**12. STRESZCZENIE**

**Wstęp**

Salusyny są nowo odkrytymi endogennymi peptydami wykazującymi działanie hemodynamiczne. W nielicznych doniesieniach z literatury na temat salusyn podkreślane jest ich znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i zespołu metabolicznego. Salusyny występują w dwóch izoformach: alfa składająca się z 20 aminokwasów i beta złożona z 28 aminokwasów. Do chwili obecnej nie znaleziono szlaków ich syntezy, metabolizmu, jak również nie odkryto receptorów dla salusyn.

Analiza immunohistochemiczna wykazała obecność salusyn w osoczu, surowicy i moczu. W obrębie nerki ich obecność potwierdzono w komórkach nabłonka kłębuszków oraz w proksymalnych i dystalnych cewkach nerkowych. Dodatkowo wykazano ich obecność w jądrach podwzgórza, hepatocytach, komórkach mięśni gładkich i śródbłonku naczyń (VSMC) oraz w fibroblastach.

Badania eksperymentalne na szczurach wykazały, że obniżenie stężenia salusyny alfa i wzrost stężenia salusyny beta prowadzi do rozwoju miażdżycy i zespołu metabolicznego, oraz potwierdziły znaczący wpływ salusyny beta na regulację ciśnienia tętniczego krwi. Prowadzono obserwacje nad wpływem mikroiniekcji salusyny beta do różnych obszarów mózgu szczurów. Mikroiniekcje salusyny beta do jądra przykomorowego podwzgórza powoduje wzrost stężenia noradrenaliny i wazopresyny zarówno we krwi, jak i w tkance mózgowej, co prowadzi do nadciśnienia. Iniekcje te skutkują również wzmożonym uwalnianiem wazopresyny z dogłowowego brzuszno – bocznego obszaru rdzenia przedłużonego – strefy presyjnej (RVLM), która leży we wstępującym układzie siatkowatym. Wzrost aktywności neuronów z tego obszaru przenoszony jest do jądra pośrednio – bocznego, czyli jądra współczulnego odcinka piersiowego kręgosłupa, wraz z przylegającymi segmentami szyjnym i lędźwiowym, a więc do ośrodka współczulnego rdzenia kręgowego. Stamtąd pochodzi pobudzenie obwodowych włókien układu współczulnego do serca tętniczek i nerek, co skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Mikroiniekcje salusyny beta do RVLM powodują aktywację włókien współczulnych nerek, wzrost średniego ciśnienia tętniczego krwi oraz tętna. Nie mają one jednak znaczącego wpływu na stężenie wazopresyny zarówno w RVLM jak i w surowicy. Mikroiniekcje salusyny beta do jądra pasma samotnego powodują zależną od dawki bradykardię i hipotensję. Dożylne podanie salusyny beta u szczurów w znaczący sposób podnosi średnie tętnicze ciśnienie krwi, ale nie ma wpływu na częstość pracy serca. Jednakże wstrzyknięcie bardzo dużych dawek salusyny beta powoduje gwałtowną bradykardię i hipotensję.

Ekspresja genów salusyny beta u szczurów powoduje ciężkie i długotrwałe nadciśnienie połączone z tachykardią.

**Cel**

Celem pracy jest ocena związku salusyny beta z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym u dzieci i młodzieży, porównanie stężenia salusyny beta w surowicy dzieci z nadciśnieniem tętniczym w odniesieniu do grupy referencyjnej, sprawdzenie, czy istnieje związek pomiędzy stężeniem salusyny beta w surowicy, a wartościami ciśnienia tętniczego krwi, pomiarami antropometrycznymi oraz wybranymi parametrami biochemicznymi: stężeniem glukozy, kreatyniny, kwasu moczowego, profilem lipidowym. Dodatkowym celem było oznaczenie korelacji między stężeniem salusyny beta w surowicy a wskaźnikami zagrożenia miażdżycą, takimi jak: asymetryczną dimetyloargininą (ADMA), symetryczną dimetyloargininą (SDMA), białkiem C-reaktywnym oznaczonym metodą wysokoczułą (hsCRP), oraz wskaźnikiem aterogenności TG/HDL.

**Materiał i metody**

Badanie przeprowadzono w grupie 88 dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat, którą podzielono na 2 podgrupy w zależności od wyniku całodobowego zapisu ciśnienia tętniczego (ABPM): NT – 58 pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym i R- grupa referencyjna, składająca się z 30 dzieci, u których zapis ABPM nie potwierdził NT (rozpoznano nadciśnienie białego fartucha). Kryteria włączenia do grupy NT obejmowały: wiek 6-18 lat, NT potwierdzone za pomocą ABPM (średnie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i/lub rozkurczowego ≥ 95 centyla dla wieku, płci i wzrostu oraz ładunek ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego > 25%), prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy. Kryteria wyłączenia z grupy NT to:wtórne NT, dysfunkcja nerek i wątroby, niewydolność serca, cukrzyca, schorzenia hematologiczne, autoimmunologiczne, zapalne, dziewczęta stosujące tabletki antykoncepcyjne, ciąża, stosowanie leków hipotensyjnych. Kryteria włączenia do grupy R obejmowały:wiek 6-18 lat, wykluczenie NT w badaniu ABPM (średnie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i/lub rozkurczowego < 95 centyla dla wieku, płci i wzrostu oraz ładunek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego < 25% w ABPM). U wszystkich pacjentówwykonano pomiary antropometryczne oraz ABPM. Badania laboratoryjne obejmowały morfologię krwi obwodowej, stężenie glukozy, kreatyniny, kwasu moczowego, profil lipidowy. Stężenie salusyny beta, ADMA i SDMA w surowicy oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą programów komputerowych Statistica 10.0 PL i R.

**Wyniki**

Wstępne wyniki badań sugerują, że stężenie salusyny beta w surowicy może mieć związek z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym u dzieci i młodzieży. W badanej grupie dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (HT) oznaczone stężenia salusyny beta w surowicy były istotnie statystycznie wyższe od stężeń salusyny beta w surowicy krwi dzieci z nadciśnieniem białego fartucha zakwalifikowanych do grupy referencyjnej (R). W grupie NT wykazano pozytywną korelację pomiędzy stężeniem salusyny beta we krwi, a indeksem masy ciała skorelowanym do wieku i wzrostu dziecka (BMI Z-score), skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi (SBP i DBP, odpowiednio) z trzech niezależnych pomiarów, skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi (SBP) w trakcie 24 godzinnego zapisu ciśnienia tętniczego krwi (ABPM) oraz osobno w ciągu dnia i nocy, oraz stężeniem w surowicy trójglicerydów (TG). Nie wykazano natomiast istotnego związku pomiędzy stężeniami salusyny beta oraz glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, kwasu moczowego i kreatyniny. Nie wykazano również istotnego statystycznie związku pomiędzy stężeniem salusyny beta w surowicy dzieci z grupy NT a wyniki z ABPM takimi jak: rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (DBP) w trakcie 24 godzinnego zapisu ABPM, oraz osobno w ciągu dnia i nocy, ładunkiem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi zarówno w ciągu dnia jak i w trakcie nocy, oraz spadkiem nocnym skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. W grupie dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym wykazano również istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem w surowicy salusyny beta i wskaźników zagrożenia miażdżycą: białkiem C- reaktywnym oznaczanym metodą wysokoczułą (hsCRP) i asymetryczną dimetyloargininą (ADMA), oraz wskaźnikiem aterogenności TG/HDL. Nie znaleziono natomiast istotnego związku pomiędzy salusyną beta a symetryczną dimetyloargininą (SDMA).

**Wnioski**

1. Wstępne wyniki badań sugerują, że salusyna beta, ale nie salusyna alfa, może mieć związek

 z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym u dzieci i młodzieży.

2. Stężenie salusyny beta jest wyższe u pacjentów z otyłością i korelauje z wartością

 triglicerydów i wskaźnikiem aterogenności TG/HDL.

3. Dodatnia korelacja salusyny beta z uznanymi wskaźnikami miażdżycy (hs- CRP oraz

 ADMA) może wskazywać na jej rolę w patogenezie miażdżycy.

**13. SUMMARY**

**Incroduction**

Salusins are recently identified endogenous bioactive peptides which were first discovered by bioinformatic analysis of a full-length complementary DNA library. Human salusyn alpha and betha are related peptides of 28 and 20 amino acids, respectively, produced fromthe same precursor, prosalusin. It has been confirmed that salusins exist in human plasma in their originally predicted forms, indicating their possible role as peptide hormones in humans. They represent a new class of bioactive peptides with hypotensive and bradycardiac effects, among which salusin-β is the most potent. Salusins are multifunctional regulators of hemodynamics. The role of salusins in hypertension (HTN) and atherosclerosis has not yet been clearly established. The central regulation of blood pressure by salusyn beta is associated by some authors with its influence on sympathetic nerve activity. Microinjections of salusyn beta into different places of the brain produce different effects. In the paraventricular nucleus (PVN) increases the plasma arginine-vasopressin (AVP) and norepinephrine levels. It also increases the AVP release from the rostral ventrolateral medulla (RVLM) via the projection from PVN to RVLM. Microinjection of salusyn beta into the RVLM increased renal sympathetic nerve activity. There was no major effect on the AVP level in the RVLM and plasma. Salusin beta injected into nucleus tractus solitarii (NTS) produces a dose dependent hypotension and bradycardia. Injection of salusyn beta into peripheral circulation produces a slightly different effects that are highly dose dependent. Intravenous injection of salusyn beta significantly increases median arterial pressure (MAP), but does not affect heart rate (HR), however,

very high doses cause instantaneous decrease in both MAP and HR. Salusin beta overexpression provokes severe and prolonged hypertension accompanied by tachycardia in rats.

**Aim**

The aim of this study was to test the hypothesis that serum salusyn beta level differ in adolescents with essential HTN compared to those of a reference group. An additional aim was to investigate the correlations between salusin beta and clinical, laboratory, and blood pressure (BP) monitoring variables. The aim of study was also to check the relationship between serum salusin beta levels and asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and hs-CRP in adolescents with essential hypertension.

**Material and methods**

The study cohort comprised 88 children (33 girls, 55 boys) aged 6–18 years. Based on ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) we categorized the children and adolescents into two groups. One group comprised 58 patients with essential hypertension (HTN) the second group was a reference (R) group consisting of 30 patients with white-coat HTN. Inclusion criteria were: age between 6 and 18 years; essential arterial HTN verified by ABPM as mean daytime and nighttime systolic BP (SBP) levels of ≥95th percentile for age, sex, and height, and a load SBP (LSBP) or load diastolic BP (LDBP) of >25 %; normal levels of creatinine. Exclusion criteria were secondary forms of HTN; renal or hepatic dysfunction; heart failure; diabetes mellitus; hematological disease; systemic inflammatory conditions; autoimmune diseases; girls on contraceptive pills; subjects treated with hypertensive agents and medications known to affect BP values. In the patients placed in the R group, essential HTN was excluded during the medical examination on the basis of ABPM (mean daytime and nighttime SBP and DBP levels of <95th percentile for age, sex, and height and a LSBP and LDBP of <25 %). Patients in the R group were not receiving any medication at the time of the examination, and their family history was negative for essential HTN or other cardiovascular

diseases, diabetes, and metabolic syndrome.

For all subjects, careful clinical histories were taken, and physical examinations were performed. After 12 h of overnight fasting, blood samples were taken from each patient for the measurement of salusins levels, morphology of the peripheral blood, basal glucose level, lipid profile, and serum creatinine, urea, and uric acid levels. The serum salusins levels, ADMA and SDMA were measured using a commercially available ELISA kit. Data analysis was performed using the computer program Statistica 10.0 PL (StatSoft, Tulsa, IK) and R.

**Results**

In this study group, children and adolescents with essential (primary) HTN had a significantly higher serum salusyn beta level than those assigned to the reference (R) group consisting of patients with white-coat HTN. We also found a positive correlation between the salusin-β blood level and the BMI Zscore, SBP, and DBP, based on three independent measurements, and between themean SBP during 24-h ABPM and the daytime and nighttime separately, TG, and the TG/HDL ratio (atherogenic index). In this study we also revealed significant relationship between serum salusins level and markers of atherosclerosis: hsCRP and ADMA in children and adolescents with essential hypertension. There was no significant association between salusin beta and SDMA.

**Conclusion**

1. In conclusion, our results, while preliminary, suggest that salusin beta, but not salusin alpha, may play an important role in the pathogenesis of HTN in the pediatric populations.

2. Serum salusin beta level is higher in patients with obesity, and correlated positively with TG and atherogenic index TG/HDL.

3. In this preliminary study, we found that serum salusin beta level correlated positively with hs-CRP and ADMA which are well- known markers of atherosclerosis. It may suggest, that it may play an important role in pathogenesis of atherosclerosis.