

УДК 612.135:616-056.52

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-91-97>Г. Т. ИВАНОВА¹, О. Н. БЕРЕСНЕВА², Г. И. ЛОБОВ¹

Протективные эффекты блокатора SGLT2 на морфо-функциональное состояние микрососудов кожи крыс при высокожировой алиментарной нагрузке

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук»

199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

E-mail: lobovgi@infran.ru

Статья поступила в редакцию 15.04.26; принята к печати 26.06.26

Резюме

Введение. Увеличение распространенности ожирения и метаболических нарушений у людей требует поиска методов предупреждения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, характерных для ассоциированных с метаболическими нарушениями заболеваний. **Цель** – в эксперименте оценить возможный протективный эффект блокатора SGLT2 эмпаглифлозина (ЭМПА) на морфофункциональное состояние микрососудов кожи крыс, получавших избыточное количество жиров в диете. **Материалы и методы.** Крысы групп ВЖР (n=12) и ЭМПА (n=12) в течение 8 недель содержались на высокожировом рационе (ВЖР, 50 % жира по калорийности). Крысам ЭМПА-группы также ежедневно вводили 1 мг/кг ЭМПА. Контролем служили крысы СР-группы (n=15), получавшие стандартный рацион (15 % жиров). После измерения артериального давления манжеточным методом у крыс исследовали кровоток в коже спины методом лазерной доплеровской флоуметрии, оценивали базовый показатель микроциркуляции и амплитуду его колебаний в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах, рассчитывали величину соответствующего тонуса. Реактивность микрососудистого русла кожи оценивали по величине прироста показателя микроциркуляции после ионофореза ацетилхолина (АХ) и нитропруссид натрия от базового. Определяли содержание триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности в крови, рассчитывали индекс массы висцерального жира. Количественную морфометрию микрососудов кожи выполняли в программе «Видео Тест-Морфология 5.2». **Результаты.** При ВЖР у крыс средний базовый показатель микроциркуляции уменьшался, тонус увеличивался во всех диапазонах, тогда как при применении ЭМПА тонус снижался. ЭМПА предотвращал подавление реактивности микрососудистого русла кожи: показатель микроциркуляции при действии АХ составлял $9,94 \pm 0,20$ п. е. по сравнению с ВЖР-группой ($8,12 \pm 0,18$ п. е.), но был меньше, чем у СР-группы ($10,65 \pm 0,22$ п. е.). Дилатация на нитропруссид натрия была сходной с ВЖР и меньше чем у СР-группы. ЭМПА препятствовал увеличению толщины стенки микрососудов и предупреждал развитие фиброза, характерное для ВЖР. **Заключение.** Применение ЭМПА ослабляет эндотелиальную дисфункцию микрососудов кожи крыс при избыточном потреблении жиров, предупреждая снижение дилатации. ЭМПА уменьшает ремоделирование микрососудистой сети кожи при ВЖР.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, метаболический синдром, морфометрия кожи, высокожировая диета, эмпаглифлозин, блокатор натрий-глюкозного котранспортера

Для цитирования: Иванова Г. Т., Береснева О. Н., Лобов Г. И. Протективные эффекты блокатора SGLT2 на морфофункциональное состояние микрососудов кожи крыс при высокожировой алиментарной нагрузке // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2026. Т. 25, № 3. С. 91–97. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-91-97>.

UDC 612.135:616-056.52

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-91-97>G. T. IVANOVA¹, O. N. BERESNEVA², G. I. LOBOV¹

Protective Effects of the SGLT2 Blocker on the Morphofunctional State of Rat Skin Microvessels Under High-Fat Dietary Load

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences

6, Makarova emb., Saint Petersburg, Russia, 199034

² Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: lobovgi@infran.ru

Received 15.04.26; accepted 26.06.26

Summary

Introduction. The increasing prevalence of obesity and metabolic disorders in humans necessitates the search for methods to prevent cardiovascular complications that are characteristic of diseases associated with metabolic disorders. **The objective**

of this study was to experimentally evaluate the potential protective effect of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) blocker empagliflozin (EMPA) on the morphofunctional state of skin microvessels in rats fed a high-fat diet. *Materials and Methods.* Rats in the high-fat diet (HFD) and EMPA groups (n=12 each) were maintained on the HFD (50 % fat) for 8 weeks. Rats in the EMPA group also received 1 mg/kg EMPA daily. Rats in the standard diet (SD) group (n=15), fed a standard diet (15 % fat), served as controls. After measuring blood pressure in rats by the cuff method, blood flow in the skin of the back was studied using laser Doppler flowmetry, the baseline microcirculation index and the amplitude of its fluctuations in the endothelial, neurogenic, and myogenic ranges was evaluated and the corresponding tone was calculated. The reactivity of the skin microvascular bed was assessed based on the increase in the microcirculation index after iontophoresis of acetylcholine (ACh) and sodium nitroprusside compared to the baseline. The blood levels of triglycerides, high-density and low-density lipoproteins were determined, and the visceral fat mass index was calculated. Quantitative morphometry of skin microvessels was performed using the Video Test-Morphology 5.2 program. *Results.* In rats on the HFD, the average baseline microcirculation index decreased, and the tone increased in all ranges, while the tone decreased when EMPA was applied. EMPA prevented the suppression of the reactivity of the skin microvascular bed: the microcirculation index in response to ACh was 9.94 ± 0.20 p. u. in the EMPA group compared to the HFD group (8.12 ± 0.18 p. u.), but it was lower than in the SD group (10.65 ± 0.22 p. u.). The dilation response to sodium nitroprusside was similar to that of the HFD group and lower than that of the SD group. EMPA prevented an increase in microvessel wall thickness and prevented the development of fibrosis, which is typical for HFD. *Conclusion.* EMPA application weakens endothelial dysfunction of the skin microvessels in rats with excessive consumption of fats, preventing a decrease in dilation. EMPA reduces remodeling of the microvascular network of the skin in HFD.

Keywords: laser Doppler flowmetry, microcirculation, metabolic syndrome, skin morphometry, high-fat diet, empagliflozin, sodium-glucose cotransporter blocker

For citation: Ivanova G. T., Beresneva O. N., Lobov G. I. Protective effects of the SGLT2 blocker on the morphofunctional state of rat skin microvessels under high-fat dietary load. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2026;25(3):91–97. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-91-97>.

Введение

В настоящее время большой интерес представляет использование в терапии различных заболеваний препаратов мультимодального действия, в частности, блокатора натрий-глюкозного котранспортера (SGLT2). Эмпаглифлозин (ЭМПА), являющийся одним из таких соединений, был разработан для лечения сахарного диабета. Он препятствует реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, тем самым увеличивая ее экскрецию с мочой [1]. Однако имеются данные о несвязанных непосредственно с глюкозным обменом эффектах глифлозинов при различной патологии [2]. Так, показано, что применение ЭМПА ослабляет нарушение липидного обмена при жировой неалкогольной болезни печени [3]. Получены данные о протективном действии ЭМПА на течение хронической сердечной недостаточности [4]. Кроме того, применение ЭМПА предупреждало или уменьшало нарушения функции сердца и сосудов на модели индуцированной доксорубицином кардиотоксичности [5], у крыс с экспериментальной дисфункцией почек [6]. Учитывая положительные мультитропные эффекты применения ЭМПА, мы предположили, что он будет также оказывать защитное действие на сосудистую систему крыс при развитии метаболического синдрома (МС), тем более ЭМПА как гипогликемический препарат может корректировать нарушения углеводного обмена. Одна из экспериментальных моделей МС связана с жировой алиментарной нагрузкой. Понятие МС объединяет комплекс патогенетических факторов: рост АД, гипергликемия, инсулинрезистентность, общее и висцеральное ожирение, эндотелиальная дисфункция. Нами было ранее показано, что содержание крыс на высокожировой диете в течение 8–10 недель приводит к росту АД, снижению чувствительности к инсулину, увеличению количества эпидидимального и забрюшинного жира, снижению величины АХ-индуцированной дилатации брыжеечных артерий [7], то есть развитию всех факторов МС. Наблюда-

ющееся в настоящее время значительное увеличение ожирения и МС не только у взрослых людей, но у детей и подростков ставит задачу поиска методов лечения и предупреждения опасных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, являющихся следствием метаболических нарушений. Решению этой задачи и могут способствовать представленные экспериментальные данные.

Целью исследования было оценить в эксперименте возможный протективный эффект применения блокатора SGLT2 ЭМПА на морфофункциональное состояние микрососудов кожи крыс, получавших избыточное количество жиров в диете.

Материалы и методы исследования

Работа проведена на конвенциональных крысах стока Wistar, самцах, массой 280 ± 16 г, полученных из Центра коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (Санкт-Петербург). Условия проведения экспериментов и манипуляций с лабораторными животными соответствовали национальным стандартам Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ № 33044-2014, введен в действие с 01.08.2015), приказу Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», а также одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН (протокол № 03/13 от 13 марта 2023 г.).

Крысы содержались по пять голов в клетках, при доступе к корму и питьевой воде *ad libitum*. Крыс случайным образом распределяли на три группы, две из них, ВЖР (n=12) и ЭМПА (n=12), получали рацион, содержащий 50 % животных жиров общей калорийностью 4590 ккал/кг (содержание белка 920 ккал/кг, жиров – 2295 ккал/кг, углеводов – 1377 ккал/кг). Крысам группы ЭМПА вводили ежедневно 1 мг/кг Эмпаглифлозина (Джардинс, Boehringer

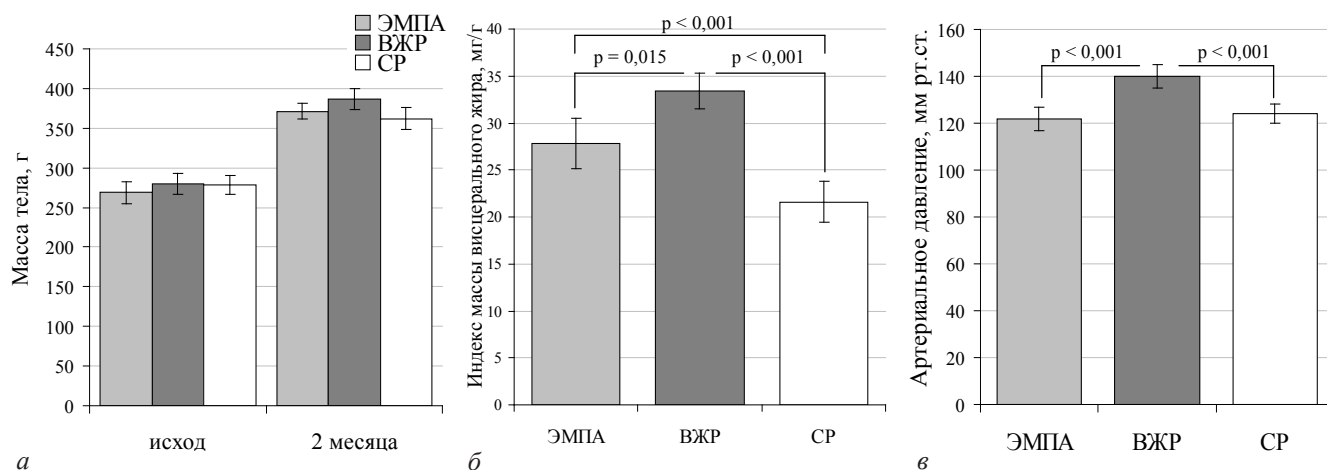


Рис. 1. Влияние ЭМПА на массу тела (а), индекс массы висцерального жира (б) и артериальное давление (в) у крыс, получавших ВЖР. Экспериментальные группы: ЭМПА – крысы, получавшие ВЖР и ЭМПА (n=12), ВЖР – крысы, получавшие ВЖР (n=12), CP – крысы, получавшие стандартный рацион (n=15), p – значимость различий между группами

Fig. 1. Effect of EMPA on body weight (a), visceral fat mass index (б), and blood pressure (в) in rats on HFD. Experimental groups: ЭМПА – rats that received HFD and EMPA (n=12), ВЖР – rats that received HFD (n=12), CP – rats that received a standard diet (n=15), p – significance of differences between the groups

Ingelheim, Германия) внутривенно через зонд. Контрольная CP-группа (n=15) получала стандартный рацион (CP), содержащий 15 % жиров (комбикорм ЛБК-120, ЗАО «Тосненский комбикормовый завод»), калорийностью 2920 ккал/кг (содержание белка 584 ккал/кг, жиров – 438 ккал/кг, углеводов – 1898 ккал/кг). Длительность эксперимента составляла 8 недель, по окончании которых у бодрствующих крыс измеряли уровень АД с помощью системы для измерения АД у грызунов «Систола» (ООО «Нейроботикс», Россия), а также проводили оценку микроциркуляции в коже методом лазерной доплеровской флоуметрии («ЛАКК-ОП», НПП «Лазма», Россия). У находящихся под наркозом (20 мг/кг «Золетил 100», Virbac Sante Animale», Франция) животных регистрировали показатель микроциркуляции (ПМ) на поясничном отделе дорзо-латеральной поверхности кожи спины, оценивали средний ПМ базовой перфузии (регистрация в течение 8 мин), с помощью вейвлет-анализа оценивали амплитуду осцилляций показателя микроциркуляции (ПМ) в эндотелиальном (0,01–0,05 Гц), нейрогенном (0,05–0,15 Гц) и миогенном (0,15–0,40 Гц) диапазонах, на основе которых рассчитывали величину эндотелиального (ЭТ), нейрогенного (НТ) и миогенного (МТ) тонуса по формуле:

$$\text{ЭТ} = (\sigma \times P) / (A \times M),$$

где ЭТ – эндотелиальный тонус; σ – среднее квадратическое отклонение ПМ; P – среднее артериальное давление; A – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне; M – среднее значение ПМ.

НТ и МТ рассчитывали аналогично, заменяя в формуле A на соответствующие тонусу An или Am. Для оценки реактивности микрососудов кожи использовали ацетилхолин (АХ) (Sigma-Aldrich, США) и нитропруссид натрия (НП) (ICN Biomedicals, США), которые в течение двух минут вводили в кожу методом ионофореза 1 %-го раствора соответствующего дилататора с помощью прибора для ионофореза

«ЭЛФОР-ПРОФ» (Россия). Оценивали изменение ПМ после действия АХ и НП.

Эвтаназию проводили декапитацией, крыс взвешивали, собирали кровь. В сыворотке крови содержание триглицеридов, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) определяли на анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott Laboratories, США) энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы (Abbott, США). У животных выделяли эпидидимальный и забрюшинный жир, взвешивали и рассчитывали индекс массы висцерального жира (ИМВЖ), равный массе жира, нормированной по массе тела. У крыс также брали образцы кожи для проведения морфометрического анализа. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Массону. Количественную морфометрию микрососудов кожи выполняли в программе «Видео Тест-Морфология 5.2». В каждом препарате анализировали 10 полей зрения.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica v.12. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SE$). Для сравнения показателей с нормальным распределением в исследуемых выборках использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с попарными post-hoc сравнениями по критерию Тьюки. В случае распределения варианта в выборке, отличного от нормального, применяли критерий Краскела – Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что потребление крысами ВЖР не оказывало влияние на массу крыс, однако приводило к увеличению относительной массы эпидидимального и забрюшинного жира (рис. 1), а также к росту АД. Применение блокатора SGLT2, не изменяя массу животных, снижало ИМВЖ в среднем на 16,8 % по сравнению с ВЖР-группой, но данный показатель оставался на 19,6 % больше, чем в CP-группе. Использование ЭМПА препятствовало

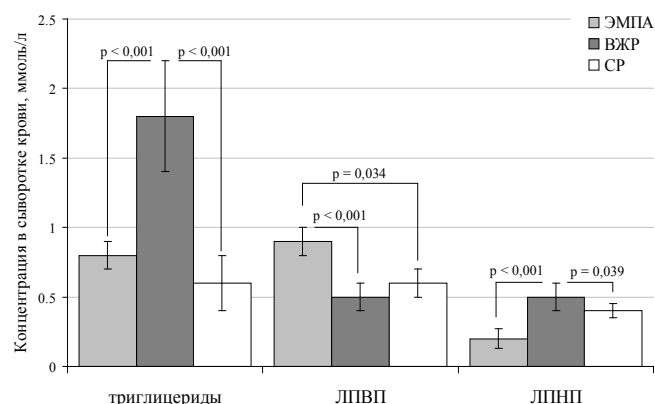


Рис. 2. Влияние ЭМПА на биохимические показатели крови крыс, получавших ВЖР: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности. Экспериментальные группы: ЭМПА – крысы, получавшие ВЖР и ЭМПА (n=12), ВЖР – крысы, получавшие ВЖР (n=12), СР – крысы, получавшие стандартный рацион (n=15), p – значимость различий между группами

Fig. 2. Effect of EMPA on the biochemical parameters of blood in rats on HFD: ЛПВП – high-density lipoproteins (HDL), ЛПНП – low-density lipoproteins (LDL). Experimental groups: ЭМПА – rats that received HFD and EMPA (n=12), ВЖР – rats that received HFD (n=12), СР – rats that received a standard diet (n=15), p – significance of differences between the groups

росту АД у крыс, получавших избыточное количество жиров.

Биохимический анализ сыворотки крови показал, что в ЭМПА-группе уровень триглицеридов не отличался от контрольных животных, тогда как у крыс ВЖР – был в 3 раза выше СР-группы (рис. 2). При приеме ЭМПА уровень ЛПВП был в среднем на 81 % выше, чем у ВЖР-группы и на 50 % превышал показатель контрольной группы. Концентрация ЛПНП у крыс, получавших ЭМПА, не отличалась от СР-группы, тогда как у ВЖР-группы она повышалась. По содержанию глюкозы группы ЭМПА ($6,5 \pm 0,4$ ммоль/л) и ВЖР ($6,6 \pm 0,5$ ммоль/л) значимо не отличались, но данные показатели были выше, чем у контрольных крыс ($5,7 \pm 0,5$ ммоль/л).

ЛДФ-анализ базовой перфузии в коже показал, что величина среднего ПМ крыс ВЖР была снижена по сравнению с контролем (рис. 3, а). При приеме

ЭМПА базовый ПМ значимо не отличался ни от контрольных, ни от ВЖР-крыс, он имел промежуточное значение. Вейвлет-анализ выявил, что применение ЭМПА у крыс, получавших высокожировую алиментарную нагрузку, снижало величину тонических влияний на микрососуды кожи по сравнению с ВЖР-группой, и при этом ЭТ, НТ, МТ были даже ниже, чем у контрольных животных (рис. 3, б).

Применение ЭМПА модулировало функциональное состояние сосудов кожи крыс (рис. 3, а). Ионотфорез АХ увеличивал средний ПМ от базового уровня только на $36,9 \pm 3,8$ % у ВЖР-группы ($p < 0,05$ по сравнению с СР-группой $62,6 \pm 4,1$ %), у ЭМПА-крыс прирост ПМ ($59,0 \pm 4,5$ %) не отличался от контроля. Реактивность на НП была сходной у ЭМПА и ВЖР-групп и ниже, чем у контрольных крыс.

Морфометрическое исследование микрососудов кожи показало, что у крыс, получавших ВЖР, наблюдалось увеличение толщины стенки артериол при отсутствии значимых различий их диаметра по сравнению с контрольной группой (рис. 4). Применение ЭМПА при высокожировой диетической нагрузке препятствовало увеличению толщины сосудистой стенки и снижению диаметра артериол, наблюдавшихся в ВЖР-группе. Кроме того, при приеме ЭМПА снижается выраженность периваскулярного фиброза.

Проведенные исследования показали, что ЭМПА оказывает протективный эффект, снижая выраженность факторов МС, развивающегося у крыс при ВЖР. Одним из важных факторов МС является висцеральное ожирение. ЭМПА уменьшала массу висцерального жира по сравнению с ВЖР-группой, не влияя на массу тела животных. Отсутствие общего ожирения при ВЖР наблюдалось и в других исследованиях [8], но более значимым нарушением липидного метаболизма считается именно усиление висцерального ожирения [9]. Висцеральный жир продуцирует значительное количество биологически активных соединений, оказывающих при МС патологическое действие на липидный, углеводный

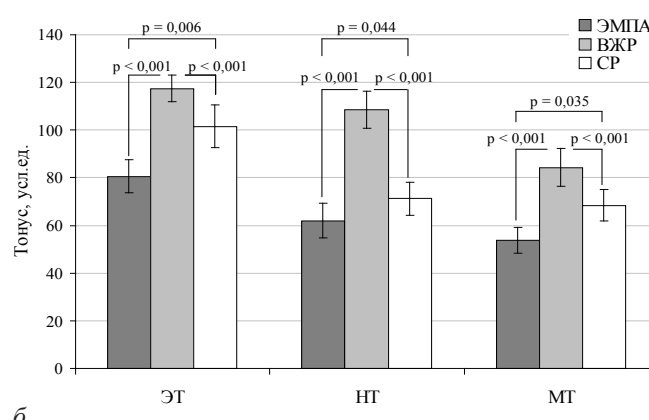
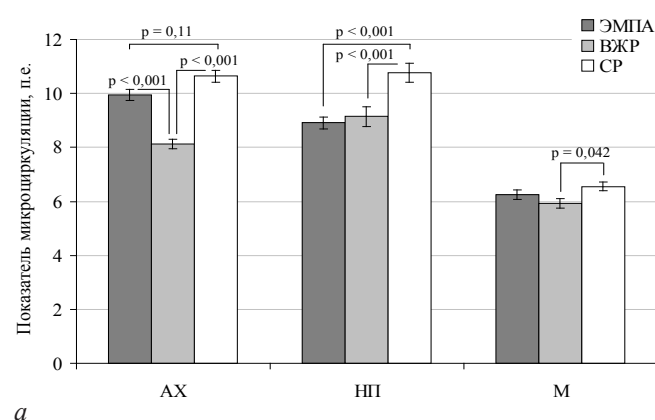


Рис. 3. Влияние ЭМПА на показатели перфузии в коже крыс, получавших ВЖР: а – средний показатель микроциркуляции: базовый (М) и после ионотфореза ацетилхолина (АХ) и нитропруссида натрия (НП); б – расчетная величина тонуса микрососудов в эндотелиальном (ЭТ), нейрогенном (НТ) и миогенном (МТ) спектральных диапазонах. Экспериментальные группы: ЭМПА – крысы, получавшие ВЖР и ЭМПА (n=12), ВЖР – крысы, получавшие ВЖР (n=12), СР – крысы, получавшие стандартный рацион (n=15), p – значимость различий между группами

Fig. 3. Effect of EMPA on perfusion parameters in the skin of rats on HFD: а – average microcirculation index: baseline (М) and after iontophoresis of acetylcholine (АХ) and sodium nitroprusside (НП); б – calculated value of microvascular tone in the endothelial (ЭТ), neurogenic (НТ) and myogenic (МТ) spectral ranges. Experimental groups: ЭМПА – rats that received HFD and EMPA (n=12), ВЖР – rats that received HFD (n=12), СР – rats that received a standard diet (n=15), p – significance of differences between the groups

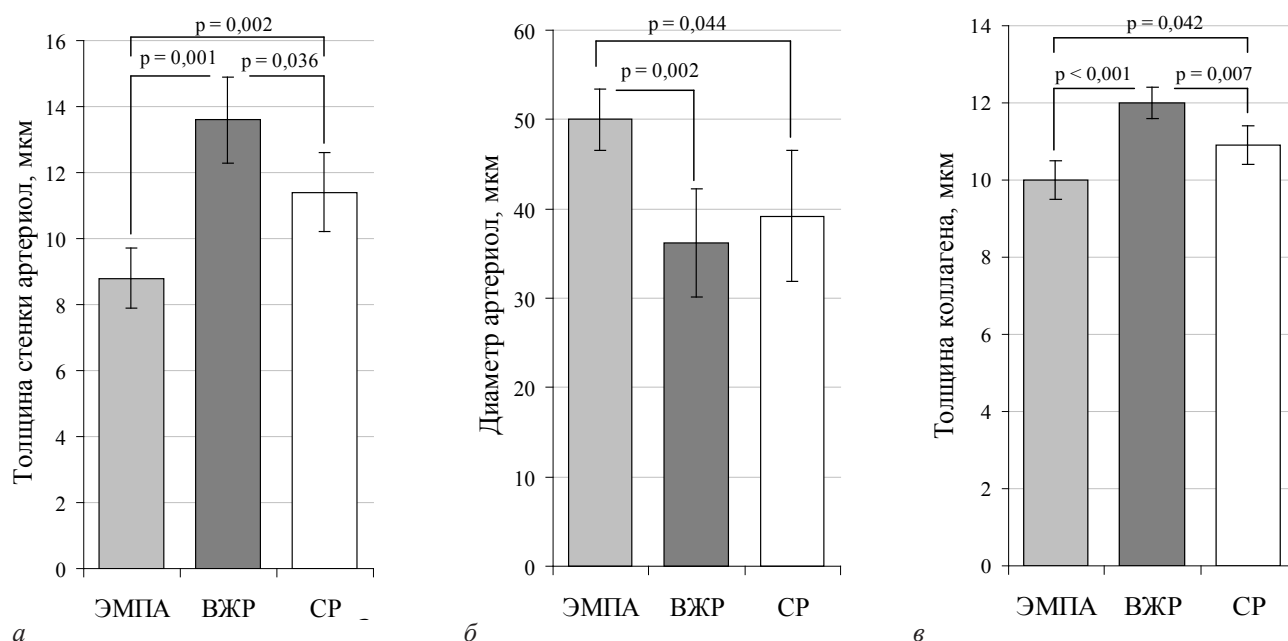


Рис. 4. Влияние ЭМПА на морфометрические характеристики микрососудов кожи крыс, получавших ВЖР: а – толщина стенки артериол; б – диаметр артериол; в – толщина периваскулярного коллагена. Экспериментальные группы: ЭМПА – крысы, получавшие ВЖР и ЭМПА (n=12), ВЖР – крысы, получавшие ВЖР (n=12), CP – крысы, получавшие стандартный рацион (n=15), p – значимость различий между группами

Fig. 4. Effect of EMPA on the morphometric characteristics of the skin microvessels in rats on HFD: а – wall thickness of arterioles; б – diameter of arterioles; в – thickness of the perivascular collagen layer. Experimental groups: ЭМПА – rats that received HFD and EMPA (n=12), ВЖР – rats that received HFD (n=12), CP – rats that received a standard diet (n=15), p – significance of differences between the groups

обмен и функциональное состояние органов и систем [10], а также на взаимодействие адипоцитов и эндотелия [11]. Применение ЭМПА предотвращало наблюдающиеся у ВЖР-группы изменения показателей липидного спектра сыворотки крови: прием блокатора SGLT2 препятствовал подъему уровня триглицеридов, нарастанию ЛПНП, характерных для ВЖР, и при этом сопровождался ростом ЛПВП, который был выше, чем в контрольной группе.

Одним из положительных эффектов ЭМПА на сердечно-сосудистую систему было предупреждение характерного для МС подъема уровня АД, которое демонстрирует способность блокатора SGLT2 модулировать тонус сосудов. При этом антигипертензивный эффект может быть следствием как непосредственного дилататорного действия на сосуды ЭМПА, опосредованного активностью протеинкиназы G и потенциалзависимых калиевых каналов [12], сиртуина 1 и АМФ-активируемой протеинкиназы [13], так и его основного свойства блокировать обратную реабсорбцию натрия и глюкозы в проксимальных почечных канальцах, нормализуя водно-солевой обмен [14]. Не исключено, что ЭМПА может оказывать гипотензивное действие посредством эпигеномных механизмов [13]. Кроме того, ЭМПА проявляет значительное общее противовоспалительное и антиоксидантное действие [16], поскольку воспаление и оксидативный стресс модифицируют состояние эндотелиальных клеток и ГМК, снижая реактивность сосудов при развитии нарушений различного генеза. Ранее нами было показано, что ЭМПА в аналогичной дозе уменьшает эндотелиальную дисфункцию у крыс при моделировании хронической болезни почек [6] и при кардиотоксическом действии доксорубина [5]. В данной работе мы тестировали гипотезу о протек-

тивном действии ЭМПА на микрососудистое русло кожи крыс при метаболических нарушениях, вызванных высокожировой алиментарной нагрузкой. Оценивали исходную базовую микроциркуляцию в коже, а также выраженность тонических влияний на микрососуды в трех различных диапазонах. Результаты показали, что ЭМПА не оказывал значимого влияния на интенсивность базовой перфузии, поскольку средний ПМ значимо не отличался ни от ВЖР, ни от CP крыс. Однако вейвлет-анализ выявил значительное увеличение амплитуды колебаний ПМ в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах и снижение расчетных показателей тонуса микрососудов кожи в данных спектральных диапазонах по сравнению с ВЖР-группой. Снижение тонических влияний на сосуды позволяет сохранить адекватные реакции при изменении состояния организма или действии вазоактивных агентов. В наших исследованиях оценивалась реактивность сосудов микроциркуляторного русла при сравнении величины среднего ПМ до и после ионофореза АХ и НП. Было показано, что ЭМПА препятствует снижению эндотелий-зависимой релаксации микрососудов на АХ, которое наблюдалось у ВЖР-группы, то есть ЭМПА уменьшает эндотелиальную дисфункцию при избыточном потреблении жиров. Нами было ранее показано, что в брыжеечных артериях при ВЖР снижение реактивности на АХ во многом связано с нарушением синтеза NO эндотелием [7]. Можно предположить, что и в микрососудистом русле ВЖР в какой-то степени приводит к снижению биодоступности NO. Однако ослабление дилатации на АХ может быть опосредовано также нарушением чувствительности ГМК к NO, поэтому мы оценили изменение ПМ после ионофореза НП, экзогенного источника NO. Оказалось, что ВЖР при-

водит к некоторому уменьшению эндотелий-независимой релаксации микрососудов при действии НП, что говорит о снижении чувствительности к NO на уровне ГМК, а применение ЭМПА не препятствовало этому нарушению. Ответ на НП микрососудов кожи оказался сходным с ВЖР-группой. Таким образом, ЭМПА при ВЖР предупреждает нарушение эндотелий-зависимой релаксации, но не улучшает эндотелий-независимую. Вопрос о механизмах положительного влияния ЭМПА на микрососуды является предметом дискуссий, эффекты ЭМПА являются результатом сложного взаимодействия различных механизмов. Так, на модели ишемии/реперфузии миокарда стабилизирующее действие ЭМПА на эндотелиальные клетки связывают с сохранением нормального функционирования митохондрий за счет активации пути AMPK α 1 [16]. На модели сахарного диабета у мышей ЭМПА препятствовал ремоделированию микрососудистой сети мозга, предотвращая ее разрежение [17], что демонстрирует способность ЭМПА влиять на процессы васкуляризации органов и тканей. У пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса при приеме ЭМПА отметили увеличение периферического микрокровотока в коже за счет усиления реактивности к инсулину, при том что дилатация на АХ оказалась сниженной [18]. Кроме того, ЭМПА может действовать на SGLT2 в эндотелии, поскольку показаны положительные корреляции между хроническим воспалением при увеличении экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), и NF- κ B) и повышении уровня SGLT2 [15], приводящим к нарушению биопродукции NO, а также ремоделированию микрососудистой сети. Показано, что применение ЭМПА может снижать уровень маркеров воспаления (TNF- α , С-реактивного белка) при неассоциированных с диабетом состояниях, например при инфарктах миокарда у людей [19]. Уточнение конкретных механизмов влияния ЭМПА на функцию микрососудов кожи требует дальнейших исследований.

Для уточнения патофизиологических механизмов ремоделирования, сопровождающихся снижением реактивности микрососудов кожи, проводили морфометрическое исследование. Эксперименты показали, что при ВЖР наблюдается изменение морфологической структуры кожи, проявляющееся в увеличении толщины стенок микрососудов, а также развитие периваскулярного фиброза, что при отсутствии изменений в диаметре приводит к снижению просвета и нарушению кровотока. ЭМПА оказывал протективный эффект, предупреждая ремоделирование микрососудов, при этом отсутствие утолщения стенок сочеталось с увеличением диаметра и снижением фиброза, что могло способствовать сохранению функционального состояния микрососудов кожи при ВЖР.

Заключение

Таким образом, применение ЭМПА приводит к снижению тонических влияний на микрососуды дермы в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах и ослабляет эндотелиальную дисфункцию микрососудистого русла крыс при избыточном

потреблении жиров, но не препятствует снижению чувствительности ГМК к NO. ЭМПА предупреждает характерное для ВЖР ремоделирование кожных микрососудов у крыс, способствуя сохранению нормальной морфологической структуры микроциркуляторного русла. Полученные нами данные позволяют сделать предположение, что использование ЭМПА в клинической практике может способствовать сохранению функционального состояния сосудов при метаболических нарушениях, предотвращая опасные осложнения сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов / Conflict of Interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа поддержана средствами государственного задания ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН» (№ 1021062411787-0-3.1.8) и государственного задания ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова (№ 121061700145-2). / This work was supported by the state assignment of the I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (No. 1021062411787-0-3.1.8) and the state assignment of Pavlov University (№ 121061700145-2).

Литература/References

1. Maccari R, Ottanà R. Sodium-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic drugs: current development and future perspectives. *J Med Chem*. 2022;65:10848–10881. Doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c0086.
2. Raut S, Cucullo L. Antidiabetic agents as antioxidant and anti-inflammatory therapies in neurological and cardiovascular diseases. *Antioxidants*. 2025;14:1490. Doi: 10.3390/antiox14121490.
3. Приходько В. А., Оковитый С. В., Куликов А. Н. Глифлозины при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы применения за пределами диабета, кардио- и нефропротекции // *Терапия*. 2023. Т. 9, № 7. С. 130–141. [Prikhodko VA, Okovity SV, Kulikov AN. Gliflozins in non-alcoholic fatty liver disease: prospects for use beyond diabetes, cardio- and nephroprotection. *Therapy*. 2023;9(7):130–141. (In Russ.).] Doi: 10.18565/therapy.2023.7.130–141.
4. Shafiq A, Hameed I, Biegus J, et al. Empagliflozin in the treatment of heart failure. *Future Cardiol*. 2024;20(5-6):251–261. Doi: 10.1080/14796678.2024.2360818.
5. Ivanova GT, Beresneva ON, Okovity SV, et al. Effect of empagliflozin on reactivity of mesenteric arteries and skin microvessels in rats treated with doxorubicin. *J Evol Biochem Phys*. 2024;60 (Suppl 1):S196–S207. Doi: 10.1134/S0022093024070159.
6. Ivanova GT, Beresneva ON, Khasun MH, et al. Effect of empagliflozin on the functional state of skin microcirculatory vessels in Wistar rats with kidney dysfunction. *J Evol Biochem Phys*. 2025;61(5):1620–1628. Doi: 10.1134/S0022093025050163.
7. Ivanova GT. Reactivity of mesenteric arteries in the development of metabolic syndrome in rats fed on a high-fat diet. *J Evol Biochem Phys*. 2023;59(1):154–164. Doi: 10.1134/S0022093023010131.
8. Oliva L, Aranda T, Caviola G, et al. In rats fed high-energy diets, taste, rather than fat content, is the key factor increasing food intake: a comparison of a cafeteria and a

lipid-supplemented standard diet. *Peer J*. 2017;5:e3697. Doi: 10.7717/peerj.3697.

9. Bushita H, Ozato N, Mori K, et al. Effect of visceral fat on onset of metabolic syndrome. *Sci Rep*. 2025;15(1):19012. Doi: 10.1038/s41598-025-01389-1.

10. Engin A. Endothelial dysfunction in obesity and therapeutic targets. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:489-538. Doi: 10.1007/978-3-031-63657-8.

11. Герасименко А. А., Петрушкина Ю. Н., Рыжов А. В. и др. Тромбоустойчивая функция эндотелия при ожирении // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025. Т. 24, № 4. С. 21–31. [Gerasimenko AA, Petrushkina YuN, Ryzhov AV, et al. Thromboresistant endothelial function in obesity. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2025;24(4):21–31. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2025-24-4-21-31.

12. Seo MS, Jung HS, An JR, et al. Empagliflozin dilates the rabbit aorta by activating PKG and voltage-dependent K⁺ channels. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020;403:115153. Doi: 10.1016/j.taap.2020.115153.

13. Kloza M, Krzyżewska A, Kozłowska H, et al. Empagliflozin plays vasoprotective role in spontaneously hypertensive rats via activation of the SIRT1/AMPK pathway. *Cells*. 2025;14(7):507. Doi: 10.3390/cells14070507.

14. Zanchi A, Pruijm M, Muller ME, et al. Twenty-four hour blood pressure response to empagliflozin and its determinants in normotensive non-diabetic subjects. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:854230. Doi: 10.3389/fcvm.2022.854230.

15. Mroueh A, Algara-Suarez P, Fakih W, et al. SGLT2 expression in human vasculature and heart correlates with low-grade inflammation and causes eNOS-NO/ROS imbalance. *Cardiovasc Res*. 2025;121(4):643–657. Doi: 10.1093/cvr/cvae257.

16. Cai C, Guo Z, Chang X, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion through activating the AMPKα1/ULK1/FUNDC1/mitophagy pathway. *Redox Biol*. 2022;52:102288. Doi: 10.1016/j.redox.2022.102288.

17. d'Avila JC, Carlos AS, Vieira RL, et al. Beneficial effects of empagliflozin and liraglutide on the cerebral microcirculation of diabetic rats. *Microcirculation*. 2023;30(7):e12825. Doi: 10.1111/micc.12825.

18. Mourmans SGJ, Achten A, Hermans R, et al. The effect of empagliflozin on peripheral microvascular dysfunction in patients

with heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1):182. Doi: 10.1186/s12933-025-02679-8.

19. Li H, Qin X, Zhang L, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on inflammatory markers and oxygen consumption in non-diabetic patients with STEMI undergoing primary PCI: a parallel design single blind controlled trial. *Heart Lung*. 2025;73:174–179. Doi: 10.1016/j.hrtlng.2025.05.010.

Информация об авторах

Иванова Галина Тажимовна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ivanovagt@infran.ru, ORCID: 0000-0003-0188-5173, SPIN: 5398-7584.

Береснева Ольга Николаевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек НИИ нефрологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: beresnevaolga@list.ru, ORCID: 0000-0002-7532-2405, SPIN: 2131-2450.

Лобов Геннадий Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lobovgi@infran.ru, ORCID: 0000-0003-3088-4647, SPIN: 6436-1404.

Author Information

Ivanova Galina T. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ivanovagt@infran.ru, ORCID: 0000-0003-0188-5173, SPIN: 5398-7584.

Beresneva Olga N. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Renal Physiology, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: beresnevaolga@list.ru, ORCID: 0000-0002-7532-2405, SPIN: 2131-2450.

Lobov Gennady I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lobovgi@infran.ru, ORCID: 0000-0003-3088-4647, SPIN: 6436-1404.