

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko: **Marcin Cwynar**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

- a. Dyplom ukończenia Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie; 1999 r.
- b. Dyplom specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, Kraków; 2007 r.
- c. Dyplom specjalisty w dziedzinie geriatrici, Kraków; 2011 r.
- d. Dyplom doktora nauk medycznych (z wyróżnieniem) – Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków; 2006 r.
Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wybrane polimorfizmy genów angiotensynogenu, enzymu konwertującego angiotensynę I oraz receptora typu 1 dla angiotensyny II, a właściwości elastyczne dużych naczyń tętnicznych”

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- a. Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków; od 2001 r. – studia doktoranckie, asystent, adiunkt (aktualnie)

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

- a) tytuł osiągnięcia naukowego: **Wpływ nerkowej gospodarki sodowej oraz wybranych polimorfizmów genetycznych układu renina-angiotensyna-aldosteron na ciśnienie tętnicze i przebudowę układu sercowo-naczyniowego.**

b) autorzy/tytuł/nazwa wydawnictwa/rok/strony

- I. **Cwynar M**, Stompór T, Bartoń H, Grodzicki T. Endogenous lithium clearance: a diagnostic method of assessing sodium sensitivity in hypertension. Methodological and clinical implications. **Kardiologia Pol.** 2014; 72:1-7.
- II. **Cwynar M**, Gąsowski J, Stompór T, Bartoń H, Wizner B, Dubiel M, Głuszewska A, Królczyk J, Franczuk P, Grodzicki T. Blood pressure and arterial stiffness in patients with high sodium intake in relation to sodium handling and left ventricular diastolic dysfunction status. **J Hum Hypertens.** 2015; 29:583-91.
- III. **Cwynar M**, Gąsowski J, Gryglewska B, Głuszewska A, Bartoń H, Słowik A, Grodzicki T. The relation between *ACE* D/I and *CYP11B2* C-344T polymorphisms and parameters of arterial stiffness in the context of renal sodium handling. **Blood Press.** 2016; 24:306-16.

- IV. **Cwynar M**, Gąsowski J, Głuszewska A, Królczyk J, Bartoń H, Słowik A, Grodzicki T. Blood pressure, arterial stiffness and endogenous lithium clearance in relation to AGTR1 *A1166C* and AGTR2 *G1675A* gene polymorphisms. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.** 2016; 17:1-12.

- c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Uwarunkowania genetyczne i środowiskowe są jednymi z najistotniejszych elementów predysponujących do rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego i jego powikłań narządowych. Nadmierne obciążenie sodem, związane ze zwiększoną zawartością w diecie jak również z upośledzeniem nerkowych mechanizmów jego wydalania, uznawane jest za jeden z głównych czynników modulujących ekspresję szeregu genów, co łącznie może predysponować do ujawnienia się niekorzystnego efektu fenotypowego. Głównym celem badawczym cyklu prac była próba ustalenia związku obciążenia sodem i wybranych polimorfizmów genetycznych układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) na obwodowe i centralne ciśnienie tętnicze oraz parametry przebudowy układu sercowo-naczyniowego tj. usztywnienie ścian dużych tętnic, przerost i dysfunkcję rozkurczową lewej komory.

Podstawową metodą diagnostyczną oceny gospodarki sodowej od wielu lat pozostaje oznaczenie dobowego wydalania sodu z moczem. Jednakże jedną z metod diagnostycznych od wielu lat obecną, a w ostatnich latach coraz częściej stosowaną w badaniach sodowrażliwości ciśnienia tętniczego, jest ocena resorpcji zwrotnej sodu w cewkach proksymalnej i dystalnej nefronu przy użyciu oznaczeń nerkowego klirensu litu. W metodologii starszych badań przed zaplanowanymi oznaczeniami podawano jednorazowo preparat litu, wówczas dokonując pomiarów i wyliczając jego klirens. W ostatnich latach wraz z rozwojem nowych metod pomiarowych, takich jak: spektrometria absorpcji atomowej, spektrometria emisji oraz spektrometria masowa z indukcyjnie sprzężoną plazmą, dokonuje się oznaczeń klirensu endogennego litu, pozwalających na detekcję stężeń w zakresach poniżej 0.2 µg/L.

Badania klirensu tego pierwiastka opierają się na założeniu, iż transport jonów litu przez błonę komórki cewki proksymalnej nefronu odbywa przy udziale tych samych mechanizmów komórkowych co w przypadku transportu sodu i wody. Wyliczone przy zastosowaniu metod spektrometrycznych stężenia litu w surowicy krwi i w moczu, pozwalają na oszacowanie wartości frakcyjnego wydalania litu z moczem (FE_{Li}). Ponieważ resorpcja zwrotna litu dokonuje się niemal wyłącznie w cewce proksymalnej nefronu, a jony litu nie podlegające reabsorpcji ulegają w całości wydalaniu z moczem, FE_{Li} jest bardzo dokładnym markerem zwrotnej resorpcji sodu w cewkach proksymalnych nefronu. Wartości FE_{Li} wraz z frakcyjnym wydalaniem sodu z moczem (FE_{Na}) pozwalają także na wyliczenie wartości resorpcji zwrotnej sodu w cewkach dystalnych nefronu (FDR_{Na}).

Procesy wydalania i resorpcji zwrotnej sodu podlegają złożonej regulacji poprzez bezpośredni i pośredni wpływ szeregu czynników: genetycznych, hormonalnych, hemodynamicznych, dietetycznych oraz farmakologicznych. W licznych badaniach epidemiologicznych z zastosowaniem dobowego wydalania sodu z moczem wykazano

niekorzystny wpływ nadmiaru sodu na ciśnienie tętnicze, powikłania narządowe i ryzyko sercowo-naczyniowe. W ostatnich latach ukazały się jednakże wyniki dużych badań populacyjnych które dostarczyły rozbieżnych danych, wskazując na niekorzystny wpływ nadmiernej restrykcji sodu w diecie. W odniesieniu do badań bazujących na oznaczeniach klirensu endogennego litu, ich ilość w dostępnym piśmiennictwie jest znacząco mniejsza. Wykazano w nich ścisłą zależność pomiędzy zwiększoną resorpcją zwrotną sodu w cewkach nerkowych a wartościami ciśnienia tętniczego, predylekcją do rozwoju nadciśnienia, narastającym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz wybranymi parametrami wzrostu sztywności i przebudowy ścian dużych tętnic i przerostu lewej komory mięśnia sercowego.

Wśród czynników genetycznych predysponujących do rozwoju nadciśnienia i przebudowy sercowo-naczyniowej, od wielu lat szczególne zainteresowanie wzbudzają badania związku wybranych polimorfizmów genów kodujących składowe układu RAA - D/I genu konwertazy angiotensyny I (ACE), C-344T genu syntazy aldosteronu (CYP11B2), A1166C genu receptora typu 1 dla angiotensyny II (AGTR1) oraz G1675A genu receptora typu 2 dla angiotensyny II (AGTR2). Udowodniono, iż ekspresja części ww. polimorfizmów a co za tym idzie ich wpływ na parametry ciśnieniowe i powikłania narządowe, podlega modulującemu wpływowi gospodarki sodowej. Wyników o podobnym charakterze, w kontekście usztywnienia ścian dużych tętnic, dostarczył także cykl omawianych prac.

Ponieważ wyniki badań sodowrażliwości ciśnienia tętniczego i jego powikłań narządowych przy zastosowaniu metody dobowego wydalania sodu z moczem dostarczyły kontrowersji, pojawiła się konieczność zastosowania alternatywnych metod pomiarowych. Wydaje się, że to właśnie oznaczenia resorpcji zwrotnej sodu w cewkach nerkowych przy użyciu klirensu endogennego litu, dostarczają najbardziej wiarygodnych, powtarzalnych i dokładnych danych. Zastosowanie tej techniki pomiarowej pozwala również na uniknięcie błędów wynikających ze zmian w natężeniu przepływu krwi przez nerki, z niepełnej dobowej zbiórki moczu oraz z konieczności zastosowania wzorów do wyliczeń dobowej utraty sodu z moczem w oparciu o jego stężenie w porannej próbce. Także w kontekście braku wyników mogących być ekstrapolowanymi na wiele populacji w dotychczasowych badaniach polimorfizmów genetycznych związanych z nadciśnieniem i ryzykiem sercowo-naczyniowym, przy ścisłej roli czynników środowiskowych w modulacji ekspresji genów, konieczne jest poszukiwanie bardziej szczegółowych metod oceny gospodarki sodowej. Pozwoli to na poszerzenie wiedzy dotyczącej mechanizmów ich łącznego wpływu na parametry sercowo-naczyniowe. Niezbędnym krokiem jest także poszukiwanie nowych polimorfizmów genetycznych związanych z sodowrażliwością ciśnienia tętniczego.

d) Omówienie prac składających się na osiągnięcie naukowe

- I. **Cwynar M**, Stompór T, Bartoń H, Grodzicki T. Endogenous lithium clearance: a diagnostic method of assessing sodium sensitivity in hypertension. Methodological and clinical implications. **Kardiologia Polska**. 2014; 72:1-7.

W pracy poglądowej, opisującej zastosowanie techniki klirensu endogennego litu w ocenie sodowrażliwości ciśnienia tętniczego, dokonaliśmy zestawienia najważniejszych doniesień naukowych dotyczących tego zagadnienia. Przedstawiliśmy dokładny opis metodologii badania, opisaliśmy czynniki wpływające na nerkowy metabolizm sodu oraz zebraliśmy

najważniejsze badania kliniczne opisujące resorpcję zwrotną sodu w cewkach nerkowych w kontekście wartości ciśnienia tętniczego, jego powikłań narządowych oraz sercowo-naczyniowych czynników ryzyka. W końcowej części artykułu przedstawiliśmy ograniczenia dotyczące zastosowania omawianej metody pomiarowej oraz oceniliśmy perspektywy jej zastosowania w nowo planowanych badaniach klinicznych.

- II. **Cwynar M**, Gąsowski J, Stompór T, Bartoń H, Wizner B, Dubiel M, Głuszewska A, Królczyk J, Franczuk P, Grodzicki T. Blood pressure and arterial stiffness in patients with high sodium intake in relation to sodium handling and left ventricular diastolic dysfunction status. **J Hum Hypertens**. 2015; 29:583-91.

Badanie zaplanowano jako obserwację mającą ocenić, czy w populacji o wysokim spożyciu sodu i z wieloletnim wywiadem nadciśnienia tętniczego, wzmożona resorpcja zwrotna sodu w cewce proksymalnej (FE_{Li}) i dystalnej (FDR_{Na}) nefronu oraz dobowe wydalanie sodu z moczem (Na_{24}), mogą mieć związek z rozwojem dysfunkcji rozkurczowej mięśnia sercowego, poprzez wpływ na wartości obwodowego i centralnego ciśnienia tętniczego oraz usztywnienie ścian tętnic. Dostępne dane dostarczyły dowodów, iż nadmierne obciążenie sodem (oceniane przy zastosowaniu metody dobowej zbiórki moczu) przyczynia się w sposób niezależny od wartości ciśnień do rozwoju powikłań narządowych w układzie sercowo-naczyniowym, między innymi usztywnienia ścian tętnic, przerostu ściany lewej komory mięśnia serca i upośledzenia jej funkcji rozkurczowej. Jednakże w dostępnym piśmiennictwie brak było dotychczas jednoznacznych danych, wskazujących na związek zwiększonej resorpcji zwrotnej sodu w cewkach nefronu z dysfunkcją rozkurczową lewej komory.

Celem wykazania wpływu obciążenia sodem na obecność lub brak dysfunkcji rozkurczowej mięśnia sercowego w badanej populacji, przeprowadzono analizy dotyczące obecności ich zależności w odniesieniu do wartości ciśnień obwodowych i centralnych oraz parametrów usztywnienia ścian tętnic. Dla FE_{Li} i FDR_{Na} wykazano obecność istotnych statystycznie interakcji w odniesieniu do wybranych parametrów ciśnieniowych i sztywności tętnic. W związku z tym, dalsze analizy przeprowadzono przy zastosowaniu standaryzowanej analizy wariancji w grupach poniżej i powyżej mediany dystrybucji FE_{Li} i FDR_{Na} oraz porównawczo dla Na_{24} . Wśród uzyskanych wyników, najbardziej spójne dane dotyczyły resorpcji zwrotnej sodu w cewce proksymalnej nefronu. W grupie osób z potwierdzoną dysfunkcją rozkurczową w porównaniu z osobami bez dysfunkcji, poniżej mediany FE_{Li} (co odpowiada zwiększonej resorpcji zwrotnej sodu), obserwowano istotnie wyższe wartości ciśnień obwodowych i centralnych oraz wskaźników usztywnienia ścian tętnic, czego nie obserwowano w grupie powyżej mediany FE_{Li} . Zależności o podobnym charakterze obserwowano także dla resorpcji zwrotnej sodu w cewce dystalnej nefronu, w grupie poniżej mediany FDR_{Na} (co odpowiada obniżonej resorpcji zwrotnej sodu).

Wnioskiem wynikającym z uzyskanych wyników jest stwierdzenie, iż w populacji o dużej zawartości sodu w diecie i z wieloletnim wywiadem nadciśnienia tętniczego, resorpcja zwrotna sodu w cewkach nefronu, poprzez wpływ na wartości ciśnień tętniczych i parametry usztywnienia ścian tętnic, może mieć związek z rozwojem dysfunkcji rozkurczowej mięśnia sercowego.

Wyniki badania mogą wskazywać, iż zwłaszcza u osób z długim obciążeniem nadciśnieniem, to właśnie technika klirensu endogennego litu może być badaniem dostarczającym danych silniej związanych z parametrami ciśnieniowymi i usztywnienia ścian tętnic, a tym samym bardziej przydatnych w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, niż dobowy zbiórka moczu. Dalszych badań wymaga powiedzenie uzyskanych wyników w kolejnych obserwacjach pacjentów z nadciśnieniem, a przede wszystkim pogłębienie wiedzy dotyczącej mechanizmów biochemicznych i tła genetycznego predysponujących do zwiększonej resorpcji zwrotnej sodu w kanaliku proksymalnym i dystalnym nefronu, co w konsekwencji może predysponować do rozwoju dysfunkcji rozkurczowej mięśnia sercowego. W naszym badaniu, to właśnie pacjenci z podwyższonymi proksymalną resorpcją zwrotną sodu i dobowym wydalaniem sodu z moczem w grupie bez dysfunkcji rozkurczowej mięśnia sercowego, poprzez obecny u nich trend do znacząco niższych wartości ciśnień tętniczych i parametrów usztywnienia ścian tętnic, wydają się być osobami niewrażliwymi na nadmierne obciążenie sodem.

- III. **Cwynar M**, Gąsowski J, Gryglewska B, Głuszewska A, Bartoń H, Słowik A, Grodzicki T. The relation between ACE D/I and CYP11B2 C-344T polymorphisms and parameters of arterial stiffness in the context of renal sodium handling. **Blood Press.** 2016; 24:306-16.

Celem pracy było zbadanie, czy w populacji o wysokim spożyciu sodu i z wieloletnim wywiadem nadciśnienia tętniczego, wzmożona resorpcja zwrotna sodu w cewkach proksymalnej (FE_{Li}) i dystalnej (FDR_{Na}) nefronu oraz dobowe wydalanie sodu z moczem (Na_{24}) wraz z wybranymi polimorfizmami genetycznymi genów ACE i CYP11B2 mogą mieć wpływ na wartości obwodowego i centralnego ciśnienia tętniczego oraz usztywnienie ścian tętnic.

Związek polimorfizmów D/I genu ACE i C-344T genu CYP11B2 z sodowrażliwością ciśnienia tętniczego analizowano w wielu populacjach różniących się zawartością sodu w diecie (oceniając przy użyciu dobowej zbiórki moczu). Wykazano w nich, iż niekorzystny wpływ poszczególnych alleli na parametry ciśnieniowe i przebudowy układu sercowo-naczyniowego zmieniał się w zależności od stopnia obciążenia sodem. Wykazano także, że również w obrębie tej samej populacji stopień obciążenia sodem modulował ekspresję poszczególnych alleli. Jednakże tylko niewielka ilość badań dotyczyła zależności pomiędzy czynnikami genetycznymi a resorpcją zwrotną sodu w cewkach nefronu.

W analizach polimorfizmów D/I genu ACE oraz C-344T genu CYP11B2 wykazano obecność istotnych statystycznie interakcji z parametrami FE_{Li} i FDR_{Na} , potwierdzających ich łączny wpływ na wybrane parametry sztywności tętnic w badanej grupie osób. Najbardziej spójne wyniki uzyskano dla wskaźnika resorpcji zwrotnej sodu w cewce proksymalnej nefronu. W grupie poniżej mediany FE_{Li} (co odpowiada zwiększonej resorpcji zwrotnej sodu), obserwowano istotnie wyższe wartości parametrów sztywności tętnic u nosicieli allelu I w porównaniu z homozygotami DD genu ACE oraz u homozygot TT w porównaniu z nosicielami allelu C genu CYP11B2, czego nie obserwowano w grupie powyżej mediany FE_{Li} . Wyniki uzyskane w odniesieniu do wskaźnika resorpcji zwrotnej sodu w cewce

dystalnej nefronu wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach metodologicznych i klinicznych.

Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnęliśmy wniosek, iż w badanej populacji zależności pomiędzy resorpcją zwrotną sodu w cewce proksymalnej i dystalnej nefronu a parametrami usztywnienia ścian tętnic podlegają wpływowi analizowanych polimorfizmów genetycznych układu RAA. Może to wynikać z faktu, iż ekspresja polimorfizmów D/I genu ACE i C-344T genu CYP11B2 oraz ich wpływ na parametry usztywnienia ścian tętnic w znaczącej mierze zależą od dodatkowych czynników modulujących, w tym nadmiernego obciążenia sodem. Wyniki uzyskane w prezentowanym badaniu, dotyczące związku resorpcji zwrotnej sodu w cewkach proksymalnej i dystalnej nefronu z polimorfizmami D/I genu ACE i C-344T genu CYP11B2 w kontekście usztywnienia ścian tętnic, są pierwszymi tego typu danymi dostępnymi w piśmiennictwie. Potwierdzają one wcześniejsze obserwacje oparte o metodę dobowej zbiórki moczu. Jednakże metoda oznaczania nerkowego klirensu litu w ocenie sodowrażliwości ciśnienia tętniczego i jego powikłań dostarcza bardziej czułych i znacznie precyzyjniejszych parametrów jej oceny.

- IV. **Cwynar M, Gąsowski J, Głuszewska A, Królczyk J, Bartoń H, Słowik A, Grodzicki T.** Blood pressure, arterial stiffness and endogenous lithium clearance in relation to AGTR1 A1166C and AGTR2 G1675A gene polymorphisms. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.** 2016; 17:1-12.

Celem pracy – w nawiązaniu do pracy 2, była analiza związku parametrów gospodarki sodowej (FE_{Li} , FDR_{Na} oraz Na_{24}) i wybranych polimorfizmów genetycznych genów AGTR1 i AGTR2 z wartościami obwodowego i centralnego ciśnienia tętniczego oraz parametrami usztywnienia ścian tętnic.

W analizach polimorfizmów A1166C genu AGTR1 oraz G1675A genu AGTR2 wykazano obecność istotnych statystycznie zależności polimorfizmu G1675A z resorpcją zwrotną sodu w cewce dystalnej nefronu, potwierdzających ich łączny wpływ na wybrane parametry sztywności tętnic. W badanej grupie, u nosicieli allelu G genu AGTR2 wraz ze wzrostem wartości FDR_{Na} stwierdzono narastanie parametrów sztywności ścian tętnic, z przeciwną tendencją u nosicieli allelu A. Różnice te ujawniły się szczególnie w grupie poniżej mediany FDR_{Na} , gdzie zaobserwowano obecność istotnie wyższych parametrów usztywnienia tętnic u nosicieli allelu A w porównaniu z nosicielami allelu G genu AGTR2.

Uzyskane wyniki są pierwszymi tego typu danymi dostępnymi w piśmiennictwie. Pozwalają one na wyciągnięcie wniosków, iż resorpcja zwrotna sodu w cewce dystalnej nefronu moduluje ekspresję polimorfizmu G1675A genu AGTR2, zmieniając wpływ poszczególnych alleli na parametry sztywności tętnic w zależności od stopnia obciążenia sodem. Na szczególną uwagę zwraca fakt, iż zaistniała zależność ujawniła się w grupie o niższej resorpcji zwrotnej sodu w cewce dystalnej nefronu, zanikając wraz ze wzrostem reabsorpcji. Uzyskane wyniki są spójne z uzyskanymi w poprzednich pracach prezentowanego cyklu i wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach z tego zakresu.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych:

Moje zainteresowania naukowe koncentrują się w kilku obszarach tematycznych. Przede wszystkim dotyczą tematyki pierwotnego nadciśnienia tętniczego z jego uwarunkowaniami genetycznymi i środowiskowymi oraz procesu przebudowy układu sercowo-naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem usztywnienia ścian dużych naczyń tętniczych, co zostało przedstawione powyżej jako zasadnicze osiągnięcie naukowe w postępowaniu awansowym i wiąże się z tematem pracy doktorskiej. W pracach powstałych w ramach wielośrodkowego programu *European Project on Genes in Hypertension (EPOGH)*, analizowaliśmy związek wybranych polimorfizmów genetycznych układu RAA (**J Hypertens, 2004 i 2006, Nadciśnienie Tętnicze, 2006, 2007 i 2007**) oraz α -, β - i γ -adducyny (**J Hypertens, 2005**) na ciśnienie tętnicze i usztywnienie ścian tętnic, z uwzględnieniem kontekstu środowiskowego oraz interakcji pomiędzy badanymi polimorfizmami.

Drugim obszarem moich zainteresowań badawczych jest ocena związku ciśnienia tętniczego oraz usztywnienia ścian naczyń tętniczych, ocenianych z przy użyciu wskaźników prędkości fali tętna (PWV), wzmocnienia fali (AIx) oraz kompleksu intima-media (IMT), z ryzykiem sercowo-naczyniowym. W próbie populacji ogólnej analizowaliśmy związek PWV na odcinku szyjno-udowym z ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy typu 2 (**Acta Cardiol, 2006**) oraz wykazaliśmy, że PWV jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału serca i udaru mózgu w badanej populacji (**Acta Cardiol, 2002**). W kolejnych pracach wykazaliśmy także, iż wartości PWV miały związek ze wzrostem poziomu wskaźników syntezy kolagenu (**J Hum Hypertens, 2005**), stopniem nasilenia rozpadu erytrocytów (**Clin Hemorheol Microcirc, 2014**) oraz poziomem biomarkerów ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przewlekle dializowanych (**Adv Med Sci, 2016**). Analizowaliśmy także zależności i uwarunkowania pomiędzy ocenianymi metodą nieinwazyjną oraz inwazyjną wartościami PWV w poszczególnych częściach układu naczyniowego a ryzykiem sercowo-naczyniowym (**Hypertens Res, 2007**). W kolejnych pracach, oceniających wartości ciśnień centralnych i wskaźników AIx, w dużej grupie osób populacji rasy białej, dokonaliśmy oszacowania ich populacyjnych wartości referencyjnych (**Hypertens Res, 2006**) oraz oceniliśmy wpływ wieku na ich zmianę (**Blood Press, 2012**). W populacji regionu krakowskiego przeprowadziliśmy także ocenę zmian parametrów ciśnieniowych i sztywności tętnic w 5-letnim okresie obserwacji (**Nadciśnienie Tętnicze, 2010**), badaliśmy zależności pomiędzy obwodowymi i centralnymi parametrami ciśnieniowymi (**Nadciśnienie Tętnicze, 2010**) oraz pomiędzy centralnymi parametrami ciśnieniowymi i IMT w kontekście gospodarki sodowej (**Pol Arch Med Wewn, 2015**). Analizowaliśmy także uwarunkowania ciśnień tętniczych i sztywności tętnic w grupie studentów (**Blood Press, 2006**).

Trzecim obszarem moich zainteresowań badawczych są uwarunkowania rodzinne i środowiskowe nadciśnienia tętniczego (**Am J Hypertens, 2006**), sztywności tętnic (**J Hypertens, 2008**), struktury i funkcji lewej komory mięśnia sercowego (**Nadciśnienie Tętnicze, 2009**) oraz zespołu metabolicznego (**Nadciśnienie Tętnicze, 2010**). Analizom poddaliśmy także grupę kobiet z prawidłowym i wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym w kontekście oceny sercowo-naczyniowych czynników ryzyka (**Blood Press, 2009**). Kolejnym obszarem badań są metodologia (**Przegl. Lek, 2003**), zależności pomiędzy parametrami uzyskanymi przy zastosowaniu skórnej laserowej przepływometrii

dopplerowskiej (**Nadciśnienie Tętnicze, 2009**) oraz uwarunkowania i czynniki ryzyka wynikające ze zmian wywołanych nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą w zakresie mikrokrążenia skórniego (**Blood Press, 2010; J Physiol Pharmacol, 2010; Cardiol J, 2011**).

Tematyka moich kolejnych prac badawczych dotyczy aspektów geriatrycznych w populacji ogólnej oraz grupie osób w młodości zesłanych na Syberię. W ramach wielośrodkowego programu *Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials (PREDICT)* analizom poddano uwarunkowania zdrowotne, społeczne, etyczne i prawne populacji osób w wieku podeszłym (**Gerontol. Pol, 2012**), co pozwoliło na opublikowanie Karty Praw osób starszych uczestniczących w badaniach klinicznych. I wreszcie w grupie osób z zespołem stresu pourazowego (Post-Traumatic Stress Disorder - PTSD) zesłanych w młodości na Syberię, wykazaliśmy zwiększenie usztywnienia ścian dużych tętnic i wzrost całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (**Eur Heart J, 2011**) oraz pogorszenie w zakresie funkcji poznawczych, wzrost częstości depresji oraz niesprawności (**J Am Geriatr Psychiatry, 2014**), w porównaniu z równowiekową grupą osób bez PTSD.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Cwynar'. The signature is written in a cursive, flowing style with a large, prominent 'M' at the beginning.