

Rada Dokonałości Naukowej 00-901 Warszawa, pl. Defilad 1 KANCELARIA (KB)
Wpłynęło dnia: 2020-02-03
RPW:
Znak sprawy: 26.4000.3.2020

Uniwersytet Rzeszowski

ul. Rejtana 16 C; 35-959 Rzeszów

za pośrednictwem:

Rady Dokonałości Naukowej

pl. Defilad 1; 00-901 Warszawa

(Pałac Kultury i Nauki, p. XXIV, pok. 401)

ANNA TABĘCKA-ŁONCZYŃSKA

Uniwersytet Rzeszowski

Wniosek

z dnia 27.01.2020 r.

o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych.

Tytuł osiągnięcia naukowego:

***Regulacja sezonowych procesów rozrodczych u samców żubra europejskiego
(Bison bonasus, Linnaeus 1758)***

Wniosuję – na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.) – aby komisja habilitacyjna podejmowała uchwałę w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w głosowaniu ~~tajnym~~/jawnym.

Zostałam poinformowana, że:

Administratorem w odniesieniu do danych osobowych pozyskanych w ramach postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego jest Przewodniczący Rady Dokonałości Naukowej z siedzibą w Warszawie (pl. Defilad 1, XXIV piętro, 00-901 Warszawa).

Kontakt za pośrednictwem e-mail: kancelaria@rdn.gov.pl, tel. 22 656 60 98 lub w siedzibie organu.

Dane osobowe będą przetwarzane w oparciu o przesłankę wskazaną w art. 6 ust. 1 lit. c) Rozporządzenia UE 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w związku z art. 220 - 221 oraz art. 232 – 240 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w celu przeprowadzenie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego oraz realizacji praw i obowiązków oraz środków odwoławczych przewidzianych w tym postępowaniu. Szczegółowa informacja na temat przetwarzania danych osobowych w postępowaniu dostępna jest na stronie www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html.

Anna Tabęcka-Łonczyńska

Załączniki:

- 1) Dane wnioskodawcy w języku polskim (ZAŁĄCZNIK 1A) i w języku angielskim (ZAŁĄCZNIK 1B).
- 2) Kopia dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora (ZAŁĄCZNIK 2)
- 3) Autoreferat przedstawiający opis kariery zawodowej oraz istotnej aktywności naukowej w języku polskim (ZAŁĄCZNIK 3A) i w języku angielskim (ZAŁĄCZNIK 3B).
- 4) Kopie dokumentów potwierdzające osiągnięcia naukowe (ZAŁĄCZNIK 4).

- 5) Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny w języku polskim (ZAŁĄCZNIK 5A) i w języku angielskim (ZAŁĄCZNIK 5B).

Załączniki dołączono w wersji drukowanej (1 egzemplarz) oraz elektronicznej (2 nośniki typu USB).

University of Rzeszów

ul. Rejtana 16 C; 35-959 Rzeszów

through:

The Council of Scientific Excellence

pl. Defilad 1; 00-901 Warszawa

(Palace of Science and Culture, 24th floor, room 2401)

ANNA TABĘCKA-ŁONCZYŃSKA

University of Rzeszów

Application

Dated on January 27, 2020

re.: commencement of the procedure for the conferment of the post-doctoral degree of doctor habilitated in the field of natural sciences in the following discipline: biology. Scientific achievement which entitles the applicant to commence the procedure for the conferment of the post-doctoral degree of doctor habilitated

Regulation of seasonal reproductive processes in the male European bison (Bison bonasus, Linnaeus 1758)

Pursuant to art. 221 para 10 of the Higher Education and Science Act dated 20 July 2018 (Polish Journal of Laws of 2018 item 1668, as amended) I hereby kindly request that the habilitation commission pass a resolution on the conferment of the post-doctoral degree of doctor habilitated in open voting.

I was advised of the following:

The President of the Scientific Council of Excellence with its registered office in Warsaw (pl. Defilad 1, 24th floor, 00-901 Warsaw) is the Administrator of personal data collected under the procedure for the conferment of the post-doctoral degree of doctor habilitated.

Contact us via e-mail: kancelaria@rdn.gov.pl , phone 22 656 60 98 or personally at our office. Personal data shall be processed pursuant to art. 6 para 1 letter c) Regulation (EU) 2016/679 dated 27 April 2016 in connection with art. 220-221 and art. 232-240 of the Higher Education and Science Act dated 20 July 2018, for the purposes of the procedure for the conferment of the post-doctoral degree of doctor habilitated and in order to exercise the rights and obligations as well as the right to appeal in this procedure. For detailed information on processing personal data in the procedure see www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html

Anna Tabęcka-Łonczyńska

Annexes:

- 1) Applicant details in Polish (ANNEX 1A) and English (ANNEX 1B).
- 2) Copy of a document confirming possession of a doctoral degree (ANNEX 2)
- 3) Summary of the professional career and significant academic activity in Polish (ANNEX 3A) and English (ANNEX 3B).
- 4) Copies of documents confirming scientific achievements (ANNEX 4).
- 5) List of scientific or artistic achievements, which make a significant contribution to the development of a given discipline in Polish (ANNEX 5A) and English (ANNEX 5B).

The attachments are included in the printed (1 copy) and electronic (2 USB storage media) versions.

Załącznik 3A
do wniosku z dnia 27.01.2020 r.
o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

AUTOREFERAT

dr Anna Tabęcka-Łonczyńska

**Uniwersytet Rzeszowski
Instytut Biologii i Biotechnologii**

Rzeszów 2020

1. IMIĘ I NAZWISKO

Anna Tabęcka-Łonczyńska (z domu Tabęcka)

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE

Lekarz weterynarii, tytuł uzyskany 11 marca 2002 r. na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Doktor nauk weterynaryjnych, stopień uzyskany 12 maja 2010 r. na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, rozprawa doktorska pt. *Sezonowe zmiany zwrotnego i docelowego transferu hormonów steroidowych w naczyniach narządów rozrodczych samca świni domowej*.

Promotor: Prof. zw. dr hab. Marek Koziorowski, dr hc,

Recenzenci: Prof. zw. dr hab. Tadeusz Krzymowski, dr hc, (Instytut Rozrodu i Badań Żywności, Polska Akademia Nauk w Olsztynie), Prof. dr hab. Sławomir Zduńczyk (Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie)

Studia podyplomowe z zakresu Pedagogika – Wydział Pedagogiki, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska – 2008 r.

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

01.10.2004 – 31.05.2010 asystent naukowo-dydaktyczny, Katedra Fizjologii i Rozrodu Zwierząt, Pozawydziałowy Instytut Biotechnologii, Uniwersytet Rzeszowski

01.06.2010 – obecnie adiunkt naukowo-dydaktyczny, Zakład Fizjologii i Rozrodu Zwierząt, Instytut Biologii i Biotechnologii, Kolegium Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Rzeszowski

[24.07.2011 – 31.01.2012] urlop macierzyński

[15.12.2014 – 13.12.2015] urlop macierzyński

4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY.

4.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

*Regulacja sezonowych procesów rozrodczych u samców żubra europejskiego
(Bison bonasus, Linnaeus 1758)*

4.2. AUTORZY, TYTUŁ PUBLIKACJI, NAZWA WYDAWNICTWA, ROK WYDANIA, TYTUŁ

Współczynnik wpływu Impact factor (IF) podano według JCR zgodnie z rokiem opublikowania pracy; punkty MNiSW według aktualnego wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji naukowych z dnia 18.12.2019 r./*oraz zgodnie z wykazem czasopism z dnia 26.01.2017 r.; liczbę cytowań według Web of Science (z 27.01.2020 r.).

1. **Tabęcka-Łonczyńska A**, Mytych J, Solek P, Kulpa M, Koziorowski M (2017) New insight on the role of melatonin receptors in reproductive processes of seasonal breeders on the example of mature male European bison (*Bison bonasus*, Linnaeus 1758). Journal of Photochemistry and Photobiology B; 24;173:84-91.

IF₂₀₁₇: 3,165

Punkty MNiSW/*MNiSW: 100/*30

Liczba cytowań: 7

Liczba cytowań bez autocytowań: 5

Mój wkład w powstanie pracy polegał na określeniu celu badań, zebraniu materiału w postaci jąder i naczyń krwionośnych wchodzących w skład powrózka nasiennego żubra, wykonaniu analizy immunohistochemicznego barwienia receptorów MT1 i MT2 w naczyniach obszaru powrózka nasiennego przedstawionych na ryc. 3 i 5, współudziale w statystycznym opracowaniu i interpretacji wyników przedstawionych na wykresach 1-5, opracowaniu, dokumentacji i interpretacji uzyskanych wyników przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu pracy oraz pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

2. **Tabęcka-Łonczyńska A**, Mytych J, Solek P, Kulpa-Greszta M, Koziorowski M (2018) Melatonin receptors subtypes (MT1 and MT2) in the *uterus masculinus* of mature male European bison. Biological and seasonal reproductive role. Journal of Physiology and Pharmacology; 69(1):67-73.

IF₂₀₁₈: 2,544

Punkty MNiSW/*MNiSW: 70/*25

Liczba cytowań: 1

Liczba cytowań bez autocytowań: 0

Mój wkład w powstanie pracy polegał na sformułowaniu problemu badawczego i zaplanowaniu badań, zebraniu materiału w postaci macicy męskiej żubrów, barwieniu preparatów histologicznych metodą H&E, wykonaniu analizy statystycznej wyników zilustrowanych na ryc. 2,3,4, opracowaniu, dokumentacji i interpretacji wszystkich uzyskanych wyników, przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu pracy oraz pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

3. **Tabęcka-Łonczyńska A, Mytych J, Solek P, Kulpa-Greszta M, Sowa-Kucma M, Koziorowski M (2018)** Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and fibroblast growth factor (FGF-2) as potential regulators of seasonal reproductive processes in male European bison (*Bison bonasus*, Linnaeus 1758). *General and Comparative Endocrinology*; 263:72-79.

IF₂₀₁₇: 2,445

Punkty MNiSW/*MNiSW: 100/*25

Liczba cytowań: 5

Liczba cytowań bez autocytowań: 3

Mój wkład w powstanie pracy polegał na sformułowaniu problemu badawczego i zaplanowaniu badań, zebraniu materiału w postaci jąder oraz najądrzy żubra, wykonaniu analizy ekspresji genów VEGFA i FGF-2 na poziomie mRNA metodą Real Time PCR, współudziale w statystycznym opracowaniu i interpretacji wyników przedstawionych na ryc. 1, 2, 3, 4, przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu pracy oraz pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

4. **Tabęcka-Łonczyńska A, Mytych J, Solek P, Abrachamowicz A, Welz M, Koziorowski M (2018)** Local regulators of seasonal reproduction processes in uterus masculinus of an adult male European bison (*Bison bonasus*, Linnaeus 1758). *Journal of Physiology and Pharmacology*; 69(5):747-753.

IF₂₀₁₈: 2,544

Punkty MNiSW/*MNiSW: 70/*25

Liczba cytowań: 0

Liczba cytowań bez autocytowań: 0

Mój wkład w powstanie pracy polegał na sformułowaniu problemu badawczego i zaplanowaniu badań, zebraniu materiału biologicznego w postaci macicy męskiej żubra, wykonaniu analiz ekspresji genów VEGF-A i FGF-2 na poziomie mRNA metoda Real Time PCR, wykonaniu analiz ekspresji białka VEGF-A, FGF-2, IGF-IR1, HIF-1α metodą Western blot, opracowaniu, dokumentacji i interpretacji wszystkich uzyskanych wyników, przedstawionych na ryc. 1, 2, 3, 4 oraz przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu i pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

5. **Tabęcka-Łonczyńska A**, Mytych J, Solek P, Kowalewski MP, Koziorowski M (2019) Seasonal expression of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), its receptor IGF-1R and klotho in testis and epididymis of the European bison (*Bison bonasus*, Linnaeus 1758). *Theriogenology*; 126:199-205.

*IF*₂₀₁₇: 2,299

Punkty MNiSW/*MNiSW: 140/*35

Liczba cytowań: 0

Liczba cytowań bez autocytowań: 0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: sformułowaniu problemu badawczego i zaplanowaniu badań, wykonaniu analizy ekspresji genu IGF-1, IGF-1R i klotho na poziomie mRNA metodą RT-PCR, wykonaniu analizy statystycznej wyników zilustrowanych na ryc.: 1 A, B, C oraz 2 A, B, opracowaniu, dokumentacji i interpretacji wszystkich uzyskanych wyników, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego - praca związana z realizacją działania naukowego MINIATURA nr 01/X/NZ4/00331.

6. **Tabęcka-Łonczyńska A**, Mytych J, Solek P, Koziorowski M (2019) Autophagy as a consequence of seasonal functions of testis and epididymis in adult male European bison (*Bison bonasus*, Linnaeus 1758). *Cell and Tissue Research*; doi: 10.1007/s00441-019-03111-w.

*IF*₂₀₁₉: 3,360

Punkty MNiSW/*MNiSW: 70/*25

Liczba cytowań: 0

Liczba cytowań bez autocytowań: 0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: sformułowaniu problemu badawczego i zaplanowaniu badań, wykonaniu analizy ekspresji genów szlaku autofagii na poziomie mRNA metodą RT-PCR oraz immunohistochemicznej analizy ekspresji wybranych białek szlaku autofagii: ATG13, Beclin 1, ATG 14, ATG 5, której wyniki zostały przedstawione na rycinach: 3, 4 oraz 5; opracowaniu, dokumentacji i interpretacji wszystkich uzyskanych wyników, przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu przygotowaniu pracy do druku, pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego, - praca związana z realizacją działania naukowego MINIATURA nr 01/X/NZ4/00331.

Summary IF prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe wynosi 16,357

Suma punktów MNiSW/*MNiSW: 550/*165

Liczba cytowań: 13

Liczba cytowań bez autocytowań: 8

Łączna punktacja 6 prac, wchodzących w skład jednotematycznego cyklu publikacji, zgodnie z aktualnym wykazem czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji naukowych wraz z przypisaną liczbą punktów z dnia 18.12.2019 r. (JCR)/^{*} oraz zgodnie z wykazem czasopism z dnia 26.01.2017 r. wynosi **550/^{*}165 punktów MNiSW**. Łączny współczynnik wpływu (IF) wynosi **16,357**. Liczbę cytowań podano według ISI Web of Science „all databases” (z dnia 27.01.2020 r.)

^{*} Autor korespondencyjny

Lp.	Autorzy i tytuł publikacji	IF	Punkty MNiSW	Punkty MNiSW [*]
1.	Tabęcka-Łonczyńska A*, Mytych J, Solek P, Kulpa M, Koziorowski M (2017) New insight on the role of melatonin receptors in reproductive processes of seasonal breeders on the example of mature male European bison (<i>Bison bonasus</i> , Linnaeus 1758). Journal of Photochemistry and Photobiology B ; 24;173:84-91.	3,165	100	30
2.	Tabęcka-Łonczyńska A*, Mytych J, Solek P, Kulpa-Greszta M, Koziorowski M (2018) Melatonin receptors subtypes (MT1 and MT2) in the <i>uterus masculinus</i> of mature male European bison. Biological and seasonal reproductive role. Journal of Physiology and Pharmacology ; 69(1):67-73.	2,544	70	25
3.	Tabęcka-Łonczyńska A*, Mytych J, Solek P, Kulpa-Greszta M, Sowa-Kucma M, Koziorowski M (2018) Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and fibroblast growth factor (FGF-2) as potential regulators of seasonal reproductive processes in male European bison (<i>Bison bonasus</i> , Linnaeus 1758). General and Comparative Endocrinology ; 263:72-79.	2,445	100	25
4.	Tabęcka-Łonczyńska A*, Mytych J, Solek P, Abrachamowicz A, Welz M, Koziorowski M (2018) Local regulators of seasonal reproduction processes in <i>uterus masculinus</i> of an adult male European bison (<i>Bison bonasus</i> , Linnaeus 1758). Journal of Physiology and Pharmacology ; 69(5):747-753.	2,544	70	25
5.	Tabęcka-Łonczyńska A*, Mytych J, Solek P, Kowalewski MP, Koziorowski M (2019) Seasonal expression of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), its receptor IGF-1R and klotho in testis and epididymis of the European bison (<i>Bison bonasus</i> , Linnaeus 1758). Theriogenology ; 126:199-205.	2,299	140	35
6.	Tabęcka-Łonczyńska A*, Mytych J, Solek P, Koziorowski M (2019) Autophagy as a consequence of seasonal functions	3,360	70	25

of testis and epididymis in adult male European bison (<i>Bison bonasus</i> , Linnaeus 1758). <i>Cell and Tissue Research</i> ; doi: 10.1007/s00441-019-03111-w.			
łącznie 1-6	16,357	550	165

Oświadczenia współautorów przedstawiono w załączniku nr 4.

4.3. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA

Podstawę rozprawy habilitacyjnej tworzy 6 oryginalnych prac badawczych opublikowanych w latach 2017 – 2019, które znacznie wpływają na stan wiedzy dotyczącej regulacji sezonowości procesów rozrodczych u samca żubra europejskiego. Przedstawione do oceny publikacje są wynikiem pracy naukowej prowadzonej w ramach badań statutowych oraz działania naukowego finansowanego z NCN, realizowanych pod moim kierunkiem. Badania naukowe zatytułowane: *Znaczenie autofagii w regulacji sezonowej aktywności rozrodczej na przykładzie dojrzałych samców żubra (Bison bonasus)* – MINIATURA, 2017-2018; Narodowe Centrum Nauki, nr 01/X/NZ4/00331.

Żubr europejski (*Bison bonasus*, Linnaeus 1758) to największy ssak lądowy Europy, który wykazuje istotnie zaznaczoną sezonowość w rozrodzie. Sezonowość procesów rozrodczych dotyczy samców tego gatunku, u których obserwuje się intensywny proces aktywności rozrodczej na przełomie sierpnia i września (Czykier, Sawicki 1999). Gatunek ten jest od wielu lat zagrożony wyginięciem dlatego w 1966 roku został wpisany do Czerwonej Księgi Zwierząt Zagrożonych. Odtworzenie istniejącej populacji żubrów pochodzi od 1 byka i 3 krów oryginalnej populacji Puszczy Białowieskiej. Można powiedzieć, że do dnia dzisiejszego odtwarzanie populacji żubra w Polsce i na świecie odniosło duży sukces reintrodukcyjny. Natomiast jest on okupiony dużym „obciążeniem genetycznym” związanym z rozmnażaniem zwierząt blisko ze sobą spokrewnionych (wysoki stopień *inbredu*). Konsekwencją tego stanu jest wzrastająca liczba męskich osobników niepłodnych lub wykazujących problemy z płodnością. Najczęściej stwierdzane zmiany w obszarze układu rozrodczego to: wnetrostwo, cysty w obszarze najądrzy, zmiany zapalne okolicy napletka (Matuszewska, Sysa 2002, Jakob i wsp. 2000). Udokumentowano również liczne wady plemników i obniżoną jakość nasienia żubra (Giżejewski i wsp. 2004). Przedstawione dane wyraźnie wskazują na realne ryzyko wyginięcia tego ssaka, które jest ciągle bardzo wysokie. Wobec powyższego, zglebienie i zrozumienie mechanizmów regulujących sezonowość procesów rozrodczych u samców żubra jest bardzo istotne dla skutecznego utrzymania populacji tego gatunku. Ponadto działania te mają na celu ochronę dziedzictwa narodowego, które w naszym kraju reprezentuje ten dostojny ssak. Jest również wysoce prawdopodobne, że odkrycie nowych mechanizmów regulacyjnych może się przyczynić do walki z męską niepłodnością u człowieka.

Sezonowość procesów zachodzących w organizmach zwierząt i człowieka jest regulowana przez indoloaminę – **melatoninę**, produkowaną głównie w szyszynce. Produkcja i sekrecja melatoniny jest stymulowana przez bodźce świetlne (światło niebieskie), jak również przez takie czynniki jak temperatura, reakcje socjalne, czy dostępność pożywienia (Paul i wsp. 2009). Melatonina może docierać do jąder samców wraz z krwią obwodową lub może być syntetyzowana w wielu tkankach (Reiter, 1993; Dubocovich, Markowska, 2005). Sekrecja melatoniny jest ściśle związana z cyklem dobowym dzień/noc i oddziałuje na komórki poprzez receptory błonowe: MT1, MT2 oraz jądrowe ROR α (Słominski i wsp., 2008; Tan i wsp. 2003; Rudolph i wsp. 2016). Wykazano, że w układzie rozrodczym, melatonina może hamować procesy rozrodcze u zwierząt dnia długiego, natomiast u zwierząt dnia krótkiego stymuluje reprodukcję. W dostępnej literaturze istnieją liczne prace dotyczące lokalizacji receptorów melatoninowych w narządach układu rozrodczego (Frungieri i wsp. 2005; Izzo i wsp. 2010; Mukherjee, Haldar, 2015) zupełnie nieznane jest natomiast rozmieszczenie receptorów błonowych dla melatoniny: MT1 i MT2 u samców żubra. **Wobec powyższych faktów istotna wydała się odpowiedź na pytanie, czy melatonina może wpływać na sezonowość procesów rozrodczych u żubra, a celem przeprowadzonych badań było porównanie ekspresji genów i syntezy białka oraz określenie lokalizacji receptorów MT1 i MT2 w jądrach oraz naczyniach krwionośnych obszaru powróżka nasiennego żubrów w okresie poprzedzającym aktywność rozrodczą (czerwiec) i po jej zakończeniu (grudzień).** Po selekcyjnym odstrzale samców żubra, wybierano osobniki, które nie wykazywały zmian w obszarze układu rozrodczego. W celu przeprowadzenia analiz immunohistochemicznych i określenia ekspresji białka i genów pobierano tkanki układu rozrodczego. Uzyskane wyniki badań wskazują na sezonowo zależną ekspresję genów i syntezę białka dla receptorów MT1 i MT2 zarówno w jądrach jak i w naczyniach krwionośnych wchodzących w skład powróżka nasiennego żubrów (*Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2017, poz. 1*). Ponadto wykazano, że lokalizacja obu receptorów jest ściśle zależna od funkcji pełnionych przez komórki jąder. W naczyniach krwionośnych obserwowano natomiast wysoką ekspresję genów dla receptorów MT1 i MT2 po okresie największej aktywności rozrodczej, przypadającej na grudzień. W skład powróżka nasiennego wchodzi gęsta sieć naczyń krwionośnych tętniczych i żylnych, które zaopatrują gonady w krew. Obecność aktywnych receptorów MT1 i MT2 w ścianie naczyń krwionośnych może wskazywać na istotną rolę regulacyjną systemu wymiany ciepła w trakcie procesów rozrodczych oraz utrzymanie odpowiedniej temperatury jąder, szczególnie w okresie zimowym. Melatonina stanowi czynnik przeciwstarzeniowy i antyoksydacyjny chroniący naczynia powróżka nasiennego przed wolnymi rodnikami (Reiter i wsp. 2000; Rodriguez i wsp. 2004). Może również odpowiadać za regulację lokalnego układu immunologicznego (Maestroni i wsp. 1986). W okresie poprzedzającym aktywność rozrodczą (czerwiec), wykazano wzrost ekspresji białka dla powyższych receptorów, ale nie obserwowano wzrostu ekspresji genu. Dlatego jest wysoce prawdopodobne, że gromadzące się białko jest sygnałem informującym organizm o rozpoczęciu przygotowań do sezonu rozrodczego (*Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2017, poz. 1*). W literaturze dostępne są informacje potwierdzające

zaangażowanie obu receptorów w mechanizm skurczu bądź rozkurczania naczyń krwionośnych, co wskazuje na udział melatoniny w regulacji przepływu krwi do jąder (Masana i wsp. 2002; Doolen i wsp. 1998). Analiza immunohistochemiczna nie wykazała jednak zmiennych poziomów ekspresji receptorów MT1 i MT2 ani w tętnicach ani w żyłach, co sugeruje, że organizm adoptuje się do sezonowej aktywności rozrodczej poprzez regulację przepływu krwi (*Tabęcka-Łonczyńska wsp. 2017, poz. 1*). Dodatkowo w naczyniach powróżka prawdopodobnie istnieje ciągła potrzeba aktywności obu receptorów aby chronić komórki rozrodcze oraz na bieżąco informować organizm o zmieniających się warunkach środowiska zewnętrznego. Zróżnicowane rozmieszczenie i poziom ekspresji receptorów MT1 i MT2 w poszczególnych typach komórek jądrowych: komórkach Leydiga, Sertoliego oraz rozrodczych wydaje się potwierdzać, że stanowią one miejsce docelowe dla aktywności melatoniny. Wykazano, że melatonina reguluje metabolizm komórek Sertoliego i przez to wpływa na spermatogenezę, działa również antyapoptycznie podczas rozwoju gamet (Rocha i wsp. 2014). Dzięki melatoninie komórki Leydiga na drodze parakrynej oddziałują pomiędzy komórkami Sertoliego i komórkami rozrodczymi (d'Istria i wsp. 2004). Wiadomo również, że melatonina jest niezbędna do reakcji akrosomalnej i hyperaktywacji plemników, co stymuluje aktywność wici i jest kluczowe dla zapłodnienia (Reiter i wsp. 2009). Ponieważ w dostępnej literaturze istnieją informacje na temat obniżonej koncentracji i ruchliwości plemników w okresie długiego dnia świetlnego, wydaje się również zrozumiałe, że obecność receptorów MT1 i MT2 w jądrach żubrów jest w czerwcu obniżona. Otrzymane rezultaty potwierdzają więc wpływ melatoniny na komórki układu rozrodczego i naczyń krwionośnych obszaru powróżka nasiennego (*Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2017, poz. 1*).

Prawidłowe funkcjonowanie układu rozrodczego pozostaje pod nadrzędną kontrolą gonadotropin wydzielanych w przysadce mózgowej: hormonu luteotropowego (LH) i hormonu follikulotropowego (FSH). Natomiast efekt ich działania może być modulowany przez różne czynniki wzrostu na drodze auto/para lub endokrynej (Huhtoniemi, Topperi, 1995). Niektóre z nich zostały wyizolowane z jąder i wykazano, że mogą one w znaczący sposób regulować spermatogenezę (Lamb 1993; Smith, Conti 1996). Jednym z głównych czynników wzrostu określanym również czynnikiem przepuszczalności naczyń krwionośnych, jest **śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF)**. Jest to cząsteczka sygnałowa syntetyzowana przez wiele typów komórek (Ferrera 2004). VEGF-A, jako jedna z form VEGF, jest niezwykle ważny w procesie tworzenia oraz modulowania naczyń krwionośnych. Czynnik ten pełni również inne funkcje w organizmie tj. tworzenie kości, hematopoeza, gojenie ran (Masoumi Moghaddan i wsp. 2012). Synteza i aktywność VEGF-A może być modulowana przez **czynnik wzrostu fibroblastów (FGF-2)** (Seghezzi i wsp. 1998). Jest on niezbędny do przebiegu wielu procesów biologicznych tj. proliferacja, różnicowanie tkanek, organogeneza, synteza białka i wzrost guzów nowotworowych. Wykazano również, że FGF-2 może modulować angiogenezę na drodze autokrynej (Cotton i wsp. 2008). VEGF-A może stanowić bardzo ważny czynnik regulujący proliferację, chemotaksję i chroni przed apoptozą zarówno u zwierząt o sezonowym jak i nie sezonowym typie rozmnażania (Gabler i wsp. 2004;

Reynolds i wsp. 2000). Obecność VEGF-A stwierdzono w komórkach męskiego układu rozrodczego: komórki Leydiga, Sertoliego, komórki przykanalikowe i spermatogonia u wielu gatunków samców. VEGF-A i FGF-2 mogą pełnić funkcję regulacyjną jądrowej neowaskularyzacji (Ergun 1997) oraz produkcji komórek rozrodczych (Ebisch i wsp. 2008). **Ponieważ istnieją dowody, że VEGF-A może być bezpośrednio zaangażowany w kontrolowanie sezonowego cyklu rozrodczego (Castle-Miller i wsp. 2000) postanowiono przeanalizować ekspresję genu i białka powyższych czynników wzrostu w tkance jąder i najądrzy żubrów w różnych okresach roku (marzec, czerwiec, wrzesień, grudzień).** Zmiany sezonowe analizowanych czynników mogą wpływać na przebieg spermatogenezy, dzięki czemu żubr może produkować pełnowartościowe plemniki. Otrzymane wyniki pozwoliły zaobserwować sezonowo zależną ekspresję czynników VEGF-A i FGF-2 w jądrach żubra, natomiast największy poziom ekspresji występował w różnych okresach roku. Histologicznie, ocena mikroskopowa tkanki jąder i najądrzy żubra wykazała znaczące różnice pomiędzy czerwcem a grudniem. W czerwcu obserwowano cechy charakterystyczne tkanki jądrowej przygotowującej się do rozpoczęcia aktywności rozrodczej. W grudniu natomiast, wykazano istotne zmiany, które prowadzą do zahamowania procesu spermatogenezy i wyciszenia aktywności rozrodczej. Wykazano również istotne zmiany pomiędzy tkanką jąder i najądrzy. Obserwowana wysoka ekspresja VEGF-A w jądrach jest prawdopodobnie efektem intensywnego procesu tworzenia naczyń krwionośnych, który jest niezbędny do produkcji plemników. Ponieważ w dostępnej literaturze nie znaleziono doniesień na temat procesu tworzenia naczyń krwionośnych w najądrzach, stwierdzona wysoka ekspresja VEGF-A może decydować o zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych w ogonie najądrzy. Wykazano również, że poziom ekspresji mRNA nie koreluje z poziomem syntezy białka dla VEGF-A. Przyczyną podwyższonej syntezy białka w stosunku do ekspresji genu VEGF-A, szczególnie w czerwcu w porównaniu do innych analizowanych okresów, mogą być intensywne przygotowania organizmu do zainicjowania aktywności rozrodczej. Wysoka ekspresja FGF-2 w jądrach w czerwcu również wskazuje na zwiększone zapotrzebowanie na ten czynnik przed okresem intensywnej aktywności rozrodczej. Zaobserwowana wysoka ekspresja genu a niska synteza białka FGF-2 w jądrach potwierdza jego niskie zużycie w marcu, a zarazem zaangażowanie w unaczynienie i odżywienie spermatocytów na podstawowym poziomie rozwoju. Obserwowany wysoki poziom ekspresji FGF-2 w ogonie najądrzy, szczególnie w grudniu, może chronić plemniki przed reakcjami immunologicznymi, co zostało potwierdzone u mężczyzn (Marchlewicz, 2001). FGF-2 może również pełnić funkcje antyoksydacyjne (Wente i wsp. 2006). Ponadto, VEGF-A stymuluje komórki Leydiga do syntezy i uwalniania testosteronu (Hwang i wsp. 2007). Dlatego zwiększenie unaczynienia i przepuszczalności naczyń krwionośnych w okresie intensywnej aktywności rozrodczej może być związane ze wzrostem poziomu testosteronu, niezbędnego do procesów rozrodczych (Schon i wsp. 2010). FGF-2 powoduje również zwiększenie uwalniania testosteronu z komórek Leydiga (Sordoillet i wsp. 1992), ale jego działanie jest ściśle związane ze stopniem zróżnicowania komórek Leydiga (Laslett i wsp. 1997). Podsumowując, na podstawie przeprowadzonych analiz molekularnych, stwierdzono jednoznacznie, że ekspresja VEGF-A

i FGF-2 u samców żubra jest zależna zarówno od okresu w jakim przeprowadzona została analiza jak i od rodzaju analizowanej tkanki (Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2018, poz. 3).

Obserwując zmiany ekspresji genu i syntezy białka dla VEGF i FGF-2 postanowiono sprawdzić również zmiany ekspresji genów oraz możliwą relację pomiędzy insulinopodobnym czynnikiem wzrostu (IGF-1) i jego receptorem (IGF-1R) a czynnikiem klotho w jądrach i najądrzach samców żubra w okresie poprzedzającym oraz po okresie intensywnej aktywności rozrodczej. W dostępnej literaturze istnieje wiele informacji dowodzących, że zarówno IGF-1 jak i białko klotho pełnią ważne funkcje w męskim układzie rozrodczym. IGF-1 reguluje wzrost, proliferację i różnicowanie komórek oraz wpływa na jakość komórek rozrodczych zarówno w jądrach jak i najądrzach (Jaehyun i wsp. 2015). IGF-1 działa poprzez receptory IGF-1R, które zostały szczegółowo zlokalizowane w jądrach i najądrzach różnych gatunków zwierząt tj. szczur, ogier czy pies. Białko klotho natomiast jest czynnikiem, którego niedobór powoduje przedwczesne procesy starzenia, niepłodność, degenerację układu stawowego, nerwowego oraz atrofię skóry i gonad (Li i wsp. 2004; Lim i wsp. 2015). Białko klotho występuje w dwóch formach: transbłonowej i wydzielniczej, a każda z form pełni odmienne funkcje. Dotychczas wiadomo również, że wpływa na prawidłową produkcję komórek rozrodczych (Leone i wsp. 2014). Na podstawie dostępnej literatury wykazano istotny związek między IGF-1 a klotho. Stwierdzono mianowicie, że klotho może modulować aktywność IGF-1, a ponieważ molekularne mechanizmy sezonowej regulacji rozrodu u samców nie są do końca poznane, postanowiono sprawdzić, czy związek pomiędzy IGF-1 i białkiem klotho może mieć znaczenie w regulacji sezonowego rozrodu u żubrów.

W wyniku przeprowadzonych analiz wykazałam, że ekspresja IGF-1 i IGF-1R zarówno w jądrach jak i w najądrzach jest najwyższa w okresie poprzedzającym aktywność rozrodczą (czerwiec), kiedy samce żubra przygotowują się do rozpoczęcia aktywności rozrodczej, Najwyższy poziom ekspresji genu dla klotho stwierdzono w grudniu, kiedy okres rozrodczy już się zakończył. Wtedy również stwierdzono najniższą ekspresję IGF-1 i IGF-1R w jądrach i najądrzach. **Uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że aktywność sezonowa jąder i najądrzy jest zależna od IGF-1, białka klotho i ich wzajemnej współpracy. Bazując na takim założeniu, obniżony poziom IGF-1 może wpływać na spadek intensywności spermatogenezy i obniżenie płodności, co u żubrów związane jest z zahamowaniem aktywności rozrodczej w grudniu.** Podobne wyniki uzyskano analizując poziomy syntezy białka IGF-1, IGF-1R oraz klotho. Ponadto obie formy białka klotho, jak i IGF-1 wykazują właściwości antyapoptyczne i antystarzeniowe w komórkach Leydiga i rozrodczych (Colon i wsp. 2007; Medhi, Gulati 2005), wobec czego IGF-1 może chronić komórki jąder w czerwcu, kiedy następuje intensyfikacja ich przemian, a klotho w grudniu, po intensywnej, metabolicznej aktywności jąder. Na podstawie uzyskanych wyników analiz wyciągnięto wnioski, że oba czynniki stanowią bardzo istotne ogniwa regulatorowe sezonowej aktywności rozrodczej u samców żubra (Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2019, poz. 5), która była również podstawą rozliczenia realizowanego działania naukowego MINIATURA finansowanego z NCN (nr 01/X/NZ4/00331). Pragnę również nadmienić, że praca ta powstała jako wynik współpracy z prof. Mariuszem Kowalewskim z Uniwersytetu w Zurychu.

W męskim układzie rozrodczym żubra zostało wielokrotnie potwierdzone istnienie struktury zwanej macicą męską (*uterus masculinum*). Występuje ona również u samców niektórych gatunków zwierząt i człowieka (Panasiewicz i wsp. 2015). Obecność macicy męskiej w strukturach narządów rozrodczych samców żubra jest bardzo częsta, co sugeruje, że narząd ten może pełnić istotną funkcję regulacyjną. Macica męska może więc być miejscem syntezy, sekrecji jak również działania wielu czynników regulatorowych. Dlatego celem badań była analiza obecności i ekspresji czynników wzrostu: transformującego czynnika wzrostu (TGF- β 1), czynnika wzrostu neuronów (NGF), insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) i jego receptora (IGF-1R β 1), czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-2), śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF-A), czynnika indukowanego hipoksją 1 (HIF-1 α) oraz białka klotho. W otrzymanych wynikach nie obserwowano zmian ekspresji genu VEGF-A i FGF-2 w żadnym z analizowanych miesięcy: listopad oraz grudzień – po okresie największej aktywności rozrodczej. Nie stwierdzono również zmian w poziomie ekspresji NGF w macicy męskiej żubrów, co może świadczyć o niskim zapotrzebowaniu na ten czynnik podczas okresu wyciszania aktywności rozrodczej. Natomiast poziom ekspresji czynnika TGF- β 1 był podwyższony w listopadzie w stosunku do grudnia. Otrzymane wyniki sugerują, że macica męska może być źródłem tego czynnika dla komórek rozrodczych w okresie intensywnej aktywności rozrodczej. Poziom syntezy białka IGF-1R β 1 w macicy męskiej również był istotnie wyższy w listopadzie w porównaniu do grudnia. Zaobserwowany trend spadku ekspresji niektórych czynników wzrostu wydaje się wskazywać na mniejsze zapotrzebowanie na nie w tym okresie. Kolejny czynnik: HIF-1 α jest czynnikiem transkrypcyjnym, który ma za zadanie przystosować komórki do warunków beztlenowych, natomiast był również wielokrotnie wykazany w jądrach i najądrzach różnych gatunków zwierząt w warunkach normoksji (Semenza 2000, Koziorowska-Gilun 2017). Przeprowadzone analizy wykazały większą syntezę białka HIF-1 α w grudniu w porównaniu do listopada. Obserwowany wzrost poziomu w grudniu, wskazuje na protekcyjną funkcję tego czynnika przed wolnymi rodnikami powstającymi w wyniku wcześniejszych intensywnych procesów biologicznych związanych z aktywnością rozrodczą. Wyniki ekspresji białka klotho w macicy męskiej różnią się znacznie pomiędzy listopadem i grudniem dla formy membranowej i sekrecyjnej. Uzyskane wyniki wyraźnie wskazują na zależność pomiędzy poziomem ekspresji dla białka klotho a IGF-1. Ekspresja formy sekrecyjnej białka klotho była istotnie wyższa w grudniu w porównaniu do listopada. Odwrotna tendencja miała miejsce dla IGF-1R β 1. Wcześniej wykazano, że białko klotho może pełnić funkcję enzymu w metabolicznej ścieżce syntezy hormonów steroidowych (Tohyama i wsp. 2004). Dlatego jest wysoce prawdopodobne, że w zależności od zapotrzebowania narządów docelowych może stanowić czynnik humoralny lub hormonalny (Li i wsp. 2004). Wykazane sezonowe różnice w ekspresji analizowanych czynników wyraźnie wskazują na ich ważną funkcję regulacyjną w układzie rozrodczym (Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2018, poz. 4). Dokonując analizy ekspresji mRNA i syntezy białek błonowych receptorów melatoninowych MT1 i MT2 w macicy męskiej samców żubrów, wykazano, że poziom MT1 i MT2 był znacznie wyższy w listopadzie niż w grudniu, czyli zaraz po zakończeniu aktywności rozrodczej. Wyniki te potwierdzają wyniki

przedstawione wcześniej (Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2017, poz.1), że melatonina to niezwykle ważny czynnik regulacyjny sezonowej reprodukcji. W okresie intensywnej aktywności rozrodczej melatonina może być bardziej zaangażowana w lokalne procesy, chroniąc komórki przed uszkodzeniami jako czynnik antyoksydacyjny (Ferreira i wsp. 2016). Bazując na takim założeniu, **melatonina prawdopodobnie pełni funkcję protekcyjną w macicy męskiej a przez to pośrednio wpływa na cały męski układ rozrodczy u żubra**. Ponadto, ponieważ wysokie stężenia melatoniny negatywnie wpływają na jakość nasienia, wydaje się, że melatonina jest syntetyzowana lokalnie w gonadach (Gonzalez-Arto i wsp., 2016). Dlatego też obecność receptorów MT1 i MT2 w macicy męskiej żubrów i innych narządach rozrodczych związana jest prawdopodobnie z parakrynnym oddziaływaniem melatoniny (Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2018, poz. 2).

Na sezonowość procesów rozrodczych u samców, ma również wpływ proces autofagii, czego dowodzą doświadczenia Gonzalez i wsp. (2018). Autofagia to zakonserwowany ewolucyjnie proces, którego celem jest zapobieganie degradacji komórek poprzez fagocytózę białek i organelli. Zjawisko to umożliwia przetrwanie komórek, a dzięki możliwości ponownego użycia składników budulcowych organizm oszczędza ich zużycie i ogranicza zapotrzebowanie na energię (Zhang i wsp, 2012). Molekularne mechanizmy autofagii są ściśle zależne od genów związanych z autofagią (ATG). Jak wykazano wcześniej, autofagia jest kluczowym procesem regulującym rozwój jąder (Huang, Li, 2014). Dotychczas jednak nie zidentyfikowano dokładnych mechanizmów. Istnieje nadal wiele niewiadomych odnośnie regulacji sezonowej aktywności rozrodczej u samców zwierząt wolno żyjących. Ponieważ autofagia wydaje się stanowić mechanizm chroniący prawidłowy przebieg spermatogenezy, postanowiono na przykładzie samca żubra przeanalizować szczegółowo kolejne etapy szlaku metabolicznego autofagii. Analizy poziomu ekspresji genów i syntezy białek ścieżki autofagii przeprowadzono w okresie poprzedzającym największą aktywność rozrodczą (czerwiec), podczas największej aktywności rozrodczej (wrzesień) oraz po jej zakończeniu (grudzień). Uzyskane rezultaty wyraźnie wskazują, że aktywacja procesu autofagii w jądrach i najądrzach była najwyższa w grudniu, kiedy poziom ekspresji genów związanych z autofagią był najwyższy. Ponadto wykazano wysoki poziom aktywności metabolicznej poszczególnych etapów ścieżki metabolicznej autofagii we wrześniu, kiedy ma miejsce największa aktywność rozrodcza. Otrzymane wyniki potwierdzają **istotny udział procesu autofagii jako konsekwencji sezonowej reprodukcji samców żubra**. Rezultaty te mogą się również przyczynić do odkrycia mechanizmów powstawania niepłodności męskiej, a w dalszej kolejności do skutecznej metody jej leczenia. Wyniki doświadczenia zostały zaprezentowane w oryginalnej pracy **Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2019, poz.6**, która była podstawą rozliczenia realizowanego działania badawczego MINIATURA (nr NCN 01/X/NZ4/00331).

W przedstawionych wynikach stanowiących osiągnięcie naukowe, należy podkreślić rolę **melatoniny, czynników wzrostu, białka klotho a także procesu autofagii w regulacji sezonowości funkcji rozrodczych samców żubra**. Wykazana zależność ekspresji genów i białka względem sezonu i rodzaju tkanki dla przedstawionych czynników, wskazuje również na ich ważne funkcje w utrzymaniu homeostazy tkankowej w narządach układu

rozrodczego żubrów. Jako że żubry są zwierzętami zagrożonymi wyginięciem, uzyskane wyniki badań mogą się przyczynić do zachowania tego gatunku poprzez „pielęgnację” dziedzictwa narodowego, która w obecnych czasach rozpoczyna się już na poziomie molekularnym. Ponadto wyniki te zwracają uwagę na potrzebę dalszego monitorowania czynników, które wpływają na regulowanie prawidłowego przebiegu procesów reprodukcyjnych i przyczynią się do leczenia niepłodności u człowieka. W celu pełnego zrozumienia procesów regulacji sezonowego rozmnażania zwierząt niezbędne są dalsze badania prowadzące do identyfikacji między innymi specyficznych miRNA, które są zaangażowane w rozwój i funkcjonowanie dojrzałych gonad samców żubra.

4.4. Dalsze plany badawcze

Mając na uwadze otrzymane wyniki i znaczenie funkcji poszczególnych czynników w procesach reprodukcyjnych i ich regulacji, celem naukowym kolejnych badań będzie poznanie szczegółowego mechanizmu regulującego sezonową reprodukcję. Zbadanie aktywności ścieżki metabolicznej SCF/c-kit, która stanowi bardzo istotne i podstawowe ogniwo w rozwoju i dojrzewaniu komórek rozrodczych, oraz aktywności kluczowych czynników transkrypcyjnych w komórkach pluripotentnych (SSC) jąder, pozwoli przybliżyć molekularne procesy w jądrach zwierząt o sezonowej aktywności rozrodczej. Ponadto, ponieważ obecna literatura wskazuje na to, że nie tylko ekspresja genów decyduje o syntezie białka, to nasuwa się pytanie w jakim zakresie w proces ten jest zaangażowany miRNA. Poznanie odpowiedzi na to pytanie pozwoli przybliżyć znaczenie posttranskrypcyjnej regulacji miRNA i wpływu na ekspresję genów, w szczególności związanych z procesem spermatogenezy. Ponieważ obecnie nieosiągalne są narządy rozrodcze samców żubra, badania te pragnę kontynuować na samcach sarny (*Capreolus capreolus*), które podobnie jak żubry są zwierzętami o sezonowej aktywności rozrodczej.

4.5 Literatura

1. Czykier E, Sawicki B (1999) Postnatal development of European bison spermatogenesis, *Acta Theriol.* 44:77–90.
2. Matuszewska M, Sysa PS (2002) Epididymal cysts in European bison, *J. Wildl. Dis.* 38:637–640.
3. Jakob W, Schroder HD, Rudolph M, Krasinski ZA, Krasinska M, Wolf O, Lange A, Cooper JE, Frolich K (2000) Necrobacillosis in free-living male European bison in Poland, *J. Wildl. Dis.* 248–256.
4. Giżejowski Z, Biera J, Soderquist L, Rodriguez-Martinez H, Ekwall H (2004) Preliminary results of evaluation of European bison *Bison bonasus* semen collected post mortem, in: Krasinska M, Deleszczyk K. (Eds.), *Conference European Bison Conservation Mammals Research Institute PAS, European Union's Centre of Excellence BIOTER, Białowieża*, pp. 48–49.
5. Paul MJ, Zucker I, Schwartz WJ (2008) Tracking the seasons: the internal calendars of vertebrates, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 363:341–361.
6. Reiter RJ (1993) The melatonin rhythm: both a clock and a calendar, *Experientia* 49:654–664.
7. Dubocovich ML, Markowska M (2005) Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals, *Endocrine* 27:101–110.
8. Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, Wortsman J, Paus R (2008) Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions, *Trends Endocrinol. Metab.* 19:17–24.

9. Rudolph LM, Bentley GE, Calandra RS, Paredes AH, Tesone M, Wu TJ, Micevych PE (2016) Peripheral and central mechanisms involved in the hormonal control of male and female reproduction, *J. Neuroendocrinol.* 28.
10. Frungieri MB, Mayerhofer A, Zitta K, Pignataro OP, Calandra RS, GonzalezCalvar SI (2005) Direct effect of melatonin on Syrian hamster testes: melatonin subtype 1a receptors, inhibition of androgen production, and interaction with the local corticotropin-releasing hormone system, *Endocrinology* 146:1541–1552.
11. Izzo G, Francesco A, Ferrara D, Campitiello MR, Serino I, Minucci S, d'Istria M (2010) Expression of melatonin (MT1, MT2) and melatonin-related receptors in the adult rat testes and during development, *Zygote* 18:257–264.
12. Mukherjee A, Haldar C (2015) Melatonin membrane receptor (MT1R) expression and nitro-oxidative stress in testis of golden hamster, *Mesocricetus auratus*: an age dependent study, *Exp. Gerontol.* 69:211–220.
13. Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbownik M, Calvo JR (2000) Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo, *Biol. Signals Recept.* 9:160–171.
14. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martin V, Reiter RJ (2004) Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin, *J. Pineal Res.* 36:1–9.
15. Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W (1986) Role of the pineal gland in immunity. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect of corticosterone, *J. Neuroimmunol.* 13:19–30.
16. Masana MI, Doolen S, Ersahin C, Al-Ghoul WM, Duckles SP, Dubocovich ML, Krause DN (2002) MT(2) melatonin receptors are present and functional in rat caudal artery, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302:1295–1302.
17. Doolen S, Krause DN, Dubocovich ML, Duckles SP (1998) Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle, *Eur. J. Pharmacol.* 345:67–69.
18. Rocha CS, Martins AD, Rato L, Silva BM, Oliveira PF, Alves MG (2014) Melatonin alters the glycolytic profile of Sertoli cells: implications for male fertility, *Mol. Hum Reprod.* 20:1067–1076.
19. d'Istria M, Serino I, Izzo G, Ferrara D, De Rienzo G, Minucci S (2004) Effects of melatonin treatment on Leydig cell activity in the testis of the frog *Rana esculenta*, *Zygote* 12:293–299.
20. Huhtaniemi I, Toppari J (1995) Endocrine, paracrine and autocrine regulation of testicular steroidogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 377:33–54.
21. Lamb DJ (1993) Growth factors and testicular development. *J. Urol.* 150:583–592
22. Smith EP, Conti M (1996) Growth factors and testicular function: relevance to disorders of spermatogenesis in humans. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 14:209–217.
23. Ferrara N (2004) Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist* 9 (Suppl. 1):2–10.
24. Masoumi Moghaddam S, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH (2012) Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 31:143–162.
25. Seghezzi G, Patel S, Ren CJ, Gualandris A, Pintucci G, Robbins ES, Shapiro RL, Galloway AC, Rifkin DB, Mignatti P (1998) Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: an autocrine mechanism contributing to angiogenesis. *J. Cell Biol.* 141:1659–1673.
26. Cotton LM, O'Bryan MK, Hinton BT (2008) Cellular signaling by fibroblast growth factors (FGFs) and their receptors (FGFRs) in male reproduction. *Endocr. Rev.* 29:193–216.
27. Gabler C, Plath-Gabler A, Killian G, Berisha B, Schams D (2004) Expression pattern of fibroblast growth factor (FGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) system members in bovine corpus luteum endothelial cells during treatment with FGF-2, VEGF or oestradiol. *Reprod. Domest. Anim.* 39:321–327.
28. Reynolds LP, Grazul-Bilska AT, Redmer DA (2000) Angiogenesis in the corpus luteum. *Endocrine* 12:1–9.
29. Ergun S, Kilic N, Fiedler W, Mukhopadhyay AK (1997) Vascular endothelial growth factor and its receptors in normal human testicular tissue. *Mol. Cell Endocrinol.* 131:9–20.

30. Ebisch IM, Thomas CM, Wetzels AM, Willemsen WN, Sweep FC, Steegers-Theunissen RP (2008) Review of the role of the plasminogen activator system and vascular endothelial growth factor in subfertility. *Fertil. Steril.* 90:2340–2350.
31. Castle-Miller J, Bates DO, Tortonese DJ (2017) Mechanisms regulating angiogenesis underlie seasonal control of pituitary function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 114:E2514–E2523.
32. Marchlewicz M, (2001) Localization of immunocompetent cells in the human epididymis. *Folia Histochem. Cytobiol.* 39:173–174.
33. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonov A, Koster A, Sandusky GE, Sewing S, Treinies I, Zitzer H, Gromada J (2006) Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes* 55:2470–2478.
34. Hwang GS, Wang SW, Tseng WM, Yu CH, Wang PS (2007) Effect of hypoxia on the release of vascular endothelial growth factor and testosterone in mouse TM3 Leydig cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 292:E1763–E1769.
35. Schon J, Blottner S, Gabler C, Fickel J (2010) Vascular endothelial growth factor A is a putative paracrine regulator in seasonally controlled spermatogenesis: insights from a ruminant model, the roe deer. *Growth Factors* 28:202–210.
36. Sordoillet C, Savona C, Chauvin MA, de Peretti E, Feige JJ, Morera AM, Benahmed M (1992) Basic fibroblast growth factor enhances testosterone secretion in cultured porcine Leydig cells: site(s) of action. *Mol. Cell Endocrinol.* 89:163–171.
37. Laslett AL, McFarlane JR, Risbridger GP (1997) Developmental response by Leydig cells to acidic and basic fibroblast growth factor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 6: 171–179.
38. Jaehyun P, Byongtae J, Sungki K, Mirae O, Myonghwa K, Seyoung J, Pyojam P (2015) Study on the changes in enzyme and insulin-like growth factor-1 concentrations in blood serum and growth characteristics of velvet antler during the antler growth period in sika deer (*cervus nippon*). *Asian-Australas J Anim Sci* 28:1303-1308.
39. Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K (2004) Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct* 29:91-99.
40. Lim K, Groen A, Molostvov G, Lu T, Lilley KS, Snead D, James S, Wilkinson IB, Ting S, Hsiao LL, Hiemstra TF, Zehnder D (2015) Alpha-klotho expression in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 100:E1308-1318.
41. Colon E, Zaman F, Axelson M, Larsson O, Carlsson-Skwirut C, Svechnikov KV, Soder O (2007) Insulin-like growth factor-I is an important antiapoptotic factor for rat Leydig cells during postnatal development. *Endocrinology* 148:128-139.
42. Medhi B, Gulati G (2005) Effect of insulin-like growth factor-1 on apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular torsion. *BJU Int.* 95:452.
43. Panasiewicz G, Zamojska A, Bieniek M, Gizejewski Z, Szafranska B (2015) Persistent Mullerian duct syndrome (PMDS) in the Polish free-ranged bull populations of the European bison (*Bison bonasus L.*). *Anim Reprod Sci* 152: 123-136.
44. Semenza GL (2000) Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem Pharmacol* 59: 47-53.
45. Kozirowska-Gilun M, Gilun P, Kozirowski M, Kordan W (2017) Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and association with Cu/Zn superoxide dismutase in the reproductive tract tissues of adult male roe deer (*Capreolus Capreolus*) during the reproduction season. *Ann Anim Sci* 17: 1063-1074.
46. Tohyama O, Imura A, Iwano A, Freund JN, Henrissat B, Fujimori T, Nabeshima Y (2004) Klotho is a novel betaglucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem* 279: 9777-9784.
47. Ferreira CS, Carvalho KC, Maganhin CC, Paiotti AP, Oshima CT, Simoes MJ, Baracat EC, Soares JM Jr (2016) Does melatonin influence the apoptosis in rat uterus of animals exposed to continuous light? *Apoptosis* 21: 155-162.
48. Gonzalez-Arto M, Hamilton TR, Gallego M, Gaspar-Torrubia E, Aguilar D, Serrano-Blesa E, Abecia J, Pérez-Pé R, Muñio-Blanco T, Cebrián-Pérez JA, Casao A (2016) Evidence of melatonin synthesis in the ram reproductive tract. *Andrology* 4: 163-171.

49. Zhang M, Jiang M, Bi Y, Zhu H, Zhou Z, Sha J (2012) Autophagy and apoptosis act as partners to induce germ cell death after heat stress in mice. PLoS One 7:e41412
50. Huang C, Li X (2014) Maternal cypermethrin exposure during the perinatal period impairs testicular development in C57BL male offspring. PLoS One 9:e96781.

5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.

Główny obszar moich zainteresowań jest związany z hormonalną regulacją układu rozrodczego, ale już na IV roku studiów na kierunku Medycyna Weterynaryjna na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie brałam aktywny udział w badaniach Koła Naukowego Katedry Histologii i Embriologii pod kierunkiem naukowym prof. dr hab. Bogdana Lewczuka. Zostałam wówczas zaangażowana w pracę nad morfologią szyszynki indyka. Badania wykonywałam na preparatach w mikroskopie świetlnym oraz elektronowym, a ich wyniki zaowocowały doniesieniem w suplemencie: **Tabęcka i wsp. 1999, poz. II.5.1. (Załącznik 5).**

Moja dalsza praca związana z prowadzeniem badań naukowych rozpoczęła się po zakończeniu studiów w 2004 roku, kiedy podjęłam pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Fizjologii i Rozrodu Zwierząt Uniwersytetu Rzeszowskiego pod kierunkiem naukowym prof. dr hab. Marka Koziorowskiego. W trakcie pracy rozpoczęłam współpracę z Zakładem Lokalnych Regulacji Fizjologicznych Instytutu Rozrodu Zwierząt i Nauk o Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie. Moim głównym zadaniem było przeprowadzenie części doświadczalnej, która dotyczyła dopochwowej aplikacji estradiolu i progesteronu w wybranych dniach wczesnej ciąży u świni domowej. Rezultatem tych badań było wykazanie, że podawanie tych hormonów steroidowych stymuluje rozwój ciąży, ale musi być zbieżne z fizjologicznym wpływem estradiolu i progesteronu na dopływ krwi do macicy, aby zapewnić rozwój i przetrwanie zarodka. Na podstawie przeprowadzonego doświadczenia i uzyskanych wyników jestem współautorką publikacji: **Chłopek i wsp. 2008, poz. II.4.1.1. (Załącznik 5).**

Kolejny projekt, w który realizowałam wraz z Zakładem Lokalnych Regulacji Fizjologicznych Instytutu Rozrodu Zwierząt i Nauk o Żywności PAN w Olsztynie było określenie wpływu hormonów steroidowych na napięcie mięśniowe naczyń powierzchownych nosa i twarzy u dojrzewających i dojrzałych loszek. Analizy te wymagały opanowania przeze mnie nowej metody - immunohistochemii. Rezultatem przeprowadzonych analiz było wykazanie, że jajnikowe hormony steroidowe poprzez obecność aktywnych receptorów dla tych hormonów w naczyniach, mogą modulować napięcie naczyniowe przez co prawdopodobnie wpływają na transfer hormonów ze śluzówki nosa do mózgu na drodze humoralnej. Ponadto mogą one regulować przepływ krwi z jamy nosowej do żyłnej zatoki jamistej. Wpływ na modulowanie napięcia naczyniowego może natomiast mieć znacznie przy przenikaniu feromonów ze śluzówki nosa i może wzbogacać ich dopływ do mózgu poprzez transfer lokalny. W wyniku udziału w realizacji tych badań jestem współautorką dwóch publikacji:

Grzegorzewski i wsp. 2010a, poz.II.4.1.2.; Grzegorzewski i wsp. 2010b. poz. II.4.2.1. (Załącznik 5).

Również w ramach współpracy pomiędzy uczelniami brałam udział we wspólnym doświadczeniu prowadzonym wraz z Zakładem Endokrynologii Instytutu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie mającym na celu określenie lokalizacji oraz poziomu syntezy białka dla receptorów estrogenowych α i β (ER α , ER β) w macicy świń na różnym etapie ciąży przy wykorzystaniu techniki Western blot i immunohistochemii. Badania te jako pierwsze pozwoliły wykazać, że białko dla receptorów estrogenowych jest obecne w macicy świń nie tylko na początku, ale również w połowie i na różnym etapie ciąży. Obecność tych receptorów podczas ciąży może wskazywać na bezpośrednie zaangażowanie estrogenów w proliferację i różnicowanie komórek. Efekty doświadczenia zostały opublikowane w oryginalnej pracy: **Knapczyk-Stwora i wsp. 2011. poz. II.4.2.2. (Załącznik 5).** W ramach współpracy wydziałowej brałam udział w badaniach dotyczących roli siarczanu kadmu w modulowaniu statusu metylacji genomowego DNA i indukcji aneuploidii. Do badań wykorzystaliśmy model translokacji robertsonowskiej u krzyżówki świni domowej i dzika. Otrzymane rezultaty wykazały, że w aneuploidii indukowanej kadmem może pośredniczyć metylacja DNA, czego dowiedziono poprzez monitorowanie za pomocą HPLC. Ponadto obserwowaliśmy, że siarczan kadmu indukował apoptozę, hamował proliferację komórek i ekspresję jądrowych regionów organizacyjnych (NOR), a także zwiększał uszkodzenia oksydacyjnego DNA. Współpraca ta zaowocowała oryginalną pracą **Inglot i wsp. 2012, poz. II.4.2.3. (Załącznik 5).**

W trakcie mojej pracy naukowej jako asystent w Zakładzie zostałam zaangażowana jako wykonawca projektu naukowego (N N 311 1001 33; MNiSW) prowadzonego przez promotora mojej pracy doktorskiej, kierownika projektu, prof. dr hab. Marka Koziorowskiego pt. *Czy informacja o zmianach oświetlenia w środowisku naturalnym może być przenoszona drogą humoralną (fototransdukcja humoralna) z siatkówki oka do ośrodkowego układu nerwowego?* Badania te dotyczyły określenia czy stężenie tlenu węgla (CO) jako neurotransmitera zmienia się w żylnej zatoce jamistej w zależności od natężenia światła słonecznego w różnych porach roku (zima, lato). Do badań wykorzystano samce krzyżówki świni domowej i dzika a stężenie tlenu węgla określano metodą chromatografii gazowej. Wykazano, że w najdłuższych dniach lata stężenie CO we krwi zatoki było rano i po południu znacznie wyższe niż w nocy. Natomiast w najkrótszym dniu zimy nie stwierdzono różnic dobowych w stężeniu CO, ale było ono niższe niż w lecie. Uzyskane wyniki wyraźnie wskazują, że ilość CO jako neuroprzekaźnika uwalnianego z oka do krwi żylnej jest uzależniona od natężenia światła słonecznego. Wyniki zaprezentowano w oryginalnej publikacji naukowej: **Koziorowski i wsp. 2012, poz.II.4.2.4. (Załącznik 5).** Dalsze badania w tym kierunku miały na celu sprawdzenie, czy podwyższony poziom CO we krwi żylnej wypływającej z oka wpływa na ekspresję genów i ich czynników transkrypcyjnych zegara biologicznego. Przeprowadzone analizy pozwoliły wykazać wzrost poziomu ekspresji badanych genów w odpowiedzi na zwiększone stężenie CO, co wydaje się potwierdzać hipotezę dotyczącą funkcji CO w humoralnym transferze informacji z oka do struktur

mózgowych. Ponadto sprawdzono, czy wzrost stężenia CO wpływa na syntezę melatoniny, a więc czy CO może być nośnikiem informacji o natężeniu światła. Wykazany wpływ CO na zmiany poziomu melatoniny okazał się również spójny z równoległymi zmianami poziomów białek szlaku syntezy melatoniny. Na podstawie uzyskanych wcześniej wyników postanowiono sprawdzić, czy zmiany stężenia CO mogą wpływać na ekspresję GnRH i LH w surowicy krwi oraz receptora GnRH w tkankach mózgowych. Ponieważ wykazano wyraźną zmienność ekspresji genów GnRH i receptora GnRH, można przypuszczać, że wyniki te również potwierdzają hipotezę humoralnej fototransdukcji u zwierząt. Wynikiem przeprowadzonych doświadczeń było moje współautorstwo w trzech kolejnych oryginalnych publikacjach naukowych: *Gilun i wsp. 2013, poz.II.4.2.5.; Romerowicz-Misielak i wsp. 2015, poz.II.4.2.7.; Romerowicz-Misielak i wsp. 2017, poz.II.4.2.9. (Załącznik 5)*. Przedstawione badania były realizowane we współpracy z ośrodkami krajowymi: Uniwersytet w Yale (Zakład Psychiatrii), Uniwersytet Gdański (Wydział Chemii), Polska Akademia Nauk w Olsztynie (Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności), Polska Akademia Nauk w Jabłonnie (Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego), Wojewódzki Szpital Specjalistyczny (Oddział Kliniczny Neurochirurgiczny).

W ramach realizowanego przeze mnie grantu promotorskiego finansowanego z MNiSW pt. *Sezonowe zmiany zwrotnego i docelowego transferu hormonów steroidowych w naczyniach narządów rozrodczych samca świni domowej* (N N311376735; MNiSW) oraz wspomnianego wyżej projektu prof. dr hab. Marka Koziorowskiego (N N 311 1001 33) wykonałam analizę poziomu hormonów steroidowych oraz przeprowadziłam immunohistochemiczną lokalizację obecności enzymu aromatazy cytochromu P450 w naczyniach krwionośnych obszaru powrózka nasiennego u samców świni domowej i samców krzyżówki świni domowej i dzika. Badania dotyczące świni domowej były przeprowadzone we współpracy z Uniwersytetem Jagiellońskim (Wydział Biologii i Nauk o Ziemi). Konsekwencją tych badań było wykazanie zjawiska **zwrotnego i docelowego transferu hormonów steroidowych w obszarze naczyniowym powrózka nasiennego u samców świni domowej i krzyżówki świni domowej i dzika**, regulowanego długością dnia świetlnego. Rezultaty otrzymanych wyników zostały opublikowane w oryginalnych artykułach: *Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2014, poz. II.4.2.6.* oraz *Tabęcka-Łonczyńska i wsp. 2016, poz.II. 4.2.8. (Załącznik 5)*. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów powstała również publikacja popularnonaukowa: *Tabęcka-Łonczyńska i Koziorowski 2009, poz. II.4.3.1. (Załącznik 5)*, dotycząca roli naczyń układu rozrodczego u samców zwierząt wolno żyjących oraz *Tabęcka-Łonczyńska i Koziorowski 2010, poz. II.4.3.2. (Załącznik 5)*, dotycząca wpływu światła na rozród zwierząt.

Podczas mojej pracy zaangażowałam się również w realizację badań „*in vitro*” na hodowlach komórkowych. Badania realizowałam uczestnicząc w seriach eksperymentów przeprowadzanych na komórkach nerwowych hipokampu. Doświadczenie dotyczyło funkcji białka klotho, a do analiz zastosowano substancje wykorzystywane w terapii antydepresyjnej. Obserwowano bowiem po ich zastosowaniu liczne efekty neurotroficzne, które związane były ze wzrostem stresu oksydacyjnego

i uruchomieniem procesu apoptozy. Po wyciszeniu ekspresji białka klotho, które normalnie wykazuje właściwości neuroprotektcyjne, zaobserwowano, że komórki hipokampu indukowane obecnością i działaniem amitriptyliny, wykazywały zachwianą homeostazę, niestabilność genomową związaną z dysfunkcją telomerów oraz aktywacją procesów autofagii i apoptozy, a w konsekwencji następowała ich śmierć. Wykazano więc, że białko klotho wchodzi w skład ważnego mechanizmu chroniącego neurony przed toksyczną amitriptyliną. Wyniki zaprezentowano w pracy: **Mytych i wsp. 2019, poz. II.4.2.10. (Załącznik 5).**

Kolejnym ważnym projektem była realizacja badań dotyczących poszukiwań mechanizmów działania antydepresantów stosowanych pojedynczo lub w kombinacjach. Otrzymane wyniki pozwoliły wykazać, że konkretne terapie kombinowane wzbudzają w komórkach neuronalnych mechanizmy adaptacyjne, a konsekwencją tego są znacznie mniejsze efekty uboczne ich stosowania niż w przypadku pojedynczych substancji antydepresyjnych. Wyniki zostały zaprezentowane w pracy: **Solek i wsp. 2019, poz. II.4.2.11. (Załącznik 5).**

Kolejne badania dotyczyły szczegółowej analizy poziomu ekspresji genów związanych z autofagią, stresem retikulum endoplazmatycznego i aparatu Golgiego, aby poznać mechanizm hamowania procesu autofagii na korzyść inicjacji procesu apoptozy.

W komórkach z wyciszonym białkiem klotho obserwowaliśmy po podawaniu lipopolisacharydu (LPS) zróżnicowany poziom stresu. Ponadto wykazano zahamowanie procesu tworzenia kompleksu ULK1, a z kolei aktywowana była w komórkach apoptoza. Może to więc dowodzić istnienia nowej ścieżki metabolicznej, dzięki której można będzie skutecznie eliminować komórki w których ma miejsce ograniczony proces autofagii. Wyniki przedstawiono w pracy **Mytych i wsp. 2019, poz. II.4.2.12. (Załącznik 5).**

Wśród moich naukowych zainteresowań znalazł się również udział w realizacji badań nad wpływem naturalnych substancji na prawidłowe oraz nowotworowe fibroblasty w hodowlach komórek „*in vitro*”. Badania dotyczyły świeżo wyciskanych soków z trawy zbóż i wykazały, że niskie dawki soków z pszenicy, jęczmienia i owsa sprzyjają adaptacji komórek prawidłowych poprzez wzbudzenie szlaków przeciwutleniających tj. NF- κ B/HO-1 oraz insulina/IGF-1. W znacznym stopniu sprzyjają więc one gojeniu się ran. Natomiast w komórkach nowotworowych, mimo, że uruchamiane są mechanizmy przeciwutleniające, obserwowano wysokie poziomy wolnych rodników, co ograniczało proces gojenia się ran. Przedstawione wyniki i wnioski zostały zaprezentowane w pracy: **Karbarz i wsp. 2019, poz. II.4.2.13. (Załącznik 5).**

W ostatnim czasie brałam również udział w badaniach, które dotyczyły udziału białka klotho w regulacji funkcjonowania aparatu Golgiego oraz retikulum endoplazmatycznego w odpowiedzi na stres indukowany przez antygeny bakteryjne w monocytach (model indukowane immunosenescencji). Otrzymane wyniki wskazują na zaangażowanie białka klotho w system informacyjny pomiędzy aparatem Golgiego a retikulum endoplazmatycznym, które może prowadzić do rozwoju fenotypu sekrecyjnego komórek starzejących się. Wyniki te mogą być przydatne do opracowania terapii celowanej związanej

ze starzeniem i podczas przewlekłych stanów zapalnych. Na podstawie otrzymanych wyników ukazała się praca: **Mytych i wsp. 2020, poz. II.4.2.14. (Załącznik 5).**

W zakresie współpracy z kilkoma jednostkami w kraju powstała książka zatytułowana *Kompendium ochrony zdrowia żubra (Bison bonasus)*, w której jestem współautorką jednego z rozdziałów: *Najnowsze dane dotyczące anatomii z elementami fizjologii żubra*, **poz. II.2.1 (Załącznik 5).** W przedsięwzięciu tym wzięły udział następujące jednostki: Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy, Białowieski Park Narodowy, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu oraz Instytut Parazytologii im. Witolda Stefańskiego Polskiej Akademii Nauk.

Do istotnej działalności naukowej realizowanej w innych uczelniach należy również mój udział w programach europejskich oraz innych programach międzynarodowych i krajowych. W ramach projektu realizowanego przez Uniwersytet Rzeszowski „UR – nowoczesność i przyszłość regionu” brałam udział w realizacji 2 staży: krajowego (na Uniwersytecie Jagiellońskim) oraz zagranicznego (Uniwersytet w Helsinkach, Finlandia). W zakresie Szwajcarsko-Europejskiego Programu Mobilności odbyłam staż i nawiązałam współpracę naukową na Wydziale Weterynaryjnym Uniwersytetu w Zurychu (Szwajcaria). W ramach programu Erasmus+ odbyłam dwa staże zagraniczne: na Uniwersytecie Nauk Rolniczych w Uppsali (Szwecja) oraz na Politechnice w Portalegre (Portugalia). Odbyłam również staż w Zakładzie Lokalnych Regulacji Fizjologicznych Państwowej Akademii Nauk w Olsztynie. Podczas mojej pracy naukowej brałam aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych i jestem współautorką 40 doniesień konferencyjnych. Wygłosiłam 2 wykłady otwarte: na Uniwersytecie w Zurychu oraz na Politechnice w Portalegre dotyczące czynników wpływających na sezonowość rozrodu u samców żubrów. Byłam też współorganizatorem 2 konferencji naukowych i recenzentem w sesji tematycznej na konferencji międzynarodowej (35th AETE Meeting, Murcia, Hiszpania, 2019). Jestem również członkiem zespołu edytującego w redakcji czasopisma *Endocrinology and Metabolic Research (ECEMR)*. W ramach współpracy międzyuczelnianej brałam udział w realizacji grantu SONATA (NCN; 2014/13/D/NZ7/00292) pt. *Udział cyklooksygenazy 2 w przeciwdepresyjnym działaniu ligandów I grupy metabotropowych receptorów glutaminianergicznych*, którego kierownikiem była Pani dr Katarzyna Stachowicz z Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. Od 2017 roku jestem recenzentką prac nadsyłanych do redakcji międzynarodowych czasopism naukowych (*Iranian Journal of Applied Animal Science*, *Iranian Journal of Applied Animal Science*, *Reproductive Biology*, *Trends in Anatomy and Physiology*, *Scientific Literature/Clinical Dermatology: Research and Therapy*, *EC Endocrinology and Metabolic Research*, *JSM Environmental Science and Ecology*, *SM Veterinary Medicine and Animal Science*, *Heliyon*, *Journal of Biology and Medicine*, *Toxicology and Applied Pharmacology*, *European Journal of Wildlife Research*, *Asian Pacific Journal of Reproduction*, *Acta Histochemica*, *Biofactors*, *Biotechniques*, *Cell Death and Disease*, *Molecular Reproduction and Development*). Zrecenzowałam łącznie 18 manuskryptów.

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ.

Poza pracą naukową jestem również zaangażowana w pracę dydaktyczną. Od roku 2004 prowadzę zajęcia dydaktyczne w pełnym wymiarze pensum ze studentami kierunku biologia, biotechnologia oraz pedagogika obecnie Instytutu Biologii i Biotechnologii Kolegium Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Rzeszowskiego. W ramach pensum dydaktycznego prowadziłam liczne zajęcia z kursów: fizjologia zwierząt, techniki laboratoryjne w biologii eksperymentalnej, parazytologia, organizmy modelowe, immunologia, endokrynologia, metodologia i optymalizacja technik doświadczalnych, technologia przeciwciał, techniki mikroskopowe stosowane w praktyce laboratoryjnej, biotechnika w rozrodzie zwierząt molekularna diagnostyka weterynaryjna, molekularne mechanizmy transdukcji sygnałów komórkowych, bioinżynieria komórki zwierzęcej, biologia komórki, fizjologiczne adaptacje organizmów zwierzęcych, biotechnologia w diagnostyce laboratoryjnej, metodyka pracy doświadczalnej, adaptacje organizmów zwierzęcych, biotechniki rozrodu, metodyka pracy doświadczalnej, biomedyczne aspekty rozwoju i wychowania człowieka i biologiczne aspekty rozwoju i wychowania człowieka. Od 2011 roku byłam promotorem 8 zakończonych prac inżynierskich, 9 prac magisterskich i 1 pracy licencjackiej. Natomiast zrecenzowałam 7 prac inżynierskich i 11 prac magisterskich. Aktualnie jestem promotorem 1 pracy inżynierskiej i 1 pracy magisterskiej. Efektem pracy ze studentami w 2018 roku było powstanie publikacji dydaktycznej pod moją naukową opieką pt. *Ocena wpływu substancji o właściwościach antydepresyjnych na regulacyjne funkcje jąder u myszy (Grzegorzczuk i wsp. 2018, poz. II. 4.4.2. – Załącznik 5)* Makroorganizmy – przegląd wybranych badań, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL. Studenci pod moją naukową opieką brali również udział w konferencjach naukowych oraz za swój dorobek zostali wyróżnieni stypendiami naukowymi Rektora Uniwersytetu Rzeszowskiego.

W ramach działalności organizacyjnej na Uniwersytecie Rzeszowskim brałam udział w realizacji Programu Operacyjnego Rozwój Polski Wschodniej pt. *Centrum Biotechnologii Stosowanej i Nauk Podstawowych*. Moja rola polegała na współorganizowaniu pracowni Zakładu Fizjologii i Rozrodu Zwierząt w tym również Sali Operacyjnej dla dużych zwierząt doświadczalnych. Obecnie w ramach Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Podkarpackiego pt. *Interdyscyplinarne Centrum Badań Przedklinicznych i Klinicznych* brałam udział w projektowaniu założeń, planowaniu laboratoriów, ich wyposażenia oraz badań naukowych. Ponadto w ramach działalności organizacyjnej pełnię funkcję członka Komisji Dyscyplinarnej ds. Studentów, jestem przedstawicielem pracowników naukowo-dydaktycznych w Radzie Instytutu Biologii i Biotechnologii, a od października 2019 roku zostałam powołana do Zespołu Programowego kierunku Biotechnologia Kolegium Nauk Przyrodniczych UR. Ponadto jestem członkiem Zespołu Doradczego ds. Dobrostanu Zwierząt w Katedrze Fizjologii i Rozrodu Zwierząt Uniwersytetu Rzeszowskiego. Moja działalność popularyzatorska polega głównie na zaangażowaniu w promocję nauki poprzez prowadzenie zajęć dla młodzieży szkolnej tj. uczniów Liceów Ogólnokształcących w ramach kursów „Klasy akademickiej” oraz „Nocy biologów” przygotowujących do podjęcia studiów w zakresie

biologii i biotechnologii. Prowadziłam również warsztaty dla osób niepełnosprawnych celem podniesienia ich kwalifikacji zawodowych. W ramach popularyzacji nauki w 2009 r. opublikowałam jako współautor pracę pt. *Rola naczyń w obszarze męskiego układu rozrodczego w regulacji jego funkcji u samców zwierząt nieudomowionych* w czasopiśmie Żubr i jego ochrona (**poz. II.4.3.1. – Załącznik 5**), natomiast w 2010 roku pracę *Wpływ światła na rozród zwierząt* (**poz. II.4.3.2. – Załącznik 5**) i w 2014 r. pracę *Dlaczego w rozrodzie występuje sezonowość?* w *Aktualnościach* Małopolskiego Centrum Biotechniki Sp. Z o.o. w Krasnem – praca dydaktyczna: **poz. II.4.4.1. – Załącznik 5**).

Jestem również członkiem towarzystw naukowych: Towarzystwa Biologii Rozrodu (TBR), Stowarzyszenia Miłośników Żubrów, Komisji Andrologii przy Komitecie Biologii Rozrodu PAN oraz Podkarpackiej Izby Lekarsko-Weterynaryjnej.

7. INNE, WAŻNE INFORMACJE DOTYCZĄCE PRZEBIEGU KARIERY ZAWODOWEJ

W ramach współpracy z przedsiębiorstwami wykonałam 3 ekspertyzy dotyczące analizy fizykochemicznej i radiologicznej wody oraz analizy składników odżywczych wędlin, a w celu ciągłego podnoszenia kwalifikacji zawodowych brałam udział w kursach szkoleniowych z zakresu biologii molekularnej, hodowli komórkowych, statystyki, e-lerningu oraz dotyczących prowadzenia doświadczeń na zwierzętach i zwiększenia umiejętności diagnostycznych u zwierząt doświadczalnych.

W trakcie swojej pracy w ramach realizowanych przeze mnie projektów badawczych nawiązałam współpracę z jednostkami spoza Uniwersytetu Rzeszowskiego w kraju i za granicą, czego wynikiem są wspólne publikacje, odbycie staży naukowych oraz współpraca w zakresie doskonalenia procesu kształcenia na kierunku biotechnologia.

Moja dotychczasowa współpraca przedstawia się następująco:

- Jako współpraca naukowa nawiązana przez Profesora Marka Koziorowskiego, której efektem są publikacje i jestem w nich współautorem:

- prof. Stanisława Stefańczyk-Krzymowska – Zakład Lokalnych Regulacji Fizjologicznych, PAN w Olsztynie, Polska,
- prof. Maria Słomczyńska – Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński, Polska,
- prof. Dan Oren – Zakład Psychiatrii, Uniwersytet w Yale, USA,
- dr Przemysław Gilun – Zakład Lokalnych Regulacji Fizjologicznych, PAN w Olsztynie, Polska,
- dr hab. Małgorzata Grzesiak – Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński, Polska,
- dr hab. Katarzyna Knapczyk-Stwora – Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński, Polska.

- Jako współpraca nawiązana przeze mnie:

- prof. Jane Morrell – Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szwedzki Uniwersytet Nauk Rolniczych, Uppsala, Szwecja,
- prof. Olli Paltoniemi – Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet w Helsinkach, Finlandia,
- dr Mirosław Welz – Zastępca Głównego Lekarza Weterynarii do spraw Zdrowia i Ochrony Zwierząt, Granic oraz Laboratoriów, Główny Inspektorat Weterynarii w Warszawie, Polska,
- prof. Mariusz P. Kowalewski – Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet w Zurychu, Zurich, Szwajcaria,
- prof. Magdalena Laska – Zakład Wirusologii, Państwowy Instytut Weterynaryjny - Państwowy Instytut Badawczy w Puławach, Polska,
- dr Katarzyna Olbrych - Katedra Nauk Morfologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, Warszawa, Polska,
- dr Katarzyna Stachowicz – Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie, Polska,
- dr Michał Krzysiak – Białowiecki Park Narodowy, Białowieża, Polska.

Podsumowując, moja dotychczasowa praca naukowa była realizowana w ramach projektów badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz ze środków na działalność statutową. W latach 2008-2010 byłam wykonawcą grantu promotorskiego, a w latach 2007-2010 projektu naukowego finansowanego ze środków MNiSW. Kierowałam również działaniem naukowym finansowanym przez NCN (MINIATURA; 2017/2018) – szczegółowy spis znajduje się w załączniku nr 5 - poz. II.7.1.1, 7.1.2, 7.1.3. i 7.2.1.

Anna Tabęcka-Lonczyńska