличением ЛК на 11% ($p < 0,05$) и снижением СО на 25% ($p < 0,05$) по сравнению с группой с введением мезатона. Введение ХМВЦ животным опытной группы №3 сопровождалось снижением ЛК до 10 мг/кг ($p < 0,05$) и повышением СО до 18% ($p < 0,05$). При этом лёгочный коэффициент в опытной группе №3 был значимо меньше, чем в опытных группах №№ 1 и 2, но превышал показатель контрольной группы на 62%. А показатель сухого остатка у животных в опытной группе №3 был значимо больше, чем в опытных группах №№ 1 и 2, но был ниже показателя контрольной группы на 13%.

Таким образом, результаты исследования показали, что введение МВЦ, не содержащего холестерол, увеличивало интенсивность ОЛ, а введение водорастворимого комплекса ХМВЦ значительно снижало показатели гидратации лёгких. Как видно, именно включение холестерола в комплекс оказывало антиотёчный эффект.

Анализ показателей гемолиза эритроцитов у крыс контрольной группы показал, что лизис эритроцитов превышал 10% в 0,55% растворе хлорида натрия (рис. 2). Более половины лизированных эритроцитов выявляли

в 0,45% растворе хлорида натрия, а точка максимальной ОРЭ выявлена в 0,35% растворе хлорида натрия. Максимальный гемолиз наблюдался при концентрации раствора хлорида натрия 0,2%.

В опытной группе №1 точка минимальной ОРЭ переместилась в 0,65% раствор хлорида натрия (рис. 2). Точка максимальной ОРЭ не менялась и соответствовала данным контроля в точке 0,35% раствора хлорида натрия. В диапазоне от 0,65% до 0,45% раствора натрия хлорида процент гемолиза превысил показатели контрольной группы ($p < 0,05$), что составило: в 0,65% и 0,60% – два раза; в 0,55% – 1,5 раза; в 0,50% – 1,2 раза; в 0,45% – 1,3 раза. Таким образом, зона максимальной устойчивости эритроцитов уменьшилась.

При добавлении МВЦ в опытной группе №2 гемолиз начинался уже в 0,85% растворе хлорида натрия, точка минОРЭ превышала 15% (рис. 2). Таким образом, точка минимальной ОРЭ сместилась в самую высокую исследуемую концентрацию раствора хлорида натрия и превышала процент гемолиза контроля в 7,2 раза, опытной группы №1 – в 4,3 раза ($p < 0,05$). Также отмечалось значимое значительное увеличение процента гемолизированных эритроцитов по сравнению с контрольной группой и опытной группой №1 во всех последующих более гипотоничных концентрациях раствора хлорида натрия. Следует отметить, что точка максимальной ОРЭ переместилась в более высокую концентрацию раствора хлорида натрия (0,40%), в которой процент гемолизированных эритроцитов уже был значимо выше, чем в контрольной группе и в опытной группе №1. Таким образом, после введения МВЦ диапазон между минимальной и максимальной резистентностью существенно уменьшился.

При добавлении ХМВЦ в опытной группе №3 точка минОРЭ соответствовала концентрации раствора хлорида натрия контрольной группы животных, но процент гемолиза был существенно ниже и составил 5% (рис. 2). При 50% гемолизе эритроцитов, их количество достоверно уменьшилось по сравнению с показателями контрольной группы в 1,9 раза, опытной группой №1 – в 2,5 раза,

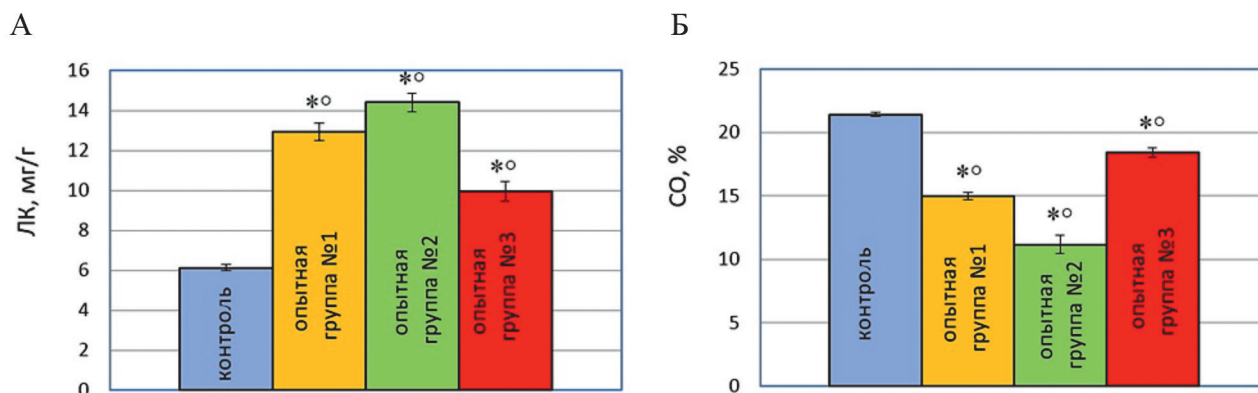


Рис. 1. Изменения лёгочного коэффициента (А) и сухого остатка (Б) у опытных крыс (различия достоверны по сравнению с контролем – *, и между опытными группами – °).

опытной группой №2 – в 2,7 раза. При концентрации раствора хлорида натрия 0,40% процент гемолизированных эритроцитов был достоверно ниже процента контрольной группы (более 70,0%), опытной группы №1 (более 75,0%) и опытной группы №2 (более 85,0%), то есть интервал минимальной и максимальной устойчивости эритроцитов значительно расширился.

Таким образом, введение «чистого» МВЦ, не содержащего холестерол, крысам с моделью отёка лёгких, повышает степень гидратации лёгких и снижает осмотическую резистентность эритроцитов. Введение ХМВЦ крысам с моделью отёка лёгких значительно снижает степень гидратации лёгких и повышает осмотическую резистентность эритроцитов.

Обсуждение

Экспериментальное моделирование гемодинамической формы ОЛ путём введения мезатона привело к повышению интенсивности гидратации лёгких и снижению ОРЭ, что свидетельствует о поступлении жидкости в просвет альвеол и повышении проницаемости мембраны эритроцитов. Введение водорастворимого комплекса ХМВЦ на фоне развившегося отёка лёгких привело к уменьшению гидратации лёгких и повышению резистентности эритроцитов, показатели ОРЭ соответствуют интактным животным в концентрациях раствора хлорида натрия от 0,85% до 0,60% и более гипотоничных концентрациях – от 0,35% до 0,20%, а также значимо ни-

же таковых в концентрациях раствора хлорида натрия от 0,55% до 0,40%. Введение «чистого» МВЦ на фоне развившегося отёка лёгких привело к усилению их гидратации и резкому снижению резистентности эритроцитов, показатели гемолиза эритроцитов значительно превышают данные не только интактной группы, но и таковые группы с дополнительным введением ХМВЦ. Известно, что МВЦ экстрагирует мембранный холестерол [6, 7], а водорастворимый комплекс ХМВЦ, напротив, является источником холестерола фосфолипидам мембран эритроцитов, так как эритроциты последний не синтезируют [11]. Предполагается, что молекулы МВЦ могут диффундировать вблизи наружной поверхности плазматической мембраны, что позволяет свободно перетекать молекулам холестерина в его гидрофобную полость [9, 12]. Дестабилизация липидного состава клеточной мембраны оказывает влияние на структуру плотных контактов клеток [9, 13]. Внутреннее введение МВЦ снижает экспрессию клаудина – основного белка плотных клеточных контактов [5]. Известно, что клаудин содержится в плотных контактах альвеолоцитов 1-го и 2-го типа, в большей мере – в альвеолоцитах 2-го типа [14]. Усиление интенсивности отёка лёгких после введения «чистого» МВЦ можно объяснить нарушением взаимодействия лизолипидов с холестеролом и снижением содержания клаудина с формированием белок-липидных пор, а также нарушением молекулярного транспорта продуктов для секреции сурфактанта [9].

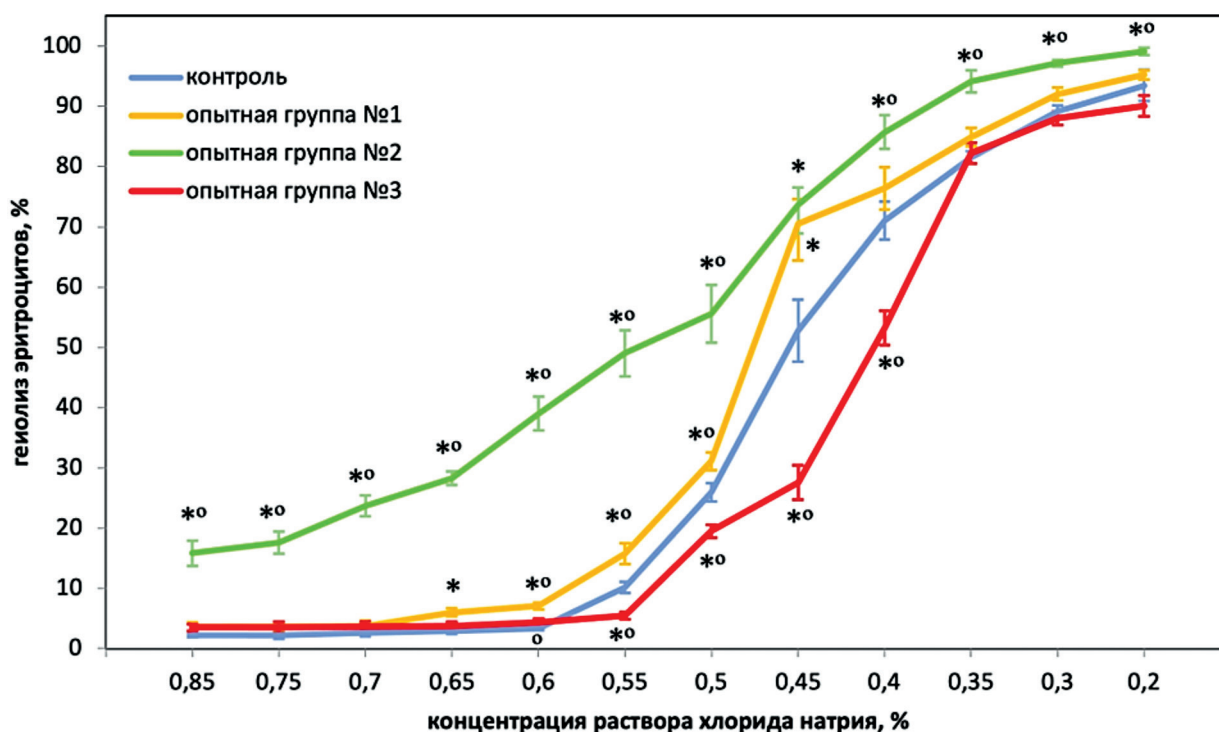


Рис. 2. Динамика гемолиза эритроцитов в различных концентрациях раствора хлорида натрия у крыс контрольной и опытных групп (различия достоверны по сравнению с контролем – *, и между опытными группами – o).

Заклучение

Введение МβЦ и ХМβЦ на фоне развития гемодинамической формы отёка лёгких разнонаправлено меняет показатели гидратации лёгких и резистентности эритроцитов, что подтверждает ведущее значение снижения содержания холестерина в патогенезе альвеолярной формы легочного отека.

Список литературы

1. Ulloth J. E., Almaguel F. G., Padilla A., Bu L., Liu J. W., De Leon M. Characterization of methyl-beta-cyclodextrin toxicity in NGF-differentiated PC12 cell death. *Neurotoxicology*. 2007; 28(3): 613–621. DOI: 10.1016/j.neuro.2007.01.001
2. Lachowicz M., Stańczak A., Kołodziejczyk M. Characteristic of cyclodextrins: their role and use in the pharmaceutical technology. *Curr. Drug Targets*. 2020; 21(14): 1495–1510. DOI: 10.2174/1389450121666200615150039
3. Hammoud Z., Khreich N., Auezova L., Fourmentin S., Elaissari A., Greige-Gerges H. Cyclodextrin-membrane interaction in drug delivery and membrane structure maintenance. *Int. J. Pharm.* 2019; 564: 59–76. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.063
4. Krabicová I., Appleton S. L., Tannous M., Hoti G., Caldera F., Rubin Pedrazzo A., Cecone C., Cavalli R., Trotta F. History of cyclodextrin nanosponges. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(5): 1122. DOI: 10.3390/polym12051122
5. Марков А.Г., Бикмурзина А.Е., Федорова А.А., Кривой И.И. Метил-бета-циклодекстрин изменяет уровень белков плотных контактов в эндотелии сосудов головного мозга. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2022; 108(5): 677–685. DOI: 10.31857/S0869813922050089
6. 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.
7. Abe M., Kobayashi T. Imaging cholesterol depletion at the plasma membrane by methyl-β-cyclodextrin. *J. Lipid Res.* 2021; 62: 100077. DOI: 10.1016/j.jlr.2021.100077
8. Михайлов В.П., Попов С.В., Шипов А.А. Особенности липидного обмена легких и реологических свойств крови при экспериментальном нейтрогенном отеке легких. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007; 14(4): 182–184.
9. Kovacs T., Nagy P., Panyi G., Szente L., Varga Z., Zakany F. Cyclodextrins: Only pharmaceutical excipients or full-fledged drug candidates? *Pharmaceutics*. 2022; 14(12): 2559. DOI: 10.3390/pharmaceutics14122559
10. 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; 82: 74–79. DOI:10.36604/1998-5029-2021-82-74-79
11. 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. DOI: 10.7554/eLife.23355
12. Mahammad S., Parmryd I. Cholesterol depletion using methyl-β-cyclodextrin. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1232: 91–102. DOI: 10.1007/978-1-4939-1752-5_8
13. Lambert D., O'Neill C.A., Padfield P.J. Methyl-beta-cyclodextrin increases permeability of Caco-2 cell monolayers by displacing specific claudins from cholesterol rich domains associated with

tight junctions. *Cell Physiol. Biochem*. 2007; 20(5): 495–506. DOI: 10.1159/000107533

14. Чучалин А.Г. *Респираторная медицина*. М.: Литтерра, 2017(1): 640 с.

Referents

1. Ulloth J. E., Almaguel F. G., Padilla A., Bu L., Liu J. W., De Leon M. Characterization of methyl-beta-cyclodextrin toxicity in NGF-differentiated PC12 cell death. *Neurotoxicology*. 2007; 28(3): 613–621. DOI: 10.1016/j.neuro.2007.01.001
2. Lachowicz M., Stańczak A., Kołodziejczyk M. Characteristic of cyclodextrins: their role and use in the pharmaceutical technology. *Curr. Drug Targets*. 2020; 21(14): 1495–1510. DOI: 10.2174/1389450121666200615150039
3. Hammoud Z., Khreich N., Auezova L., Fourmentin S., Elaissari A., Greige-Gerges H. Cyclodextrin-membrane interaction in drug delivery and membrane structure maintenance. *Int. J. Pharm.* 2019; 564: 59–76. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.063
4. Krabicová I., Appleton S. L., Tannous M., Hoti G., Caldera F., Rubin Pedrazzo A., Cecone C., Cavalli R., Trotta F. History of cyclodextrin nanosponges. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(5): 1122. DOI: 10.3390/polym12051122
5. Markov A.G., Bikmurzina A.E., Fedorova A.A., Krivoy I.I. [Methyl-beta-cyclodextrin changes the level of proteins of dense contacts in the endothelium of cerebral vessels]. *Rossiyskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova [I.M. Sechenov Russian Physiological Journal]*. 2022; 108(5): 677–685. DOI: 10.31857/S0869813922050089. (in Russian)
6. 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.
7. Abe M., Kobayashi T. Imaging cholesterol depletion at the plasma membrane by methyl-β-cyclodextrin. *J. Lipid Res.* 2021; 62: 100077. DOI: 10.1016/j.jlr.2021.100077
8. Mikhailov V.P., Popov S.V., Shipov A.A. [Features of lung lipid metabolism and rheological properties of blood in experimental neurogenic pulmonary edema]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii [Journal of New Medical Technologies]*. 2007; 14(4): 182–184. (in Russian)
9. Kovacs T., Nagy P., Panyi G., Szente L., Varga Z., Zakany F. Cyclodextrins: Only pharmaceutical excipients or full-fledged drug candidates? *Pharmaceutics*. 2022; 14(12): 2559. DOI: 10.3390/pharmaceutics14122559
10. Kobzar N.E., Mikhailov V.P., Porseva V.V. [Influence of the water-soluble cholesterol-methyl-β-cyclodextrin complex on the development of pulmonary edema with the analysis of osmotic resistance of erythrocytes in rats]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration]*. 2021; 82: 74–79. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-74-79. (in Russian)
11. 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. DOI: 10.7554/eLife.23355
12. Mahammad S., Parmryd I. Cholesterol depletion using methyl-β-cyclodextrin. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1232: 91–102. DOI: 10.1007/978-1-4939-1752-5_8
13. Lambert D., O'Neill C.A., Padfield P.J. Methyl-beta-cyclodextrin increases permeability of Caco-2 cell monolayers by displacing specific claudins from cholesterol rich domains associated with tight junctions. *Cell Physiol. Biochem*. 2007; 20(5): 495–506. DOI: 10.1159/000107533
14. Chuchalin A.G. *[Respiratory medicine]*. М.: Litterra, 2017(1): 640 p. (in Russian)

Сведения об авторах:

Кобзарь Нина Евгеньевна — старший преподаватель кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-9411-9226>

Михайлов Вадим Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-5256-1956>

Преображенский Никита Дмитриевич — студент 6 курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-2623-5601>

Порсева Валентина Вячеславовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-2814-7656>