

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko:

Karolina Dżaman

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

2016 specjalista otolaryngologii dziecięcej, Oddział Otolaryngologii, Szpital Dziecięcy im. Dzieci Warszawy, Dziekanów Leśny

2012 specjalista otorynolaryngolog, Klinika Laryngologii Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

2009 tytułu lekarza medycyny estetycznej, Podyplomowa Szkoła Medycyny Estetycznej PTL w Warszawie

2008 doktor nauk medycznych, Klinika Laryngologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

tytuł rozprawy doktorskiej: *„Wpływ glikokortykosteroidoterapii ogólnej i chirurgii wewnątrznosowej na zmysł węchu i smaku u chorych z polipami nosa”*

2005 magister ekonomii, Wydział Ekonomiki i Organizacji Ochrony Zdrowia, Wyższa Szkoła Ubezpieczeń i Bankowości w Warszawie,

tytuł pracy magisterskiej *„Wpływ EBM na decyzje kliniczne lekarzy”*

2003 lekarz medycyny (dyplom z wyróżnieniem), I Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie (*III lokata z toku studiów*)

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

2015–obecnie	adiunkt, Klinika Otolaryngologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
2014–obecnie	zastępca ordynatora, Oddział Otolaryngologii Międzyzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie
2013-2014	adiunkt, Klinika Otorynolaryngologii, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
2012–2014	starszy asystent, Klinika Otorynolaryngologii Szpital Czerniakowski, Warszawa;
2012	starszy asystent, Klinika Otorynolaryngologii, Światowe Centrum Słuchu i Mowy, Kajetany
2004-2011	młodszy asystent, Klinika Otolaryngologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
2003–2004	staż podyplomowy, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie;

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:

Cykl 5 prac zatytułowany:

„Rola zmian molekularnych, czynników immunologicznych i zaburzeń w narządach zmysłów w patogenezie przewlekłych stanów zapalnych w laryngologii”

b) (Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):

- (1) **Dżaman K.**, Szczepanski M.J., Molinska-Glura M., Krzeski A., Zagor M. *Expression of the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) a target for High Mobility Group Box 1 (HMGB1) protein and its role in chronic recalcitrant rhinosinusitis with nasal polyps.* Arch Immunol Ther Exp. 2015; 63(3):223-230. IF=2,464; MNiSW=25

- (2) **Dzaman K.**, Zagor M., Molinska-Glura M., Krzeski A. *High motility group box 1 (HMGB1) protein and its receptor for advanced glycation end products (RAGE) expression in chronic rhinosinusitis without nasal polyps*. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015;53(1):70-78.
IF=1,060; MNiSW=15
- (3) Szczepanski M.J., Luczak M., Olszewska E., Molinska-Glura M., Zagor M., Krzeski A., Skarzynski H., Misiak J., **Dzaman K.**, Bilusiak M., Kopec T., Leszczynska M., Witmanowski H., Whiteside T.L.: *Molecular signaling of the HMGB1/RAGE axis contributes to cholesteatoma pathogenesis*. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(3):305-314.
IF=4,855; MNiSW=35
- (4) **Dzaman K.**, Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D., Molińska-Glura M. *Test for screening olfactory function in children*. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2013; 77(3):418-423.
IF=1,319; MNiSW=25
- (5) **Dzaman K.**, Zagor M., Sarnowska E., Krzeski A., Kantor I. *The correlation of TAS2R38 gene variants with higher risk for chronic rhinosinusitis in Polish patients*. *Otolaryngol Pol.* 2016; 70(5):13-18
MNiSW=15

Wymienione powyżej prace - **łącznie IF=9,698, MNiSW=115**

- c) **Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:**

WPROWADZENIE

W patogenezie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych i ucha środkowego uwzględnianych jest wiele czynników etiologicznych, wśród których wymienia się

alergię, zaburzenia transportu śluzowo – rzęskowego, czynniki immunologiczne, zaburzenia funkcji narządów zmysłów, ekspozycję na zanieczyszczenia środowiskowe oraz predyspozycje genetyczne. Dlatego też tematem trzech pierwszych prac włączonych do doniesienia naukowego były badania nad rolą czynników immunologicznych, takich jak białko HMGB1 (High motility group box 1 protein) i jego receptor RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), w rozwoju przewlekłych zapaleń zatok oraz przewlekłego perlakowego zapalenia ucha środkowego.

W dwóch kolejnych pracach wchodzących w skład cyklu, zajmowałam się oceną funkcji narządów zmysłu smaku i węchu oraz ich roli w patogenezie przewlekłego zapalenia zatok (CRS – chronic rhinosinusitis). W pierwszej z nich przedstawiłam walidację testu węchowego, który umożliwił mi badanie funkcji zmysłu węchu w grupie dziecięcej. Opracowana metoda oceny olfaktometrycznej wykorzystywana jest przez mnie obecnie w ramach badań dofinansowywanych z grantu, którego tematem jest „Oznaczenie wariantów polimorfizmów genu receptora węchu OR1G1 u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok”. W ostatniej pracy stanowiącej część doniesienia naukowego, badałam predyspozycje genetyczne do rozwoju przewlekłego zapalenia zatok, wynikające z polimorfizmu genu kodującego receptor smaku gorzkiego.

4. 1-2. Cel naukowy i wyniki prac:

“Expression of the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) a target for High Mobility Group Box 1 (HMGB1) protein and its role in chronic recalcitrant rhinosinusitis with nasal polyps”

oraz

“High motility group box 1 (HMGB1) protein and its receptor for advanced glycation end products (RAGE) expression in chronic rhinosinusitis without nasal polyps”

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych jest jednym z najczęstszych przewlekłych schorzeń, występuje u około 14% ludności świata i wiąże się ze znacznym

pogorszenie jakości życia. Jego częstość wzrosła w ciągu ostatniej dekady. Klinicznie definicja CRS oparta jest na szeregu objawów, utrzymujących się przez okres dłuższy niż 12 kolejnych tygodni. Choroba może występować zarówno bez polipów nosa (CRSsNP), jak i z polipami nosa (CRSwNP). Mimo że źródła zapalenia mogą być różne, badacze uważają, że wszystkie prowadzą do zakłóceń w funkcjonowaniu nabłonka błony śluzowej i inicjują kaskadę zapalną. Wynikiem tego jest obrzęk podścieliska błony śluzowej i formowanie polipów nosa. Dostępne metody leczenia CRS są niesatysfakcjonujące i u większości chorych nieefektywne, prowadząc do nawrotów choroby i braku całkowitego wyleczenia. Dlatego też oporne na leczenie zachowawcze i chirurgiczne CRS staje się dużym problemem i wyzwaniem dla laryngologów.

Zarówno przyczyna, jak i mechanizm CRS pozostają wciąż nieznane. W patogenezie CRS coraz częściej rozważa się rolę czynników molekularnych i nieprawidłowego funkcjonowania wrodzonej i/lub nabytej odpowiedzi immunologicznej. Ostatnie badania pokazały, że receptory RAGE są zaangażowane w inicjowanie i podtrzymywanie odpowiedzi zapalnej. Ze względu na wzrost poziomu ligandów receptora RAGE w chorobach przewlekłych, wysunięto hipotezę, że ma on wpływ na wiele chorób zapalnych. Te obserwacje skłoniły mnie do podjęcia badań eksperymentalnych oceniających rolę odpowiedzi immunologicznej w rozwoju CRS. Dlatego też w przedstawionych pracach skupiłam się na ocenie roli RAGE i jego ligandu – białka HMGB1 w patogenezie CRS.

Receptor RAGE jest receptorem posiadającym wiele ligandów, białkiem należącym do nadrodziny immunoglobulin, znajdującym się na powierzchni komórek odpornościowych (np. makrofagów) i komórek śródbłonna. Jego nazwa pochodzi od przyłączania końcowych produktów zaawansowanej glikacji, podczas której białka podlegają złożonym przemianom zwanym reakcją Maillarda[1].

Większość ligandów RAGE jest uwalniana w czasie stresu komórkowego lub powstaje podczas przedłużającej się hiperglikemii i zapalenia. Najbardziej znanym z nich jest białko HMGB1. Rola RAGE w procesie zapalnym zależy od kilku mechanizmów[2]:

1. Interakcja RAGE-HMGB1 jest sygnałem pobudzającym proliferację, migrację i przeżycie komórek zapalnych. HMGB1 ma także zdolność przyłączania innych cząsteczek tj. lipopolisacharydy bakteryjne (LPS).
2. RAGE przyłącza się bezpośrednio do DNA i RNA i promuje ich wychwyty do komórki, uwrażliwia więc komórki na zewnątrzkomórkowe kwasy nukleinowe. Ich wysokie stężenie podczas infekcji lub rozpadu komórek pobudza RAGE i nasila efekt zapalny.
3. RAGE aktywuje czynnik jądrowy kappa B (NF- κ B), który kontroluje szereg genów biorących udział w zapaleniu. Interakcja RAGE – NF- κ B jest włączona w regulację wrodzonych i nabytych procesów odpornościowych

Mimo że RAGE i HMGB1 zostały zaproponowane jako nowe cele terapeutyczne w niektórych infekcjach i chorobach zapalnych, nie było doniesień badających jednocześnie ekspresję i funkcję RAGE i HMGB1 w CRS. Dlatego też celem moich prac było porównanie ekspresji RAGE i HMGB1 w komórkach nabłonka błony śluzowej zatok otrzymanych od pacjentów z CRS.

W pierwszej pracy badałam ekspresję RAGE i HMGB1 u pacjentów z opornym CRSwNP, a w drugiej u chorych z CRSsNP. Ekspresja RAGE i HMGB1 była oceniana metodą immunohistochemii (IHC) w nabłonku błony śluzowej zatok (SM – sinus mucosa) pacjentów z opornym CRSwNP (n=25) i pacjentów z CRSsNP (n=37). Grupę kontrolną (NC – normal controls) stanowili pacjenci z anatomicznymi deformacjami nosa, bez klinicznych i radiologicznych cech CRS. Próbkę pobierano z okolic kompleksu ujściowo – przewodowego w trakcie operacji nosa i zatok (functional endoscopic sinus surgery - FESS). Następnie korelowano ekspresję RAGE i HMGB1 ze stopniem nasilenia choroby określonym w oparciu o endoskopię nosa, TK zatok (oceniając w skali Lund-Mackay), liczbę wcześniejszych operacji zatok, wywiad alergiczny oraz wymazy mikrobiologiczne z błony śluzowej nosa.

W badaniach zaobserwowałam umiarkowaną lub silną ekspresję RAGE zarówno w próbkach pobranych od pacjentów z opornym CRSwNP, jak i CRSsNP. RAGE był wykrywany w cytoplazmie u wszystkich pacjentów z CRS, a stopień jego natężenia wahał się od słabego do silnego. W odróżnieniu od tego, nie

obserwowałam ekspresji RAGE lub była ona bardzo słaba w grupie kontrolnej. Analiza statystyczna wykazała istotną różnicę w ekspresji RAGE między osobami z CRS i kontrolą (CRSwNP v NC $p < 0.000023$; CRSsNP v NC $p < 0.00005$).

W badaniach dotyczących pacjentów z opornym CRSwNP stwierdziłam ścisłą korelację ekspresji RAGE z nasileniem choroby, wielkością polipów nosa, nawrotowością choroby, potrzebą powtórnych operacji zatok, astmą oraz nadwrażliwością na NLPZ. W grupie CRSsNP ekspresja RAGE ściśle korelowała z alergią i poziomem IgE w surowicy chorych. Ponadto oba przedstawione badania wykazały znacznie większą ekspresję RAGE u pacjentów z wyższym wskaźnikiem Lund-Mackay w TK zatok, świadczącym o bardziej zaawansowanych zmianach zapalnych.

W celu właściwego zrozumienia, na którym etapie, u osób chorych na CRS, dochodzi do zmian w przekazywaniu sygnału do komórki na szlaku RAGE - HMGB1, w badaniach oceniałam ekspresję białka HMGB1 zarówno w surowicy, jak i SM. W odróżnieniu od dotychczasowych doniesień, ekspresję HMGB1 badałam w nabłonku i podścielisku błony śluzowej zatok, a nie w nacieku zapalnym SM. Dostępne do tej pory w literaturze badania opisywały ekspresję HMGB1 głównie w zmienionej zapalnie tkance polipa, a nie tylko komórkach nabłonka[3]. W tych badaniach poziom ekspresji HMGB1 korelował znamienne z naciekiem eozynofilowym i był wyższy w CRSwNP niż w grupie kontrolnej. W moich badaniach HMGB1 miało porównywalną, silną ekspresję zarówno w obu grupach CRS, jak i w grupie kontrolnej, co potwierdziło doniesienia niektórych badaczy, którzy wykazali podobny poziom białka HMGB1 oraz HMGB1 mRNA u pacjentów z CRSwNP i w grupie kontrolnej[4].

Podsumowując, u pacjentów z CRS wraz ze zwiększoną ekspresją RAGE rośnie nasilenie zmian zapalnych w zatokach przynosowych, a u osób z CRSwNP częściej pojawiają się nawroty choroby. Zwiększona ekspresja RAGE może być wytłumaczeniem dla patogenezy CRS i jej oporności na leczenie, wynikającej z podtrzymywania przewlekłego procesu zapalnego i stymulowania nadmiernej proliferacji komórek. Te obserwacje mogą przyczynić się do stworzenia nowych metod terapeutycznych w CRS.

Obie przedstawione prace są moim oryginalnym pomysłem. Badania, po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej, wykonałam wśród leczonych przeze mnie pacjentów. Opracowanie i analiza danych zostały częściowo wykonane przez współautorów.

4. 3. Cel naukowy i wyniki pracy:

“Molecular signaling of the HMGB1/RAGE axis contributes to cholesteatoma pathogenesis”

Do mojego doniesienia naukowego włączyłam również pracę dotyczącą roli RAGE w innym przewlekłym stanie zapalnym dotyczącym regionu głowy i szyi, czyli przewlekłym perlakowym zapaleniu uszu, będącą wynikiem współpracy wielośrodkowej.

Perlakowe zapalenie ucha środkowego (perlak) jest chorobą destrukcyjną, charakteryzującą się rozprężającym rozrostem nabłonka wielowarstwowego płaskiego rogowaciejącego w uchu środkowym i wyrostku sutkowatym. Prowadzi to do przewlekłego stanu zapalnego w podnabłonkowej tkance łącznej, niszczenia otaczającej kości i szerzenia wewnątrzczaszkowego zapalenia. Perlak złożony jest ze złuszczonej warstwy nabłonka wielowarstwowego płaskiego rogowaciejącego, przesyconych kryształkami cholesterolu oraz keratyny. Jest on otoczony torebką, zwaną macierzą perlaka oraz ziarniną, zawierającą komórki zapalne, komórki prezentujące antygen i fibroblasty. Masa perlaka jest także źródłem prozapalnych cytokin i enzymów, aktywujących osteoklasty, niszczące kość. Proponowano wiele teorii patogenezy perlaka, które jednak nie dostarczyły informacji na temat molekularnego podłoża choroby, a co za tym idzie jej zapobiegania i leczenia.

Przedstawione badania naukowe po raz pierwszy udowodniły koekspresję HMGB1 i RAGE w tkance perlaka i pozwoliły na wysunięcie hipotezy, że HMGB1 i RAGE mają nadekspresję w perlaku, a ich molekularne interakcje mogą powodować aktywację kilku ważnych wewnątrzkomórkowych sygnałów, odpowiedzialnych za charakterystyczną dla perlaka hiperplazję i migrację komórek oraz oporność na apoptozę.

By ocenić potencjalną rolę HMGB1 w patogenezie perlaka, w pracy przeprowadzono serię badań molekularnych in vitro na ludzkich keratynocytach, a ich wyniki porównywano następnie do ekspresji protein w tkance perlaka otrzymanej

od pacjentów. Ekspresje HMGB1 i RAGE oceniano metodą IHC w próbkach perlaka (n=36) i próbkach kontrolnych - zdrowej skóry (n=27), pobranych podczas operacji ucha. Do badań in vitro wykorzystano ustaloną linię komórkową ludzkich keratynocytów (HaCaTs). Po inkubacji linii HaCaTs i prawidłowych keratynocytów z HMGB1 oceniano wpływ szlaku sygnałowego HMGB1 na ich proliferację, migrację, produkcję cytokin i apoptozę, używając metod (qRT)-PCR, IHC, Western blot oraz cytometrii przepływowej.

Badania wykazały wyższą ekspresję HMGB1 w tkance perlaka niż zdrowej skórze. We wszystkich przypadkach perlaka stwierdzono znacznie podwyższony poziom RAGE, przy jednoczesnej słabej ekspresji RAGE w próbkach zdrowej skóry (ekspresja RAGE o niskim natężeniu, obecna jedynie w 26% komórek). Pod wpływem inkubacji z HMGB1, w komórkach linii HaCaT odnotowano wzrost zarówno proliferacji, jak i migracji ($p < 0,05$). Ponadto HMGB1 zmniejszało w komórkach linii HaCaT apoptozę indukowaną cisplatiną. Badania potwierdziły, że uwalniany w perlaku podczas stresu lub obumarcia komórek nabłonka HMGB1, po przyłączeniu do RAGE, mającego nadmierną ekspresję w keratynocytach, inicjuje molekularne sygnały prowadzące do nagromadzenia prozapalnych cytokin i przewlekłego zapalenia.

Przeprowadzone badania ex vivo i in situ dowiodły, że poziom ekspresji RAGE w tkance perlaka może być kluczowym czynnikiem biorącym udział w progresji choroby. Główne wnioski wyciągnięte na podstawie pracy:

1. Szlak sygnalizacyjny HMGB1 odpowiada za aktywację wielu szlaków w RAGE - dodatnich keratynocytach.
2. HMGB1 chroni RAGE – dodatnie keratynocyty przed apoptozą indukowaną lekami.
3. Proliferacja keratynocytów jest kontrolowana przez molekularny szlak sygnałowy RAGE i HMGB1.
4. Szlak sygnałowy osi HMGB1/RAGE bierze udział w patogenezie perlaka.

Przedstawiona praca powstała dzięki mojej współpracy z dr Mirosławem Szczepańskim, pomysłodawcą projektu. Mój udział w pracy polegał na zbieraniu

materiału, przeprowadzaniu oceny badań IHC, analizie i opracowaniu danych oraz pisaniu manuscriptu.

4. 4. Cel naukowy i wyniki prac:

“Test for screening olfactory function in children”

Zaburzenia w funkcjonowaniu narządów zmysłów są jednym z objawów CRS, dlatego też coraz częściej rozważa się je, jako czynniki etiologiczne w rozwoju CRS. Funkcjonowanie zmysłu smaku i węchu u chorych z CRS było wcześniej tematem mojej rozprawy doktorskiej i obszarem moich 10 –letnich badań przedstawionych w kilku pracach. Moje obserwacje skłoniły mnie do podjęcia badań oceniających czy zaburzenia narządów zmysłów są efektem przewlekłych zmian zapalnych, czy też stanowią pierwotny czynnik ryzyka dla CRS. Najnowsza literatura, coraz częściej poszukuje przyczyny CRS w zaburzeniach funkcjonowania receptorów narządów zmysłów zlokalizowanych w górnych drogach oddechowych. Jedną z teorii leżącą u podłoża CRS jest polimorfizm genów kodujących receptory smaku i węchu, który może odpowiadać za wrodzone predyspozycje do CRS.

W celu oceny narządów zmysłów w grupie pozbawionej ekspozycji na czynniki uszkodzające opracowałam testy węchowe dostosowane do badania zmysłu powonienia u dzieci. Walidacja takiego testu węchowego dla dzieci z populacji polskiej została opisana w przedstawionej pracy.

Testy węchowe są rzadko przeprowadzane w populacji dziecięcej. Wynika to z braku testów dostosowanych do badania powonienia w tej grupie wiekowej, a także trudności we współpracy z małym pacjentem. Dlatego też do oceny olfaktometrycznej u dzieci często zapożyczane są metody stosowane u dorosłych, zawierające zapachy i nazwy nieznane dziecku.

Celem pracy było zidentyfikowanie zapachów rozpoznawanych przez dzieci, a także określenie wpływu wieku dziecka na wynik testu. Analizom poddano 91 dzieci (bez zaburzeń węchu w wywiadzie) w wieku 2,9-10 lat (średnio 5,6 rż), z czego 85 (93,4%) dzieci ukończyło cały test węchowy. Dzieci podzielono na trzy grupy wiekowe. Test węchowy składał się z 21 zapachów wybranych spośród bodźców

używanych w najbardziej znanych testach węchowych [5-8]. Podczas badania dzieci wskazywały 1 z 3 obrazków, który najbardziej przypominał im testowany zapach. Pod obrazkiem znajdowała się nazwa zapachu, którą za każdym razem głośno odczytywano. Analiza statystyczna wykazała istotny wpływ wieku dziecka na wynik testu węchowego w grupie dzieci poniżej 7 rż. Spośród testowanych zapachów 6 włączono do testu skryningowego - zapach: gumy do żucia, cytryny, coca-coli, mięty, toffi i ryby. Dodatkowa walidacja testu prowadzona była w grupie 30 dzieci (po 10 osób z każdej grupy wiekowej). W celu potwierdzenia jakości metody, po 2 tygodniach wykonano rewalidację testu. Na podstawie badań przyjęto za prawidłowy wynik z testu 4/6 dobrze zidentyfikowanych zapachów, osiągnięty przez 96,5% dzieci. Ciekawą obserwacją była niska identyfikacja zapachu jabłka i róży – zapachów włączonych do powszechnie używanych testów olfaktometrycznych w grupie osób dorosłych.

To spostrzeżenie potwierdziło, że metody diagnostyczne stosowane u dorosłych nie powinny być bezkrytycznie przenoszone do grupy dziecięcej. Moje obserwacje udowodniły, że badanie węchu możliwe jest do wykonania nawet u dzieci w wieku 3 lat, ale wiek dziecka wpływa na liczbę rozpoznawanych zapachów. Opisany test węchowy stał się bardzo użytecznym narzędziem w praktyce klinicznej i jest wykorzystywany przeze mnie do badań węchu w ramach prowadzonego obecnie grantu pt. „Oznaczenie wariantów polimorfizmów genu receptora węchu OR1G1 u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok”.

Przedstawiona praca jest moim oryginalnym pomysłem. Mój udział w pracy polegał na jej zaprojektowaniu, pozyskaniu zapachów testowych, przeprowadzeniu wszystkich badań diagnostycznych, analizie wyników, napisaniu manuskryptu. Część analizy danych została wykonana przez współautorów.

4. 5. Cel naukowy i wyniki prac:

“The correlation of TAS2R38 gene variants with higher risk for chronic rhinosinusitis in Polish patients”

Coraz częściej w patologii CRS poszukuje się czynników genetycznych, które predysponują do rozwoju CRS. Pacjenci z CRS są niejednokrotnie obciążeni

wywiadem rodzinnym w kierunku chorób zatok przynosowych, dlatego też rodzinne predyspozycje do CRS są przedmiotem moich badań, a pierwsze wnioski wciągnięte na ich podstawie przedstawione zostały w niniejszej pracy.

Receptorom smaku gorzkiego (T2Rs), a w szczególności receptorowi TAS2R38 należącemu do tej grupy, przypisuje się rolę w regulacji odporności wrodzonej w układzie oddechowym. Receptory smaku gorzkiego T2R38 zostały ostatnio odkryte w rzęskach komórek nabłonka błony śluzowej nosa i zatok u człowieka (HSECs - human sinonasal epithelial cells). To odkrycie sugeruje, że rzęski oddechowe są wrażliwe na bodźce chemiczne i być może pełnią rolę w wykrywaniu bakterii obecnych w powietrzu oddechowym. Receptor T2R38 aktywowany jest przez niektóre fragmenty bakterii Gram-ujemnych, tworzące tzw. bakteryjny system quorum sensing (QS). System ten jest jednym z najważniejszych mechanizmów umożliwiającym bakteriom regulację ważnych funkcji życiowych oraz sposobem wewnątrz- i międzygatunkowego komunikowania się przy udziale chemicznych sygnałów. Funkcję chemicznych cząsteczek sygnałowych u bakterii Gram-ujemnych pełnią acylowane laktony homoseryny (AHLs), które aktywują receptor smaku gorzkiego T2R38, znajdujący się w nabłonku błony śluzowej zatok i nosa. AHLs regulują ekspresję genów, odpowiedzialnych za tworzenie biofilmów, żywotność, oporność, a także inne procesy życiowe bakterii. Aktywacja receptora T2R38 powoduje wzrost produkcji tlenku azotu (NO), zależnej od jonów wapnia. Tlenek azotu zwiększa transport śluzowo – rzęskowy i ma działanie bakteriobójcze.

W moich pracach skupiłam się na badaniach genów receptorów smaku gorzkiego (T2Rs), ponieważ są one nowo odkrytą grupą genów, która może odpowiadać za genetyczne predyspozycje do CRS. Występujące w genie receptora TAS2R38 polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs) mogą wpływać na indywidualne różnice w podatności na infekcje dróg oddechowych, w tym CRS. Skuteczność tego wrodzonego mechanizmu obrony błony śluzowej nosa i zatok zależy od 3 najczęstszych polimorfizmów w genie TAS2R38. Różnice dotyczą aminokwasów w pozycjach 49, 262 oraz 296. Te trzy polimorfizmy mają tendencję do wspólnej segregacji, skutkującej dwoma haplotypami. Funkcjonalny (obronny, „smakowy”) allel TAS2R38 koduje prolinę, alaninę oraz walinę w powyższych pozycjach, stąd nazwa PAV (Pro49, Ala262, Val296), zaś niefunkcjonalny allel AVI (Ala49, Val262, Ile296) koduje w tychże pozycjach alaninę, walinę oraz izoleucynę. Ludzie

homozygotyczni pod względem allele funkcjonalnego odczuwają PTC (fenyliotiokarbamid) i PROP (6-n-propylotiotacyl), jako intensywnie gorzki, podczas gdy dla ludzi homozygotycznych pod względem AVI – są one niedostrzegalne przy takim samym stężeniu, w jakim były wyczuwalne dla genotypu PAV/PAV. Heterozygoty (PAV/AVI) wykazują szeroki zakres percepcji smaku gorzkiego. Ciekawym wydaje się fakt, że trzy genotypy, które powstają z dwóch haplotypów (PAV/PAV, PAV/AVI, AVI/AVI) dziedziczą się zgodnie z zasadami klasycznej genetyki mendlowskiej – odpowiednio 25%, 50%, 25% udziału w populacji.

Dystrybucja poszczególnych genotypów TAS2R38 zależy od regionu geograficznego, rasy i czynników etnicznych. Dlatego też celem moich badań była identyfikacja SNPs w genach kodujących TAS2R38 w populacji polskich pacjentów chorych na CRS i zbadanie ich potencjalnych korelacji z fenotypem CRS.

Badania pilotażowe przedstawione w prac, objęły 20 chorych z CRS, leczonych operacyjnie metodą FESS, u których w trakcie operacji pobierano wycinki z błony śluzowej zatok (SM). Z użyciem metody Sanger'a u pacjentów określano genotyp receptora TAS2R38 i oceniano klinicznie nasilenie CRS. Ekspresję TAS2R38 w SM oznaczano metodą immunohistochemii (IHC).

Badanie wykazało wysoką ekspresję T2R38 w SM pacjentów z CRS. U chorych z CRS obserwowano zarówno genotyp PAV, jak i AVI. Częstość heterozygot (AVI/PAV) była największa. Genotyp protekcyjny (PAV/PAV) stwierdzano najrzadziej i korelował on z niższą średnią punkcją TK zatok w porównaniu z genotypem AVI/AVI ($p=0,01$).

Podsumowując, wyniki przedstawione w pracy pozwoliły na wysunięcie hipotezy, że receptory T2Rs znajdujące się w drogach oddechowych ludzi są elementem wrodzonej ochrony dróg oddechowych. Polimorfizm TAS2R38 może mieć wpływ na predyspozycje do CRS. Haplotyp AVI jest niezależnym czynnikiem ryzyka CRS. Dlatego też T2Rs i powiązane z nimi szlaki sygnalizacyjne mogą stać się nowym celem w leczeniu CRS.

Ponadto, z moich wstępnych badań wynika, że TAS2R38 nie jest tylko receptorem błonowym, ale translokuje do jądra komórkowego, gdzie prawdopodobnie może

pełnić różne funkcje np. w przekazywaniu sygnału. Dlatego też w dalszych badaniach chcę ustalić, czy translokacja ta jest związana z funkcją odczuwania smaku gorzkiego czy też z odpowiedzią immunologiczną. W tym celu będę oceniała wpływ PROP i lipopolisacharydów bakteryjnych (LPS) na zmianę lokalizacji TAS2R38 w komórce. Biorąc od uwagę fakt, że ekspresja TAS2R38 jest najwyższa w tkance jajnika oraz że występuje on we wszystkich typach tkanek, wydaje się prawdopodobne, że pierwotna jego funkcja będzie związana z odpowiedzią nieswoistą, a nie jedynie funkcją smakową.

Przedstawiona praca jest moim autorskim pomysłem i stanowi wstęp do dalszych badań, które obecnie realizuję. Kierunki moich aktualnych badań:

1. Identyfikacja potencjalnych genów docelowych dla różnych form receptora TAS2R38 (PAV lub AVI) oraz ocena wpływu leków steroidowych na jego funkcję.
2. Analiza ekspresji genu TAS2R38 u pacjentów z CRS vs kontrola przy użyciu metod IHC i qRT.-PCR
3. Korelacja występowania polimorfizmów w genie TAS2R38 z odczuwaniem smaku gorzkiego
4. Ocena zmian lokalizacji TAS2R38 pod wpływem PROP i LPS.
5. Analiza polimorfizmów zmieniających skład aminokwasowy receptora węchu u pacjentów z CRS w populacji polskiej.

Podsumowanie:

Wyniki przedstawionych prac wpłyną na lepsze zrozumienie patofizjologii przewlekłych stanów zapalnych toczących się w obrębie zatok przynosowych i ucha środkowego. Z badań prowadzonych przeze mnie wynika, że zaburzenia w prawidłowej ekspresji genów kodujących receptor RAGE i jego ligand HMGB1 oraz polimorfizmy w genie receptora smaku gorzkiego TAS2R38 mogą mieć znaczenie w powstawaniu przewlekłych stanów zapalnych w laryngologii. Moje badania dostarczają nowych celów terapeutycznych, służących do opracowania

nowych terapii medycznych w laryngologii, szczególnie dla pacjentów z przewlekłymi stanami zapalnymi opornymi na dotychczasowe leczenie. RAGE i jego ligand - HMGB1, a także receptory narządów zmysłów, które zlokalizowane są w większości w obrębie głowy – obszaru zainteresowań laryngologii, mogą tu odegrać kluczową rolę i stać się atrakcyjnym celem dla interwencji farmakologicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Singh, V.P., et al., *Advanced glycation end products and diabetic complications*. Korean J Physiol Pharmacol, 2014. **18**(1): p. 1-14.
2. Sims, G.P., et al., *HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer*. Annu Rev Immunol, 2010. **28**: p. 367-88.
3. Bellussi, L.M., et al., *The role of High Mobility Group Box 1 chromosomal protein in the pathogenesis of chronic sinusitis and nasal polyposis*. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2012. **32**(6): p. 386-92.
4. Chen, D., et al., *Increase of high mobility group box chromosomal protein 1 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. Int Forum Allergy Rhinol, 2014. **4**(6): p. 453-62.
5. Hummel, T., et al., *'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold*. Chem Senses, 1997. **22**(1): p. 39-52.
6. Doty, R.L., A. Marcus, and W.W. Lee, *Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)*. Laryngoscope, 1996. **106**(3 Pt 1): p. 353-6.
7. Doty, R.L. and U. Agrawal, *The shelf life of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)*. Laryngoscope, 1989. **99**(4): p. 402-4.
8. Cain, W.S., et al., *Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*. Laryngoscope, 1988. **98**(1): p. 83-8.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

a) Analiza bibliometryczna:

Sumaryczny Impact Factor (JRC): **11,504**

Liczba cytowań publikacji: **16** (bez autocytowań **16**)

Indeks Hirscha (Web of Science): **3**

Publikacje pełnotekstowe: **56**

- **40** (tym 5 tworzących osiągnięcie naukowe) w czasopismach nie będących suplementami - **w tym jako pierwszy autor - 29**

- oraz **16** w suplementach czasopism; **w tym jako pierwszy autor - 10**

b) Tematyka pozostałych badań:

Poza powyższym cyklem prac będących podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje publikacje, których tematyka omawia:

(1) Funkcjonowanie narządów zmysłu smaku i węchu. Tematyką zaburzeń zmysłu smaku i węchu zajmuje się od ponad 10 lat. Efektem prowadzonych przeze mnie badań było wprowadzenie do diagnostyki laryngologicznej elektrogustometru skonstruowanego we współpracy z pracownikami Politechniki Warszawskiej, wykorzystującego metodę pobudzania dwubiegunowego. Jestem również autorem testów węchowych do diagnostyki olfaktometrycznej u dzieci. Wyniki swoich badań i obserwacji przedstawiłam w 13 niżej wyszczególnionych pracach.

1. **Dżaman K.**, Zielnik – Jurkiewicz B., Pysz – Kuć M., Jurkiewicz D.: Test do skryningowego badania węchu u dzieci poniżej 5 roku życia. *Otolaryngol. Pol.* 2011;65(suppl.3a):43-47.
2. **Dżaman K.**: Zaburzenia smaku - trudności diagnostyczne i terapeutyczne. *Terapia.* 2011;19 (11/12):56-61.
3. **Dżaman K.**, Wojdas A., Rapiejko P., Jurkiewicz D.: Taste and smell perception among sewage treatment and landfill workers. *Int. J. Occup. Med. Env. Health.* 2009;22(3):227-234.
4. **Dżaman K.**: Współczesne metody badania węchu i smaku. *Otorinolaryngologia-Przegląd Kliniczny.* 2008;7(4):173-177.
5. **Dżaman K.**, Jadczyk M., Rapiejko P., Emeryk A. J., Jurkiewicz D.: Behavior of smell and taste senses in people working with sewages and municipal wastes. *Pol.J. Environ. Studies.* 2006;15(2b):184-187.
6. **Dżaman K.**, Jadczyk M., Rapiejko P., Barkowiak-Emeryk M., Zielnik-Jurkiewicz B.: Sodium hypochlorite impact on taste and smell senses. *Pol.J. Environ. Studies.* 2006;15(2b):188-190.
7. **Dżaman K.**, Jadczyk M., Rapiejko P., Emeryk A., Zielnik-Jurkiewicz B.: Taste and smell perception changes in cigarette smokers. *Pol.J. Environ. Studies.* 2006;15(2b):191-195

8. **Dżaman K.**, Jadczał M., Rapijko P., Jurkiewicz D.: Ocena stanu błony śluzowej jamy ustnej i jamy nosowej pracowników wysypiska śmieci i zakładu gospodarki komunalnej. *Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med.* 2006;60(Suppl.16):44-47
9. **Dżaman K.**, Jadczał M., Rapijko P., Zielnik-Jurkiewicz B.: Wpływ ekspozycji zawodowej na czynniki toksyczne na odczynowość (pH) błony śluzowej jamy ustnej. *Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med.* 2006;60(Suppl. 16):48-50
10. **Dżaman K.**, Jadczał M., Rapijko P., Syryło A., Jurkiewicz D.: Ocena zależności między funkcjonowaniem zmysłu smaku i powonienia. *Pol.Merk.Lek.*2005;19(111):280-282.
11. **Dżaman K.**, Jadczał M., Syryło A., Rapijko P.: Zaburzenia smaku - przyczyny, diagnostyka, leczenie. *Twój Mag.Med.Otolaryngol.* 2005;10(7):15-22.
12. **Dżaman K.**, Jadczał M., Syryło A, Usowski J., Zielnik-Jurkiewicz B, Rapijko P.: Zaburzenia smaku u pacjentów ze schorzeniami laryngologicznymi. *Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med.* 2005;60(Suppl.16)(1):435-438.
13. Jadczał M., Rapijko P., **Dżaman K.**, Usowski J., Zielnik-Jurkiewicz B, Tomczykiewicz K.: Zaburzenia węchu u pacjentów ze schorzeniami laryngologicznymi. *Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med.* 2005;60(Suppl.16)(2):193-196.

(2) Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych i infekcje dróg oddechowych.

Głównym nurtem moich badań są przewlekłe choroby zapalne nosa i zatok. Patofizjologii i klinice przewlekłego zapalenia zatok poświęciłam wiele badań, których efektem była moja rozprawa doktorska, a także dwie prace magisterskie i jedna praca inżynierska, których byłam promotorem. Poniżej przedstawiam wykaz moich publikacji związanych z tą tematyką (11 publikacji), jak również tematyką alergicznego nieżytu nosa (6 publikacji), ściśle związanego ze stanem zapalnych błony śluzowej nosa i zatok. Moje badania przyczyniły się do zwiększenia wiedzy na temat funkcjonowania narządów zmysłów u osób z przewlekłym zapaleniem zatok, wniosły nowe informacje na temat podłoża stanu zapalnego i jego wpływu na węch i

smak oraz zwróciły uwagę na problem związany z pogorszeniem jakości życia chorych na CRS.

1. Zagor M., Piskadło-Zborowska K., Sarnowska E., **Dżaman K.**: Rola witaminy D w chorobach zapalnych i nowotworowych. *Mag. Otolaryngologiczny*. 2015; 14(z.4):139-144
2. **Dżaman K.**, Rapiejko P., Szczygielski K., Pleskacz W., Jurkiewicz D.: Percepcja smaku u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa leczonych doustną glikokortykosteroidoterapią. *Otolaryngol. Pol.* 2009;63(3):236-241.
3. **Dżaman K.**: Wpływ glikokortykosteroidoterapii ogólnej i chirurgii wewnątrznosowej na zmysł węchu i smaku u chorych z polipami nosa.[streszczenie doktoratu]. *Otolaryngol. Pol.* 2009;63(2):207-208.
4. Antonik P., **Dżaman K.**, Jadczyk M.: Choroby infekcyjne górnych dróg oddechowych. *Nowa Klinika*. 2008;15(3/4):379-387
5. **Dżaman K.**, Pleskacz W. A., Wałkanis A., Rapiejko P., Jurkiewicz D.: Ocena zmysłu smaku i węchu u pacjentów z polipami nosa. *Otolaryngol.Pol.* 2007;61(5):831-837.
6. Jadczyk M., **Dżaman K.**, Rapiejko P., Jurkiewicz D.: Ocena możliwości leczenia operacyjnego zaburzeń węchu spowodowanych polipami nosa i skrzywieniem przegrody nosowej. *Ann.Univ. Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med.*2006;60(Suppl.16)(2):13-16.
7. **Dżaman K.**, Jadczyk M., Kotra M., Rapiejko P., Jurkiewicz D.: Ocena skuteczności chirurgicznego leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych przy użyciu kwestionariusza SF-36 (short form, 36 questions). *Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med.* 2006; 60(Suppl.16):51-53
8. Jadczyk M., **Dżaman K.**, Rapiejko P., Jurkiewicz D.: Ocena wpływu operacyjnego leczenia polipów nosa na funkcjonowanie zmysłu powonienia. *Pol.Merk.Lek.* 2005;19(111):356-358.
9. **Dżaman K.**, Jadczyk M., Rapiejko P, Jurkiewicz D.: Ocena jakości życia chorych z zapaleniem zatok przynosowych. *Alergoprofil.* 2005;1(2):36-39.
10. **Dżaman K.**, Jadczyk M., Rapiejko P., Usowski J., Jurkiewicz D.: Ankietyne badania jakości życia pacjentów z zaburzoną drożnością nosa.

Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med. 2005;60(Suppl.16)(1):416-420

11. **Dżaman K.**, Rapiejko P., Jadczak M., Szczygielski K., Jurkiewicz D.: Samoocena stanu zdrowia pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok i polipami nosa przy użyciu kwestionariusza SF-36 (short form, 36 questions). Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med. 2005; 60(Suppl.16)(1):425-429.

(3) Alergiczny nieżyt nosa.

1. Rapiejko P., Lipiec A., Weryszko-Chmielewska E., Piotrowska K., Malkiewicz M., Puc M., **Dżaman K.**, Szczygielski K., Rapiejko A., Wawrzyniak Z. M.: Analiza stężenia pyłku traw w Polsce w 2010 roku. Alergoprofil. 2011;7(1):36-39.
2. Rapiejko P., Lipiec A., Puc M., Malkiewicz M., Majkowska-Wojciechowska B., Balwierz Z., Zielnik-Jurkiewicz B., Świebodzka E., **Dżaman K.**, Winnicka I., Ratajczak J.: Pyłek topoli w powietrzu wybranych miast Polski w 2009 r. Alergoprofil. 2009;5(2):65-68.
3. Rapiejko P., Zielnik-Jurkiewicz B., Myszkowska D., Buczyłko K., Wagner A., Puc M., Malkiewicz M., Chłopek K., Stasiak-Barmuda A., Szczygielski K., **Dżaman K.**, Wawrzyniak Z. M., Staroń K., Weryszko-Chmielewska E., Piotrowska K., Stankiewicz W.: Analiza stężenia pyłku bylicy w wybranych miastach Polski w 2009 roku. Alergoprofil. 2009; 5 (3):43-46.
4. Rapiejko P., Lipiec A., Malkiewicz M., Świebodzka E., **Dżaman K.**, Ratajczak J., Modrzyński M., Jurkiewicz D.: Pyłek ambrozji w powietrzu wybranych miast Polski w 2008 r. Alergoprofil. 2009; 5(2):70-72.
5. Rapiejko P, Lipiec A, Zielnik – Jurkiewicz B., Stankiewicz W, Kantor I, **Dżaman K.**, Michałkiewicz D.: Różne stężenia pyłku – różne objawy nieżyty nosa. Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med. 2006;60(Suppl.16) (6):289-291.
6. Rapiejko P., **Dżaman K.**, Modrzyński M., Lipiec A., Zaręba U., Stankiewicz W, Wojdas A., Ratajczak J., Jadczak M, Jurkiewicz D.: Badanie jakości życia

pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Ann. Univ. Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med. 2005;60(Suppl.16)(4):451-455.

(4) Patologia uszu. Choroby uszu stanowią obszar moich zainteresowań głównie w kontekście ich objawów nosowych, a także wspólnego podłoża stanów zapalnych uszu i nos.

1. **Dżaman K.**, Tomaszewska M., Krzeski A., Zagor M. Non-classical presentation of congenital cholesteatoma as cerebrospinal fluid rhinorrhea - case report and systematic review of the literature. Neurol Neurochir Pol. 2015;49(3):183-188.
2. **Dżaman K.**, Tomaszewska M., Krzeski A., Sobieraj A., Kukwa A., Zagor M.: Usznopochodny płynotok nosowy. Mag. Otolaryngologiczny. 2015; 16(4):71-75.
3. Jadczak M., **Dżaman K.**, Rapiejko P., Jurkiewicz D.: Wykorzystanie terapii tlenem hiperbarycznym w leczeniu zapaleń ucha zewnętrznego. Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med. 2006;60(Suppl.16)(3):10-11

(5) Patologia krtani i ślinianek. Choroby krtani i ślinianek stanowią niezbędny element wiedzy laryngologicznej. Moje obserwacje epidemiologiczne dotyczące nowotworów w tych rejonach, przedstawione w poniższych publikacjach, skłoniły mnie do podjęcia się roli Koordynatora Europejskiego Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi. W ramach tego programu zorganizowałam akcję bezpłatnych badań profilaktycznych dla pacjentów z grup ryzyka, a także prowadziłam szeroką kampanię medialną, nagłaśniającą problem.

1. **Dżaman K.**, Pietniczka-Załęska M., Piskadło-Zborowska K., Siek M., Żebrowska J.: Parotid gland tumours in the ENT Department in Międzyleski Hospital in Warsaw between 2007 and 2014. Otolaryngol Pol. 2016;70(1):34-40.
2. **Dżaman K.**, Piskadło-Zborowska K., Pietniczka-Zaleska M., Kuroszczyk J., Kantor I.: Hybrid tumours of the parotid gland - 7 years' experience. Med Res Archiv. 2015;(3):1-14.
3. Wojdas A., Kosek J., **Dżaman K.**, Szczygielski K., Ratajczak J., Jurkiewicz D.: Zastosowanie laserów w leczeniu chorób krtani. Otolaryngol.Pol. 2009;63(7):76-79.

4. Jurkiewicz D., **Dżaman K.**, Rapiejko P.: Czynniki ryzyka raka krtani. Pol.Merk.Lek. 2006; 21(121):94-98.
5. **Dżaman K.**: Epidemiologia raka krtani. Nowa Klinika. 2006;13(1/2):30-33
6. Ratajczak J., Zielnik-Jurkiewicz B., Wojdas A., **Dżaman K.**, Rapiejko P.: Wpływ najbliższego środowiska na rozwój mowy dziecka. Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med. 2005;60(Suppl.16)(4):456-460.

(6) Inne

1. **Dżaman K.**: Nagroda Nobla w dziedzinie medycyny za rok 2007. Alergoprofil. 2007; 3(3):61-62.
2. **Dżaman K.**: Nobel w dziedzinie medycyny na 2006 r. Alergoprofil. 2006;2(3):43-45
3. **Dżaman K.**, Kołodziejcki P., Ratajczak J., Michałkiewicz D., Jurkiewicz D.: Analiza czynników wpływających na decyzje kliniczne lekarza. Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med.2005; 60(Suppl.16)(1):430-433.
4. **Dżaman K.**, Kołodziejcki P., Łuczak J.R.: Rola firm farmaceutycznych w kształtowaniu opieki zdrowotnej. Ann.Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med. 2005;60(Suppl.16)(1):421-424.
5. Michałkiewicz D., Dziuk M., Kamiński G., Rapiejko P., **Dżaman K.**, Cholewa M., Cwetsch A.: Wpływ wieku na parametry uśrednionego sygnału przedsionkowego i wymiar lewego przedsionka. Ann. Univ.Marie Curie-Skłodowska Sec.D Med. 2005;60(Suppl.16)(3):429-432.

c) Aktualnie prowadzone programy badawcze:

2015-2018 Prowadzenie projektu badawczego pt. „Oznaczenie wariantów polimorfizmów genu receptora węchu OR1G1 u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok”, w ramach Mini-grantu przyznanego przez Stowarzyszenie na Rzecz Rozwoju Rynologii Polskiej

2016-obecnie Prowadzenie projektu badawczego pt. „Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with AM 111 gel; Clinical phase: Phase III”