

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.54

УДК 616.379.2-02:616.13/16-018.74-008.6]-092-036-07-08

СИРОВАТКОВА КОНЦЕНТРАЦІЯ ФІБРОНЕКТИНУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Л.А. Могильницька, Т.П. Онищук, І.Е. Довганюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти, м. Хмельницький, Україна

ORCID ID: 0000-0001-8483-9644, e-mail: mogylnytska@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6268-4984, e-mail: vra4ixa@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-1305-795X, e-mail: unidis23@gmail.com

Резюме. У хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу із супутньою АГ чи без неї, ендотеліальна дисфункція (ЕД) є ключовим механізмом та одним із найперших проявів, що сприяє розвитку ускладненню ЦД такого як, діабетична ангіопатія. Фібронектин є маркером ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, який за нашим припущенням та чисельними дослідженнями є проявом ЕД, що розвивається як при ЦД, так і АГ, а дослідження його сироваткової концентрації може слугувати раннім відображенням ЕД у такої когорти пацієнтів.

Мета – встановити сироваткову концентрацію фібронектину у пацієнтів хворих на ЦД 2 типу та супутньою АГ, як показника ЕД, дослідити взаємовплив між цим компонентом екстрацелюлярного матриксу та рівнем АТ, а також його взаємозв'язків з іншими чинниками серцево-судинного ризику.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 64 пацієнтів, що хворіли на ЦД 2 типу. Вони були розподілені на дві підгрупи: 41 хворий з коморбідністю ЦД 2 типу і АГ (HbA1c: $9,9 \pm 2$ %, вік: $53,6 \pm 7,1$ років), 23 пацієнта з ЦД 2 типу без АГ (HbA1c: $9 \pm 1,9$ %, вік: $50,5 \pm 4,9$ років). Групу порівняння склали 18 осіб середнього віку без ЦД та АГ (HbA1c: $5,26 \pm 0,42$ %, вік: $50,7 \pm 6,9$ років).

Рівень сироваткової концентрації фібронектину визначали за допомогою імуноферментного методу (ІФА). Результати оцінювали як середнє \pm стандартна похибка ($m \pm SD$). Використовували методи варіаційної та описової статистики. Критерій t-Стюдента застосовували для визначення достовірності відмінностей середніх величин. Показник $p < 0,05$ вказував на достовірність відмінностей. Також проводили багатофакторний регресійний аналіз, з метою відобразити залежності результативної ознаки від суми чинників, визначення характеру зв'язку та створення математичних моделей.

Результати. Наше дослідження показало, що сироватковий рівень фібронектину був достовірно вищим в групі пацієнтів із ЦД 2 типу та супутньою АГ ($381,06 \pm 48,95$ пмоль/мл) на $75,4$ % ($p < 0,01$), а також у хворих з ЦД 2 типу без АГ ($326,98 \pm 43,75$ пмоль/л) на $50,5$ % у порівнянні із показником в групі порівняння ($217,25 \pm 32,86$ пмоль/мл) ($p < 0,01$).

При порівнянні сироваткової концентрації фібронектину у пацієнтів із ЦД 2 типу з чи без АГ, нами було встановлено, що рівень фібронектину був вірогідно вищим на $14,2$ % ($381,06 \pm 48,95$ та $326,98 \pm 43,75$ пмоль/мл, відповідно, $p < 0,01$) у групі хворих на ЦД 2 типу та супутньою АГ порівнянно з пацієнтами з ЦД 2 типу без супутньої АГ. В групі осіб з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ встановлено достовірний вплив сироваткової концентрації фібронектину на систолічний ($R^2 = 0,63$, $p < 0,0001$) та діастолічний ($R^2 = 0,6$, $p < 0,0001$) АТ, розроблені відповідні математичні моделі. У цих же пацієнтів прослідковується вірогідний вплив глікованого гемоглобіну ($R^2 = 0,48$, $p < 0,0001$), ЛПВЩ ($R^2 = 0,56$, $p < 0,0001$), інсуліну ($R^2 = 0,49$, $p < 0,0001$) на сироватковий рівень фібронектину.

Висновки. Цукровий діабет 2 типу як з АГ, так і з нормальним АТ супроводжується підвищенням рівня фібронектину в сироватці крові, що вказує на розвиток ЕД. За умов коморбідності ЦД 2 типу та АГ підвищення концентрації фібронектину має вплив на рівень АТ, що може бути клінічним проявом поглиблення ЕД у цих пацієнтів. Гіперглікемія, дисліпідемія та інсулінорезистентність теж впливають на концентрацію фібронектину.

Ключові слова: фібронектин, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу.

Вступ. Відомо, що ендотеліальна дисфункція - ранній та основний крок у розвитку ангіопатії при цукровому діабеті (ЦД) [1]. Функцію ендотелію можна оцінити за допомогою інвазивних методик, а також визначення вмісту ендотеліальних факторів.

Одним з етапів атерогенезу є ремоделювання судин, в якому задіяний фібронектин - протеїн екстрацелюлярного матриксу. Інші матриксні протеїни, процес лейкоцитарної інфільтрації, експресія молекул адгезії, проліферація гладком'язевих клітин зазнають впливу фібронектину [1].

Артеріальна гіпертензія (АГ) - один з

клінічних проявів ендотеліальної дисфункції, коли проходить зміна співвідношення між гладком'язевим прошарком та екстрацелюлярним матриксом судинної стінки, що призводить до її ремоделювання та збільшення жорсткості [2]. Показано, що концентрація фібронектину була підвищеною в артеріях щурів зі спонтанною гіпертензією та гіпертензією, що розвинулась внаслідок інфузії ангіотензину-II [3]. Проте взаємозв'язок між концентрацією фібронектину та рівнем артеріального тиску (АТ) за умов коморбідності ЦД 2 типу та АГ до кінця не з'ясований.

Метою нашого дослідження було

встановити сироваткову концентрацію фібрoneктину у пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ, як маркера ендотеліальної дисфункції, дослідити взаємовплив між цим компонентом екстрацелюлярного матриксу та рівнем АГ, а також його взаємозалежність з іншими факторами кардіо-васкулярного ризику.

Матеріали та методи. Відповідно до мети дослідження нами було обстежено та включено у дослідження 64 пацієнти, що страждають від ЦД 2 типу. Ці пацієнти були розподілені на дві підгрупи: група 1 - 41 хворий з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ, група 2 – 23 пацієнта з ЦД без АГ. Групу порівняння (група 3) складало 18 осіб середнього віку без ЦД та АГ.

В групі 1 діагностовано АГ 1 ступеню у 43,9 % (18 осіб), 2 ступеню – у 56,1 % (23 пацієнтів) відповідно.

66,17 % (45 пацієнтів) цієї ж групи мали надлишкову масу тіла. 31,11 % від загальної кількості осіб з АГ та ожирінням (14 хворих) мали I ступінь ожиріння, 51,11 % (23 людини) - II ступінь, а 17,77 % (8 пацієнтів) – III ступінь.

Нами були дотримані рекомендації від фірм-виробників діагностичних тест-систем та сучасних принципів лабораторних технологій [4]. Дослідження проводили відповідно до основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 рр.) [5] та вимог належної клінічної практики

(GCP) від 1996 р. [6], і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

В одних і тих самих досліджуваних зразках венозної крові обстежуваних визначали всі досліджувані показники. За допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Advia 1800 (Siemens, США) ми визначали концентрацію глюкози в сироватці. Вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) вимірювали методом рідинної іонообмінної хроматографії високого тиску за допомогою системи D10 (BIO-RAD, США).

Досліджували ліпідний спектр крові. Ферментативний колориметричний метод використовували для вивчення концентрації загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), та тригліцеридів (ТГ). Використовували набір реагентів «Randox HUM ASY» (Великобританія) та біохімічний аналізатор D10 (BIO-RAD, США). Формула Friedwald W.T. використовувалась для обчислення вмісту ліпопротеїдів низької щільності: ЛПНЩ = ЗХС – ЛПВЩ – ТГ/5. Паралельно проводили постановку контролів якості прямим методом [7].

Щоб верифікувати інсулінорезистентність та встановити чутливість тканин до інсуліну, нами був використаний Індекс НОМА та Саго.

Індекс НОМА = рівень глюкози крові натще * вміст інсуліну/22,5 [8].

Індекс Саго (глюкозо-інсулінове співвідношення)=рівень глюкози крові натще/вміст інсулін крові натще [9].

Клініко-лабораторна характеристика представлена в табл.1.

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика обстежених хворих

	Група 1	Група 2	Група 3
n	41	23	18
Вік, років	53,56±7,14	50,5±4,92	50,72±6,98
ІМТ, кг/м ²	32,2±87,4*	25,4±5,22	24,71±4,88
HbA1c, %	9,97±2,02*	9,09±1,95*	5,26±0,42
Глюкоза, ммоль/л	9,71±2,63*	8,74±2,36*	4,34±0,72
ЗХС, ммоль/л	6,73±1,54*	5,97±1,7*	4,21±0,99
ЛПВЩ, ммоль/л	0,99±0,18*	1,1±0,17*	1,41±0,29
ЛПНЩ, ммоль/л	3,76±1,08*	3,01±1,69*	2,69±0,67
ТГ, ммоль/л	2,77±0,81*	2,15±1,07*	1,68±0,3
Інсулін, пмоль/л	126,11±24,65*	106,18±17,84*	56,96±30,67
НОМА	55,37±20,36*	42,65±16,89*	11,21±7
Саго	7,84±2,13*	8,16±1,59*	9,2±3,68

Примітка: * - статистична значущість відмінностей $p < 0,01$.

У хворих з ЦД 2 типу та супутньою АГ, так і без АГ спостерігалась дисліпідемія, що проявлялась підвищенням вмісту ЗХС, ЛПНЩ, ТГ, зниженням вмісту ЛПВЩ. Також був підвищеним рівень HbA1c та глюкози крові натще у порівнянні із групою контролю ($p < 0,01$).

В обстежених пацієнтів з коморбідністю ЦД 2-го типу та АГ, так і без АГ був підвищений рівень інсуліну, індексу НОМА, зниження індексу Саго, що

вказує на розвиток інсулінорезистентності у цих пацієнтів.

Критеріями не включення у дослідження слугували: відмова хворого від обстеження, вагітність та ЦД, що з нею пов'язаний, ЦД 1 типу, вторинний ЦД, кетоацидоз, гепатити аутоімунної та вірусної етіології, серцева недостатність (NYHA III-IV), АГ з резистентністю до лікування, порушення ритму, гострий коронарний синдром та гостре порушення мозкового кровообігу протягом останнього року, ШКФ < 45, гострі

запальні процеси, хронічні обструктивні захворювання легень, злоякісні новоутворення. Також в дослідження не включались пацієнти, що приймали препарати, які чинять вплив на ендотелій, а саме: статини, іАПФ/БРА, блокатори Ca²⁺ каналів, нітрати, препарати L-аргініну. З метою можливого впливу паління на функціональний стан ендотелію у дослідження також не включали осіб, які палять.

Для визначення сироваткової концентрації фібрoneктину застосували ІФА. Використовували сорбційні колонки «Amprer» (Amersham Lifesilence) та тест-систему Amersham pharmacia biotech» (England).

Результати представлені як середнє ± стандартна похибка (m±SD). За допомогою стандартного пакету статистичного розрахунку даних програми Microsoft Office Excel 2007 виконали статистичну обробку даних, застосовуючи методи варіаційної та описової статистики. Критерій t-Стюдента був використаний для визначення достовірності відмінностей середніх величин. Показник p<0,05 вказував на достовірність відмінностей.

Щоб відобразити залежність результативної ознаки від сукупності чинників, з'ясувати характер зв'язку та побудувати математичні моделі, нами був

проведений багатофакторний регресійний аналіз, використовуючи вбудовану в MS Excel надбудову «Пакет аналізу» модуля «Регресія» з покроковим виключенням недостовірних чинників. Також проведено багатофакторний регресійний аналіз, що дозволило відобразити залежність результативної ознаки від сукупності чинників, з'ясувати характер зв'язку та побудувати математичні моделі. R-коефіцієнта Пірсона був >0,7, коефіцієнт детермінації R² >0,5 (точність регресійної моделі). R² оцінювали за значенням F та його значущістю у розподілі Фішера <0,05 (надійність моделі та значущість регресійної моделі). При застосуванні методу найменших квадратів обиралась така сукупність коефіцієнтів, при якому SS мала мінімальне значення серед інших. Для кожної незалежної змінної значення коефіцієнта t-Стюдента було більше 2, а p<0,05 (надійності моделі).

Результати та їх обговорення. Отримані дані дозволяють стверджувати із достовірністю, що в групі 1 (пацієнти з ЦД 2 типу та АГ) сироватковий рівень фібрoneктину (381,06±48,95 пмоль/мл) був вірогідно вищим за показник контрольної групи 3 (217,2±32,86 пмоль/мл) на 75,4 % (p<0,01) (рис.1).

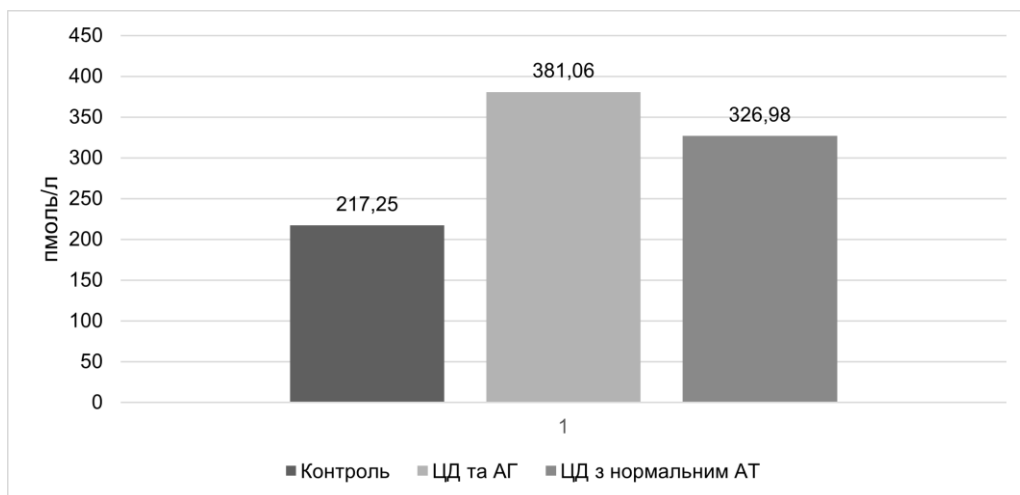


Рис. 1. Вміст фібрoneктину при ЦД 2 типу.

Примітка: * - p<0,01 – при порівнянні групи з ЦД 2 типу та АГ і контрольної групи; p<0,01– при порівнянні групи пацієнтів з ЦД 2 типу без АГ і контрольної групи; p<0,05– при порівнянні групи з ЦД 2 типу та АГ і групи осіб з ЦД 2 типу без АГ.

Аналогічні зміни встановлено і в групі 2 (хворі на ЦД 2 типу без АГ) де сироватковий вміст фібрoneктину (326,98±43,75 пмоль/мл) був вищим на 50,5% у порівнянні з контрольною групою 3 (p<0,01). За нашим припущенням такі зміни можуть бути проявом ендотеліальної дисфункції, яка розвивається як при ЦД, так і при АГ.

Як відомо, у атерогенезі задіяні численні механізми, один з яких – це структурна та функціональна модифікація екстрацелюлярного матриксу, компонентом якого і є фібрoneктин. Фібрoneктин синтезується у вигляді двох ізоформ (ED-A, ED-B) багатьма клітинами, такими як, фібробласти, ендотеліальні клітини, тромбоцити та моноцити [10]. Численні функції, як то, проліферація, міграція та адгезія клітин, регулювання їх росту та диференціації, інфільтрація лейкоцитами та макрофагами зони ушкодження, експресія молекул

адгезії, забезпечення еластичності кровеносних судин та їх ремоделювання здійснюється фібрoneктином [11].

Позаклітинне накопичення клітинного фібрoneктину може відображати ушкодження кровеносних судин, сприяти протромботичним змінам та процесам коагуляції [12]. Показано, що вміст фібрoneктину в плазмі крові може відображати пошкодження судинної стінки у хворих на ЦД, оскільки під час її мікроскопії в екстрацелюлярного матриксу виявлено накопичення Шифр-позитивних речовин, що містять ламінін, колаген IV типу [13].

Оксидативний стрес, утворення залишкових продуктів глікозилювання, нейрогуморальна активація, прозапальні зміни, що розвиваються при ЦД можуть бути пусковим механізмом змін екстрацелюлярного матриксу та ушкодження ендотелію [14-17].

Оскільки підвищення концентрації фібрoneктину спостерігалось в групах 1 та 2 (хворих на ЦД 2 типу як з в поєднанні з АГ, так і з нормальним АТ), то можна припустити роль гіперглікемії у розвитку цих змін. Підвищення сироваткового вмісту фібрoneктину асоціювалось з гіперглікемією за результатами проведеного кореляційного аналізу, що було описано в наших попередніх роботах [22]. Проте, ми провели також регресійний аналіз для підтвердження нашого припущення в групі 1 хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ. У даної когорти пацієнтів встановлено достовірний вплив вмісту HbA1c на рівень фібрoneктину ($p=0,004$).

Рівняння регресії: *Фібрoneк-тин* = $10,48 * HbA1c + 276,46$ ($R^2=0,48$).

Результати дослідження також показали, що в групі 1 (хворі з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ)

сироваткова концентрація фібрoneктину була вірогідно вищою, ніж в групі 2 (хворі на ЦД 2 типу без АГ) на 16,5%. Це може бути свідченням того, яким чином впливає АГ на функцію ендотелію. Оскільки, АГ - це один з клінічних проявів ЕД, то ми можемо допустити, що розвиток АГ у хворих на ЦД 2 типу є також клінічним проявом поглиблення порушення функціонального стану ендотелію.

Проведений регресійний аналіз підтверджує ці припущення та виявляє достовірний вплив концентрації фібрoneктину на рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску ($p<0,0001$ для обох показників) (рис. 2):

Рівняння регресії:

САТ = $0,24 * \text{фібрoneктин} + 64,07$ ($R^2=0,63$).

ДАТ = $0,11 * \text{фібрoneктин} + 56,86$ ($R^2=0,6$).

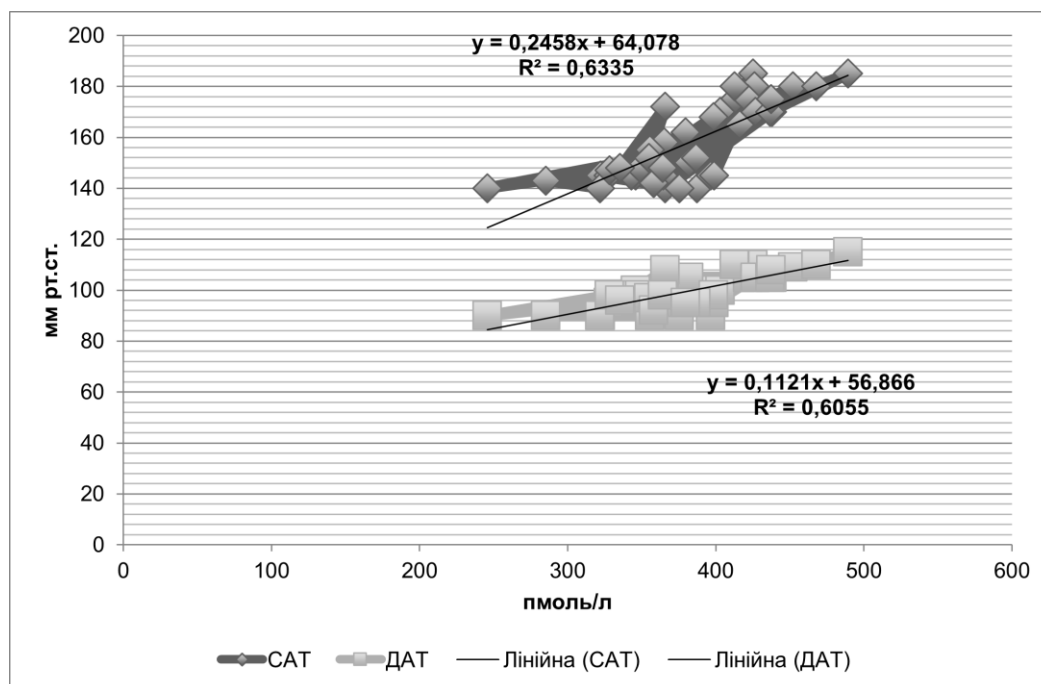


Рис. 2. Вплив рівня фібрoneктину на артеріальний тиск у хворих з коморбідністю ЦД 2 та АГ.

Концентрація фібрoneктину підвищується і при інших патологічних станах, таких як ішемічний інсульт [18], онкологічних захворюваннях [19]. Фібрoneктин є маркером ремоделювання екстрацелюлярного матриксу при гіпертрофічній кардіоміопатії, оскільки виявлено, що його вміст знижений у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією в порівнянні з здоровими особами [20]. Вміст EDA-фібрoneктину підвищувався в плазмі пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань в порівнянні групою з помірним ризиком [21].

Серед інших традиційних факторів ризику кардіо-васкулярної патології на концентрацію фібрoneктину впливають показники ліпідного обміну та інсулінорезистентності, що показано в наших попередніх публікаціях при проведенні кореляційного аналізу у хворих на ЦД 2 типу, ожиріння, АГ [22, 23, 24].

В групі пацієнтів з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ (група 1) виявлено, що на сироватковий вміст фібрoneктину достовірно впливає підвищена концентрація ЛПВЩ ($p<0,0001$).

Рівняння регресії: *Фібрoneктин* = $409,84 - 126 * ЛПВЩ$ ($R^2=0,56$).

Також виявлено достовірний вплив вмісту інсуліну в сироватці крові ($p<0,0001$) на рівень фібрoneктину в групі 1 хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ.

Рівняння регресії: *Фібрoneктин* = $1,94 * \text{Інсулін} + 93,23$ ($R^2=0,49$).

Таким чином, підвищення концентрації фібрoneктину, що виявлено в нашому дослідженні вказує на ушкодження ендотелію та розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦД 2 типу як при поєднанні з АГ, так і при нормальному АТ.

Ці результати співпадають з даними наших попередніх досліджень, під час яких встановлено підвищення вмісту фібрoneктину в сироватці крові у хворих з ЦД 2 типу з різною масою тіла [22], та при ЦД 1-го типу [23], АГ [24], синдромі полікістозних яєчників [25]. Про те, залишалось не дослідженим як впливає підвищення рівня фібрoneктину при ЦД 2 типу на рівень АТ, чи пов'язані ці зміни лише з гіперглікемією. Підвищення концентрації фібрoneктину у хворих з

коморбідністю ЦД 2 типу та АГ в порівнянні з групою хворих на ЦД 2-го типу з нормальним АТ свідчить про те, що АГ має незалежний від гіперглікемії зв'язок з концентрацією фібронектину, як маркера порушення функції ендотелію. Це підтвердили і результати регресійного аналізу, що виявили достовірний вплив рівня фібронектину на показники САТ та ДАТ.

Разом з тим, результати регресійного аналізу та побудовані на його основі математичні моделі вказують на вплив традиційних факторів ризику серцево-судинної патології, а саме гіперглікемії, дисліпідемії та інсулінорезистентності на підвищення вмісту фібронектину та розвиток ендотеліальної дисфункції при коморбідності ЦД 2 типу та АГ.

Висновки. Цукровий діабет 2 типу як з АГ, так із нормальним АТ супроводжується підвищенням рівня фібронектину в сироватці крові, що вказує на розвиток ЕД при цьому патологічному стані. За умов коморбідності ЦД 2 типу та АГ підвищення концентрації фібронектину має вплив на рівень АТ, що може бути клінічним проявом поглиблення ЕД у цих пацієнтів. Гіперглікемія, дисліпідемія та інсулінорезистентність теж впливають на розвиток ЕД, оскільки на концентрацію фібронектину достовірно впливають вміст Hb1Ac, ЛПВЩ та інсулін.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

1. Wang JP, Hielscher A. Fibronectin: How Its Aberrant Expression in Tumors May Improve Therapeutic Targeting. *J Cancer*. 2017;8(4):674-682.
2. Dorland YL, Huvneers S. Cell-cell junctional mechanotransduction in endothelial remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(2):279-292.
3. Langlois B, Belozertseva E, Parlakian A, Bourhim M, Gao-Li J, Blanc J, et al. Vimentin knockout results in increased expression of sub-endothelial basement membrane components and carotid stiffness in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):11628.
4. Klinichna laboratorna diahnostryka: pidruchnyk / L.Ie. Lapovets, H.B. Lebed, O.O. Yastremska ta in.- 2-e vydannia. 2021; 472
5. Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. WMA.2004:32.
6. Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. 1996:58.
7. Friedewald WT, Levy R, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7): 412-419.
9. Caro JF. Insulin resistance in obese and non-obese man. *J Clin Endocrinol Metab*.1991;73(4):691-695.
10. Xu J, Shi GP. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(11):2106-2119.
11. Digiacomio G, Tusa I, Bacci M, Cipolleschi MG, Dello Sbarba P, Rovida E. Fibronectin induces macrophage migration through a SFK-FAK/CSF-1R pathway. *Cell Adh Migr*. 2016:1-11.
12. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Med Indones*. 2007;39(2):86-93.
13. Kanters SD, Banga JD, Algra A, Frijns RC, Beutler JJ, Fijnheer R. Plasma levels of cellular fibronectin in diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2): 323-7.
14. Frangogiannis NG. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *Circ Res*. 2019;125(1):117-146.
15. Chiang HY, Korshunov VA, Serour A, Shi F, Sottile J. Fibronectin is an important regulator of flow-induced vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;29:1074-1079.
16. Habib SL, Yadav M, Tizani S, Bhandari B, Valente AJ. Tuberin inhibits production of the matrix protein fibronectin in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1652-1662.
17. Pastino AK, Greco TM, Mathias RA, Cristea IM, Schwarzbauer JE. Stimulatory effects of advanced glycation endproducts (AGEs) on fibronectin matrix assembly. *Matrix Biol*. 2017;59:39-53.
18. Castellanos M, Leira R, Serena J, Blanco M, Pedraza S, Castillo J. et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1671-1676.
19. von Au A, Vassel M, Kraft S, Sens C, Hackl N, Marx A et al. Circulating fibronectin controls tumor growth. *Neoplasia* 2013;15:925-938.
20. Fucikova A, Lenco J, Tambor V, Rehulkova H, Pudil R, Stulik J. Plasma concentration of fibronectin is decreased in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Chim Acta*. 2016;463:62-66.
21. Lemańska-Perek A, Krzyżanowska-Gołąb D, Pupek M, Klimeczek P, Witkiewicz W, Kałnik-Prastowska I. Analysis of Soluble Molecular Fibronectin-Fibrin Complexes and EDA-Fibronectin Concentration in Plasma of Patients with Atherosclerosis. *Inflammation*. 2016;39(3):1059-68.
22. Mogylnytska LA. Vmist fibronektynu u syrovattsi krovi khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu ta ozhyrinnya. *Klinichna endokrynolohiya ta endokryna khirurgiya*. 2012;4(41):44-48 [in Ukrainian].
23. Mogylnytska LA. Vmist fibronektynu u khvorykh na tsukrovyy diabet 1-ho typu z mikroanhiopatiyamy ta arterial'noyu hipertenziyeyu. *Ekspyrymental'na ta klinichna fizioloziya ta biokhimiya*. 2017;80(4):40-5 [in Ukrainian].
24. Mogylnytska LA, Mankovskiy BN. Uroven' fibronektina v syvorotke krovi bol'nykh s arterial'noy gipertenziyey v sochetanii s sakharnym diabetom 2-go tipa i ozhireniyem. *East European Scientific Journal*. 2016;2(6):92-6.
25. Mogylnytska LA. Soderzhaniye fibronektina v syvorotke krovi pri sindrome polikistozykh yaichnikov u zhenshchin s razlichnoy massoy tela. *Trudnosti endokrinologii*. 2016;62(4):27-31.

UDC 616.379.2-02:616.13/.16-018.74-008.6]-092-036-07-08

THE SERUM LEVEL OF FIBRONECTIN IN THE CONDITIONS OF THE COMORBITY OF TYPE 2 DIABETES AND ARTERIAL HYPERTENSION

L.A. Mogylnytska, T.P. Onyshchuk, I.E. Dovganyuk

National Pirogov Memorial Medical University, Department of Therapeutic Disciplines and Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Khmelnytskyi, Ukraine

ORCID ID: 0000-0001-8483-9644,

e-mail: mogylnytska@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6268-4984,

e-mail: vra4ixa@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-1305-795X,

e-mail: unidis23@gmail.com

Abstract. Endothelial dysfunction (ED), both in patients with comorbidity of type 2 diabetes and hypertension, and without hypertension, is an early and main mechanism that causes vascular angiopathy. Fibronectin is a marker of extracellular matrix remodeling, which, according to our hypothesis and numerical studies, is a manifestation of ED that develops in both diabetes and hypertension, and the study of its serum concentration may serve as an early marker of ED in such a cohort of patients.

The aim of our study began to establish the serum concentration of fibronectin in patients with the comorbidity of type 2 diabetes and arterial hypertension, as a marker of endothelial dysfunction, examine the influence between this component of the extracellular matrix and the level of blood pressure, as well as its relationship with other cardiovascular risk factors.

Materials and methods: 64 patients suffering from type 2 diabetes participating in our study were divided into two subgroups: 41 patients with comorbidity of type 2 diabetes and hypertension (HBA1C: $9.9 \pm 2\%$, age: 53.6 ± 7.1 years), 23 patients with type 2 diabetes without hypertension (Hba1c: $9 \pm 1.9\%$, age: 50.5 ± 4.9 years). 18 middle-aged people without diabetes and hypertension were selected in a control group (Hba1c: $5.26 \pm 0.42\%$,

age: 50.7 ± 6.9 years).

In order to determine the serum concentration of fibronectin, an immunoassembly assay was used. The results are presented as an average \pm standard deviation ($M \pm SD$). Applied methods of variational and descriptive statistics. The t-Student test was used to determine the reliability of the differences in average values. $P < 0.05$ indicated the reliability of the differences. In order to reflect the dependence of the effective feature on the totality of factors, the determination of the nature of the communication and the construction of mathematical models was carried out by a multifactorial regression analysis.

Results: It has been shown that the serum level of fibronectin was significantly higher in a group of patients with a comorbidity of type 2 diabetes and hypertension (381.06 ± 48.95 pmol/ml) by 75.4% ($p < 0.01$), as well as in patients with type 2 diabetes without hypertension (326.98 ± 43.75 pmol/l) by 50.5% compared to control group (217.25 ± 32.86 pmol/ml) ($p < 0.01$). The concentration of fibronectin was higher in patients with a comorbidity of type 2 diabetes and hypertension compared to patients with type 2 diabetes by 14.2% (381.06 ± 48.95 and 326.98 ± 43.75 pmol/ml, respectively, $p < 0.01$). In a group of persons with comorbidity of type 2 diabetes and hypertension, the reliable effect of serum concentration of fibronectin on systolic ($R^2 = 0.63$, $P < 0.0001$) and diastolic ($R^2 = 0.6$, $p < 0.0001$) arterial pressure is established, developed relevant mathematical models. In these patients, the reliable effect of glycated hemoglobin ($R^2 = 0.48$, $P < 0.0001$), HDL ($R^2 = 0.56$, $P < 0.0001$), insulin ($R^2 = 0.49$, $P < 0.0001$) on a serum level of fibronectin is observed.

Conclusions: type 2 diabetes both with hypertension, and with normal arterial pressure accompanied by an increase of fibronectin in serum, indicating the development of endothelial dysfunction. Under the conditions of comorbidity of type 2 diabetes and hypertension, an increase of concentration of fibronectin has an effect on the level of blood pressure, which may be a clinical manifestation of deepening of endothelial dysfunction in these patients. Hyperglycemia, dyslipidemia and insulin resistance also affect the concentration of fibronectin.

Keywords: fibronectin, endothelial dysfunction, arterial hypertension, type 2 diabetes.

Стаття надійшла в редакцію 08.11.2024 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.