

DOI: 10.7868/S2658655X26010089
УДК 612

Экспериментальные статьи

Влияние эмпаглифлозина на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс Wistar с дисфункцией почек

Г.Т. Иванова^{1,*}, О.Н. Береснева², М.Х. Хасун²,
А.Ш. Румянцев^{2,3}, А.Г. Кучер²

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

*E-mail: ivanovagt@infran.ru

Аннотация. Цель исследования – проверить гипотезу о возможном протективном действии эмпаглифлозина, блокатора SGLT2, на функциональное состояние микрососудов кожи крыс на модели ранней стадии хронической болезни почек (ХБП). У крыс НЭ-группы ($n = 10$) дисфункцию почек создавали путем сочетания $\frac{1}{3}$ нефрэктомии и высокосолевой диетической нагрузки (4% NaCl), животные ЭМПА-группы ($n = 10$) после моделирования ХБП получали 1 мг/кг эмпаглифлозина, крысы ЛО-группы ($n = 10$) были подвергнуты ложной операции и получали стандартный рацион с нормальным содержанием соли. Методом лазерной доплеровской флоуметрии оценивали показатели базовой микроциркуляции в коже и их изменение при действии ацетилхолина (АХ) и нитропруссид натрия (НП), проводили Вейвлет-анализ для расчета тонуса микрососудов кожи. Показано, что ЭМПА при ХБП не оказывал влияния на уровень артериального давления, уремии, средний показатель микроциркуляции кожи. При этом ЭМПА предупреждал характерное для нефрэктомии повышение тонуса микрососудов в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах. Ионофорез АХ увеличил показатель микроциркуляции на $59.4 \pm 4.4\%$ у ЭМПА-группы, на $38.0 \pm 8.3\%$ у НЭ-группы и на $60.6 \pm 5.7\%$ у ЛО-группы, а НП – на $53.0 \pm 3.5\%$, $36.4 \pm 6.0\%$ и $68.5 \pm 8.7\%$ соответственно. Таким образом, ЭМПА препятствовал усилению тонических влияний на микрососуды кожи крыс в исследуемых диапазонах и предотвращал развитие эндотелиальной дисфункции микрососудов этих животных на модели ранней дисфункции почек, сохраняя реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи на вазодилататорные агенты на уровне контрольных животных.

Ключевые слова: кожная микроциркуляция, хроническая болезнь почек, нефрэктомия, лазерная доплеровская флоуметрия, высоконатриевая диета, ацетилхолин, эмпаглифлозин

Финансирование. Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8) и государственного задания Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (№ НИОКТР 121061700146-9).

Соблюдение этических стандартов. Работа с животными, хирургические вмешательства и процедура исследования соответствовали принципам Базельской декларации и были одобрены Этической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протоколы № 06/03 от 6 марта 2023 г. и № 03/27 от 27 марта 2023 г.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. Идея работы – КАГ; планирование эксперимента и сбор данных – ИГТ, БОН, ХМХ; обработка данных – ИГТ, БОН, ХМХ; написание и редактирование манускрипта – ИГТ, БОН, ХМХ, РАШ, КАГ.

Ссылка для цитирования: Иванова Г.Т., Береснева О.Н., Хасун М.Х., Румянцев А.Ш., Кучер А.Г. Влияние эмпаглифлозина на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс Wistar с дисфункцией почек. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 1. С. 251–267.
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26010089>

Сокращения: ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; НЕ – нефрэктомия; ЛО – ложная операция; АХ – ацетилхолин; НП – нитропруссид натрия; МЦР – микроциркуляция; ХБП – хроническая болезнь почек; АД – артериальное давление; ЭТ – эндотелиальный тонус; НТ – нейрогенный тонус; МТ – миогенный тонус; перф.ед. – перфузионные единицы; NO – нитроксид; ГМК – гладкая мышечная клетка; ЭМПА – эмпаглифлозин; SGLT2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Effect of Empagliflozin on the Functional State of Skin Microcirculatory Vessels in Wistar Rats with Kidney Dysfunction

G.T. Ivanova^{1,*}, O.N. Beresneva², M.H. Khasun²,
A.Sh. Rumyantsev^{2,3}, A.G. Kucher²

¹*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation*

²*Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the
Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation*

³*Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation*

*E-mail: ivanovagt@infran.ru

Abstract. The aim was to test the hypothesis of a possible protective effect of empagliflozin, an SGLT2 blocker, on the functional state of rat skin micro vessels in a model of CKD. In the NE group rats ($n = 10$), kidney dysfunction was created by a combination of 3/4 nephrectomy and a high-salt dietary load (4% NaCl), EMPA group animals ($n = 10$) received 1 mg/kg of empagliflozin after CKD modeling, and SO group rats ($n = 10$) underwent sham operation. The parameters of basic microcirculation in the skin and their changes under the action of acetylcholine (ACh) and sodium nitroprusside (NP) were evaluated using laser Doppler flowmetry, and a wavelet analysis was performed to calculate the tone of skin micro vessels. It was shown that EMPA in CKD had no effect on the level of blood pressure and uremia, as well as on the average microcirculation of the skin. At the same time, EMPA prevented an increase in microvascular tone characteristic of NE in endothelial, neurogenic and myogenic ranges. Ionophoresis of ACh increased microcirculation by $59.4 \pm 4.4\%$ in EMPA, $38.0 \pm 8.3\%$ in NE and $60.6 \pm 5.7\%$ in SO group), and NP – by $53.0 \pm 3.5\%$ in EMPA, $36.4 \pm 6.0\%$ in NE and $68.5 \pm 8.7\%$ in SO group). Thus, EMPA prevented the enhancement of tonic effects on rat skin micro vessels in the endothelial, neurogenic, and myogenic ranges, and also prevented the development of endothelial dysfunction in rats in the CKD model by maintaining the reactivity of skin microcirculatory vessels to vasodilating agents at the control animal level.

Keywords: cutaneous microcirculation, chronic kidney disease, nephrectomy, laser Doppler flowmetry, high-sodium diet, acetylcholine, empagliflozin

Funding. This work was supported by federal budget funds within the framework of the state assignment of the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (No. 1021062411787-0-3.1.8) and the state assignment of the Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (R&D State Registration No. 121061700146-9).

Ethics declarations. Animal handling, surgical interventions, and experimental procedures were in accordance with the principles of the Basel Declaration and were approved by the Ethics Committee of the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (Protocols No. 06/03 of March 6, 2023 and No. 03/27 of March 27, 2023).

Conflict of interests. The authors declare that there is no obvious or potential conflict of interests associated with the publication of this article.

Authors contribution. KAG — the concept of study; IGT, BON, KhMH — experimental design, data collection and processing; IGT, BON, KhMH, RASh, KAG — manuscript writing and editing.

For Citation: Ivanova G.T., Beresneva O.N., Khasun M.H., Rumyantsev A.Sh., Kucher A.G. Effect of Empagliflozin on the Functional State of Skin Microcirculatory Vessels in Wistar Rats with Kidney Dysfunction. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(1):251–267. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26010089>

Abbreviations: LDF — laser Doppler flowmetry; NE — nephrectomy; SO — sham operation; Ach — acetylcholine; SNP — sodium nitroprusside; MC — microcirculation; CKD — chronic kidney disease; BP — blood pressure; ET — endothelial tone; NT — neurogenic tone; MT — myogenic tone; PU — perfusion units; NO — nitric oxide; SMC — smooth muscle cell; EMPA — empagliflozin; SGLT2 — sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из серьезных проблем современной медицины. Этот диагноз имеют от 8 до 16% всего взрослого населения [1], по данным 2022 г., в мире страдают ХБП более 800 миллионов человек [2]. Однако эпидемиологические наблюдения затрагивают в основном исследование ХБП на поздних стадиях заболевания, в том числе и у людей с сахарным диабетом 2-го типа [3], и практически не рассматривают ранние этапы прогрессирования патологии почек. Механизмы развития ХБП недиабетического генеза и дисфункции почек, ассоциированной с гипергликемией, в целом сходны [4]. Важно, что ХБП сопровождается развитием сердечно-сосудистых нарушений, часто приводящих к инвалидизации и смерти, в частности от инфарктов и инсультов [5, 6].

Основные механизмы возникновения сердечно-сосудистой патологии при ХБП связывают с развитием фиброза миокарда, гипертрофией кардиомиоцитов, нарушением функции эндотелия, прогрессирующей кальцификацией и ремоделированием сосудов, хроническим воспалением, окислительным стрессом [7, 8]. Важность поиска путей ранней диагностики, предотвращения или замедления развития нарушений сердечно-сосудистой системы еще на начальных этапах дисфункции почек требует дальнейшего изучения их патофизиологических механизмов. Достижению этой цели способствуют экспериментальные исследования на животных, у которых моделируют ХБП различной степени тяжести. Наши предыдущие исследования показали, что удаление 5/6 массы почек у крыс уже через 4 месяца приводит к развитию дисфункции почек, соответствующей 3–4-ой степени ХБП у людей [9], а резекция $\frac{3}{4}$ почечной

паренхимы на аналогичном сроке приводит только к начальной стадии заболевания [10]. Нами была разработана модель сочетания $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевого диетической нагрузки (4% поваренной соли в корме), позволяющая оценивать изменения биохимических и физиологических показателей у крыс на ранних этапах патологии почек в условиях повышенного потребления хлорида натрия.

Поиск методов коррекции ХБП и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на нашей модели, которая ассоциирована с избыточным потреблением натрия, привел к идее использовать ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) – эмпаглифлозин (ЭМПА). ЭМПА разрабатывался как гипогликемическое средство, его основной механизм связан с усилением выведения с мочой глюкозы и натрия посредством блокирования SGLT2, приводящего к снижению реабсорбции натрия и глюкозы в проксимальных канальцах почек [11]. Многочисленные клинические исследования показали эффективность применения ЭМПА у больных с нефропатией независимо от наличия сахарного диабета, при этом отмечалось снижение сердечно-сосудистых нарушений, улучшение показателей функции почек и замедление прогрессирования ХБП [12, 13]. Поскольку прогрессирование ХБП сопровождается ростом экспрессии SGLT2, приводящим к развитию гиперфильтрации вследствие увеличения реабсорбции натрия и глюкозы [14], блокада SGLT2 улучшает внутриклубочковую гемодинамику за счет снижения внутриволокнистого давления и восстановления механизма обратной связи, регулирующего тонус афферентных и эфферентных сосудов клубочка [15, 16]. Возможно, что применение ЭМПА, имеющего нефропротективный эффект, способно оказывать положительное действие и на сосудистую систему, в том числе на микрососудистое русло кожи. В клинической практике одним из неинвазивных методов оценки состояния сосудов является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Однако исследования функционального состояния микрососудов при применении ЭМПА у больных с недиабетической нефропатией или на моделях ХБП в эксперименте немногочисленны. Наш интерес к кожной микроциркуляции был основан на выборе неинвазивного метода исследования сосудов, который может быть использован у людей на ранних стадиях нарушения функции почек. При этом изменение кожной микроциркуляции может выступать в качестве индикатора функционального состояния сосудистой системы.

Поскольку наша модель связана не только с удалением части почечной ткани, но и с модификацией содержания натрия в рационе, целью исследования было проверить гипотезу о возможном протективном действии ЭМПА, блокатора SGLT2, на функциональное состояние микрососудов кожи у крыс на раннем этапе дисфункции почек.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование проведено на самцах крыс стока Wistar, в возрасте 3–3.5 месяца, предоставленных Центром коллективного пользования “Биоколлекция” Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все животные случайным образом были разделены на 3 группы. Первая – НЭ-группа ($n = 10$), в которой крысы после удаления $\frac{3}{4}$ массы ткани почек получали высокосолевого рацион (4% NaCl в корме). Вторая, ЭМПА-группа ($n = 10$), была подвергнута удалению $\frac{3}{4}$ почечной ткани, получала высокосолевого рацион и ежедневно 1 мг/кг ЭМПА (Джардинс, Boehringer Ingelheim, Германия) внутриволокнично через зонд. ЭМПА вводили в виде суспензии, приготовленной для каждой крысы в 1 мл дистиллированной воды. Третья, ЛО-группа ($n = 10$) служила в качестве контроля.

Крысам данной группы была проведена ложная операция, после которой животные получали стандартный пищевой рацион (0.34% NaCl). Пищевые рационы исследуемых групп различались только по содержанию натрия. Крысы НЭ- и ЛО-групп получали внутривенно ежедневно по 1 мл дистиллированной воды через зонд.

Высокосолевым рацион создавали путем орошения стандартного комбикорма насыщенным раствором поваренной соли с дальнейшим высушиванием. Животные имели свободный доступ к корму и воде.

У наркотизированных тилетамин-золазепамом (10 мг/кг, Золетил 100, Virbac Sante Animale, Франция) и рометаром (5 мг/кг, Bioveta, Чешская Республика) крыс нефрэктомии проводили в два этапа. На первом этапе проводили резекцию полюсов левой почки, для предупреждения кровопотери использовали гемостатическую губку. Через неделю, на втором этапе, полностью удаляли правую почку. Ложную операцию также проводили в два этапа, но почки после декапсулирования помещали обратно без повреждения.

Длительность наблюдения составила 4 месяца. В конце эксперимента у крыс измеряли артериальное давление (АД) (мм рт. ст.) на хвосте манжеточным методом с помощью установки “Систола” (ООО “Нейроботикс”, Россия).

Микроциркуляцию оценивали на дорзо-латеральной поверхности спины крыс, параметры перфузии регистрировали методом ЛДФ с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови “ЛАКК-ОП” (НПП “Лазма”, Россия), с длиной волны лазерного излучения 1064 нм. Методика ЛДФ-анализа подробно описана ранее [17]. Оценивали исходную базовую перфузию, проводили Вейвлет-анализ осциллирующий показателя микроциркуляции, рассматривали средний показатель микроциркуляции, амплитуду колебаний показателя микроциркуляции и расчетный тонус микрососудов в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном спектральных диапазонах. Расчет тонуса проводился по формуле $ЭТ = (\sigma \times P) / (A\alpha \times M)$, где ЭТ – эндотелиальный тонус, σ – среднее квадратическое отклонение показателя МЦР, P – среднее АД, A α – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне, M – среднее значение показателя МЦР. Нейрогенный и миогенный тонус рассчитывали аналогично, заменяя в формуле A α на соответствующие тонусу An или Am.

Эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию оценивали по изменению интенсивности перфузии в коже до и после действия ацетилхолина (АХ) и нитропруссид натрия (НП) соответственно.

В исследовании использовали АХ (Sigma-Aldrich, США) и НП (ICN Biomedicals, США), которые вводили в кожу методом ионофореза 1%-ного раствора соответствующего вазодилатора в течение 2 мин, используя прибор “ЭЛФОР-ПРОФ” (Россия).

Выведение животных из эксперимента осуществляли декапитацией, собирали кровь для последующего биохимического анализа. Содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови определяли на анализаторе “СА-90” (Furuno, Япония) с использованием реагентов “Витал Девелопмент Корпорэйшн” (Россия).

Статистический анализ полученных данных проводили в программе Statistica v.12 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). 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 вариант в выборке, отличным от нормального, использовали

непараметрический U-критерий Манна–Уитни и критерий Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные эксперименты показали, что через 4 месяца величина АД оказалась значимо больше у животных с нефрэктомией независимо от приема ЭМПА и составляла 144 ± 4 мм рт. ст. у НЭ-группы ($p < 0.001$), 140 ± 5 мм рт.ст. – у группы ЭМПА ($p < 0.001$) по сравнению с 121 ± 3 мм рт. ст. у ЛО-группы.

Уровень мочевины в сыворотке крови также был сходным у крыс с нефрэктомией независимо от приема ЭМПА и почти в 2 раза превышал этот показатель у животных ЛО-группы (9.2 ± 0.5 у НЭ-группы ($p < 0.001$), 9.3 ± 0.6 – у ЭМПА-группы ($p < 0.001$) по сравнению с 4.5 ± 0.4 ммоль/л у ЛО-группы). Аналогичные результаты получены при оценке содержания креатинина в сыворотке крови – после нефрэктомии уровень креатинина также был в два раза выше, чем после ложной операции (63.4 ± 4.9 у НЭ-группы ($p < 0.001$), 57.3 ± 3.2 – у ЭМПА-группы ($p < 0.001$) по сравнению с 32.5 ± 2.3 ммоль/л – у ЛО-группы).

Оценка исходного базового кровотока в коже крыс показала, что значимых отличий среднего показателя перфузии у всех исследованных групп не отмечалось (табл. 1). Вейвлет-анализ колебаний показателя базовой микроциркуляции выявил особенности модулирующих влияний на тонус сосудов в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазоне у крыс разных групп. Оказалось, что после нефрэктомии у животных, не получавших ЭМПА, максимальная амплитуда колебаний показателя микроциркуляции была значимо ниже во всех исследуемых диапазонах, тогда как крысы группы ЭМПА по данному показателю не отличались от ложнооперированных животных. У крыс НЭ-группы расчетная величина тонуса микрососудов кожи была больше во всех исследованных диапазонах, тогда как при приеме ЭМПА у крыс с дисфункцией почек эндотелиальный тонус не отличался от ложнооперированных животных, а нейрогенный и миогенный тонус были значимо ниже, чем у крыс с удалением почечной ткани, хотя и не достигали уровня контрольных животных (рис. 1).

Оценку реактивности микрососудов кожи проводили с использованием вазодилаторов – АХ и НП. После ионофореза АХ отмечалось увеличение перфузии в коже животных всех групп, при этом величина показателя микроциркуляции оказалась наименьшей в группе НЭ, тогда как в группе ЭМПА она имела промежуточное значение (табл. 1). Величина вызванного АХ прироста перфузии была меньше у крыс НЭ-группы и составляла $38.0 \pm 8.3\%$ от базовой ($p = 0.002$ по сравнению с $60.6 \pm 5.7\%$ у ЛО-группы), тогда как применение ЭМПА привело к сохранению реакции на АХ – отмечалось увеличение показателя перфузии на $59.4 \pm 4.4\%$ от базового ($p = 0.005$ по сравнению с НЭ-группой), что значимо не отличалось от животных ЛО-группы ($p = 0.819$).

Оценка изменения величины перфузии в коже крыс при действии НП показала, что показатель микроциркуляции после ионофореза данного вазодилатора был выше в группе животных с ложной операцией и нефрэктомией. Однако увеличение перфузии было меньше у крыс НЭ-группы: ионофорез НП увеличил показатель микроциркуляции только на $36.4 \pm 6.0\%$ от базового ($p < 0.001$ по сравнению с ЛО-группой; $p = 0.005$ – по сравнению с ЭМПА-группой), тогда как у крыс ЭМПА-группы – на $53.0 \pm 3.5\%$ ($p = 0.035$ по сравнению с $68.5 \pm 8.7\%$ – у ЛО-группы).

Таблица 1. Показатели микроциркуляции в коже крыс до и после действия ацетилхолина и нитропруссид натрия

Table 1. Parameters of skin microcirculation in rats prior to and following administration of acetylcholine and sodium nitroprusside

Группа	ЛО 1	НЭ 2	ЭМПА 3	<i>p</i>
М, перфуз. ед.	6.71 ± 0.25	7.0 ± 0.51	6.25 ± 0.24	$p_{1-2} = 0.413$ $p_{1-3} = 0.076$ $p_{2-3} = 0.068$
Аэ, перфуз. ед.	0.11 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.13 ± 0.01	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} = 0.073$ $p_{2-3} < 0.001$
Ан, перфуз. ед.	0.11 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.12 ± 0.01	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} = 0.367$ $p_{2-3} < 0.001$
Ам, перфуз. ед.	0.13 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.12 ± 0.02	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} = 0.643$ $p_{2-3} < 0.001$
М _{АХ} , перфуз. ед.	10.75 ± .42	9.58 ± 0.58	9.93 ± 0.41	$p_{1-2} = 0.015$ $p_{1-3} = 0.019$ $p_{2-3} = 0.410$
М _{НП} , перфуз. ед.	10.54 ± 0.23	10.40 ± 0.46	9.21 ± 0.22	$p_{1-2} = 0.138$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} = 0.024$

Группы: ЛО – ложнооперированные крысы; НЭ – крысы после нефрэктомии, получающие высокосолевой рацион; ЭМПА – крысы после нефрэктомии, получающие высокосолевой рацион и ежедневно 1 мг/кг эмпаглифлозина. М – средний показатель базовой микроциркуляции, перфузионные единицы; Аэ, Ан, Ам – максимальная амплитуда колебаний показателя микроциркуляции в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах соответственно, М_{АХ} и М_{НП} – средний показатель микроциркуляции после ионофореза АХ и НП.

Groups: SO – sham operated rats; NE – rats after NE receiving a high-salt diet; EMPA – rats after NE receiving a high-salt diet and 1 mg/kg of empagliflozin daily; M – the average microcirculation index, perfusion units; Ae, An, Am are the maximum amplitude of fluctuations in the microcirculation index in the endothelial, neurogenic and myogenic ranges, respectively, M_{ACH} and M_{NP} are the average microcirculation index after ionophoresis of ACh and NP.

Таким образом, резекция $\frac{3}{4}$ массы функционирующих нефронов в сочетании с высокосолевым рационом приводила к развитию у крыс начальной степени ХБП, сопровождающейся ростом АД и снижением реактивности микрососудов кожи на АХ и НП, а также увеличением тонических влияний на микрососуды в эндогенном, нейрогенном и миогенном диапазонах. Прием ЭМПА у крыс с дисфункцией почек нормализует реактивность микрососудистого русла кожи на АХ и НП и препятствует характерному для нефрэктомии росту тонических влияний на сосуды во всех исследуемых диапазонах.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования подтвердили гипотезу о протективном действии ЭМПА на сердечно-сосудистую систему у крыс на модели ранней стадии дисфункции почек при сочетании $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевой диетической нагрузки.

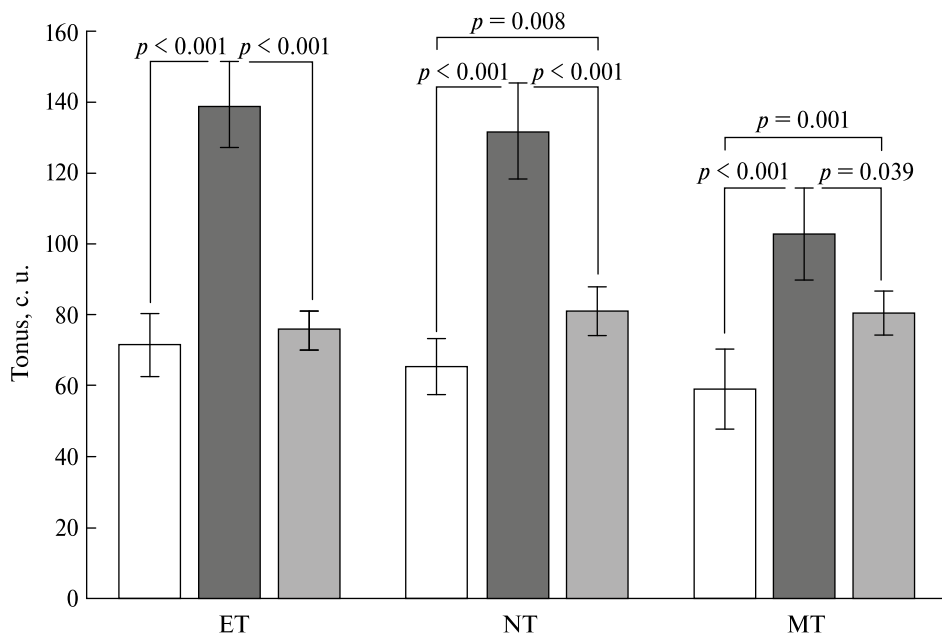


Рис. 1. Расчетная величина тонуса микрососудов кожи в эндотелиальном (ЕТ), нейрогенном (NT) и миогенном (MT) диапазонах. Экспериментальные группы: ЛО–ЛО-группа, NE – $\frac{3}{4}$ нефрэктомия + высокосолевая диета, EMPA – $\frac{3}{4}$ нефрэктомия + высокосолевая диета + эмпаглифлозин

Fig. 1. The calculated value of skin microvascular tone in the endothelial (ET), neurogenic (NT) and myogenic (MT) ranges. Experimental groups: LO – LO group, NE – $\frac{3}{4}$ NE + high-salt diet, EMPA – $\frac{3}{4}$ NE + high-salt diet + empagliflozin

Оказалось, что через 4 месяца эксперимента у крыс независимо от приема ЭМПА наблюдались рост АД, повышение содержания мочевины и креатинина в крови. Подобные биохимические изменения характерны и для начальной стадии (1–2 степени) ХБП у людей. Однако в нашем исследовании отсутствовал антигипертензивный эффект приема ЭМПА, которое отмечали другие авторы [18, 19]. Уровень АД был сходным у крыс с нефрэктомией независимо от приема ЭМПА. Причиной отсутствия гипотензивного действия, возможно, является особенность нашей модели – кроме резекции части почечной ткани животные получали избыточное количество поваренной соли, выведение которой не могло быть обеспечено в необходимых количествах оставшейся после нефрэктомии частью функционирующих нефронов. Так, наши предыдущие исследования показали, что при высокосолевой диете у крыс выведение натрия с мочой было значительно ниже у крыс с удалением части почечной ткани, чем у животных с сохранением почек [10]. Рост АД при задержке натрия в организме опосредуется несколькими механизмами [20], связанными не только с увеличением объема внеклеточной жидкости, но и с повреждением тканей вследствие воспаления и метаболических нарушений из-за изменения осмоляльности сыворотки крови [21, 22]. Не исключено, что выявленные нами эффекты

ЭМПА на уровень АД могут быть обусловлены, в частности, его влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а также обмен натрия.

Результаты наших исследований показали, что независимо от уровня АД, прием ЭМПА оказывает значительное влияние на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс при сочетании нефрэктомии и высокосолевой диетической нагрузки. Несмотря на то, что средний показатель микроциркуляции значимо не различался между группами, прием ЭМПА приводил к повышению максимальной амплитуды колебаний показателя микроциркуляции во всех трех исследованных диапазонах (эндотелиальном, нейрогенном и миогенном) по сравнению с НЭ-группой. Расчетная величина тонуса обратно пропорциональна амплитуде колебаний показателя микроциркуляции в соответствующем диапазоне. Повышение эндотелиального тонуса связывают с нарушением продукции эндотелием вазоактивных веществ, в частности NO [23]. Наши предыдущие исследования показали, что при высокосолевой диетической нагрузке (8% NaCl) в аорте и верхней брыжеечной артерии крыс происходило снижение вазодилатации вследствие как нарушения продукции NO эндотелием, так и снижения чувствительности гладкомышечных клеток к NO [24]. Следовательно, повышенный тонус в эндотелиальном диапазоне может быть следствием нарушения биодоступности NO в микрососудах кожи. У крыс с дисфункцией почек, принимающих ЭМПА, величина эндотелиального тонуса не отличалась от контрольных животных, что может свидетельствовать о сохранности продукции NO эндотелием.

Колебания показателя микроциркуляции в нейрогенном диапазоне связывают с симпатическими влияниями на сосуды [25], усиливающимися при развитии ХБП [26]. Снижение нейрогенного тонуса при приеме ЭМПА может быть обусловлено уменьшением симпатических влияний на резистивные сосуды [18, 19] при дисфункции почек.

Осцилляции показателя микроциркуляции в миогенном диапазоне связывают с синусоидальными колебаниями просвета артериол вследствие флуктуации потоков Ca^{2+} через мембраны гладкомышечных клеток, опосредованной функционированием локальных пейсмеккеров [25]. Вероятно, ЭМПА препятствует значительному повышению миогенного тонуса, сохраняя функциональное состояние гладкомышечных клеток на ранних этапах почечной дисфункции.

С целью оценки реактивности микрососудов кожи было проведено сравнение интенсивности перфузии до и после действия вазоактивных агентов — АХ и НП. Показано, что удаление $\frac{3}{4}$ почечной ткани в сочетании с высокосолевой диетической нагрузкой приводит к снижению вызванной АХ реакции, поскольку ионофорез АХ повышал перфузию в коже у этих животных только на 38%, тогда как при приеме ЭМПА кожный кровоток увеличивался на 58%, что соответствовало реактивности микрососудистого русла у контрольных ложноперированных животных. Эндотелий-зависимая вазодилатация, вызванная АХ, может снижаться различными путями. Один из основных механизмов подавления ацетилхолин-индуцированной релаксации связывают со снижением биодоступности NO вследствие нарушения его синтеза эндотелием. Наши предыдущие эксперименты с использованием L-NAME, блокатора NO-синтазы, показали, что при удалении $\frac{5}{6}$ почечной ткани нарушается связанный с продукцией NO механизм вазодилатации [9]. Однако подавление ответа на АХ может быть опосредовано также изменением чувствительности гладкомышечных клеток к NO, которую можно оценить по реактивности сосудов на НП, экзогенный источник NO. В наших предыдущих

работах показано, что удаление 5/6 почечной ткани приводит к снижению реактивности брыжеечных артерий, а также микрососудистого русла кожи на НП [9]. Результаты данного исследования также показали подавление ответа микрососудов кожи на введенный НП у крыс с дисфункцией почек, не получавших ЭМПА. При приеме ЭМПА у крыс с нефрэктомией и высокосолевого диетической нагрузкой отсутствовало нарушение реактивности кожных сосудов на АХ, а на НП реакция была значительно больше, чем у крыс НЭ-группы. Таким образом, применение ЭМПА оказывало протективный эффект на микрососуды кожи, предотвращая или замедляя развитие эндотелиальной дисфункции. Наши результаты позволяют предположить, что ЭМПА предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции у животных на начальной стадии ХБП путем сохранения как синтеза NO эндотелием, так и чувствительности гладкомышечных клеток к NO. ЭМПА, по-видимому, может оказывать положительное влияние на микрососуды различного бассейна. Так, способность ЭМПА улучшать микроциркуляцию и снижать ремоделирование микрососудов миокарда показано на модели ишемии-реперфузии у мышей, при этом отмечено значительное улучшение состояния эндотелия [27].

Один из возможных механизмов действия ЭМПА на сосуды связан с его противовоспалительным эффектом. Показано, что прогрессирование ХБП сопровождается развитием воспаления [28, 29], усиливающего дисфункцию сосудов, а прием ЭМПА обладает способностью снижать как общее системное воспаление, так и воспаление в почечных канальцах [30]. Имеются данные, что при ХБП применение ЭМПА снижает уровень провоспалительных цитокинов, в частности IL-6, TNF- α и IL-1 β [31].

К сожалению, данное исследование не позволяет оценить конкретные механизмы действия блокаторов SGLT2 в условиях сочетания $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевого диетической нагрузки, ответы на эти вопросы требуют дальнейших разработок.

Таким образом, наше исследование подтвердило гипотезу о протективном эффекте ЭМПА на функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи крыс с дисфункцией почек. ЭМПА, не влияя на уровень АД и степень уремии, препятствовал усилению тонических воздействий на микрососуды кожи в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах, предотвращал развитие эндотелиальной дисфункции у крыс Wistar на ранней стадии патологии почек, сохраняя реактивность сосудов на вазодилататорные агенты на уровне контрольных животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Francis A., Harhay M.N., Ong A.C.M. et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat. Rev. Nephrol.* 2024. Vol. 20. Pp. 473–485. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6>
2. Kovesdy C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022. *Kidney Int. Suppl.* 2022. Vol. 12. Pp. 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
3. Forbes A.K., Hinton W., Feher M.D. et al. A comparison of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor kidney outcome trial participants with a real-world chronic kidney disease primary care population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2024. Vol. 40. No. 1. Pp. 71–82. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae071>

4. Rajasekeran H., Cherney D.Z., Lovshin J.A. Do effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with diabetes give insight into potential use in non-diabetic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017. Vol. 26. Pp. 358–367. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000343>
5. Bobot M., Suissa L., Hak J.F. et al. Kidney disease and stroke: epidemiology and potential mechanisms of susceptibility. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023. Vol. 38. No. 9. Pp. 1940–1951. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad029>
6. Xiang J., Tong M., Yu D. et al. Association between estimated glomerular filtration rate, urinary albumin-creatinine ratio, and stroke prevalence in patients with chronic kidney disease. *Ren. Fail.* 2025. Vol. 47. No. 1. 2452219. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2025.2452219>
7. Erfanpoor S., Etemad K., Kazempour S. et al. Diabetes, hypertension, and incidence of chronic kidney disease: is there any multiplicative or additive interaction? *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 19. e101061. <https://doi.org/10.5812/ijem.101061>
8. Ghoshal S., Freedman B.I. Mechanisms of stroke in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2019. Vol. 50. No. 4. Pp. 229–239. <https://doi.org/10.1159/000502446>
9. Ivanova G.T., Beresneva O.N. Functional state of mesenteric arteries and vessels of the skin microcirculatory bed in rats with experimental kidney dysfunction. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2023. Vol. 59. No. 9. Pp. 1648–1659. <https://doi.org/10.1134/S0022093023050150>
10. Иванова Г.Т., Хасун М.Х., Парастаева М.М. и др. Влияние избыточного потребления соли на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у крыс с дисфункцией почек. *Нефрология.* 2024. Т. 28. № 1. С. 105–115. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115>
11. Maccari R., Ottanà R. Sodium-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic drugs: current development and future perspectives. *J. Med. Chem.* 2022. Vol. 65. Pp. 10848–10881. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00867>
12. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington W.G., Staplin N. et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2023. Vol. 388. No. 2. Pp. 117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
13. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. No. 15. Pp. 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
14. Heerspink H.J.L., Perkins B.A., Fitchett D.H. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* 2016. Vol. 134. Pp. 752–772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>
15. Skrtić M., Yang G.K., Perkins B.A. et al. Characterisation of glomerular hemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia.* 2014. Vol. 57. Pp. 2599–2602. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3396-4>
16. Vallon V., Thomson S.C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia.* 2017. Vol. 60. Pp. 215–225. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>

17. Иванова Г.Т., Хасун М.Х., Парастаева М.М. и др. Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на состояние микроциркуляции кожи крыс с нарушением функции почек. *Артериальная гипертензия*. 2024. Т. 30. № 4. С. 400–412. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2424>
18. Lopaschuk G.D., Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A State-of-the-Art review. *JACC Basic Transl. Sci.* 2020. Vol. 5. No. 6. Pp. 632–644. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>
19. Durante W., Behnammanesh G., Peyton K.J. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 inhibitors on vascular cell function and arterial remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. No. 16. 8786. <https://doi.org/10.3390/ijms22168786>
20. Sánchez-Lozada L.G., Madero M., Mazzali M. et al. Sugar, salt, immunity and the cause of primary hypertension. *Clin. Kidney J.* 2023. Vol. 16. No. 8. Pp. 1239–1248. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad058>
21. Bie P. Mechanisms of Sodium Balance: Total Body Sodium, Surrogate Variables, and Renal Sodium Excretion. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018. Vol. 315. No. 6. Pp. R945–R962. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00363.2017>
22. Rucker A.J., Rudemiller N.P., Crowley S.D. Salt, hypertension, and immunity. *Annu. Rev. Physiol.* 2018. Vol. 80. Pp. 283–307. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121134>
23. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: Importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvasc. Res.* 2003. Vol. 65. No. 3. Pp. 160–171. [https://doi.org/10.1016/s0026-2862\(03\)00006-2](https://doi.org/10.1016/s0026-2862(03)00006-2)
24. Lobov G.I., Ivanova G.T. Regulation of Arterial Tone in Rats Fed a Long-Term High-Salt Diet. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2021. Vol. 57. Pp. 145–155. <https://doi.org/10.1134/S0022093021010142>
25. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови*. М.: Медицина, 2005.
26. Drábková N., Hojná S., Zicha J. et al. Contribution of selected vasoactive systems to blood pressure regulation in two models of chronic kidney disease. *Physiol. Res.* 2020. Vol. 69. No. 3. Pp. 405–414. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934392>
27. Cai C., Guo Z., Chang X. et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion through activating the AMPK α 1/ULK1/FUNDC1/mitophagy pathway. *Redox Biol.* 2022. Vol. 52. 102288. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102288>
28. Lv W., Booz G.W., Wang Y. et al. Inflammation and renal fibrosis: Recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. *Eur. J. Pharmacol.* 2018. Vol. 820. Pp. 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.016>
29. Tesch G.H. Diabetic nephropathy – Is this an immune disorder? *Clin. Sci.* 2017. Vol. 131. Pp. 2183–2199. <https://doi.org/10.1042/CS20160636>
30. Schönberger E., Mihaljević V., Steiner K. et al. Immunomodulatory effects of SGLT2 inhibitors – targeting inflammation and oxidative stress in aging. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023. Vol. 20. No. 17. 6671. <https://doi.org/10.3390/ijerph20176671>
31. La Grotta R., de Candia P., Olivieri F. et al. Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022. Vol. 79. 273. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04289-z>

REFERENCES

1. Francis A., Harhay M.N., Ong A.C.M. et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat. Rev. Nephrol.* 2024;**20**:473–485. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6>
2. Kovesdy C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022. *Kidney Int. Suppl.* 2022;**12**:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
3. Forbes A.K., Hinton W., Feher M.D. et al. A comparison of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor kidney outcome trial participants with a real-world chronic kidney disease primary care population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2024;**40**(1):71–82. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae071>
4. Rajasekeran H., Cherney D.Z., Lovshin J.A. Do effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with diabetes give insight into potential use in non-diabetic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017;**26**:358–367. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000343>
5. Bobot M., Suissa L., Hak J.F. et al. Kidney disease and stroke: epidemiology and potential mechanisms of susceptibility. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023;**38**(9):1940–1951. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad029>
6. Xiang J., Tong M., Yu D. et al. Association between estimated glomerular filtration rate, urinary albumin-creatinine ratio, and stroke prevalence in patients with chronic kidney disease. *Ren. Fail.* 2025;**47**(1):2452219. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2025.2452219>
7. Erfanpoor S., Etemad K., Kazempour S. et al. Diabetes, hypertension, and incidence of chronic kidney disease: is there any multiplicative or additive interaction? *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2021;**19**:e101061. <https://doi.org/10.5812/ijem.101061>
8. Ghoshal S., Freedman B.I. Mechanisms of stroke in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2019;**50**(4):229–239. <https://doi.org/10.1159/000502446>
9. Ivanova G.T., Beresneva O.N. Functional state of mesenteric arteries and vessels of the skin microcirculatory bed in rats with experimental kidney dysfunction. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2023;**59**(9):1648–1659. <https://doi.org/10.1134/S0022093023050150>
10. Ivanova G.T., Khasun M.Kh., Parastayeva M.M. et al. Vliyaniye izbytochnogo potrebleniya soli na funktsional'noye sostoyaniye sosudov mikrotsirkulyatornogo rusla kozhi u krysa s disfunktsiyey pochek [Influence of excessive salt consumption on the functional state of microvascular vessels of the skin of rats with renal dysfunction]. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2024;**28**(1):105–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115>
11. Maccari R., Ottanà R. Sodium-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic drugs: current development and future perspectives. *J. Med. Chem.* 2022;**65**:10848–10881. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00867>
12. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington W.G., Staplin N. et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2023;**388**(2):117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
13. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2020;**383**(15):1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>

14. Heerspink H.J.L., Perkins B.A., Fitchett D.H. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;**134**:752–772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>
15. Skrtić M., Yang G.K., Perkins B.A. et al. Characterisation of glomerular hemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia*. 2014;**57**:2599–2602. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3396-4>
16. Vallon V., Thomson S.C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;**60**:215–225. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>
17. Ivanova G.T., Khasun M.Kh., Parastayeva M.M. et al. Vliyaniye blokady renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy na sostoyaniye mikrotsirkulyatsii kozhi krysa s narusheniyem funktsii pochek [The effect of blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system on skin microcirculation in rats with impaired renal function]. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;**30**(4):400–412. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2424>
18. Lopaschuk G.D., Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A State-of-the-Art review. *JACC Basic Transl. Sci*. 2020;**5**(6):632–644. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>
19. Durante W., Behnammanesh G., Peyton K.J. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 inhibitors on vascular cell function and arterial remodeling. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;**22**(16):8786. <https://doi.org/10.3390/ijms22168786>
20. Sánchez-Lozada L.G., Madero M., Mazzali M. et al. Sugar, salt, immunity and the cause of primary hypertension. *Clin. Kidney J*. 2023;**16**(8):1239–1248. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad058>
21. Bie P. Mechanisms of Sodium Balance: Total Body Sodium, Surrogate Variables, and Renal Sodium Excretion. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2018;**315**(6):R945–R962. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00363.2017>
22. Rucker A.J., Rudemiller N.P., Crowley S.D. Salt, hypertension, and immunity. *Annu. Rev. Physiol*. 2018;**80**:283–307. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121134>
23. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: Importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvasc. Res*. 2003;**65**(3):160–171. [https://doi.org/10.1016/s0026-2862\(03\)00006-2](https://doi.org/10.1016/s0026-2862(03)00006-2)
24. Lobov G.I., Ivanova G.T. Regulation of Arterial Tone in Rats Fed a Long-Term High-Salt Diet. *J. Evol. Biochem. Physiol*. 2021;**57**:145–155. <https://doi.org/10.1134/S0022093021010142>
25. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Lazernaya doplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi* [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Moskva: Meditsina; 2005. (In Russ.)
26. Drábková N., Hojná S., Zicha J. et al. Contribution of selected vasoactive systems to blood pressure regulation in two models of chronic kidney disease. *Physiol. Res*. 2020;**69**(3):405–414. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934392>

27. Cai C., Guo Z., Chang X. et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion through activating the AMPK α 1/ULK1/FUNDC1/mitophagy pathway. *Redox Biol.* 2022;**52**:102288. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102288>
28. Lv W., Booz G.W., Wang Y. et al. Inflammation and renal fibrosis: Recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;**820**:65–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.016>
29. Tesch G.H. Diabetic nephropathy – Is this an immune disorder? *Clin. Sci.* 2017;**131**:2183–2199. <https://doi.org/10.1042/CS20160636>
30. Schönberger E., Mihaljević V., Steiner K. et al. Immunomodulatory effects of SGLT2 inhibitors – targeting inflammation and oxidative stress in aging. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023;**20**(17):6671. <https://doi.org/10.3390/ijerph20176671>
31. La Grotta R., de Candia P., Olivieri F. et al. Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;**79**:273. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04289-z>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Галина Тажимовна — канд. биол. наук; вед. науч. сотр., лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: ivanovagt@infran.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

Береснева Ольга Николаевна — канд. биол. наук; ст. науч. сотр., Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: beresnevaolga@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

Хасун Мохамад Халидович — канд. мед. наук; доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: nefrolog2013@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

Румянцев Александр Шаликович — д-р мед. наук; проф., кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация; проф., кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: rash.56@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

Кучер Анатолий Григорьевич — д-р мед. наук; проф., кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: prof.kucher@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

AUTHOR INFORMATION

Ivanova, Galina T. — Cand. Sc. (Biology); Head Scientist Researcher,
Laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems, I.P. Pavlov Institute of
Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: ivanovagt@infran.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

Beresneva, Olga N. — Cand. Sc. (Biology); Senior Research Officer,
Research Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney,
The First Pavlov St.-Petersburg State Medical University,
St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: beresnevaolga@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

Khasun, Mohamad H. — Cand. Sc. (Medicine); Associate Professor at the Department of
Propaedeutics of Internal Diseases, The First St. Petersburg State Medical University named
after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: nefrolog2013@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

Rumyantsev, Alexander Sh. — Ph.D. (Medicine); Professor at the Department of faculty therapy,
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation; Professor at the Department
of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov St. Petersburg State Medical University,
St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: rash.56@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

Kucher, Anatoly G.— Ph.D. (Medicine); Professor at the Department of Propaedeutics of
Internal Diseases, The First St. Petersburg State Medical University named after Academician
I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: prof.kucher@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

Поступила в редакцию 10.09.2025
После доработки 08.10.2025
Принята к публикации 09.10.2025

Received September 10, 2025
Revised October 8, 2025
Accepted October 9, 2025