

Autoreferat

Omówienie dorobku i osiągnięć naukowych

Doktor nauk medycznych **Wanda Brajczewska-Fischer**

Warszawa 2019 r.

Imię i Nazwisko	Wanda Brajczewska-Fischer
Telefon	22 833 76 54
Telefon komórkowy	+48 501 700 743
E-mail	wanda.brajczewska-fischer@wp.pl

***POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE
NAUKOWE***

04.12.1972	Doktor nauk medycznych Uchwałą Rady Naukowej Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk
27.04.1985	Lekarz Specjalista w zakresie dermatologii i wenerologii I^o stopień specjalizacji Dyplom Nr 2/690/31/77/85

PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

1968	Dyplom Lekarza Medycyny po ukończeniu Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie
1969-72	Stypendium doktoranckie PAN Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej realizowane w Zakładzie Patofizjologii Instytutu Reumatologicznego w Warszawie
stanowisko/pozycja zawodowa:	Doktorant

1973-75 i 1975-85	Instytut Reumatologii w Warszawie, ul. Spartańska 1, Zakład Patofizjologii
stanowisko/pozycja zawodowa:	Starszy asystent 1973-75 Adiunkt 1975-85
1980-81	Stypendium Fundacji im. Alexander von Humboldt – Bonn, RFN na Uniwersytecie w Ulm, Zakład Mikrobiologii, Pracownia Immunopatologii
stanowisko/pozycja zawodowa:	Stypendysta
1982-87	Akademia Medyczna w Warszawie, Przychodnia Przykliniczna Kliniki Dermatologii i Wenerologii.
stanowisko/pozycja zawodowa:	Asystent i Starszy Asystent
1985-87	Instytut Psychoneurologiczny w Warszawie, Zakład Genetyki, Pracownia Immunologii
stanowisko/pozycja zawodowa:	Adiunkt – Kierownik Pracowni Immunologii
1987-1999	Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Zakład Immunologii, Pracownia Immunologii Klinicznej
stanowisko/pozycja zawodowa:	Adiunkt – Kierownik Pracowni Immunologii Klinicznej
1991-95	Polski Komitet Badań Naukowych (KBN) Grant – Temat badawczy Nr 401089101 dotyczący roli cytokin prozapalnych wydzielanych in vitro przez makrofagi izolowane z BAL chorych na płucną

stanowisko/pozycja zawodowa:	postać sarkoidozy, realizowany w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w Zakładzie Immunologii w Pracowni Immunologii Klinicznej Kierownictwo i wykonawstwo
1988-94	Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Poradnia Immunologii Klinicznej, Fundacja im. R. Kocha
stanowisko/pozycja zawodowa:	Konsultant - Immunolog
od 2002 r. do chwili obecnej	Wykonuję indywidualną praktykę lekarską w dziedzinie dermatologii i wenerologii w ramach Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie na podstawie Zezwolenia o Numerze Rejestracyjnym: 68-11-7067430, Wpis do Rejestru z dnia 10.04.2002 r.
stanowisko/pozycja zawodowa:	Lekarz - Konsultant
W latach 1987-1999	Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Zakład Immunologii na zlecenie Centrum Medyczne Podyplomowego Kształcenia Lekarzy w Warszawie Kursy - Wykłady z dziedziny immunopatologii doświadczalnej i klinicznej pt.: „Postępy immunologii i immunofarmakologii” oraz szkolenie praktyczne lekarzy z innych ośrodków pulmonologicznych w zakresie oceny i roli diagnostycznej płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL).
stanowisko/pozycja zawodowa:	Wykładowca – Prowadzenie Szkoleń

2012-14	Warszawski Uniwersytet Medyczny Wydział Nauki o Zdrowiu – studia stacjonarne i niestacjonarne dla studentów dietetyki i opieki specjalistycznej w położnictwie, neonatologii i ginekologii – Wykłady i seminaria z tematyki alergii i nietolerancji pokarmowych
stanowisko/pozycja zawodowa:	Wykładowca

NAGRODY OTRZYMANE ZA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZĄ:

1976 – ***Nagroda Sekretarza Polskiej Akademii Nauk*** za cykl prac poświęconych ocenie cytotoksycznej funkcji limfocytów

1978 – ***Nagroda Przewodniczącego Rady Naukowej przy Ministrze Zdrowia i Opieki Społecznej*** za pracę pt.: „Le lewamisole dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.”

1997 – ***Nagroda Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego*** za cykl prac poświęconych ocenie stanu immunologicznego w stomatopatiach protetycznych

SZKOLENIA I WSPÓŁPRACA Z NAUKOWYMI OŚRODKAMI ZAGRANICZNYMI:

- I. Pobyt naukowo-szkoleniowy w Pracowni Immunologii Zakładu Mikrobiologii Uniwersytetu w Ulm (RFN) w ramach stypendium Fundacji im. A. Humboldta (Alexander von Humboldt Stiftung) w okresie 01.04.1980 do 30.09.1981.
- II. Współpraca z Instytutem Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej w Borstell (Schleswig-Holstein, RFN) podczas pracy w Zakładzie Patofizjologii Instytutu Reumatologicznego w Warszawie w latach 1982-85.
- III. Udział w Szkoleniu Vienna School of Clinical Research – Introdukcjon to Clinical Research, Warszawa 20-24.03.2006. Certyfikat uzyskany po zdaniu egzaminu.

- IV. Współpraca ze środowiskami naukowymi Litwy (Wilno i Kowno), Łotwy (Ryga) i Estonii (Tallinn) stosującymi suplementację adaptogenami firmy Fohow-Feniks w niedoborach immunologicznych, jako Członek Komitetu Organizacyjnego Konferencji zorganizowanej w Polsce, Łódź, Hotel Holyday Inn, 18.04.2015.

WYBRANE ODBYTE SZKOLENIA KRAJOWE I KONFERENCJE:

- I. Uzyskany Certyfikat ukończenia III Jesiennej Łódzkiej Szkoły Immunologii – Immunoterapii. Łódź 23-24.10.1997.
- II. Uzyskany Certyfikat VII Konferencji Biologia Molekularna Nowotworów w Praktyce Klinicznej. Via Medica Group, Warszawa 24-25.11.2017.
- III. Uzyskany Certyfikat IV Konferencji Immunoterapia Nowotworów. Via Medica Group, Warszawa 01-02.02.2018.
- IV. Uzyskany Certyfikat V Konferencji Immunoterapia Nowotworów. Via Medica Group, Warszawa 10-11.01.2019.

CZŁONKOWSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH:

- I. **Polskie Towarzystwo Immunologiczne**
- II. **Societas Humboldtiana Polonorum**
- III. **European Respiratory Society**
- IV. **Polskie Towarzystwo Dermatologiczne**

Studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie ukończyłam w 1968r. a następnie w 1969r. uzyskałam, po zdanym pozytywnie egzaminie, trzyletnie stypendium doktoranckie Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk z dziedziny Immunopatologii z oddelegowaniem do Zakładu Patofizjologii (Pracownia Immunopatologii) Instytutu Reumatologicznego w Warszawie. Tamże zapoznałam się z tematyką chorób autoimmunizacyjnych tkanki łącznej oraz z modelem doświadczalnym wywoływania u szczurów procesów autoimmunizacyjnych.

Stopień Doktora Nauk Medycznych otrzymałam uchwałą Rady Naukowej Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN dnia 4 grudnia 1972r. na podstawie pracy „Rola makrofagów w transformacji blastycznej limfocytów szczurzych pod wpływem antygeny na modelu doświadczalnym poadjuwantowego zapalenia stawów” (Promotor Prof. Dr hab. n.med. Alicja G. Ryżewska).

Jeszcze przed obroną doktoratu zostałam współautorką mojej pierwszej pracy naukowej, która opisuje skutki podawania cysteiny hamujące przebieg procesów autoimmunizacyjnych w wyżej opisanym modelu doświadczalnym (prace oryginalne poz. 1).

Cykl badań obejmujący zagadnienia zawarte w mojej rozprawie doktorskiej został przedstawiony na zjeździe: Fourth Immunology Meeting on Cell Mediated Immunity and Blastic Transformation, Poznań 1972r. (May 19-20) (referaty i streszczenia zjazdowe poz. 1) i następnie w poszerzonej formie, jako prezentacja plakatu na międzynarodowej konferencji w Uppsali: 8th Leukocyte Culture Conference, Uppsala 1973, August 28th-September 2th (ref. i streszcz. zjazd. poz. 2) i ostatecznie całość pracy została opublikowana w „Annals of Immunology”, w roku 1973 (prace oryg. poz. 1).

W tej pracy zbadałam rolę makrofagów otrzewnowych izolowanych od szczurów z wywołanym poadjuwantowo zapaleniem stawów, w przekazywaniu specyficznej informacji autologicznym limfocytom, które podlegały transformacji blastycznej *in vitro* w obecności antygeny starej tuberkuliny (ang.: Old Tuberkuline – OT). Nieuczulone limfocyty szczurze transformowały *in vitro* po inkubacji z nadsącami uzyskanymi z hodowli otrzewnowych makrofagów szczurów z wywołanym niekompletnym adjuwantem Freund'a poadjuwantowym zapaleniem stawów (ang.: Polyarthrititis -PA).

Kontynuując badania nad rolą makrofagów otrzewnowych, pochodzących od szczurów uczulonych na antygen (Mc. tuberculosis), w indukowaniu swoistej cytotoksyczności, stwierdziłam, że aby wystąpiło zjawisko cytotoksyczności swoistej konieczne są inkubacje w/wym. makrofagów z limfocytami T o niższym stopniu dojrzałości (limfocyty T – tzw. kortyzono-oporne tymocyty). Limfocyty B pobrane z obwodowych węzłów chłonnych

syngenicznych zwierząt tymektomizowanych w okresie noworodkowym, naświetlanych i następnie rekonstruowanych syngenicznym szpikiem nie wykazywały efektu cytotoksycznego przeciw komórkom docelowym (krwinki czerwone barana SRBC opłaskzczone PPD – oczyszczoną tuberkuliną i znakowane izotopem chromu radioaktywnego). Natomiast inkubowane w mieszaninie limfocyty T i B preinkubowane z makrofagami dawały pełen efekt cytotoksyczny przeciw komórkom docelowym, którego natężenie wprost zależało od liczby limfocytów T. Pracę opublikowano w Bull Acad Pol Sci. **1975;23(11):767-771.** (prace oryg. poz. 2).

W następnych latach w I.R. kontynuowałam prace koncentrujące się na zagadnieniach aktywności różnych subpopulacji limfocytów szczurzych, po ich pobudzeniu przez bezpośredni kontakt komórkowy z autologicznymi makrofagami, lub ich nadsączami z hodowli (prace oryginalne poz. 4 i 5); wyniki tychże badań zostały również przedstawione na zjazdach międzynarodowych: Amsterdam 1975 (ref. i streszcz. zjazd. poz. 8) i Ulm 1976 (ref. i streszcz. zjazd. poz. 7).

Wiodące zagadnienia tych prac związane są z kooperacją komórek immunologicznie kompetentnych, biorących udział w procesie autoimmunizacji, rozwijającym się w przebiegu eksperymentalnego zapalenia stawów (polyarthrititis - PA) oraz w warunkach fizjologicznych u zdrowych zwierząt.

Obserwacje *in vitro* dotyczące regulującej roli makrofagów w procesie proliferacji limfocytów oraz cytotoksycznych właściwości subpopulacji limfocytów zostały opublikowane w „Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis” w latach 1975-80 (prace oryg. poz. 7, 8, 9 i 10). Zespół tych prac stanowił podstawę do uzyskania prestiżowego stypendium im. A. Humboldta w Republice Federalnej Niemiec w okresie 1980-81 r. (Uniwersytet w Ulm, tematyka immunologii klinicznej (immunoterapia nowotworów jelita grubego, monitorowanie terapii interferonem i opracowywanie testów czynnościowych oceny interleukiny-1 oraz interleukiny-2) wchodząca w skład zagadnień tzw.: Sonderforschung Krebs Program, Heidelberg).

Jednocześnie od 1974 r. rozpoczęłam badanie zjawisk immunopatologicznych u ludzi na materiale klinicznym reumatoidalnego zapalenia stawów (r.z.s.). Działalność naukowa dotyczyła badania leku immunomodulującego – związku tiazolowego – Levamisolu (Decaris) w aspekcie jego wpływu na przebieg kliniczny oraz na komórkową odpowiedź immunologiczną u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (r.z.s.) a także na modelu doświadczalnym (PA). Badania prowadzone były w oparciu o współpracę i materiał kliniczny Kliniki Hematologiczno-Reumatologicznej IR (kierownik: Prof. M. Płachecka-Gutowska).

Levamisol, podawany chorym w nietoksycznej dawce dobowej 50 mg/kg mc, podwyższał obniżoną zdolność limfocytów krwi obwodowej do proliferacji pod wpływem poliklonalnego pobudzenia in vitro lektyną-phytohemaglutyniną (PHA). Terapia Levamisolem łagodziła objawy kliniczne i obniżała parametry zapalne u chorych na r.z.s., nie leczonych uprzednio kortykosteroidami.

W tym samym czasie podjęłam badania, w których Levamisol stosowany dootrzewnowo u szczurów z PA opóźniał rozwój choroby i łagodził jej przebieg oraz podwyższał obniżoną transformację blastyczną PHA-zależną limfocytów szczurzych in vitro.

Wyniki badań nad immunomodulacyjnym działaniem Levamisolu zostały opublikowane jako prace oryginalne w czasopismach krajowych Arch Immunol Ther Exp (prace oryg. poz. 6) i zagranicznych Reuve Rhumatologie (prace oryg. poz. 3) oraz w The Lancet 1976 (Letters to The Editor 1976;2,No.7978:208). Owoce tych badań zostały także przedstawione na zjazdach zagranicznych w formie referatów zjazdowych i prezentacji plakatowych oraz opublikowane w streszczeniach (Bucharest 1976 - trzy referaty, San Francisco 1977, Helsinki 1977) (ref. i streszcz. zjazd. poz.: Helsinki – 3; Bucharest - 4, 5 i 6.).

Za pracę oceniającą działanie Levamisolu w procesach autoimmunologicznych tkanki łącznej otrzymałam nagrodę Przewodniczącego Rady Naukowej przy Ministrze Zdrowia i Opieki Społecznej. Tytuł pracy: „Le levamisole dans le traitement de la polyarthrite rhumatoide” (ref. i streszcz. zjazd. poz. 3).

W 1980 r. otrzymałam imienne stypendium naukowe w Fundacji Aleksander von Humboldt – Stiftung (1980-81) z zakresu tematycznego immunologii klinicznej – immunoterapii cytokinowej nowotworów jelita grubego. W tym okresie oceniałam testami czynnościowymi in vitro cytokiny: interleukinę-1 (IL-1) wydzielaną przez monocytomakrofagi oraz interleukinę-2 (IL-2) produkowane przez ludzkie pomocnicze limfocyty T krwi obwodowej u pacjentów poddanych terapii interferonowej.

Po powrocie ze stypendium do macierzystego Zakładu Patofizjologii Instytutu Reumatologicznego w Warszawie, kontynuowałam tematykę badawczą dotyczącą chorób autoimmunologicznych tkanki łącznej, wdrażając ocenę in vitro cytokiny interleukiny-2 (IL-2 w modyfikacji własnej) oraz test indukujący limfocyty supresorowe krwi obwodowej w następujących układowych chorobach tkanki łącznej: reumatoidalne zapalenie stawów (r.z.s. - pacjenci z klinik Instytutu Reumatologii), toczeń rumieniowaty układowy (t.r.u. – pacjenci z klinik IR) oraz twardzina: odmiana rozsiana - twardzina układowa (tw.u – scleroderma diffusa – pacjenci Kliniki Dermatologicznej Akademii Medycznej) i odmiana ograniczona - twardzina

ograniczona (tw.o. – acroscrodermia – pacjenci Kliniki Dermatologicznej Akademii Medycznej).

Zasadniczym celem podjęcia powyższej problematyki było zbadanie zależności pomiędzy produkcją interleukiny-2 (IL-2) a indukcją supresji proliferacji limfocytów *in vitro* w wyżej wymienionych zespołach chorobowych.

Zastosowałam pionierską w Polsce ocenę *in vitro* proliferacji limfoblastów w obecności nadsączy hodowlanych zawierających IL-2 z dodatkiem suboptymalnej dawki lektyny PHA, stosując izotopowe znakowanie limfoblastów z użyciem znakowanej trytem tymidyny (3 HTdR) metodą płynnej scyntytacji. Na podstawie powyższych badań wykazałam, iż addytywne wartości ponad poziom proliferacji tzw. kontroli pozytywnej (limfoblasty+PHA) są skutkiem działania IL-2.

Supresję odpowiedzi limfocytów na PHA *in vitro* była indukowana za pomocą innej lektyny – konkanawaliny A (ang.: ConA). Badania *in vitro* zostały wykonane na materiale klinicznym pozyskanym w sumie od 46 chorych nie otrzymujących sterydów i cytostatyków w okresie 2-4 tygodni poprzedzających testy. Materiał (komórki jednojądrzaste krwi - ang.: mononuclear cells MNC zawierający monocyty i limfocyty krwi obwodowej) pochodził od pacjentów Kliniki Hematologiczno-Reumatologicznej IR, Kliniki Chorób Narządu Ruchu IR oraz Kliniki Dermatologicznej Akademii Medycznej w Warszawie. Grupa kontrolna objęła 54 zdrowych krwiodawców z Instytutu Hematologii w Warszawie.

We wszystkich grupach badawczych zaobserwowałam znamienne obniżenie aktywności IL-2, zależne od rozcieńczeń nadsączy. W oparciu o maksymalne wartości aktywności IL-2 stwierdziłam, że u 18% chorych na toczeń rumieniowaty uogólniony (t.r.u.), 67% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (r.z.s.), 50% chorych na twardzinę układową (tw.u. – scleroderma diffusa) i 100% chorych na twardzinę ograniczoną (tw.o. – acroscrodermia) wykazywało znamienne obniżenie wytwarzania IL-2. We wszystkich grupach badawczych, większość chorych (ok. 88%) ujawniała bardzo znaczne obniżenie lub nawet całkowity brak aktywności supresorowej limfocytów T.

W badanych grupach chorych korelacja pomiędzy aktywnością IL-2 a supresorową aktywnością limfocytów T w przeprowadzonych badaniach pozostaje na granicy znamienności statystycznej.

Wyniki tej trzyletniej pracy zostały opublikowane w czasopiśmie krajowym Reumatologia (prace oryg. poz. 12) w 1986 r. oraz za granicą na 6^{ème} Congrès International D'Immunologie 6-11 Juillet, 1986, Toronto, Canada (ref. i streszcz. zjazd. poz. 10). Wskazywały one na sprzężenie zaburzeń w produkcji IL-2 przez pomocnicze limfocyty T z

obniżeniem funkcji supresorowych limfocytów T w układowych chorobach tkanki łącznej. Praca posiada znamiona oryginalności i rzetelności oceny IL-2 oraz zjawiska supresji w komórkowej odpowiedzi immunologicznej u dużej grupy pacjentów (46 osób) z różnymi formami kolagenoz. W polskim a także zagranicznym piśmiennictwie nie odnotowano wówczas tak kompleksowej oceny procesów zachodzących w centralnej fazie odpowiedzi immunologicznej wykonanej takimi metodami i na tak dużej populacji chorych.

W tym samym okresie została przeprowadzona ocena funkcji efektorowych (wykonawczych) mononuklearnych komórek krwi chorych na r.z.s., gdzie zaobserwowałam zdolności tychże komórek (MNC) do wywierania cytotoksycznej aktywności (za pośrednictwem receptora powierzchniowego dla fragmentu Fc immunoglobuliny) w stosunku do komórek docelowych, opłaszczonych przeciwciałami (krwinki czerwone owcze anty-Rh). Zjawisko to zwane cytotoksycznością komórkową z udziałem włączanych przeciwciał (ang.: antibody - dependent cellular cytotoxicity-ADCC) może być zaangażowane w nadzór immunologiczny ustroju przy usuwaniu niepożądanych zmian antygenowych w obrębie środowiska wewnętrznego, m.in. doprowadzając do eliminacji zakażonych wirusem własnych komórek, w których doszło do ujawnienia się nowych, determinant antygenowych. Mechanizm ADCC jest ważny także i w funkcjach efektorowych związanych z destrukcją komórek i tkanek w rozmaitych zespołach autoimmunologicznych.

Badania wykonano w sumie u 26 chorych (IR) z klasyczną postacią r.z.s. (kryteria A.R.A.) ze zmianami narządowymi manifestującymi się najczęściej jako nefropatia (amyloidoza lub nerczyca), myokardiopatia, zapalenie tęczówki i siatkówki oka oraz nakładanie się zespołu twardziny układowej. U części chorych zastosowano leczenie steroidami a inni otrzymywali metindol. Grupa kontrolna obejmowała 30 zdrowych krwiodawców z Instytutu Hematologicznego. Aktywność cytotoksyczna limfocytów krwi obwodowej w teście ADCC określano przed rozpoczęciem zaplanowanej terapii (grupa zerowa) oraz w drugim i czwartym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. Źródłem komórek efektorowych były limfocyty otrzymane z krwi obwodowej pozbawione komórek fagocytujących. Komórki docelowe wyznakowane 51 Cr, którego uwalnianie było miarą efektu cytotoksycznego.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów zaobserwowano obniżenie wartości ADCC u około 60% chorych.

Wyniki dotyczące grupy wszystkich leczonych pacjentów sugerują tendencję do normalizacji obniżonej uprzednio aktywności cytotoksycznej limfocytów w mierzonej ADCC. Podwyższenie aktywności cytotoksycznej ADCC limfocytów, które zaobserwowano w trakcie

leczenia, było statystycznie istotne w porównaniu z grupą kontrolną i korelowało z poprawą kliniczną.

Rezultaty kilkuletniej pracy nad zjawiskiem ADCC w r.z.s. opublikowano w czasopiśmie krajowym *Reumatologia* w 1988 r. (prace oryg. poz. 13).

Dwuletni okres badań prowadzonych przeze mnie w Pracowni Immunologii Zakładu Genetyki Instytutu Psychoneurologicznego (1985-87) był kontynuacją zainteresowań interleukiną-2 i interleukiną-1 oraz ich rolą w chorobach autoimmunizacyjnych toczących się w obrębie układu nerwowego. Prace prowadziłam na materiale klinicznym pochodzącym od chorych z aktywną postacią stwardnienia rozsianego (ang.: sclerosis multiplex – SM) oraz od pacjentów z przewlekłym stwardniającym zapaleniem mózgu w przebiegu powikłań po infekcji wirusem odry (ang.: subacute sclerosing progressive encephalopathy – SSPE) leczonych w Instytucie Psychoneurologicznym w Warszawie.

Oceny spontanicznej produkcji IL-1 przez monocyty-makrofagi krwi obwodowej oraz IL-2 wydzielanej przez limfocyty krwi obwodowej dokonywałam jednocześnie. Chorzy na SM byli monitorowani na początku ostrego nawrotu choroby i po leczeniu w okresie 1-3 miesięcy. Pierwsze badanie przeprowadzano u dorosłych, nieleczonych osób chorych na SM a następnie po podaniu ACTH lub Metylprenisolonu. Dzieci z SSPE w drugim stadium choroby były oceniane przed leczeniem a następnie 3 i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, w trakcie którego otrzymywały Isoprinosinę lub Isoprinosinę z peptydami grasicy cielęcej (TFX - Thymus Factor-X, Polska), albo też Isoprinosinę z *Propionibacterium*. Grupy kontrolne wynosiły: 10 zdrowych osób dorosłych i 5 dzieci (wiek 5-10 lat) z łagodnymi objawami nerwicy. Ocenę IL-1 przeprowadzałam posługując się testem kostymulacyjnym, w którym badałam nadsącze z hodowli monocyty-makrofagów z krwi obwodowej w kierunku ich zdolności do pobudzania proliferacji *in vitro* tymocytów mysich w obecności suboptymalnej dawki lektyny ConA. Po trzydniowej hodowli seryjnych rozcieńczeń nadsączy makrofagowych z mysimi tymocytami i ConA oceniałam maksymalne wartości wbudowywania trytowanej tymidyny do tymocytów mysich.

Produkcja IL-2 była obniżona w obu badanych jednostkach chorobowych, przy czym w okresach remisji SM uzyskanej w wyniku terapii, poziom ocenianej IL-2 wzrastał.

Wartości spontanicznie produkowanej przez monocyty krwi obwodowej IL-1 w obu badanych jednostkach chorobowych były podwyższone w stosunku do grupy kontrolnej i nie zwiększały się po użyciu bodźca stymulującego (cząstki lateksu) proces fagocytozy *in vitro*.

Wyniki zdają się świadczyć o wysokim stopniu wyjściowego, spontanicznego pobudzenia monocytów krwi obwodowej istniejącego w chorobach autoimmunologicznych układu nerwowego.

Ocena interleukiny-1 (IL-1) na bazie funkcjonalnego testu kostymulacyjnego również była nowatorska i oryginalna a rezultat badań zaprezentowano na międzynarodowym zjeździe Ninth European Immunology Meeting. Italian Federation of Immunological Societies. European Federation of Immunological Societies, Roma-Italy 1988, September 14-17, Advanced Programme Abstracts). - (ref. i streszcz. zjazd. poz. 11) oraz opublikowany w „Acta Neurologica Scandinavica” 1989 r. (prace oryg. poz. 14).

Ponadto w latach 1987-90, już w okresie pracy w Zakładzie Immunologii Klinicznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc wykonałam próbę oceny spontanicznego wydzielania IL-1 przez monocyty krwi obwodowej w r.z.s. u chorych, którzy w Klinice Hematologiczno-Metabolicznej IR byli leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Zastosowałam przy tym test, gdzie wykorzystałam właściwości IL-1 do pobudzania aktywnej formy receptora CD2, a tym samym do podwyższania wartości procentowych rozet termostabilnych E (erytrocyty owcy) tworzonych przez limfocyty T krwi obwodowej zdrowych dawców. U 25 chorych na r.z.s. wartości spontanicznie wydzielanej przez monocyty krwi obwodowej in vitro IL-1 były znamienne podwyższone w stosunku do grupy kontrolnej (25 zdrowych dawców) i nie ulegały zmianie po terapii NLPZ (brak wpływu tych leków na proces zwiększonego wydzielania IL-1 przez monocyty krwi obwodowej chorych na r.z.s.).

Reasumując, wykonałam na bazie materiału klinicznego badania zjawisk komórkowej odpowiedzi immunologicznej pod postacią:

1. Oceny funkcji pomocniczych limfocytów T (wykładnik aktywności – IL-2) i supresorowych (indukcja puli supresorowych limfocytów T pod wpływem ConA w hodowlach pobudzanych PHA);
2. Oceny funkcji monocyto-makrofagów krwi obwodowej w kierunku wydzielania przez nie in vitro IL-1 w teście kostymulacyjnym z użyciem tymocytów mysich;
3. Oceny funkcji efektorowych komórek krwi obwodowej posiadającej receptor Fc dla fragmentu immunoglobuliny opłaszczającej komórki docelowe, za pomocą testu ADCC (ang.: antibody - dependent cellular cytotoxicity-ADCC).

Badania objęły obszerny materiał kliniczny (122 chorych i 99 zdrowych dawców) zespołów chorobowych o podłożu autoimmunologicznym: choroby układowe tkanki łącznej i choroby autoimmunizacyjne toczące się w obrębie układu nerwowego.

Wyniki tych badań zostały przedstawione na trzech zjazdach międzynarodowych: Kongres Immunologiczny w Toronto 1986, IX Europejskie Sympozjum Immunologiczne w Rzymie 1988, IV Międzynarodowy Kongres Reumatologów (ref. i streszcz. zjazd. poz. 10,11) oraz w postaci czterech oryginalnych publikacji w czasopismach krajowych: „Reumatologia” 1986, 1988, 1994. A także w zagranicznych: „Acta Neurologica Scandinavica” 1989 (prace oryg. poz. 12, 13, 14 i 19).

Prace te wniosły znaczące obserwacje na temat regulacyjnej i patogenetycznej roli cytokin: interleukin-1 i 2 (IL-1, IL-2) w komórkowej odpowiedzi immunologicznej, stanowiącej podstawę mechanizmów autoimmunologicznych w kolagenozach i chorobach układu nerwowego o mechanizmie autoimmunologicznym.

Interleukiny-1 i 2 badano w warunkach spontanicznego wydzielania a także po stymulacji u chorych nieleczonych oraz po ukończeniu terapii (monitorowanie poziomu cytokin w warunkach klinicznych).

W roku 1985 uzyskałam pierwszy stopień specjalizacji klinicznej z dermatologii i wenerologii po stażu w Klinice Dermatologii i Wenerologii Akademii Medycznej w Warszawie, gdzie w latach 1982-87 zatrudniona byłam jak asystent i starszy asystent w Przychodni Przyklinicznej Kliniki Dermatologii i Wenerologii Akademii Medycznej w Warszawie.

Jako Kierownik Pracowni Immunologii Klinicznej Zakładu Immunologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc wykonywałam zadania z zakresu działalności statutowej Instytutu, w ramach której zajmowałam się m.in. nadzorem i wykonawstwem oceny morfologicznej i immunologicznej (poszukiwanie nowych markerów immunologicznych) populacji komórek popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (ang.: bronchoalveolar lavage – BAL) w chorobach śródmiąższowych płuc.

W roku 1991 uzyskałam Grant Komitetu Badań Naukowych (KBN), temat badawczy nr 401089101, który umożliwił mi ukierunkowanie badań dotyczących roli cytokin prozapalnych wydzielanych *in vitro* przez makrofagi izolowane z BAL chorych na płucną postać sarkoidozy. Badania trwały trzy lata i zostały wykonane w oparciu o materiał kliniczny Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, z którego wybrałam przypadki aktywnych postaci choroby. Interleukinę-1 określałam w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych otrzymanych od pacjentów z różnymi chorobami śródmiąższowymi płuc, oceniając jej aktywność na podstawie czynnościowego (powyżej opisanego) testu kostymulacyjnego oraz testu tworzenia rozet termostabilnych E przez płucne limfocyty T (do testu użyto erytrocytów owcy), który to ostatecznie wybrałam do dalszych badań.

Zaobserwowałam, że w sarkoidozie oraz w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych (AZPP) występuje wysoki odsetek rozet termostabilnych E tworzonych przez limfocyty T BAL. Zasada testu polega na zdolności IL-1 do generacji receptora CD2 o najwyższym powinowactwie do tworzenia rozet TER (przyłączanie receptorów erytrocytów owcy do wytworzonych na powierzchni limfocytów T BAL epitopów CD2-T 11₃ charakteryzujących aktywną formę receptora CD2).

Wyniki powyższe świadczą o zaistnieniu w warunkach *in vitro* pobudzającego wpływu IL-1 lub/i innych cytokin prozapalnych wydzielanych przez makrofagi BAL na receptorowe struktury powierzchniowe limfocytów T BAL – w kierunku generacji aktywnej formy receptora CD2.

Dalsze badania polegały na określeniu, jakie cytokiny spośród wydzielanych przez makrofagi cytokin prozapalnych biorą udział w generacji aktywnych form receptora CD2. Zastosowałam standardy cytokin: IL-1 β , IL-6 (interleukina-6), TNF- α (czynn timer nekrotyzujący guzy – alfa; ang.: tumor necrosis factor – alpha) oraz IL-8, a także mysie rekombinowane przeciwciała skierowane przeciw receptorom dla IL-1 β oraz przeciw IL-1 β do 3-dobowej inkubacji *in vitro* z ludzkimi limfocytami T z krwi obwodowej zdrowych dawców. Wpływ w/wym. czynników oceniano testem TER-funkcjonalnej oceny IL-1. Okazało się, że spośród zastosowanych cytokin prozapalnych pochodzenia makrofagowego, tylko IL-6 bierze udział w generacji aktywnej formy receptora CD2 na ludzkich limfocytach T krwi obwodowej.

W dalszym etapie pracy skoncentrowano się na badaniu właściwości nadsączy z hodowli makrofagów BAL oraz płynów BAL (BAL – Fluids) pochodzących od chorych na sarkoidozę, w kierunku ich ewentualnego wpływu na indukcję aktywnych form receptora CD2 na limfocytach T krwi obwodowej.

W dalszym etapie pracy skoncentrowano się na badaniu właściwości nadsączy z hodowli makrofagów BAL oraz płynów BAL pochodzących od chorych na sarkoidozę, w kierunku ich ewentualnego wpływu na indukcję aktywnych form receptora CD2 na limfocytach T krwi obwodowej zdrowych dawców. W obu przypadkach otrzymane wysokie wartości tworzenia rozet termostabilnych E świadczą o zawartości cytokin prozapalnych IL-1 β IL-6 w bezkomórkowych płynach BAL - F i nadsączach z hodowli makrofagów BAL.

Badałam także wpływ czynników mogących zablokować wydzielanie IL-1 β oraz IL-6 przez makrofagi w warunkach *in vitro* (cytostatyki: Hydroksymocznik i Vinkrystyna oraz kwasy fenolowe: chinowy, galusowy i elagowy - dwa ostatnie wywierające efekt antyoksydacyjny).

Spśród zastosowanych czynników blokujących jedynie kwas elagowy, już w postaci niskich dawek – 20 µg/ml hodowli wywierał istotne działanie hamujące produkcję interleukiny-1 i interleukiny-6 przez makrofagi BAL in vitro.

Badania przeprowadzono posługując się czynnościowym testem TER tworzonych przez limfocyty T krwi obwodowej zdrowego dawcy oraz immunoenzymatycznym testem ilościowej oceny obu cytokin – ELISA, którym potwierdzono hamujący wpływ kwasu elagowego na wydzielanie IL-1β oraz IL-6 przez makrofagi pochodzące z BAL chorych na sarkoidozę.

Kwas elagowy, posiadający właściwości przeciwzapalne i przeciwmutagenne, poprzez wpływ hamujący tworzenie wolnych rodników tlenowych, kumuluje się w tkance płucnej – stąd powinien być rozważany jako lek lub suplement diety do wstępnych badań klinicznych w chorobach śródmiąższowych płuc (ang. interstitial lung diseases - ILD) przebiegających z tworzeniem ziarninaków, w sarkoidozie i AZPP.

Temat badawczy grantu KBN został zakończony w roku 1995 i uzyskał bardzo dobrą ocenę merytoryczną i ogólną wystawioną przez zespół oceniający Sekcji Klinicznej tematów badawczych KBN.

Badania te stanowią część doświadczalną monografii pt. „Poszukiwanie czynników mogących zablokować uwalnianie interleukiny-1 (IL-1) przez makrofagi izolowane z popłuczyn oskrzelowo pęcherzykowych BAL chorych na sarkoidozę płuc.”

Badania w/wym. pracy z zakresu immunopatologii sarkoidozy, świadczą o potrzebie innego spojrzenia na tworzenie i rezolucję ziarninaków w sarkoidozie. Oprócz niewątpliwie ważnej roli limfocytów, wskazują na równie istotną rolę cytokin prozapalnych pochodzenia makrofagowego w tworzeniu ziarninaków sarkoidalnych.

Należy podkreślić, że w pracach prowadzonych równolegle na modelu doświadczalnym indukowanej u myszy angiogenezy (test LIA- ang. Lymphocytes Induced Angiogenesis) ustaliliśmy, iż źródłem czynników indukujących tworzenie się nowych naczyń są komórki inne niż T-CD4 i T-CD8 wyizolowane z BAL od chorych na sarkoidozę (ref. i streszcz. zjazd. poz. 39 – ERS Annual Congress, Geneva, Switzerland, September 19-23, 1998, Abstracts P2175).

Uwzględniając ważną rolę makrofagów należałoby wziąć pod uwagę perspektywy nowoczesnej terapii sarkoidozy za pomocą antagonistów cytokin prozapalnych lub/i adhezyn z jednoczesnym podawaniem fenolokwasów (kwas elagowy).

Wyniki badań były przedstawione w postaci prezentacji plakatowych na konferencjach międzynarodowych: Konferencja INWIN w Genewie w 1992 r. (ref. i streszcz. zjazd. poz. 18), Kongres Immunologiczny w San Francisco 1995 r. (9th International Congress of Immunology, 23-29 July, 1995, San Francisco – California.) (ref. i streszcz. zjazd. poz. 25) oraz na dwu

konferencjach w Bostonie organizowanych przez Second Annual Inflammatory Cytokine Antagonists (November 13-15 1995, Boston – Massachusetts) (ref. i streszcz. zjazd. poz. 27), a także na konferencji Cambridge Healthtech Institute's „Angiogenesis Antagonists” (April 1-3 1996, Boston – Massachusetts). (ref. i streszcz. zjazd. poz. 31).

Oprócz wyżej opisanych zagadnień badałam także immunopotencjalizujące działanie leku przeciwwirusowego Izoprinozyny (pochodna tiazolowa inozyny) w nawracających infekcjach dróg oddechowych z towarzyszącą obniżoną odpornością typu komórkowego.

Bazując na ocenie tzw. profilu immunologicznego (prolifracja PHA-zależna limfocytów krwi obwodowej, ocena subpopulacji limfocytów T za pomocą przeciwciał monoklonalnych i testu chemiluminescencji-CL leukocytów obojętnochłonnych pełnej krwi obwodowej) zaobserwowałam pod wpływem tego leku powrót do normy badanych obniżonych parametrów komórkowej odpowiedzi immunologicznej.

Badania zostały opublikowane w streszczeniu referatów XXIV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego, Warszawa 1992, 7-9 września (ref. i streszcz. zjazd. poz. 14).

Oprócz tego brałam udział w pracach opartych na monitorowaniu stanu immunologicznego (odporności typu komórkowego) chorych po terapii antynowotworowej z przewlekłymi infekcjami grzybiczymi (*Candida albicans*) w stomatopatiach protetycznych (prace oryg. poz. nr 21), gdzie zbadano parametry odporności komórkowej i humoralnej przed i po zastosowanym miejscowo leczeniu infekcji. Zasadniczy defekt immunologiczny u chorych polegał na obniżeniu proliferacji limfocytów (Con-A zależnej) i zniknął po przeprowadzonym leczeniu kandydiazy, która nieleczona wywoływała znaczną aktywność supresyjną limfocytów T-CD-8+ (wywołaną poprzez toksyny grzybicze).

Prowadziłam także ocenę profilu immunologicznego chorych na nawracające zapalenia naczyń oka we współpracy z Kliniką Okulistyczną II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie. Badając aktywność fagocytarną granulocytów obojętnochłonnych (wielojądrzastych, PMN – polimorfonuklearnych) metodą pomiaru chemiluminescencji (CL) oraz funkcję limfocytów (subpopulacje limfocytów-T oznaczone przy użyciu przeciwciał monoklonalnych MoAbs) krwi obwodowej. U chorych z obniżoną aktywnością PMN zastosowano leczenie immunomodulacyjne preparatem jeżówki purpurowej (*Echinacea purpurea*) w cyklu sześciotygodniowej terapii plusowej. W przypadkach, gdzie jednocześnie występowały zaburzenia w proporcjach subpopulacji limfocytów-T: pomocniczych (T_H) do supresorowych (T_S), zastosowano leczenie substytucyjne preparatem Thym-Uvocal (peptydy grasicy cielęcej) – czas leczenia od 1 do 3 miesięcy. We wszystkich przypadkach stwierdzono

poprawę badanych parametrów odporności komórkowej oraz poprawę stanu klinicznego. Obserwowane zaburzenia funkcjonalne leukocytów krwi obwodowej u chorych z uveitis mogą być korygowane leczeniem immunomodulacyjnym.

Wyniki zostały opublikowane w streszczeniach zjazdowych IX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawa 1998, 16-18 września (ref. i streszcz. zjazd. poz. 37).

Na tym samym zjeździe przedstawiono pracę na temat badania wybranych funkcji układu odpornościowego u chorych na obturacyjny bezdech śródsenny (OBS) w której też mam swój udział (ref. i streszcz. zjazd. poz. 36). Spośród wykonanych badań (testy: chmilioniscencja granulocytów krwi obwodowej CL, odpowiedź proliferacyjna limfocytów PHA-zależna, stężenia immunoglobulin w surowicy krwi oraz badanie stężenia cytokiny TNF- α metodą ELISA w surowicy krwi) u dużej grupy chorych (65% z 60 badanych) jedyną zaobserwowaną nieprawidłowością było upośledzenie aktywności CL granulocytów krwi obwodowej.

Uczestniczyłam również aktywnie w pracach nad badaniem immunomodulacyjnej aktywności wyciągów preparatu torfowego Prof. S Tołpy (PTT) (monografia nr 1 i 2).

Należy wspomnieć tu o moim czynnym udziale w pracach tzw. „różnych”, dotyczących wpływu ksenobiotyków na układ odpornościowy; na modelu zwierzęcym badano wpływ podawania ołowiu ciężarnym myszom na stan immunologiczny ich potomstwa (monografia 3) oraz wpływ salbutamolu podawanego ciężarnym myszom na odpowiedź immunologiczną u ich potomstwa (prace oryg. poz. 23).

Uczestniczyłam również w pracy na temat oceny wybranych czynności układu odpornościowego u zdrowych osób zakażonych prątkiem gruźlicy (prace oryg. poz. 20).

W 1995 r. sformułowałam projekt wniosku wdrożeniowego opracowanego w ramach zadania badawczego Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (temat 6, zad. bad. 4; 1993) pt. „Ocena wydzielania przez makrofagi płucne (BAL) in vivo interleukiny-1 (IL-1) za pomocą testu rozet termostabilnych E oraz próba korelacji z testem mierzącym aktywność tej monokiny wydzielanej in vitro w chorobach śródmiąższowych płuc.” oraz (temat 6; zad. bad. 4; 1994) pt. „Próby określania innych niż interleukina-1 (IL-1) cytokin nasilających proces zapalny wydzielanych in vitro przez adherentne komórki jednojądrzaste pochodzące z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (broncho-alveolar lavage – BAL) jako markera immunologicznego w diagnostyce niektórych chorób śródmiąższowych płuc.”.

Wniosek był zatytułowany następująco: „Zastosowanie rozet termostabilnych E (rozet TER) tworzonych przez limfocyty T pochodzących z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych

(BAL) jako markera immunologicznego w diagnostyce niektórych chorób śródmiąższowych płuc.”. Test rozet termostabilnych E tworzonych przez limfocyty T pod wpływem cytokin prozapalnych jest oryginalną modyfikacją testu opracowanego w 1981 r. przez Ben-Zwi A., Mizel S.B., Oppenheim J. J.: „Generation of human peripheral blood stable E-rosette forming T cells by IL-1.” Clin. Immunol. Immunopathol., 29:330-336, w którym udowodniono wpływ in vitro IL-1 zawartej w nadsączach hodowli makrofagów na tworzenie aktywnej formy receptora CD2 allogenicznych limfocytów krwi obwodowej zdrowego dawcy.

Test ten w oryginalnej, opracowanej przeze mnie, zmodyfikowanej formie, nie został jeszcze dotychczas zastosowany gdzie indziej w kraju i za granicą w diagnostyce klinicznej. Umożliwia on ocenę cytokin prozapalnych IL-1 i IL-6, które wywarły swój wpływ in vivo na struktury powierzchniowe CD2 limfocytów T BAL w chorobach śródmiąższowych płuc. Wysokie wartości tego testu, możliwe do oceny już w dniu wykonywania badania BAL, mogą sugerować rozpoznanie sarkoidozy czy też alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP). Ostatecznie różnicowanie można przeprowadzić na podstawie obrazu klinicznego i zaistnienia ewentualnej ekspozycji chorego na pyły organiczne możliwe do ustalenia w testach precipitacyjnych.

Podczas sześcioletniej pracy w Fundacji im. R. Kocha w Poradni Immunologii Klinicznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc prowadziłam także monitorowanie stanu immunologicznego chorych z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi, wirusowymi i grzybiczymi, którzy byli leczeni ekstraktami jeżówki purpurowej (Ecchinacea - Herbapol) – terapia pulsowa oraz peptydami grasicy cielęcej (Thym-Uvocal - Mulli-Pharma, BRD).

W latach 1990-97 prowadziłam również wykłady z dziedziny immunopatologii doświadczalnej i klinicznej: „Postępy Immunologii i Immunofarmakologii” w ramach kursów organizowanych przez Centrum Medyczne Podyplomowego Kształcenia w Warszawie oraz szkolenia pracowników z innych ośrodków pulmonologicznych w zakresie płukania oskrzelowo-pęcherzykowego BAL w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc.

W latach 2012-14 prowadziłam wykłady i seminaria z tematyki alergii i nietolerancji pokarmowych dla studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – Wydział Nauki o Zdrowiu dla studentów dietetyki i opieki specjalistycznej w położnictwie, neonatologii i ginekologii (studia stacjonarne i niestacjonarne).

Dokonałam też konsultacji medycznej tłumaczenia książki „Cud Melatoniny” autorstwa Dr Walter Pierpaoli, Dr William Regelson & Carol Colman. Wyd. Amber 1996, zawierającej obszerne kompendium wiedzy o hormonie melatoniny i jego nadzorczej roli w homeostazie organizmu.

Uczestniczyłam również w ocenie polskiego tłumaczenia książki „Glutation. Twój klucz do zdrowia.” autorstwa Jimmiego Gutmanna Md z przedmową Dr Gustavo Bounousa, odkrywcy znaczenia białka serwatkowego w odtruwaniu i regeneracji organizmu, który opatentował metodę zastosowania niezdenaturowanych białek serwatki o dużej zawartości czynnej cysteiny, jako jednego z podstawowych aminokwasów (którego zawartość w codziennej diecie jest znikoma) umożliwiającego organizmowi syntezę trójpeptydu – glutationu w każdej komórce *de novo*. Praca ta w formie obszernej monografii została wydana po polsku w 2008 r. przez Wydawnictwo Skoczek w Warszawie.

Jednym z aspektów kontynuacji wieloletniej pracy nad naturalnymi antyoksydantami i ich zastosowaniami były także dwa artykuły, z których w pierwszym: „Green Barley Grass+ – naturalna suplementacja o znaczeniu profilaktycznym i leczniczym.”; opisałam wartość odtruwającą i odżywczą preparatu z łożyska młodej trawy jęczmienia a następnie w podtytule „Czynniki regulujące homeostazę, czyli równowagę metaboliczną organizmu. Układ odpornościowy nasza naturalna ochrona.” zawarłam zarys charakterystyki odporności komórkowej wraz z czynnikami na nią wpływającymi, w esencjonalnej formie edukacyjnej (Siła Życia – Wydanie Specjalne nr. 1, Styczeń 2008, Naturgreen Warszawa).

Drugi artykuł zatytułowany: „Ogólne wiadomości o wolnych rodnikach tlenowych, ich roli w patologii człowieka oraz o naturalnej ochronie antyoksydacyjnej.”, który wyjaśnia mechanizmy działania dwu mieszanin antyoksydacyjnie działających wyciągów z owoców naturalnie wywodzących się z tropików. Obydwie mieszaniny skomponowałam osobiście, tak aby jeden zestaw odpowiadał na dzienne zapotrzebowania metaboliczne organizmu a drugi na nocne. (Siła Życia – Wydanie Specjalne nr. 3, Marzec 2008, Naturgreen Warszawa).

Pod postacią opisanych preparatów zrealizowałam moje wieloletnie marzenia o rozszerzeniu możliwości stosowania skutecznych preparatów roślinnych w profilaktyce a nawet w ewentualnej perspektywie zastosowań klinicznych. Zaowocowała tu moja dotychczasowa praca naukowa z dziedziny immunologii oraz roli naturalnych antyoksydantów w ochronie układu odpornościowego oraz w immunoregulacji i ewentualnej terapii niedoborów odporności.

W roku 2008.IX.12 wygłosiłam referat pt. „Esencja wiadomości o Kolagenie Naturalnym oraz jego roli w nowoczesnej suplementacji. Nowe perspektywy zastosowań.” Na Ogólnopolskim Posiedzeniu Izb Farmaceutycznych w siedzibie Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (PTF) w Warszawie. Główne tezy referatu zostały m.in. opublikowane w internecie, na stronie - <http://www.urodapolska.pl/2009/kolagen-suplementacja.html> (ostatnio zweryfikowano 18.04.2019 r.)

Ogólnie jestem autorem i współautorem 27 prac oryginalnych publikowanych w czasopiśmie krajowych i zagranicznych (w tym jest pierwszym autorem w 14 pracach; 9 krajowych i 3 zagranicznych) oraz autorem i współautorem 42 doniesień zjazdowych (referatów, prezentacji plakatowych i opublikowanych w formie streszczeń zjazdowych).

W okresie od 2002 r. do chwili obecnej wykonuję indywidualną praktykę lekarską w dziedzinie dermatologii i wenerologii w ramach Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie na podstawie Zezwolenia o Numerze Rejestracyjnym: 68-11-7067430, Wpis do Rejestru z dnia 10.04.2002 r.

Od 33 lat w leczeniu chorych używam diagnozowania poszerzonego o testy z dziedziny immunologii klinicznej i oceny mikrobiologicznej (obecność patogenów: wirusów, drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych, bakterii, grzybów i innych pasożytów) oraz posługuję się stosownymi metodami terapii immunoregulacyjnej zarówno w niedoborach odpornościowych jak i w chorobach autoimmunologicznych.

W tym czasie poszukiwałam i stosowałam w suplementacji nowe, naturalne substancje immunoregulujące według schematu: oczyszczanie organizmu m.in. przez suplementację antyoksydacyjną, z włączeniem następnie immunomodulacji adaptogenami.

Osiągnięcia naukowe wynikające z art. 16 ust. 2 z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U.65 poz.595 z późn. zm.)

MONOGRAFIE:

I. Rozprawa Habilitacyjna

TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA

Wanda Brajczewska-Fischer

***POSZUKIWANIE CZYNNIKÓW MOGĄCYCH
ZABLOKOWAĆ UWALNIANIE INTERLEUKINY-1
(IL-1) PRZEZ MAKROFAGI IZOLOWANE
Z POPLUCZYN OSKRZÉLOWO-PÉCHERZYKOWYCH
(BAL) CHORYCH NA SARKOIDOZÉ PŁUC.***

[Biblioteka Rozpraw Habilitacyjnych Instytutu Gruźlicy
i Chorób Płuc Tom 5].

Rozprawa Habilitacyjna. Warszawa, 1999.

(Analiza Bibliometryczna: Autorstwo monografii lub
Podręcznika)

II. Rozprawa Doktorska

Wanda Brajczewska

***ROLA MAKROFAGÓW W TRANSFORMACJI
BLASTYCZNEJ LIMFOCYTÓW SZCZURZYCH POD
WPŁYWEM ANTYGENU NA MODELU
DOŚWIADCZALNYM POADJUWANTOWEGO
ZAPALENIA STAWÓW.***

Stopień Doktora Nauk Medycznych otrzymałam Uchwałą Rady
Naukowej Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
PAN dnia 4 grudnia 1972r. (Promotor Prof. Dr hab. n.med.
Alicja G. Ryżewska).

WYKAZ PUBLIKACJI:

ORYGINALNE PEŁNOTEKSTOWE PRACE NAUKOWE

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk medycznych

Ryżewski J., Ryżewska A.G., **Brajczewska W.** The effect of Cysteinę on the immune response in draining lymph nodes in rats with postadjuvant polyarthritis. Ann Immunol. **1971;3(34):119-127.**

Udział habilitanta w pracy wynosił 40% i polegał na indukowaniu doświadczalnego modelu zapalenia stawów (ang. – A-pa – polyarthritis) u szczurów po śródskórnym podaniu im adjuwantu Freund'a i na ocenie objawów występujących podczas rozwoju choroby oraz wpływu podawanej dootrzewnowo D-L cysteiny na proces transformacji blastycznej i aktywności mitotycznej limfocytów a także zawartości procentowej plazmocytów w zawiesinach otrzymanych z drenujących węzłów chłonnych (morfologiczna ocena mikroskopowa zawiesin).

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych

1. **Brajczewska-Fischer W.** Role of macrophages in antigen-induced blast transformation of syngeneic rat lymphocytes. Ann Immunol. **1973;5(3-4):63-69.**

Udział habilitanta w pracy wynosił 100% (publikacja dotyczy pracy doktorskiej) i polegał na określeniu roli makrofagów otrzewnowych izolowanych od szczurów w przekazywaniu swoistej informacji o antygenie nieuczulonym, autologicznym limfocytom, które in vitro podlegały transformacji blastycznej w obecności antygeny

starej tuberkuliny (opracowanie warunków hodowli makrofagów, otrzymywanie nadsączy z hodowli oraz ich inkubacji z limfocytami, opracowanie i interpretacja wyników wraz z wyborem piśmiennictwa) – autor korespondencyjny.

2. **Brajczewska-Fischer W.**, Ryżewska A.G., Nowosielska-Roszkowska E. The role of sensitized macrophages in induction of specific cell mediated cytotoxicity. Bull Acad Pol Sci. **1975**;23(11):767-771.

Udział habilitanta w pracy wynosił 65% i polegał na wybraniu systemu doświadczalnego, w którym in vitro zbadano indukcję specyficznego cytotoksycyzy uzyskanej poprzez zastosowanie szczurzych makrofagów otrzewnowych, uczulonych na Mc-tuberculosis, preinkubowanych z syngenicznymi limfocytami szczurzymi o niższym stopniu dojrzałości (hydrokortyzonooporne limfocyty T) oraz z limfocytami B otrzymanymi z węzłów chłonnych chimer (po tymektomii, napromieniowaniu i rekonstytucji syngenicznymi komórkami szpiku od szczurów, którym usunięto grasice w okresie noworodkowym, zaś ocenę cytotoksycyzy przeprowadzono na komórkach docelowych – erytrocytach barana (SRBC), opłaszczonych oczyszczoną tuberkuliną (PPD) i znakowanych izotopem chromu radioaktywnego; a następnie udział habilitanta polegał na interpretacji wyników i wyborze piśmiennictwa wraz z napisaniem pracy i przygotowaniem wersji anglojęzycznej.

3. Szpilman H., **Brajczewska-Fischer W.**, Luft S., Glińska-Urban D., Pomianowska L., Pazdur J., Kubasiewicz E., Kopeć M., Płachecka-Gutowska M. Le levamisole dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Rhumatologie* **1977**;6(34)591-597.

Udział habilitanta w pracy wynosił 25% i polegał na wyborze parametrów immunologicznych a także na wykonaniu in vitro testów hodowlanych limfocytów krwi obwodowej izolowanych od chorych na r.z.s. (reumatoidalne zapalenie stawów) przed i po leczeniu ich Levamisolem, które to limfocyty były następnie pobudzane poliklonalnie przez lektynę PHA (phytohemaglutynine – ang.); ocenę testu habilitant wykonywał mierząc stopień wbudowywania ^3H -tymidyny do komórek pod koniec hodowli.

4. Ryżewska A.G., Nowosielska-Roszkowska E., **Brajczewska-Fischer W.** The cytotoxic effect of lymphocytes derived from rats with adjuvant-induced polyarthritis in syngeneic system. *Bull Acad Pol Sci.* **1977**;25(2):191-195.

Udział habilitanta w pracy wynosił 30% i polegał na porównaniu cytotoksycznego efektu wywieranego przez limfocyty pobrane z węzłów chłonnych szczurów z wywołanym, poadjuwantowym zapaleniem stawów (model A-pa – polyarthritis – ang.), gdzie efekt cytotoksyczny skierowany był na dwie grupy komórek docelowych - erytrocyty barana (SRBC), oplaszczone oczyszczoną tuberkuliną (PPD) i szczurze, płodowe fibroblasty auto i allogeniczne (prekursory komórek podścieliska tkanki łącznej, gdzie efekt cytotoksyczny wystąpił jedynie w stosunku do autologicznych fibroblastów, poza tym udział habilitanta polegał na ocenie uzyskanych wyników i ich interpretacji w świetle aktualnego piśmiennictwa oraz na jego doborze.

5. **Brajczewska-Fischer W.**, Ryżewska A.G., Gorecka M. The regulatory role of macrophage factors on rat lymphocyte reactivity. Arch Immunol Ther Exp **1978;26**:407-410.

Udział habilitanta w pracy wynosił 70% i polegał na wykonywaniu badań immunologicznych in vitro określających rolę nadszycy z hodowli otrzewnowych makrofagów nieuczulonych i uczulonych w modelu A-pa (polyarthrititis) oraz ich wpływie na reaktywność syngenicznych limfocytów a także na analizie i opracowaniu wyników do publikacji i ich interpretacji w świetle aktualnego piśmiennictwa oraz na jego doborze.

6. **Brajczewska-Fischer W.**, Szpilman H., Ryżewska A.G. Modifying action of levamisole on the course of adjuvant-induced polyarthrititis in rats. Arch Immunol Ther Exp **1979;27**:241-246.

Udział habilitanta w pracy wynosił 70% i polegał na wykonywaniu badań związanych z wpływem podawanego dootrzewnowo Levamisolu na ewolucję zmian zapalnych w modelu poadjuwantowego zapalenia stawów (model A-pa – polyarthrititis – ang.) oraz na analizie i opracowaniu wyników do publikacji, na zebraniu i analizie piśmiennictwa tematu oraz przygotowaniu wersji anglojęzycznej pracy – autor korespondencyjny.

7. **Brajczewska-Fischer W.**, Ryżewska A.G. Regulatory role of humoral factors released by macrophages in rat lymphocyte reactivity in vitro.
I. Influence of humoral factors released by sensitised peritoneal macrophages on normal lymphocyte reactivity.
Arch Immunol Ther Exp **1980;28**:19-26.
8. **Brajczewska-Fischer W.**, Ryżewska A.G. Regulatory role of humoral factors released by macrophages in rat lymphocyte reactivity in vitro.
II. Influence of humoral factors released by normal peritoneal macrophages on spontaneous lymphocyte stimulation.
Arch Immunol Ther Exp **1980;28**:27-32.
9. **Brajczewska-Fischer W.**, Ryżewska A.G., Gorecka M. Regulatory role of humoral factors released by macrophages in reactivity of rat lymphocytes in vitro.
III. Humoral factors released by lymph node macrophages regulating lymphocyte response to PHA.

Arch Immunol Ther Exp **1980;28**:33-42.

*Ad 7.,8. i 9. Arch Immunol Ther Exp **1980;28 I, II, III** od str 19 do 42: Udział habilitanta w pracy wynosił 70% w każdej z cyklu trzech prac o regulacyjnej roli czynników humoralnych wydzielanych w hodowli in vitro uczulonych i nieuczulonych, szczurzych makrofagów otrzewnowych a także syngenicznych makrofagów pochodzących z węzłów chłonnych na reaktywność syngenicznych limfocytów pozyskanych z węzłów chłonnych (reaktywność spontaniczna oraz na lektynę PHA) i polegał na wykonawstwie pracy (ustalenie warunków inkubacji w hodowlach, opracowanie wyników do publikacji i ich interpretacji w świetle aktualnego piśmiennictwa oraz jego doborze a także na*

*przygotowaniu wersji anglojęzycznej prac – autor
korespondencyjny dla całego cyklu prac.*

10. Ryżewska A.G., Żukowska M., Karpowicz E. **Brajczewska-Fischer W.** Regulatory role of lysosomal enzymes in rat lymphocyte reactivity in vitro. Arch Immunol Ther Exp **1981;28**:337-340.

Udział habilitanta w pracy wynosił 70% i polegał na partycypowaniu w nadzorze merytorycznym i wykonawstwie pracy in vitro, przy określaniu roli enzymów lizosomalnych na reaktywność limfocytów szczurzych węzłów chłonnych w modelach: mieszanej hodowli limfocytów (MLC – mixed lymphocytes culture – ang.).

11. Szpilman H., **Brajczewska-Fischer W.**, Luft S., Pazdur J., Kubasiewicz E., Pomianowska L., Kopec M., Płachecka-Gutowska M. Levamisol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Pol Arch Med. Wewn **1982;67**:79-86.

Udział habilitanta w pracy wynosił 25% i polegał na nadzorze i wykonawstwie części dotyczącej testów oceny odporności typu komórkowego na limfocytach krwi obwodowej pobranej od osób chorych na r.z.s. (reumatoidalne zapalenie stawów), nie leczonych uprzednio kortykosteroidami, leczonych i nieleczonych Levamisolem, następnie udział polegał na opracowaniu wyników do publikacji.

12. **Brajczewska-Fischer W.**, Kontny E., Ryżewska A.G., Małdykowa H., Płachecka-Gutowska M., Jabłońska S. Obniżenie wytwarzania interleukiny-2 i funkcji supresorowej limfocytów T w chorobach tkanki łącznej. *Reumatologia* **1986**;24:171-179.

Udział habilitanta w pracy wynosił 60% i obejmował zaplanowanie skutecznego schematu badań zaburzeń regulacji immunologicznej w chorobach tkanki łącznej, w tym użycie nowatorskiego i autorskiego testu oceny oddziaływania interleukiny-2 (IL-2) na limfoblasty zdrowego dawcy, interleukiny-2 pozyskano z hodowli limfocytów krwi obwodowej stymulowanych in vitro lektyną PHA, pochodzących od chorych z różnymi odmianami chorób tkanki łącznej, celem testu było oznaczenie skutków aktywności IL-2 na pobudzenie limfoblastów od zdrowego dawcy do podwyższenia proliferacji i istotnie mechanizm pobudzenia proliferacji zaobserwowano, oprócz tego następnym testem oceniano indukcję ConA (konkanawalina A) zależnej frakcji supresorowej limfocytów T krwi obwodowej chorych i zaobserwowano indukcję po podaniu konkanawaliny A; korelacja wyników obu testów wskazuje na sprzężenie zaburzeń w produkcji IL-2 przez pomocnicze limfocyty T z zaburzeniami funkcji supresorowych limfocytów T w badanych chorobach tkanki łącznej – ostatecznie udział w pracy polegał także na interpretacji wyników i przeprowadzeniu dyskusji w świetle dostępnego piśmiennictwa – autor korespondencyjny.

13. Ryżewska A.G., **Brajczewska-Fischer W.**, Szpilman H., Misiewicz-Półtorak B., Płachecka-Gutowska M.
Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC) u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w przebiegu leczenia. *Reumatologia* **1988;26**:1-7.
Udział habilitanta w pracy wynosił 40% i polegał na nadzorze i wykonawstwie testów cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) limfocytów krwi obwodowej chorych na r.z.s. ze zmianami narządowymi leczonych steroidami lub metindolem oraz opracowanie i interpretacja wyników wraz z przygotowaniem pracy do druku.
14. **Brajczewska-Fischer W.**, Iwińska B., Kruszevska J., Korlak J., Członkowska A. Interleukin 1 and 2 production by peripheral blood mononuclear cells in subacute sclerosing panencephalitis and exacerbation of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* **1989;80**:390-393.
Udział habilitanta w pracy wynosił 60% i polegał na zaplanowaniu, nadzorze i wykonaniu badań oceny aktywności cytokin: interleukiny-1 i interleukiny-2; badanych w testach czynnościowych in vitro oraz ich roli w chorobach autoimmunizacyjnych toczących się w obrębie układu nerwowego, prace przeprowadzono na materiale klinicznym pochodzącym od dorosłych pacjentów z aktywną postacią stwardnienia rozsianego, przed i w trakcie leczenia steroidami oraz od chorych dzieci z przewlekłym stwardniającym zapaleniem mózgu w przebiegu powikłań po infekcji wirusem odry, leczonych samą izoprinosiną, albo izoprinosiną i peptydami grasicy cielęcej, albo też isoprinosiną i Propionibacterium, gdzie ocena interleukiny-1 prowadziłam posługując się testem kostymulacyjnym in vitro (patrz autoreferat) a interleukiny-2, przy użyciu w/wym. (praca oryginalna nr 12) nowatorskiego i

autorskiego testu oceny oddziaływania IL-2, względem grupy kontrolnej w obu badanych jednostkach chorobowych wykryłam obniżenie produkcji IL-2 a wartości IL-1 w obu chorobach były podwyższone i nie zwiększały się po użyciu bodźca stymulującego fagocytozę in vitro, wyniki zdają się świadczyć o wysokim stopniu spontanicznego pobudzenia monocytów krwi obwodowej w chorobach autoimmunologicznych układu nerwowego, przy czym udział w pracy polegał też na opracowaniu i interpretacji wyników wraz z przygotowaniem pracy do druku.

15. Skopińska-Różewska E., **Brajczewska-Fischer W.**, Żukowska M., Małkowska-Zwierz W., Polakowski J., Pazdur J., Radomska D., Mościcka M., Sokolnicka I., Kolewska D. Marczak M., Morawska I., Nowakowska E., Rządkowska-Bodalska H., Olechnowicz-Stępień W. Immunomodulujące działanie preparatu torfowego Tołpy (PTT). *Reumatologia* **1991**;29:162-171.
- Udział habilitanta w pracy wynosił 10% i polegał na ocenie aktywności interleukiny-1 uwalnianej przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (makrofagi pozyskane od chorych na r.z.s.) pozostałe po oddzieleniu komórek nieadherentnych, ocenie podlegała spontaniczna aktywność IL-1, którą pozyskiwałam z nadsączy komórek adherentnych (w/wym. makrofagów), która to aktywność była badana przeze mnie testem rozet termostabilnych E, które pod wpływem nadsączy z hodowli makrofagów od osób chorych konstituowały się z erytrocytów barana (SRBC) wokół limfocytów krwi obwodowej zdrowych dawców, gdy na początku inkubacji hodowli makrofagów dodawałam Preparat Torfowy Tołpy (PTT) nadsączy tak pozyskane zmniejszały odsetek rozet termostabilnych E.*

16. Spiechowicz E., Skopińska E., Rusiniak-Kubik K., Sikorska E., Renner R., Ciechowicz B., Sokolnicka I., Zabuska K., **Brajczewska-Fischer W.**, Rolski D. Stan immunologiczny Chorych po leczeniu nowotworów w obrębie szczękowo-twarzowym oraz stomatopatii powikłanych zakażeniem grzybiczym. *Protetyka Stomatolog* **1993;43**:28-29.
Udział habilitanta w pracy wynosił 10% i polegał na ocenie wyników badań oraz ich interpretacji a w badaniach na projektowaniu, nadzorze i przeprowadzeniu badań immunologicznych, czyli testów rozet aktywnych i całkowitych z limfocytami T chorych, testu transformacji blastycznej limfocytów krwi obwodowej chorych, przy użyciu mitogenów con-A i PHA, gdzie stopień pobudzenia transformacji blastycznej oceniano metodą wbudowywania trytowanej tymidyny, następnie oznaczano markery powierzchniowe limfocytów chorych przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych przeciwciał oraz badano poziom immunoglobulin w surowicy.
17. **Brajczewska-Fischer W.**, Morawska J., Pazdur J., Mościcka-Wesołowska M., Skopińska-Różewska E. Spontaniczne uwalnianie in vitro interleukiny-1 przez monocyty krwi obwodowej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. *Reumatologia* **1994;32**:20-26.
Udział habilitanta w pracy wynosił 60% i obejmował zaplanowanie, nadzór i wykonanie badań - wybór metody oceny aktywności IL-1 uwalnianej spontanicznie in vitro przez monocyty krwi obwodowej chorych na r.z.s. leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, ocenę tej aktywności, badanej testem kostymulacyjnym (wpływ IL-1 na receptory CD2 limfocytów T krwi obwodowej zdrowych dawców zwiększający ekspresję aktywnych form receptorów, mierzony testem termostabilnych rozet E - TER), uzyskane

wyniki świadczą o zwiększonym, spontanicznym wydzielaniu IL-1 przez monocyty krwi obwodowej chorych a także o braku wpływu niesteroidowych leków przeciwzapalnych na to zjawisko, udział w pracy polegał też na wyborze piśmiennictwa i interpretacji wyników oraz na napisaniu pracy, jej zredagowaniu i przygotowaniu do druku.

18. Zabuska-Jabłońska K., Niemirowska-Mikulska H., Skopińska-Różewska E., Sokolnicka I., Demkow U., **Brajczewska-Fischer W.**, Lipińska R., Roszkowski W. Ocena wybranych czynności układu odpornościowego u zdrowych osób zakażonych prątkiem gruźlicy. *Pneumonol Alergol Pol* **1994**;62:280-286.
- Udział habilitanta w pracy wynosił 15% i polegał na doradztwie w projektowaniu badań i ich nadzorze - wyborze immunologicznych testów oceny odporności komórkowej wykonanych na krwinkach białych krwi obwodowej osób zdrowych, które przebyły zakażenie prądkami gruźlicy, testami czynnościowymi określano subpopulacje limfocytów T (testy rozetowe SRBC, testy aktywności proliferacyjnej in vitro pod wpływem mitogenów oraz badanie aktywności fagocytarnej granulocytów metodą pomiaru chemiluminescencji - CL); największe zaburzenia obserwowano w aktywności fagocytarnej granulocytów krwi obwodowej.*

19. Spiechowicz E., Rusiniak-Kubik K., Skopińska E., Sokolnicka I., Ciechowicz B., Rolski B., Gontek R., **Brajczewska-Fischer W.** Stomatopatie protetyczne powikłane infekcją grzybiczą u chorych z immunosupresją po terapii antynowotworowej. *Protetyka Stomatolog* **1994;44**:45-53.

Udział habilitanta w pracy wynosił 10% i polegał na doradztwie w projektowaniu badań immunologicznych i ich nadzorze i przeprowadzeniu (test rozetowy, test transformacji blastycznej limfocytów, oznaczenie markerów powierzchniowych limfocytów, oznaczenie poziomu immunoglobulin).

20. Płodziszewska M., **Brajczewska-Fischer W.**, Szopiński J., Wiatr E., Załęska J., Rowińska-Zakrzewska E., Puścińska E., Zieliński J., Soszka J., Kuś J., Polubiec-Kownacka M., Pirożyński M., Skopińska-Różewska E., Pawlicka L., Kowalski J., Grymiński J. Analiza kliniczna chorych na sarkoidozę w odniesieniu do wybranych populacji limfocytów oraz zdolności do tworzenia rozet termostabilnych (TER) przez limfocyty z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) ocenianych chorych. *Terapia* **1998;6(10)**:33-36.

Udział habilitanta w pracy wynosił 20% i polegał na doradztwie, zaprojektowaniu i wykonywaniu badań immunologicznych istotnych w ocenie materiału komórkowego i płynów bezkomórkowych otrzymanych w postaci popłuczyn BAL (broncho-alveolar-lavage) od pacjentów z chorobami śródmiąższowymi płuc ze szczególnym uwzględnieniem sarkoidyzy.

21. Kamiński P. Skopińska-Różewska E., Bany J., Wąsik M., Sokolnicka I., Barcz E., Rogala E., Sommer E., **Brajczewska-Fischer W.**, Filewska M., Bałan B., Skopiński P., Marianowski L. The Effect of Salbutamol Treatment on the Cellular Immunity of the Offspring of Pregnant Mice: Spleen Cell Activity. *Drugs Exptl Clin Res* **1998**;24(2):77-83.

Udział habilitanta w pracy wynosił 15% i polegał na doradztwie, zaprojektowaniu, nadzorze i wykonywaniu badań immunologicznych (metodą przeciwciał monoklonalnych badano subpopulacje limfocytów CD3, CD4 i CD8 oraz aktywność proliferacyjną w/wym limfocytów śledzionowych myszy) zanotowano wyższą aktywność proliferacyjną limfocytów pod wpływem PHA wraz z równoczesnym obniżeniem subpopulacji CD3, CD4 i CD8 śledzionowych limfocytów T, wyniki wskazują na negatywny wpływ leku beta mimetycznego – salbutamolu na stan odporności komórkowej potomstwa.

Prace poglądowe

Brajczewska-Fischer W., Bałan B.J. Przeciwwzapalna i przeciwnowotworowa aktywność kwasów fenolowych. (Anti inflammatory and antineoplastic activity of phenolic acids.). *Postępy Nauk Medycznych* **1998**;11:34-38.

Udział habilitanta w pracy wynosił 85% i polegał na analizie oraz doborze piśmiennictwa na temat istotnej roli substancji roślinnych o działaniu przeciwzapalnym i przeciwnowotworowym na likwidowanie wolnych rodników o toksycznym wpływie na struktury subkomórkowe organizmu ludzkiego i zwierzęcych, udział habilitanta obejmował również umieszczenie wniosków z prac własnych, napisanie pracy, jej redakcja oraz przygotowanie do druku.

Rozdziały w podręcznikach międzynarodowych

Skopińska-Różewska E., Polakowski J., Żukowska M.,
Radomska D. Małkowska-Zwierz W., Lipińska R.,
Brajczewska-Fischer W., Sokolnicka I., Gawliński P.,
Mościcka M., Sommer E., Pawińska M., Liszewska-Pfeiffer D.,
Mierzwińska E., Morawska I., Nowakowska E., Kupis W.,
Szymańska D. in 15. The effect of Tołpa Torf Preparation (TTP)
on Lymphocyte and Monocyte-Induced Angiogenesis. Ed by Torf
Corporation, Wrocław **1992**:83-92.

Rozdziały w podręcznikach krajowych

Bany J., Wąsik E., Kosek A., Golińska Z., Sokolnicka I.,
Sommer E., **Brajczewska-Fischer W.**, Filewska M., Bałan B.,
Różycka B., Lach J. Aktywność komórek śledzion u potomstwa
myszy otrzymujących w ciąży związki ołowiu. w: Wpływ
ksenobiotyków na układ odpornościowy. Biologiczne
monitorowanie skażenia środowiska. Rozdział: Immunosupresja
i Immunostymulacja. Wyd.: Śiwicki A. Wydawnictwo IRS.
ISBN: 8387506303, Olsztyn, **1997**:71-76.

Referaty i streszczenia zjazdowe

1. **Brajczewska W.:** „The influence of sensitized macrophages on blastic transformation of normal rat lymphocytes in the presence of specific antigen.” IV-th Immunology Meeting on Cell- Mediated- Immunity and Blastic Transformation, Poznań 1972, May 19-20 (Referat).
2. **Brajczewska W.:** „The influence of macrophages on the blastic transformation of syngeneic rat lymphocytes in the presence of antigen.” 8-th Leucocyte Culture Conference, Uppsala 1973, August 28-th, September 2-nd (Abstracts).
3. Ryżewska A.G., Nowosielska —Roszkowska E. , **Brajczewska-Fischer W.:** „In vitro demonstration of cell-mediated autoimmunization to rat connective tissue antigen.” VII European Reumatology Congress, Helsinki 1975, June 1-7 (Presentation).
4. **Brajczewska-Fischer W.,** Szpilman H. , Ryżewska A.G.: „The modifyng action of Levamisole in adjuvant induced polyarthritis in rats.” 2-nd Symposium on Cancer Immunotherapy. Non Specific Immune Stimulation in Diagnosis and Treatment of Cancer and Autoimmune Disease, Bucharest 1976, July 5-6 (Abstracts).
5. Szpilman H., **Brajczewska-Fischer W.,** Luft S. , Glińska-Urban D., Pomianowska L., Pazdur J. , Kubasiewicz E., Kopeć M., Płachecka-Gutowska M.: „Levamisole in rheumatoid arthritis.” 2-nd Symposium on Cancer Immunotherapy. Non Specific Immune Stimulation in Diagnosis and Treatment of Cancer and Autoimmune Disease, Bucharest 1976, July 5-6 (Abstracts).
6. **Brajczewska-Fischer W.,** Ryżewska A.G.: „Non specific lymphocyte stimulating factor in macrophage culture supernatants.” 2-nd Symposium on Cancer Immunotherapy. Non Specific Immune Stimulation in Diagnosis and Treatment of Cancer and Autoimmune Disease, Bucharest 1976, July 5-6 (Abstracts).
7. **Brajczewska-Fischer W.,** Ryżewska A.G.: „The cytotoxic effect of lymphocytes stimulated with sensitized macrophage culture supernatants.” 7-th Workshop on Leucocyte Cultures. 7 Arbeitstagung Uber Leukozytenkulturen, Ulm 1976, March 31-April 2 (Abstracts).
8. **Brajczewska-Fischer W.,** Ryżewska A., Roszkowska E.: „The cytotoxic activity of different rat lymphocyte subpopulations sensitized in vitro.” 9-th Leucocyte Culture Conference, Amsterdam 1976, July 8-9 (Presentation).
9. **Brajczewska-Fischer W.,** Ryżewska A.: „Hamujący wpływ nieuczulonych makrofagów na indukcję komórkowej odpowiedzi immunologicznej.” IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Immunologicznego, Warszawa 1977, 9-11.X., (Streszczenia)

10. **Brajczewska-Fischer W.**, Kontny E., Ryżewska A., Małydk H., Płachecka M., Jabłońska S.: „Study of helper and supressor functions of T lymphocytes in connective tissue diseases.” GEME Congres International Immonologie, Toronto, Canada 1986, 6-11 Juillet (Abstracts).
11. **Brajczewska-Fischer W.**, Członkowska A., Kruszewska J., Iwińska B., Korlak J.: „Interleukin-1 (II-I) and Interleukin-2 (11-2) Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) in Multiple Sclerosis (MS) and Subacute Sclerosing Panencephalitis Patients.” Ninth European Immunology Meeting. Italian Federation of Immunological Societies, European Federation of Immunological Societies, Roma-Italy 1988, September 14-17, Advanced Programme (Abstracts).
12. **Brajczewska -Fischer W.**, Mościcka-Wesołowska M., Plucińska M.. „Wpływ surowic myszy BALB/c otrzymujących mezlocylinę na spontaniczne wbudowywanie 3HTdR przez syngeniczne limfocyty śledzionowe w hodowli.” Konferencja Naukowo-Techniczna. „Zwierzęta Laboratoryjne w Eksperymentach Biologicznych” Lublin 1990, 26-28 września (Materiały).
13. **Brajczewska W.**, Płodziszewska M., Pirożyński M., Sokolnicka I., Mościcka M. Skopińska E., Roszkowski W., Załęska J., Kuś J.: „Wstępna ocena wartości testu rozet termostabilnych E, jako markera działania interleukiny-1 (IL-1) in vivo przez makrofagi uzyskane z popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych (BAL) w chorobach śródmiąższowych płuc.” XXIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego, Warszawa 1992, 7-9 września (Streszczenia Referatów ;Str. No.206).
14. **Brajczewska W.**, Zabuska K., Sokolnicka I., Lipińska R., Mościcka M. Płodziszewska M., Roszkowski W.: „Leczenie Izoprinozyną obniżonej odporności typu komórkowego w nawracających zakażeniach układu oddechowego.” XXVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego, Warszawa 1992, 7-9 września (Streszczenia Referatów ;Str. No.207).
15. Spiechowicz E., Skopińska E., Rusiniak-Kubik K., Sikorska E., Renner R., Ciechowicz B., Sokolnicka I., Zabuska K., **Brajczewska W.**, Rolski D.: „Immunological Status of Patients after Treatment of Maxillofacial Tumors and Denture Stomatitis with Yeast Infections.”; „Stan immunologiczny chorych po leczeniu nowotworów w obrębie szczękowotwarzowym oraz stomatopatii powikłanych zakażeniem grzybiczym.” Protetyka Stomatologiczna 1993, Tom XLIII-Nr 1 (styczeń-luty, str.28). 16 Konferencja Europejskiego Towarzystwa Protetyki, 40 Konferencja Sekcji Protetyki PTS, Zamek Książ - wrzesień 1992, Polska

16. **Brajczewska W.**, Płodziszewska M., Sokolnicka I., Wesołowska M., Skopińska E., Roszkowski W.: „Użyteczność testu rozet termostabilnych E w monitorowaniu wydzielania interleukiny-1 (IL-1) przez makrofagi płucne uzyskane z popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych (BAL) w chorobach śródmiąższowych płuc.” Polish Journal of Immunology, Immunologia Polska, Polish Immunological Society , 1992, t. XXVII, supl.3, (Komunikaty, str.174, streszcz. No. 10).
17. **Brajczewska W.**, Zabuska K., Sokolnicka I., Lipińska R., Wesołowska M., Roszkowski W.: „Immunopotencjalizujące działanie Izoprinozyny w nawracających infekcjach dróg oddechowych z obniżoną odpornością typu komórkowego.” XXIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Fizjopneumonologicznego, Warszawa, 1992, 7-9 września (Referat)
18. **Brajczewska-Fischer W.**, Płodziszewska-Szwech M., Pirożyński M., Mościcka-Wesołowska M., Skopińska-Różewska E., Zieliński J., Puścińska E., Rowińska-Zakrzewska E., Załęska J., Kuś J., Meleniewska-Maciszewska A.: „The Estimation of Interleukin-1 (IL-1) Release (in vivo and in vitro) by Macrophages from Bronchoalveolar Lavage (BAL) in Patients with Interstitial Lung Diseases.” 5-th Interscience World Conference On Inflammation, Antirheumatics, Analgesics, Immunomodulators, INWIN 93, Geneva (Switzerland), Palexpo 1993, 25-28 April (Abstracts, Abstr. No. 199).
19. Spiechowicz E., Rusiniak-Kubik K., Skopińska E., Sokolnicka I., Ciechowicz B., Rolski D., Zabuska K., **Brajczewska W.**: "Stomatopatie protetyczne powikłane infekcją grzybiczą u chorych z immunosupresją." II Łódzkie Forum Stomatologiczne , Łódź 1993, 10-12 września (Streszczenia referatów, str. 79). XIII Konferencja Naukowa Sekcji Protetyki PTS, Łódź 1993, 11-12 września (Streszczenia referatów, j.w.).
20. Płodziszewska-Szwech M. , **Brajczewska-Fischer W.**, Skopińska-Różewska E., Rowińska-Zakrzewska E., Zaleska J., Kuś J., Meleniewska-Maciszewska A: „Badanie odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych (AZPP)." Sympozjum Alergologiczne, Kazimierz Dolny 1993, 22-24 września
21. Skopińska-Różewska E., Kuś J., Sommer E., Brajczewska-Fischer W., Radomska D., Płodziszewska M., Meleniewska M., Wesołowski S.: „Angiogenic Activity of Bronchoalveolar Lavage (BAL) Lymphocytes in Pulmonary Sarcoidoses.” The European Respiratory Journal (Official Journal of The European Respiratory Society) 1994, 7 Suppl. 18, Lung inflammatory cells, cytokines and mediators (Abstr. PO 957), in: ERS Annual Congress, Nice, France, 1994 October 1st-5th
22. Brajczewska-Fischer W., Skopińska-Różewska E., Płodziszewska M., Sokolnicka

- I., Małkowska W., Barcz E., Rogala E.. „Rola cytokin prozapalnych w indukcji aktywnej formy receptora CD2 na ludzkich limfocytach T.” Polish Journal of Immunology (Official Journal of The Polish Society for Immunology) 1995, Vol.20, Suppl.No.3 (Abstracts, str. 188, streszcz. No.20), praca prezentowana w ramach VIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Immunologicznego.
23. Brajczewska-Fischer W. , Skopińska —Różewska E. , Płodziszewska-Szwech M., Sokolnicka I., Rogala E. , Barcz E., Małkowska-Zwierz W. , Piroiyfiski M.: „Rola prozapalnych cytokin wydzielanych przez makrofagi pochodzące z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) pacjentów z chorobami śródmiąższowymi płuc w indukcji aktywnej formy receptora CD2.” Sympozjum: „Cytokiny w: Procesach Zapalnych, Urazach Tkanek, Reakcjach Antynowotworowych, Odrzucaniu Alloprzeszczepów” organizowane przez: Zakład Chirurgii Transplantacyjnej ICMDiK PAN, Sekcje Immunologii Transplantacyjnej Polskiego Towarzystwa Immunologicznego, Sekcje Badań Podstawowych Towarzystwa Chirurgów Polskich, Warszawa, Pałac Staszica 24 marca 1995 (Referat).
24. Brajczewska W, Skopińska- Różewska E., Płodziszewska M., Sokolnicka I. , Małkowska W., Barcz E., Rogala E.: „Indukcja aktywnej formy receptora CD2 na limfocytach ludzkich przez IL-1 i IL-6.” Acta Haematologica Polonica(Official Journal ot The Polish Society of Haematology and Blood Transfuzion) 1995, 26, Suppl. (Abstr. No.169), praca prezentowana w ramach XVI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Warszawa 21-22 czerwca 1995
25. Brajczewska W., Skopińska-Różewska E., Płodziszewska M., Sokolnicka I., Małkowska W., Barcz E., Rogala E.: „Cytokine-Induced Expresion of High-Affnity CD2 Receptor on Human Lymphocytes.” The 9th Internacjonal Congres of Immunology, San Francisco, California USA, 1995, 23-29 July (Abstracts).
26. Brajczewska-Fischer W., Skopińska-Różewska E., Płodziszewska M., Sokolnicka I., Małkowska W., Barcz E. , Rogala E. „Rola Cytokin prozapalnych w indukcji aktywnej formy receptora CD2 na ludzkich Limfocytach T.” VIII Zjazd Organizowany przez Wrocławski Oddział Polskiego Towarzystwa Immunologicznego oraz Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu, 1995, 28-30 września, (streszcz.)
27. Brajczewska-Fischer W., Skopińska-Różewska E., Strzelecka H., Glinkowska G.: „The Influence of Plant- Derived Phenolic Acids on The Release of Proinflammatory Cytokines.” Second Annual Inflammatory Cytokine Antagonists. Co-Sponsoring Journals: Curent Opinion in Immunology, Cytokines and Molecular Therapy. Sheraton Boston Hotel & Towers, Boston,

Massachusetts, 1995, 13-15 November. (Abstracts Book Ed by Cambridge Healthtech Institute.)

28. Rogala E., Skopińska-Różewska E., Strzelecka H., Sokolnicka I., Brajczewska W., Demkow U., Sommer E., Glinkowska G., Różycka B., Barcz E.: „Immunomodulatory Effects of Common Plant Extracts and Their Phenolic Compounds.” The Second Asian Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology. Taipei International Convention Center. Taipei, Taiwan, R.O.C. 1995, November 18-22, (Abstract Book, Abstr. No.55).
29. Płodziszewska M., Brajczewska-Fischer W., Skopińska-Różewska E., Pirożyński M., Rowińska-Zakrzewska E., Kuś J., Meleniewska-Maciszewska A., Zielinski J., Puścińska E.: „The Correlations of Generation of T-Lymphocyte High-Affinity CD2 Receptor for Sheep Red Blood Cells by BAL Cells and Various Pulmonary Lymphocytes Populations from BAL of Patients Suffering from Interstitial Lung Diseases.” The European Respiratory Journal (Official Journal of the European Respiratory Society) 1996, IX, 460, suppl. No.23 (Abstr. No. 1>2853), from: ERS Annual Congress, Stockholm, Sweden 1996, September 7-11.
30. Skopińska-Różewska E., Koziej M., Mańkowski M., Sokolnicka I., Zabuska-Jabłońska K., Brajczewska-Fischer W., Zieliński J.: „Immunological System in Obstructive Sleep Apnea Patients.” The European Respiratory Journal (Official Journal of the European Respiratory Society) 1996, IX, 460, Suppl. No.23 (Abstr. No. P0574), from: ERS Annual Congress, Stockholm, Sweden 1996, September 7-11.
31. Brajczewska-Fischer W., Sommer E., Płodziszewska-Szwech M., Pirożyński M., Żukowska M., Demkow U., Chrostowska J., Strzelecka H., Glinkowska G., Skopińska-Różewska E.: „The Inhibitory Effect of Ellagic Acid on Spontaneous in Vitro Release of IL-1 β and L-6 by Alveolar Macrophages from Sarcoidosis Patients.” Angiogenesis Antagonists, New Cancer Strategies and Other Indications, The Westin Hotel Boston Massachusetts 1996, April 1-3, (Abstracts Book Ed by Cambridge Healthtech Institute's).
32. Brajczewska-Fischer W.: „Poszukiwanie czynników mogących zablokować uwalnianie interleukiny —1 (IL1) przez makrofagi izolowane z popłuczyn oskrzelowo —pęcherzykowych chorych na sarkoidozę płuc.” Patomorfologia Wczoraj, Dziś i Jutro pod redakcją A. Hajduka, Rzeszów 1997, Konferencja: Postępy w Immunopatologii Chorób Układu Oddechowego Organizowana przez Polskie Towarzystwo Patologów, Oddział w Rzeszowie. (Streszczenia Referatów str.64).

33. Płodziszewska M., Brajczewska-Fischer W., Skopińska-Różewska E., Pirożyński M., Rowińska —Zakrzewska E., Załęska J., Kuś J., Meleniewska-Maciszewska A., Zieliński J., Puścińska E. "Korelacja komórek zdolnych do tworzenia receptorów CD2 o wysokim powinowactwie do erytrocytów barana oraz różnych populacji limfocytów od chorych z różnymi chorobami śródmiąższowymi płuc i zdrowych dawców w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL)." Patomorfologia Wczoraj, Dziś i Jutro pod redakcją A. Hajduka, Rzeszów 1997, Konferencja: Postępy w Immunopatologii Chorób Układu Oddechowego Organizowana przez Polskie Towarzystwo Patologów, Oddział w Rzeszowie. (Streszczenia Referatów str.80).
34. Skopińska-Różewska E., Chrostowska-Wynimko J., Rogala E., Bałan B., Brajczewska W., Zych J., Grymiński J., Pirożyński M., Zielonka T. M.: „Angiogenic activity of bronchoalveolar lavage (BAL) cells homogenates from sarcoidosis patients.” European Journal of Clinical Investigation 28 (suppl 1) A43, 1998. European Society for Clinical Investigation, Abstracts and Index of The 32nd ESCI Meeting 16th – 19th April 1998, Cracow, Poland.
35. Rogala E., Bałan B., Brajczewska W., Chrostowska J., Sommer E., Płodziszewska M., Zielonka T., Kuś J., Pirożyński M., Skopińska-Różewska E.: „The influence of cefoperazon on angiogenesis induced by bronchoalveolar lavage (BAL) cells obtained from patients with sarcoidosis.” European Journal of Clinical Investigation 28 (suppl 1) A43, 1998. European Society for Clinical Investigation, Abstracts and Index of The 32nd ESCI Meeting 16th – 19th April 1998, Cracow, Poland.
36. Skopińska-Różewska E., Chrostowska-Wnimko J., Rogala E., Zielonka T.M., Bałan B., Brajczewska-Fischer W., Kuś J., Remiszewski P., Grymiński J., Pirożyński M.: „Aktywność angiogenna homogenatów komórek uzyskanych z popłuczyn oskrzelowopęcherzykowych (BAL) pacjentów z sarkoidozą. ”; „Angiogenic activity of bronchoalveolar lavage (BAL) cells homogenates from sarkoidosis patients.” IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawa 1998, 16-18 września, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego (Materiały Zjazdowe , str.97)
37. Bałan B.J., Skopińska-Różewska E., Rogala E., Chrostowska-Wynimko J., Radomska D., Chromiec-Białas B., Brajczewska-Fischer W.: „Modulujący wpływ kwasu chlorogenowego na angiogenezę.”; „Modulation of angiogenesis by chlorogenic acid.” IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawa 1998, 16-18 , Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego (Materiały Zjazdowe , str.225).

38. Jagiełło R., Brajczewska W.: „Problemy terapeutyczno-diagnostyczne u pacjentów z klinicznymi cechami obniżonej odporności w warunkach oddziału torakochirurgii.” IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawa 1998, 16-18 września, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego (Materiały Zjazdowe , str.299)
39. Sokolnicka I., Zieliński J., Zabuska-Jabłońska K., Barcz E., Koziej M., Brajczewska-Fischer W., Skopińska-Różewska E.: „Badanie wybranych funkcji układu odpornościowego u chorych na obturacyjny bezdech senny (OBS). The study of selected immunological parameters in patients with obstructive sleep apnea (OSA).” IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawa 1998, 16-18 września, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego (Materiały Zjazdowe)
40. Chrostowska-Wnimko J., Skopińska-Różewska E., Rogala E., Zielonka T.M., Bałan B., Brajczewska W., Płodziszewska M., Grymiński J., Pirożyński M.: „Non-CD4⁺ and non-CD8⁺ cells are the main source of angiogenic activity of BAL cells homogenates from sarcoidosis patients.” European Respiratory Journal – Official Journal of The European Respiratory Society, Volume 12, Supplement 28, September 1998 Abstracts P2175, ERS Annual Congress, Geneva, Switzerland, September 19-23, 1998.
41. Rogala E., Bałan B., Brajczewska W., Chorostowska J., Sommer E., Remiszewski P., Kuś J., Pirożyński M., Białas-Chromiec B., Radomska D., Skopińska-Różewska E.: „Cefoperazon modulates angiogenesis induced by bronchoalveolar lavage (BAL) cells obtained from sarcoidosis patients.” European Respiratory Journal – Official Journal of The European Respiratory Society, Volume 12, Supplement 28, September 1998 Abstracts P2168, ERS Annual Congress, Geneva, Switzerland, September 19-23, 1998.

Wanda Brajczewska-Fischer