

## ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА РЕАКТИВНОСТЬ БРЫЖЕЕЧНЫХ АРТЕРИЙ И МИКРОСОСУДОВ КОЖИ КРЫС, ПОЛУЧИВШИХ ДОКСОРУБИЦИН

© 2025 г. Г. Т. Иванова<sup>1,\*</sup>, О. Н. Береснева<sup>2</sup>, С. В. Оковитый<sup>3</sup>, А. Н. Куликов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,  
Санкт-Петербург, Россия  
\*E-mail: ivanovagt@infran.ru

Поступила в редакцию 03.10.2024 г.

После доработки 09.11.2024 г.

Принята к публикации 10.11.2024 г.

В исследовании было оценено возможное протективное действие эмпаглифлозина (ЭМПА) на функциональное состояние сосудов различного типа у крыс стока Wistar, получивших однократную инъекцию антибиотика антрациклинового ряда доксорубина (ДОК), применяемого в клинике как химиотерапевтическое средство при онкологических заболеваниях. Крысы были разделены на 3 группы, по 15 животных в каждой. Крысам ДОК-группы вводили однократно ДОК (4 мг/кг), животные группы ДОК+ЭМПА после однократного введения ДОК (4 мг/кг) получали в течение 5 недель ежедневно ЭМПА (1 мг/кг) через зонд. Контрольную группу составили интактные животные. Через 4 недели эксперимента у крыс проводили исследование показателей исходной микроциркуляции в коже и их изменение после ионофореза ацетилхолина (АХ) и нитропруссид натрия (НП) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Через неделю после ЛДФ анализировали величину дилатации брыжеечных артерий, оценивая изменения диаметра сосудов до и после действия АХ и НП, без блокаторов и в условиях предварительной инкубации сосудов с блокатором NO-синтазы L-NAME. У крыс контрольной группы ионофорез АХ вызывал увеличение интенсивности перфузии на 78.5%, в ДОК-группе изменение было менее выраженным (на 55.2%). ЭМПА предотвращал снижение реакции микрососудов кожи на АХ, показатель перфузии у крыс ДОК+ЭМПА-группы увеличивался на 82.8%. Увеличение показателя микроциркуляции после ионофореза НП у группы ДОК+ЭМПА не отличалось от контрольной, а у крыс ДОК-группы было значительно ниже. АХ-индуцированная дилатация брыжеечных артерий ДОК-группы была на 24.3% ниже, чем у контрольных крыс. Применение ЭМПА у крыс, получивших ДОК, улучшало реактивность артерий. По сравнению с реактивностью сосудов без блокаторов инкубация с L-NAME снижала амплитуду дилатации при действии АХ во всех группах, однако менее выраженное изменение наблюдались у ДОК-группы (45.6%). При применении ЭМПА различия в амплитуде релаксации до и после блокады NO-синтазы увеличивались (54.4%), но не достигали контрольных (64.1%). Т ДОК приводит к снижению реактивности сосудов различного типа на действие вазодилаторов, в частности АХ и НП. Использование ЭМПА оказывает протективное действие у животных после введения ДОК, улучшая дилатацию брыжеечных

артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи. Возможно, действие ЭМПА связано с улучшением эффективности NO-зависимых путей вазорелаксации, нарушение которых наблюдается при введении ДОК.

*Ключевые слова:* эмпаглифлозин, доксорубин, кожная микроциркуляция, эндотелий-зависимая вазодилатация, брыжеечные артерии

**DOI:** 10.31857/S0869813925020079, **EDN:** UIPSBO

## ВВЕДЕНИЕ

Эмпаглифлозин (ЭМПА), ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), широко применяется при терапии сахарного диабета как гипогликемическое средство [1]. Рецепторы SGLT2, расположенные в проксимальных канальцах почек, ответственны за одновременную реабсорбцию глюкозы и натрия из первичной мочи [2]. Ингибитор SGLT2, ЭМПА способствует усилению выведения глюкозы с мочой [3], тем самым снижая уровень гликемии, а также увеличивает натрийурез [4, 5]. Клинические наблюдения показали, что применение ЭМПА у больных сахарным диабетом не только снижает содержание глюкозы в крови, но и способствует улучшению состояния сердца и сосудов, уменьшая риск сердечно-сосудистых катастроф [6, 7]. Однако исследования последних лет демонстрируют кардиопротективное действие ЭМПА и других глифлозинов при различных заболеваниях, как связанных с диабетом [8], так и не связанных с ним [9, 10]. Так, ЭМПА улучшал сократимость и уменьшал выраженность фиброза в миокарде крыс с сердечной недостаточностью [11, 12], а также препятствовал ремоделированию миокарда у крыс с метаболическим синдромом [13, 14]. Несмотря на большое количество исследований, механизм действия ингибиторов SGLT2 до конца не выяснен [15, 16]. Большинство работ посвящено изучению воздействия глифлозинов на сократительную функцию и ремоделирование миокарда [11, 17], тогда как влияние на функциональное состояние сосудов изучено недостаточно [15]. В нескольких экспериментальных исследованиях показано, что глифлозины могут оказывать протективное действие на сосуды, уменьшая эндотелиальную дисфункцию [12, 14, 18, 19].

Мы предположили, что ЭМПА может улучшать функциональное состояние сосудов с нарушенным эндотелий-зависимым расслаблением, вызванным токсическим действием доксорубина (ДОК). В настоящее время показано, что применяемый в терапии онкологических пациентов ДОК имеет выраженное негативное побочное действие на сердце [20] и сосуды [21, 22].

Цель исследования заключалась в выявлении возможного протективного действия ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 на функциональное состояние сосудов различного типа у крыс стока Wistar, получивших однократную инъекцию ДОК.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Самцы крыс Wistar в возрасте 4 месяцев были получены из Центра коллективного пользования “Биоколлекция” Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Они были разделены на 3 группы, по 15 животных в каждой группе. Крысам ДОК-группы вводили однократно внутрибрюшинно ДОК (4 мг/кг), животные ДОК+ЭМПА-группы после однократного введения ДОК (4 мг/кг) получали в течение 5 недель ежедневно ЭМПА (1 мг/кг) через зонд. Контрольную группу составили интактные животные.

Животных содержали в виварии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в стандартных условиях, они имели свободный доступ к пище и воде. Продолжительность воздействия составила 35 дней после введения ДОК.

Уровень артериального давления (АД) у крыс регистрировали на хвосте с помощью установки «Систола», Россия.

Через 4 недели после введения ДОК у животных исследовали микроциркуляцию (МЦР) в коже дорзо-латеральной поверхности поясничного отдела спины методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), на установке «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Оценку МЦР проводили у наркотизированных тилетамин-золазепамом (20 мг/кг, Золетил 100, Virbac Sante Animale, Франция) животных. Для оценки функционального состояния микрососудов кожи использовали фармакологические агенты, обладающие вазодилаторными свойствами: ацетилхолин (АХ) (Sigma-Aldrich, США) и нитропруссид натрия (НП) (ICN Biomedicals, США). Вазодилаторы (1%-ные растворы) вводили в кожу в течение 2 мин, используя прибор «ЭЛФОР-ПРОФ» (Россия). Регистрировали исходные показатели МЦР кожи, а также оценивали их изменение после действия вазодилаторных агентов.

Регистрацию ЛДФ на каждом этапе осуществляли в течение 8 мин: записывали исходные показатели, после чего проводили ионофорез АХ или НП, затем регистрировали показатели МЦР после действия соответствующего вазодилатора.

Анализировали: показатель МЦР – среднее значение амплитуды МЦР за период наблюдения, максимальные значения колебаний перфузии в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) диапазонах. Расчет эндотелиального (ЭТ) компонента сосудистого тонуса проводили по формуле:

$$\text{ЭТ} = (\sigma P) / (\text{Аэ}M), \quad (1)$$

где ЭТ – эндотелиальный тонус,  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение показателя МЦР,  $P$  – среднее артериальное давление, Аэ – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне,  $M$  – среднее значение показателя МЦР.

Аналогично проводили расчет нейрогенного (НТ) и миогенного (МТ) тонуса.

В конце эксперимента у наркотизированных тилетамин-золазепамом (20 мг/кг массы крысы, Золетил 100, Virbac) животных изучали реактивность брыжеечных артерий (*in vivo*). Петлю тонкого кишечника с сосудами брыжейки фиксировали в камере (при 37 °С), через которую протекал раствор, содержащий (ммоль/л): NaCl – 120.4; KCl – 5.9; CaCl<sub>2</sub> – 2.5; MgCl<sub>2</sub> – 1.2; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1.2; NaHCO<sub>3</sub> – 15.5; глюкоза – 11.5; pH 7.4. После стабилизации в течение 30 мин брыжеечные артерии исследовали в соответствии с протоколом.

По реакции на АХ ( $1 \times 10^{-5}$  моль/л) или НП ( $1 \times 10^{-6}$  моль/л) оценивали эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию. Воздействие дилаторов проводили после предсокращения сосуда фенилэфрином (ФЭ,  $1 \times 10^{-5}$  моль/л) (Sigma-Aldrich, США), при этом амплитуду дилатации выражали в процентах от амплитуды констрикции, вызванной ФЭ.

Блокатор NO-синтазы L-NAME ( $1 \times 10^{-4}$  моль/л, N<sup>o</sup>-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride, ICN Biomedicals) использовали для оценки состояния NO-зависимых механизмов вазодилатации. Инкубацию сосудов с L-NAME осуществляли в течение 30 мин. Рассчитывали вклад NO-зависимых путей релаксации по разнице в амплитуде дилатации артерии на АХ до и после применения L-NAME. Кроме того, исследовали зависимое от концентрации действие АХ на сосуды, оценивали кумулятивный эффект постепенного повышения концентрации данного вазодилатора от  $1 \times 10^{-10}$  до  $1 \times 10^{-5}$  моль/л на амплитуду релаксации.

Измерение диаметра брыжеечных артерий проводили с использованием микроскопа Биомед МС-1Т-ZOOM (Россия) и камеры BASLER acA4600-10uc (Германия), анализ фото и видеозаписей осуществлялся в программе MultiMedia Catalog (ММС).

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica for Windows v.12. Данные представляли как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm SE$ ). Показатели с нормальным распределением анализировали с по-

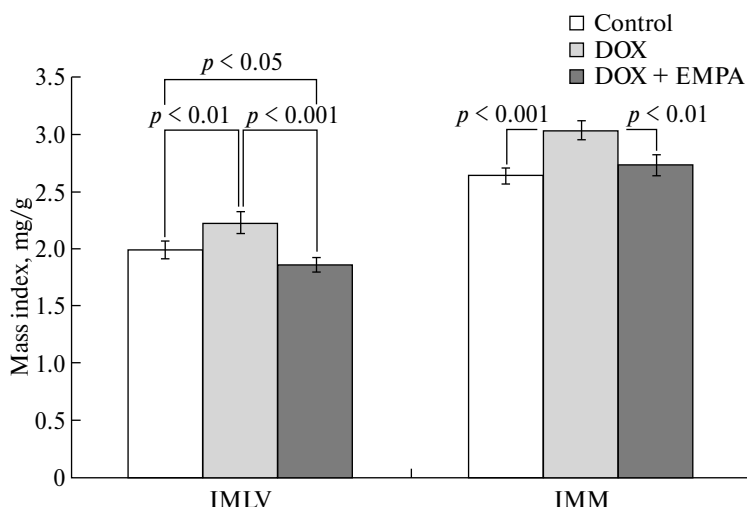
мощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с попарными *post-hoc* сравнениями по критерию Тьюки, при этом нормальность распределения проверяли по *W*-критерию Шапиро–Уилка. Критерий Краскела–Уоллиса использовали в случаях распределения, отличного от нормального. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наши исследования показали, что через 5 недель эксперимента крысы 3 исследуемых групп не различались значимо по массе тела ( $432 \pm 19$  г – у животных ДОК+ЭМПА-группы,  $395 \pm 17$  г – у ДОК-группы и  $387 \pm 16$  г у контрольной группы,  $p > 0.05$ ) и уровню систолического АД ( $123 \pm 8$  мм рт. ст. – у группы ДОК+ЭМПА,  $120 \pm 7$  мм рт. ст. – у группы ДОК и  $125 \pm 10$  мм рт. ст. у группы контроля,  $p > 0.05$ ). Между тем, у животных, получавших ДОК, индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) и индекс массы миокарда (ИММ) значительно повысились по сравнению с контролем, в то время как у крыс, получавших одновременно ДОК и ЭМПА, этого не происходило (рис. 1).

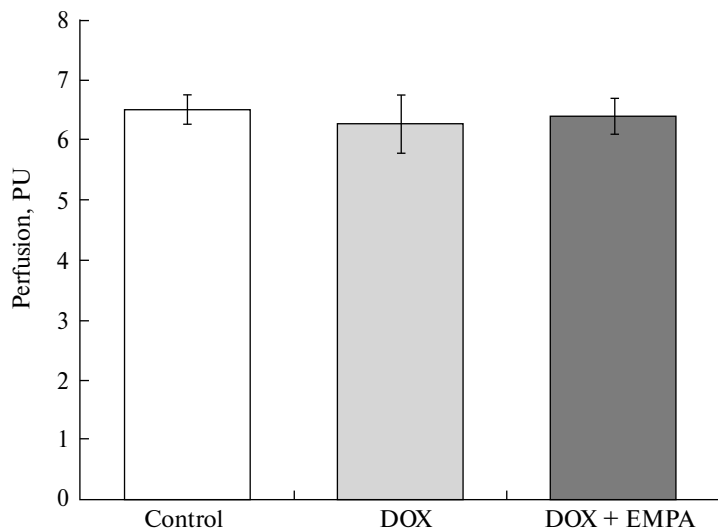
ЛДФ-анализ кожного кровотока показал, что по исходному показателю МЦР в коже крысы данных групп не различались (рис. 2). Спектральный анализ колебаний показателя перфузии выявил, что интенсивность спектра эндотелиального и нейрогенного тонуса не имела значимых различий между исследованными группами животных, а миогенный тонус оказался значимо выше у крыс ДОК+ЭМПА-группы, чем в контроле и у животных группы ДОК (рис. 3).

Однако реакция сосудистого русла кожи на действие вазодилаторов у крыс исследованных групп значимо различалась. ДОК вызывал снижение реактивности микрососудов, поскольку увеличение показателя перфузии после ионофореза АХ у крыс ДОК-группы составляло 55.2%, тогда как у животных контрольной группы и группы ДОК+ЭМПА – 78.5% и 82.8 % соответственно (рис. 4). После ионофореза НП пока-

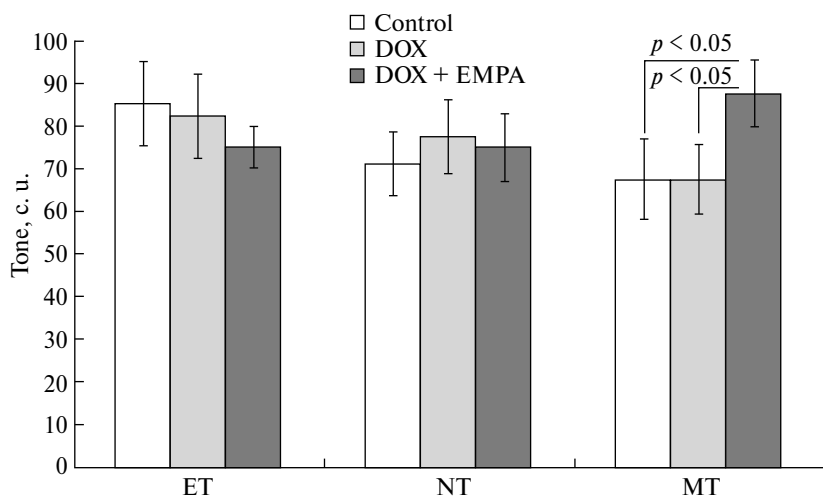


**Рис. 1.** Влияние эмпаглифлозина на индекс массы левого желудочка (IMLV) и индекс массы миокарда (ИММ) у крыс после введения доксорубина. Экспериментальные группы: control – контрольная группа, DOX – животные, получившие однократно 4 мг/кг доксорубина, DOX+EMPA – животные, получившие однократно 4 мг/кг доксорубина и ежедневно 1 мг/кг эмпаглифлозина. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка.  $p$  – значимость различий между группами.

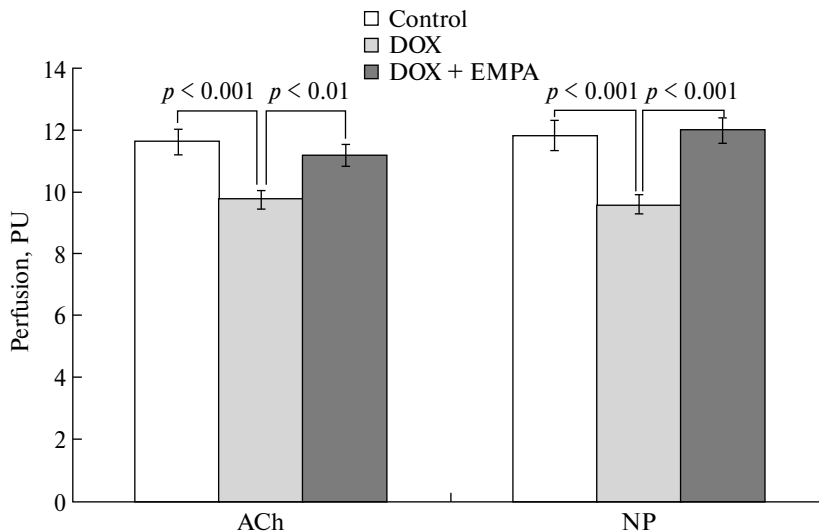
затель МЦР кожи ДОК-крыс увеличивался всего на 51.9%, тогда как у контрольной – на 81.5%. Увеличение показателя МЦР у животных ДОК+ЭМПА-группы составило 89% и значимо не отличалось от контроля.



**Рис. 2.** Исходный показатель микроциркуляции в коже крыс экспериментальных групп. По оси ординат: показатель микроциркуляции, перфузионные единицы (PU). Экспериментальные группы: control – контрольная группа, DOX – животные, получившие однократно 4 мг/кг доксорубина, DOX+EMPA – животные, получавшие однократно 4 мг/кг доксорубина и ежедневно 1 мг/кг эмпаглифлозина. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка.



**Рис. 3.** Расчетная величина эндотелиального (ET), нейрогенного (NT) и миогенного (MT) тонуса сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс. По оси ординат – величина тонуса, усл. ед. Экспериментальные группы: control – контрольная группа, DOX – животные, получившие однократно 4 мг/кг доксорубина, DOX+EMPA – животные, получавшие однократно 4 мг/кг доксорубина и ежедневно 1 мг/кг эмпаглифлозина. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка.  $p$  – значимость различий между группами.



**Рис. 4.** Средний показатель микроциркуляции в коже крыс после ионофореза раствора ацетилхолина (ACh) и нитропрусида натрия (NP). По оси ординат: показатель микроциркуляции, перфузионные единицы (PU). Экспериментальные группы: control – контрольная группа, DOX – крысы, получившие доксорубин, DOX+EMPA – крысы, получившие доксорубин и лечение эмпаглифозином.

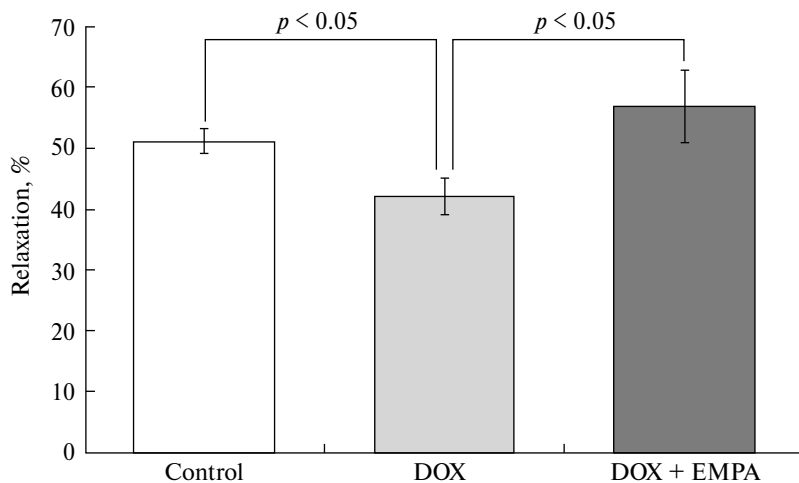
Таким образом, ДОК снижал АХ-индуцированную вазодилатацию микрососудов кожи и чувствительность гладкомышечных клеток (ГМК) к NO, а лечение ЭМПА предупреждало развитие этих эффектов. Введение ДОК, а также комбинации ДОК и ЭМПА не оказывало значимого влияния на исходную МЦР. Однако у крыс ДОК-группы отмечалось ухудшение вазодилаторной реакции микрососудов кожи, а применение ЭМПА нивелировало токсический эффект ДОК на сосудистое русло кожи, препятствуя снижению вазореактивности.

Результаты исследования динамики диаметра брыжеечных артерий *in vivo* при действии различных вазодилаторов оказались следующими. У крыс ДОК-группы амплитуда дилатации предварительно сокращенных ФЭ сосудов при действии НП была в среднем на 17.6% меньше, чем у контрольных животных (рис. 5). Применение ЭМПА предотвращало характерное для ДОК подавление реакции на НП, амплитуда вызванной НП вазодилатации у животных ДОК+ЭМПА-группы значимо не отличалась от контрольных крыс.

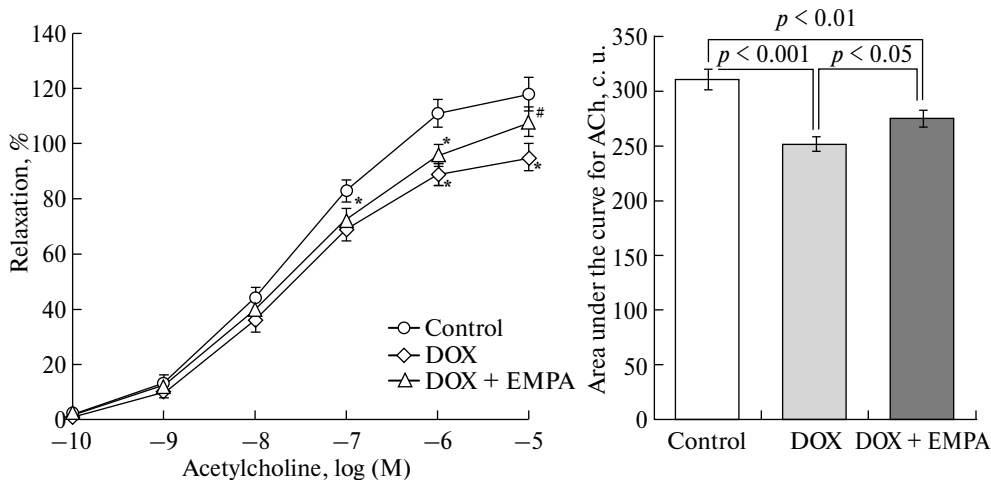
У крыс ДОК-группы выявлено выраженное снижение релаксации сосудов по сравнению с контрольной группой, при этом при увеличении концентрации АХ различия увеличивались (рис. 6а). В группе крыс, получавших ЭМПА, отмечено увеличение вазорелаксации по сравнению с ДОК-группой, однако ее величина была ниже, чем у контрольных животных.

Анализ площади под кривой для АХ показал снижение эффективности дилатации артерий в группе, получившей ДОК. Она была на 18.9% ниже, чем в контроле. ЭМПА улучшала общую дилатацию сосудов брыжейки, она была только на 11.5% ниже по сравнению с показателями контрольных животных (рис. 6б).

С целью оценки состояния NO-зависимых механизмов вазодилатации измеряли амплитуду релаксации брыжеечных артерий на АХ ( $10^{-5}$  моль/л) до и после блокады NO-синтазы с помощью L-NAME. ДОК приводил к снижению амплитуды АХ-индуцированной дилатации на 24.3% по сравнению с контролем. Применение ЭМПА у крыс ДОК+ЭМПА-группы значительно улучшало АХ-индуцированный ответ брыжеечных артерий, но при этом амплитуда дилатации оставалась на 8.1% меньше, чем в контроле (рис. 7). После инкубации с L-NAME амплитуда расслабления у крыс всех групп зна-

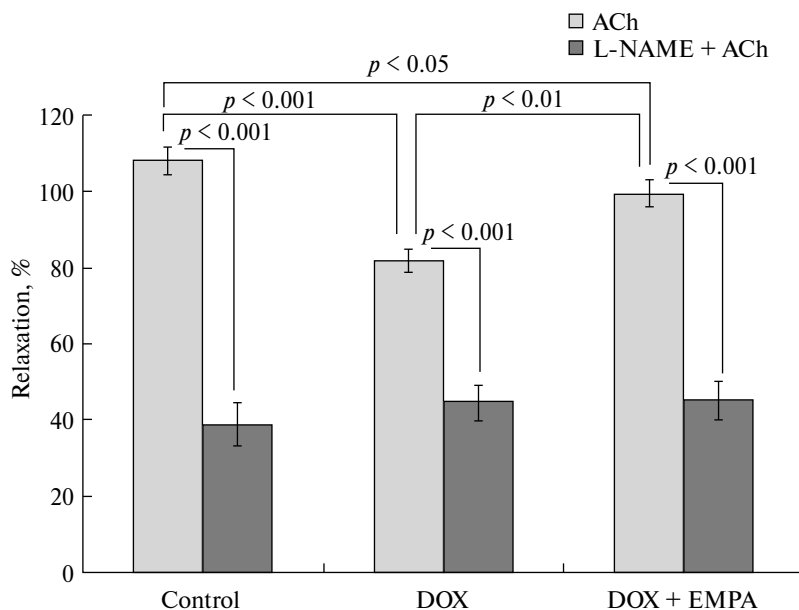


**Рис. 5.** Релаксация брыжеечных артерий крыс при действии нитропруссид натрия. По оси ординат – амплитуда дилатации предварительно сокращенных фенилэфрином ( $1 \times 10^{-6}$  моль/л) брыжеечных артерий при введении нитропруссид натрия (NP,  $1 \times 10^{-6}$  моль/л), выраженная в % от амплитуды констрикции на фенилэфрин. Экспериментальные группы: control – контрольная группа, DOX – крысы, получившие доксорубин, DOX+EMPA – крысы, получившие доксорубин и лечение эмпаглифлозином. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка.  $p$  – значимость различий между группами.



**Рис. 6.** Ацетилхолин-индуцированная дилатация предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс, кумулятивный эффект. (а) – амплитуда дилатации брыжеечных артерий при действии ацетилхолина (ACh): по оси абсцисс – логарифм концентрации ацетилхолина, по оси ординат – амплитуда релаксации, выраженная в процентах от амплитуды констрикции на фенилэфрин ( $1 \times 10^{-6}$  моль/л); (б) – площадь под кривой для ацетилхолина: по оси ординат – площадь под кривой зависимой от концентрации ацетилхолина амплитуды дилатации, усл. ед. Экспериментальные группы: control – контрольная группа, DOX – крысы, получившие доксорубин, DOX+EMPA – крысы, получившие доксорубин и лечение эмпаглифлозином. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка.  $p$  – значимость различий между группами.

чимо уменьшилась, однако наименее выраженное снижение отмечалось у крыс ДОК-группы (45.6%), а наибольшее – в контроле (64.1%). У животных, получавших ЭМПА, разница между величиной дилатации до и после блокады NO-синтазы оказалась больше, чем у ДОК-группы (54.4%), но меньше, чем у контрольных крыс.



**Рис. 7.** Ацетилхолин-индуцированная дилатация предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс в отсутствие блокаторов и после инкубации сосудов с L-NAME ( $1 \times 10^{-4}$  моль/л). По оси абсцисс: амплитуда дилатации предварительно сокращенных фенилэфрином ( $1 \times 10^{-6}$  моль/л) брыжеечных артерий при действии ацетилхолина ( $1 \times 10^{-5}$  моль/л), выраженная в процентах от амплитуды констрикции на фенилэфрин. Экспериментальные группы: control – контрольная группа, DOX – крысы, получившие доксорубин, DOX+EMPA – крысы, получившие доксорубин и лечение эмпаглифлозином. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка. *p* – значимость различий между группами.

Таким образом, ДОК приводил к подавлению реактивности брыжеечных артерий на АХ, а применение ЭМПА оказывало протективный эффект, улучшая АХ-индуцированную вазодилатацию у животных, получивших ДОК. По сравнению с дилатацией без блокаторов, после блокады NO-синтазы величина дилатации у животных ДОК-группы изменилась значительно меньше, чем в контроле. У крыс группы ДОК+ЭМПА этот показатель имел промежуточное значение. Можно заключить, что ДОК существенно снижал выраженность дилатации сосудов брыжейки в ответ на введение АХ, а ЭМПА частично ослаблял данный эффект. При этом наиболее вероятным механизмом реализации положительного влияния ЭМПА выступает NO-зависимая вазореактивность.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Широкое использование препаратов антрациклинового ряда, имеющих значительные побочные эффекты, в терапии онкологических пациентов требует выработки стратегии защиты от токсического действия на сердечно-сосудистую систему. Для



этого необходимо исследование патофизиологических механизмов снижения функции миокарда и сосудов при противоопухолевом лечении. Повреждающее действие ДОК на функцию сердца показано в многочисленных исследованиях [20, 23], что позволило рассматривать введение ДОК животным как модель хронической сердечной недостаточности [24].

Для инициации хронической сердечной недостаточности обычно используют дробное введение ДОК, при этом суммарная концентрация препарата оказывается значительно больше, чем в настоящей работе. Проведенные нами исследования показали, что даже однократное введение крысам 4 мг/кг ДОК оказывает токсический эффект на миокард и сосуды. В частности, у крыс ДОК-группы отмечено ремоделирование миокарда, о котором судили по увеличению ИМЛЖ и ИММ, что говорит о гипертрофии не только в левом желудочке, но и в правых отделах сердца, проявляющейся при сохранении нормального уровня АД.

В нашем предыдущем исследовании показано, что однократное введение 4 мг/кг ДОК уже через 4 недели приводит к гипертрофии миокарда и ухудшению функционального состояния брыжеечных артерий [22]. Имеются исследования, показавшие нарушение эндотелиальной функции, включающее подавление дилататорной реакции сосудов при применении ДОК [22, 25]. Учитывая, что сосуды различного типа и бассейна имеют специфические особенности механизмов регуляции их тонуса, мы попытались оценить функциональное состояние микрососудов кожи и более крупных сосудов сопротивления у одних и тех же животных, для чего провели исследование как сосудов микроциркуляторного русла методом ЛДФ, так и брыжеечных артерий в условиях *in vivo*. Были оценены реакции на вазодилатирующее действие АХ и НП, а также определена роль NO-зависимых механизмов в релаксации брыжеечных артерий.

Результаты исследования исходной МЦР не выявили различий ни в величине среднего показателя МЦР кожи, ни в выраженности эндотелиального и нейрогенного тонуса, рассчитанных с помощью Вейвлет-анализа колебаний показателя МЦР. Это свидетельствует о том, что у животных после инъекции ДОК интенсивность кожного кровотока в покое сохраняется на уровне, характерном для контрольных животных. Применение ЭМПА у крыс, получивших ДОК, также не оказывало значимого влияния на показатели МЦР. Однако проведение функциональных проб с АХ и НП позволило выявить нарушения в реакции кожного кровотока у животных, получивших ДОК. Реакция на введение АХ в кожу у крыс ДОК-группы оказалась меньше, чем в контроле. Так как реактивность на АХ у ДОК+ЭМПА-группы оказалась сходной с контрольной, можно говорить о протективном эффекте ЭМПА на микроциркуляторное русло кожи. Учитывая, что один из основных механизмов АХ-индуцированной дилатации является NO-зависимым, мы проверили, не связано ли падение реактивности микрососудов на АХ у крыс ДОК-группы со снижением чувствительности ГМК сосудов к NO. Оказалось, что ДОК приводил к снижению реакции показателя МЦР на ионофорез НП, однако применение ЭМПА препятствовало характерному для ДОК снижению ответа на экзогенный источник NO, и индуцированная ионофорезом НП реакция кожного кровотока соответствовала контрольным животным.

Таким образом, оценка кожного кровотока методом ЛДФ показала, что в наших исследованиях введение ЭМПА крысам с ДОК не влияет на показатель базальной МЦР в покое. В то же время ЭМПА оказывает протективное действие на микрососуды кожи, предотвращая или замедляя снижение их реактивности, характерное для ДОК. Кроме того, уменьшение реакции на НП у получивших ДОК животных, указывает на нарушение чувствительности ГМК кожных микрососудов к NO, тогда как применение ЭМПА у крыс после введения ДОК способствует сохранению NO-опосредованных механизмов ГМК сосудов МЦР русла.

С целью оценки функционального состояния брыжеечных артерий регистрировали динамику диаметра сосудов при действии вазодилататорных агонистов. Проведенные

исследования показали, что введение ДОК приводит к подавлению вазодилаторной реакции на АХ, что считают признаком развития эндотелиальной дисфункции. ЭМПА у получивших ДОК животных, улучшает реактивность артерий на АХ, однако полностью ее не восстанавливает.

Основной механизм эндотелий-зависимой вазодилатации связывают с продукцией NO эндотелием. Для оценки участия данного механизма в вазорелаксации проводили предварительную инкубацию сосудов в растворе, содержащем блокатор NO-синтазы L-NAME, и сравнивали амплитуду дилатации до и после применения блокатора. Величина АХ-индуцированной релаксации значительно снижалась после действия L-NAME, однако у крыс ДОК-группы это снижение было значительно меньшим, чем у контрольных животных. Этот факт свидетельствует о нарушении NO-зависимых механизмов дилатации сосудов крыс после введения ДОК. Однако у животных ДОК+ЭМПА-группы вклад NO-опосредованного механизма в вазодилатацию был больше, чем у крыс ДОК-группы, хотя и не достигал уровня, наблюдаемого у контрольных животных. Повреждение NO-зависимого механизма релаксации связано, как правило, со снижением биодоступности NO, которое может быть опосредовано как уменьшением продукции NO эндотелием, так и нарушением чувствительности ГМК к NO. Оценка величины реакции артерий на НП, которая была значительно меньше у крыс ДОК-группы, позволяет сделать вывод о том, что снижение амплитуды вазорелаксации частично может быть опосредовано нарушением эффективности каскада NO – растворимая гуанилатциклаза – циклический гуанозинмонофосфат в ГМК. Возможно, что ЭМПА, препятствуя характерному для ДОК снижению чувствительности ГМК к NO, оказывает протективное действие на АХ-индуцированную реактивность сосудов, в том числе за счет сохранения пути, связанного с растворимой гуанилатциклазой. Данный эффект ЭМПА характерен, по-видимому, как для брыжеечных артерий, так и для сосудов МЦР русла кожи. С другой стороны, нельзя исключать, что выявленное в наших экспериментах нарушение NO-зависимых путей вазорелаксации у животных, получивших ДОК, может быть частично связано также со снижением синтеза NO вследствие недостатка субстрата L-аргина, повышением уровня асимметричного диметиларгина, конкурентного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы, снижением экспрессии NO-синтазы или инактивацией NO вследствие его взаимодействия с активными формами кислорода [26]. Показанное в наших исследованиях протективное действие ЭМПА на NO-зависимые механизмы релаксации брыжеечных артерий крыс, получивших ДОК, может быть также опосредовано улучшением одного или нескольких из указанных выше путей снижения реактивности сосудов. Полагают, что ЭМПА обладает в некоторой степени вазодилатирующими свойствами. Так, имеющиеся в литературе данные о влиянии ЭМПА на функцию сосудов у животных без диабет-ассоциированной патологии, проведенные преимущественно на изолированных сегментах сосудов *in vitro*, показали, что механизм сосудорасширяющего действия ЭМПА может быть связан с активностью потенциал-зависимых  $K^+$ -каналов ( $K_v$ ) [18, 27]. Hasan с соавт. [18] отмечали, что введение ЭМПА в перфузионную камеру вызывает дозозависимое расширение сосуда, которое не устраняется ни блокатром эндотелиальной NO-синтазы (L-NNA), ни ингибиторами растворимой гуанилатциклазы (ODQ) и протениназы (KT5823), ни блокадой циклооксигеназы (индометацин). Более того, данные авторы показали, что денудированные сосуды также реагируют на ЭМПА, как и сосуды с сохраненным эндотелием, что свидетельствует о независимом от эндотелия вазодилаторном действии ЭМПА непосредственно на ГМК. Интересно, что потенциал-зависимые  $K^+$ -каналы, экспрессируемые в ГМК [28], оказались задействованы в индуцированной ЭМПА релаксации, поскольку их блокада 4-аминопиридином значительно снижала амплитуду ответа на ЭМПА [18]. С другой стороны, действие ЭМПА не было опосредовано функционированием  $ВК_{Ca}$  или АТФ-зависимыми  $K^+$ -каналами, поскольку предварительная инкубация с паксиллином, блокатором

ВК<sub>Ca</sub>, или глибенкламидом, ингибирующим К<sup>+</sup><sub>АТФ</sub>, не изменяла величину дилатации артерий при действии ЭМПА [18]. Кроме того, следует учитывать возможное влияние ЭМПА на гомеостаз Ca<sup>2+</sup> в ГМК, поскольку в литературе имеются данные о способности ЭМПА предотвращать характерное для ДОК избыточное накопление Ca<sup>2+</sup> в кардиомиоцитах [30, 31].

Вероятно, ЭМПА может оказывать как прямое действие на сосуды, вызывая вазорелаксацию, так и опосредованно влиять на состояние сосудистой системы, модулируя состояние энергетического обмена, а также снижая воспаление. Поскольку использованная в нашем исследовании модель ДОК-индуцированных нарушений включает множество факторов, таких как воспаление, митохондриальная дисфункция, образование АФК [32, 33], нельзя исключать, что ЭМПА оказывает влияние и на данные процессы [30, 34]. В частности, Soares с соавт. продемонстрировали, что применение ЭМПА уменьшает вызванный ДОК окислительный стресс и нарушения энергетического обмена: снижение уровня малонового диальдегида, маркера перекисного окисления липидов, а также подавление путей, связанных с биосинтезом АФК и метаболизмом перекиси водорода в аортах мышей [35]. Антиоксидантное и противовоспалительное действие ЭМПА также показано в ряде исследований [31, 36, 37]. Нельзя исключать и возможное протекторное влияние ЭМПА на эндотелиальный гликокаликс, которое, в частности, связано с опосредованной напряжением сдвига продукцией NO [38]. Так, показано, что при эндотелиальной дисфункции часто наблюдается повреждение гликокаликса, а прием ЭМПА способствует восстановлению его структуры и целостности [39]. Таким образом, для уточнения механизмов действия ЭМПА на сосуды получавших ДОК крыс требуются дальнейшие исследования.

Таким образом, ДОК приводит к снижению реактивности сосудов различного типа на действие вазодилаторов, в частности, АХ и НП. Использование ЭМПА оказывает протективное действие у животных после введения ДОК, улучшая дилатацию брыжеечных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи. Возможно, действие ЭМПА связано с улучшением эффективности NO-зависимых путей вазорелаксации, нарушение которых наблюдается при введении ДОК.

#### ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (А. Н. К., С. В. О.), планирование и проведение эксперимента, сбор и обработка данных (Г. Т. И., О. Н. Б.), написание и редактирование манускрипта (Г. Т. И., О. Н. Б., А. Н. К., С. В. О.)

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по этике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 04/03 от 03.04.2023 г.).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы настоящей работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ma J, Lu J, Shen P, Zhao X, Zhu H* (2023) Comparative efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Ren Fail* 45(2): 2222847. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2222847>
2. *Vrhovac I, Balen Error D, Klessen D, Burger C, Breljak D, Kraus O, Radović N, Jadrijević S, Aleksić I, Waller T, Sauvant C, Sabolić I, Koepsell H* (2015) Localizations of Na<sup>+</sup>-d-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 467: 1881–1898. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1619-7>
3. *Salvatore T, Carbonara O, Cozzolino D, Torella R, Nasti R, Lascar N, Sasso FC* (2011) Kidney in diabetes: From organ damage target to therapeutic target. *Curr Drug Metab* 12: 658–666. <https://doi.org/10.2174/138920011796504509>
4. *Chao EC, Henry RR* (2010) SGLT2 inhibition—A novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 9: 551–559. <https://doi.org/10.1038/nrd3180>
5. *Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, Thomson SC, Koepsell H, Vallon* (2014) Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol* 306: F188–F193. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00518.2013>
6. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE* (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(22): 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
7. *Younis F, Leor J, Abassi Z, Landa N, Rath L, Hollander K, Naftali-Shani N, Rosenthal T* (2018) Beneficial effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on glucose homeostasis and cardiovascular parameters in the cohen rosenthal diabetic hypertensive (CRDH) rat. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 23(4): 358–71. <https://doi.org/10.1177/1074248418763808>
8. *Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, Xu L, Lu Y, Cheng Y, Li T, Yu X, Sun B, Chen L* (2019) SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 18(1): 15. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0816-2>
9. *Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, George JT, Zinman B* (2018) Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control Circulation. *Circulation* 138(17): 1904–1907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759>
10. *Приходько ВА, Оковитый СВ, Куликов АН* (2023) Глифлозины при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы применения за границами диабета, кардио- и нефропротекции. *Терапия* 9(7): 130–141. [Prikhodko VA, Okovity SV, Kulikov AN (2023) Gliflozins in non-alcoholic fatty liver disease: Perspectives of use outside diabetes, cardiac and nephroprotection. *Therapy* 9(7): 130–141. (In Russ)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.130-141>
11. *Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, Chang CY, Liu PL, Jhuang WJ, Dai ZK, Chen WY, Chen YF, Lee AS* (2019) The sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol* 18(1): 45. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0849-6>
12. *Куликов АН, Краснова МВ, Ивкин ДЮ, Карпов АА, Кашина Е, Оковитый СВ, Демакова НВ* (2021) Эффективность эмпаглифлозина при экспериментальной хронической сердечной недостаточности в условиях нормогликемии. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 9(1): 9–16. [Kulikov AN, Krasnova MV, Ivkin DYu, Karpov AA, Kaschina E, Okovityu SV, Demakova NB (2021) Efficacy of empagliflozine in experimental chronic heart failure in normoglycemiaobucheniyе. *Cardiology: News, opinions, training* 9(1): 9–16. (In Russ)]. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-1-9-16>
13. *Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S* (2016) Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 15(1): 157. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0473-7>
14. *Park SH, Farooq MA, Gaertner S, Bruckert C, Qureshi AW, Lee HH, Benrahla D, Pollet B, Stephan D, Ohlmann P, Lessinger JM, Mayoux E, Auger C, Morel O, Schini-Kerth VB* (2020) Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. *Cardiovasc Diabetol* 19(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-00997-7>

15. *Salvatore T, Caturano A, Galiero R, Di Martino A, Albanese G, Vetrano E, Sardu C, Marfella R, Rinaldi L, Sasso FC* (2021) Cardiovascular Benefits from Gliflozins: Effects on Endothelial Function. *Biomedicines* 9(10): 1356.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9101356>
16. *Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, Di Salvo J, Epifani R, Marfella R, Docimo G, Lettieri M, Sardu C, Sasso FC* (2022) An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci* 23(7): 3651.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23073651>
17. *Sabatino J, De Rosa S, Tammè L, Iaconetti C, Sorrentino S, Polimeni A, Mignogna C, Amorosi A, Spaccarotella C, Yasuda M, Indolfi C* (2020) Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol* 19(1): 66.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-020-01040-5>
18. *Hasan A, Hasan R* (2021) Empagliflozin Relaxes Resistance Mesenteric Arteries by Stimulating Multiple Smooth Muscle Cell Voltage-Gated K<sup>+</sup> (KV) Channels. *Int J Mol Sci* 22(19): 10842.  
<https://doi.org/10.3390/ijms221910842>
19. *Adingupu DD, Göpel SO, Grönros J, Behrendt M, Sotak M, Miliotis T, Dahlqvist U, Gan LM, Jönsson-Rylander AC* (2019) SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob(-/-) mice. *Cardiovasc Diabetol* 18(1): 16.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-019-0820-6>
20. *Tan C, Zeng J, Wu G, Zheng L, Huang M, Huang X* (2021) Xinshuitong Capsule extract attenuates doxorubicin-induced myocardial edema via regulation of cardiac aquaporins in the chronic heart failure rats. *Biomed Pharmacother* 144: 112261.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112261>
21. *He H, Wang L, Qiao Y, Zhou Q, Li H, Chen S, Yin D, Huang Q, He M* (2020) Doxorubicin Induces Endotheliotoxicity and Mitochondrial Dysfunction via ROS/eNOS/NO Pathway. *Front Pharmacol* 10: 1531.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01531>
22. *Ivanova GT* (2022) Effect of Doxorubicin on the Reactivity of Rat Mesenteric Arteries. *J Evol Biochem Phys* 58(6): 1914–1925.  
<https://doi.org/10.1134/S0022093022060205>
23. *Wen J, Zhang L, Liu H, Wang J, Li J, Yang Y, Wang Y, Cai H, Li R, Zhao Y* (2019) Salsolinol Attenuates Doxorubicin-Induced Chronic Heart Failure in Rats and Improves Mitochondrial Function in H9c2 Cardiomyocytes. *Front Pharmacol* 10: 1135.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01135>
24. *Huang C, Qiu S, Fan X, Jiao G, Zhou X, Sun M, Weng N, Gao S, Tao X, Zhang F, Chen W* (2021) Evaluation of the effect of Shengxian Decoction on doxorubicin-induced chronic heart failure model rats and a multicomponent comparative pharmacokinetic study after oral administration in normal and model rats. *Biomed Pharmacother* 144: 112354.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112354>
25. *Luu AZ, Chowdhury B, Al-Omran M, Teoh H, Hess DA, Verma S* (2018) Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci* 3(6): 861–870.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.06.005>
26. *Zhang Q, Malik P, Pandey D, Gupta S, Jagnandan D, Belin de Chantemele E, Banfi B, Marzaro MB, Rudic RD, Stepp DW, Fulton DJ* (2008) Paradoxical activation of endothelial nitric oxide synthase by NADPH oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(9): 1627–1633.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.168278>
27. *Seo MS, Jung HS, An JR, Kang M, Heo R, Li H, Han ET, Yang SR, Cho EH, Bae YM, Park WS* (2020) Empagliflozin dilates the rabbit aorta by activating PKG and voltage-dependent K<sup>+</sup> channels. *Toxicol Appl Pharmacol* 403: 115153.  
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115153>
28. *Jackson WF* (2018) K(V) channels and the regulation of vascular smooth muscle tone. *Microcirculation* 25: e12421.  
<https://doi.org/10.1111/micc.12421>
29. *Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E* (2004) Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 62(1): 9–33.  
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.12.026>
30. *Quagliariello V, De Laurentiis M, Rea D, Barbieri A, Monti MG, Carbone A, Paccone A, Altucci L, Conte M, Canale ML, Botti G, Maurea N* (2021) The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin. *Cardiovasc Diabetol* 20(1): 150.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-021-01346-y>

31. Lin R, Peng X, Li Y, Wang X, Liu X, Jia X, Zhang C, Liu N, Dong J (2024) Empagliflozin attenuates doxorubicin-impaired cardiac contractility by suppressing reactive oxygen species in isolated myocytes. *Mol Cell Biochem* 479(8): 2105–2118.  
<https://doi.org/10.1007/s11010-023-04830-z>
32. Mele D, Tocchetti CG, Pagliaro P, Madonna R, Novo G, Pepe A, Zito C, Maurea N, Spallarossa P (2016) Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. *J Cardiovasc Med* 17(Suppl 1): e3–e11.  
<https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000378>
33. Rea D, Coppola C, Barbieri A, Monti MG, Misso G, Palma G, Bimonte S, Zarone MR, Luciano A, Liccardo D, Maiolino P, Cittadini A, Ciliberto G, Arra C, Maurea N (2016) Strain analysis in the assessment of a mouse model of cardiotoxicity due to chemotherapy: Sample for preclinical research. *In Vivo* 30(3): 279–290.
34. Zou R, Shi W, Qiu J, Zhou N, Du N, Zhou H, Chen X, Ma L (2022) Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis. *Cardiovasc Diabetol* 21(1): 106.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-022-01532-6>.
35. Soares RN, Ramirez-Perez FI, Cabral-Amador FJ, Morales-Quinones M, Foote CA, Ghiarone T, Sharma N, Power G, Smith JA, Rector RS, Martinez-Lemus LA, Padilla J, Manrique-Acevedo C (2022) SGLT2 inhibition attenuates arterial dysfunction and decreases vascular F-actin content and expression of proteins associated with oxidative stress in aged mice. *Geroscience* 44(3): 1657–1675.  
<https://doi.org/10.1007/s11357-022-00563-x>
36. Uthman L, Li X, Baartscheer A, Schumacher CA, Baumgart P, Hermanides J, Preckel B, Holmann MW, Coronel R, Zuurbier CJ, Weber NC (2022) Empagliflozin reduces oxidative stress through inhibition of the novel inflammation/NHE/[Na<sup>+</sup>](c)/ROS-pathway in human endothelial cells. *Biomed Pharmacother* 146: 112515.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112515>
37. Wang J, Huang X, Liu H, Chen Y, Li P, Liu L, Li J, Ren Y, Huang J, Xiong E, Tian Z, Dai X (2022) Empagliflozin ameliorates diabetic cardiomyopathy via attenuating oxidative stress and improving mitochondrial function. *Oxid Med Cell Longev* 2022: 1122494.  
<https://doi.org/10.1155/2022/1122494>
38. Tarbell JM, Cancel LM (2016) The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med* 280(1): 97–113.  
<https://doi.org/10.1111/joim.12465>
39. Cooper S, Teoh H, Campeau MA, Verma S, Leask RL (2019) Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx *in vitro*. *Mol Cell Biochem* 459(1–2): 121–130.  
<https://doi.org/10.1007/s11010-019-03555-2>

## Effect of Empagliflozin on the Reactivity of Mesenteric Arteries and Skin Microvessels in Rats Treated with Doxorubicin

G. T. Ivanova<sup>a,\*</sup>, O. N. Beresneva<sup>b</sup>, S. V. Okovityi<sup>c</sup>, and A. N. Kulikov<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

<sup>b</sup>*First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia*

<sup>c</sup>*Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia*

\*e-mail: ivanovagt@infran.ru

The study assessed the potential protective effect of empagliflozin (EMPA) on the functional state of various types of vessels in Wistar rats that received a single injection of the anthracycline antibiotic doxorubicin (DOX), used clinically as a chemotherapeutic agent for cancer. The rats were divided into 3 groups, 15 animals in each group. Rats in the DOX group were administered DOX (4 mg/kg) once, while animals in the DOX+EMPA group after a single administration of DOX (4 mg/kg) received EMPA (1 mg/kg) daily through a tube for 5 weeks. The control group consisted of intact animals. After 4 weeks of the experiment, the rats were examined for the initial skin microcirculation indices and their changes after iontophoresis of acetylcholine (ACh) and sodium nitroprusside (NP) using Laser Doppler Flowmetry (LDF). One week after LDF, the mesenteric artery dilation value was analyzed by assessing the changes in vessel diameter before and after the action of ACh and NP, without blockers and under conditions of preliminary incubation of vessels with the NO synthase blocker L-NAME. In the control group rats, ACh iontophoresis caused an increase in perfusion intensity by 78.5%, in the DOX group the change was less pronounced (by 55.2%). EMPA prevented a decrease in the skin microvessel response to ACh, the perfusion index in rats of the DOX+EMPA group increased by 82.8%. The increase in the microcirculation index after NP iontophoresis in the DOX+EMPA group did not differ from the control, and in the DOX group it was significantly lower. ACh-induced dilation of the mesenteric arteries of the DOX group was 24.3% lower than in the control rats. The use of EMPA in rats that received DOX improved arterial reactivity. Compared with the reactivity of vessels without blockers, incubation of vessels with L-NAME reduced the amplitude of dilation under the action of ACh in all groups, but a less pronounced change was observed in the DOX group (45.6%). When using EMPA, the differences in the relaxation amplitude before and after NO synthase blockade increased (54.4%), but did not reach the control (64.1%). **Conclusion.** DOX leads to a decrease in the reactivity of various types of vessels to the action of vasodilators, in particular, ACh and NP. The use of EMPA has a protective effect in animals after the introduction of DOX, improving the dilation of the mesenteric arteries and vessels of the skin microcirculatory bed. It is possible that the effect of EMPA is associated with an improvement in the efficiency of NO-dependent vasorelaxation pathways, the disruption of which is observed upon the introduction of DOX.

*Keywords:* empagliflozin, doxorubicin, cutaneous microcirculation, endothelium-dependent vasodilation, mesenteric arteries