Faculty of Biology and Biotechnology
University of Warmia and Mazury in Olsztyn
Oczapowskiego Str. 1A
10-719 Olsztyn, Poland
(name and address of institution conferring the post-doctoral degree of habilitated doctor, in charge of the procedure)

through:

The Council of Scientific Excellence
pl. Defilad 1
00-901 Warsaw
(Palace of Science and Culture, 24th floor, room 2401)

Marta Kieżun
(name of applicant)

Department of Animal Anatomy and Physiology
Faculty of Biology and Biotechnology
University of Warmia and Mazury in Olsztyn
(name of employer/academic institution unit)

Application

dated 15 September 2026

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 **Biological Sciences.**

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 ~~**secret**~~/**open** voting*[1]

[1] * Delete if not applicable

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

……...

(Applicant's signature)

Appendix:

1. Personal Data of the Applicant
2. Copy of the document confirming the possession of a doctoral degree
3. Summary of Professional Accomplishments
4. List of scientific or artistic achievements which present a major contribution to the development of a specific discipline
5. Co-Authors statements (Publications included in Achievement no. 1 and 2)
6. Publications included in a set of thematically related scientific articles (Achievement no. 1 and 2)
7. Copies of documents confirming selected activities described in the Summary of Professional Accomplishments and the List of Scientific Achievements

dr Marta Kieżun (nazwisko rodowe: Stapurewicz)
Katedra Anatomii i Fizjologii Zwierząt
Wydział Biologii i Biotechnologii
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 1a, 10-719 Olsztyn

AUTOREFERAT

OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE **NR 1** PT.

„Chemeryna i adiponektyna jako metaboliczne regulatory funkcji macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica*) w okresie wczesnej ciąży"

OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE **NR 2** PT.

„Hormonalna regulacja układu oreksynowego oraz rola oreksyny A w kontroli steroidogenezy w macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica*) w okresie okołoimplantacyjnym"

Olsztyn, 2026

1. Imię i nazwisko:

Marta Kieżun (nazwisko rodowe Stapurewicz)

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

2015 Doktor nauk biologicznych, specjalność fizjologia zwierząt

Podmiot nadający: Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie;

Tytuł pracy: „Wpływ adiponektyny na funkcje przysadki świni w okresie cyklu rujowego";

Promotor pracy: prof. dr hab. Tadeusz Kamiński;

Praca doktorska wyróżniona przez Rektora UWM w Olsztynie;

2010 Magister biologii

Studia drugiego stopnia, kierunek biologia, specjalność biologia molekularna;

Podmiot nadający: Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie;

Tytuł pracy: „Wpływ fitoestrogenów genisteiny i daidzeiny na aktywność kluczowych enzymów steroidogenezy: desmolazy cholesterolowej i dehydrogenazy 3β-hydroksysteroidowej w komórkach kory nadnerczy świni domowej (*Sus scrofa domestica*)";

Promotor pracy: Barbara Kamińska.

2008 Licencjat biologii

Studia pierwszego stopnia, kierunek biologia, specjalność biologia molekularna;

Podmiot nadający: Wydział Biologii i Biotechnologii (poprzednio Wydział Biologii), Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie;

Tytuł pracy: „Sezonowe zmiany w wydzielaniu kortykosteronu u samca gęsi domowej (*Anser anser*)";

Promotor pracy: dr Barbara Kamińska.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

2018 – obecnie Adiunkt

Katedra Anatomii i Fizjologii Zwierząt (poprzednio Katedra Fizjologii Zwierząt), Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie;

2016 – 2018 Asystent naukowy, post-doc w projekcie Opus 9 „Wpływ chemeryny na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-jajniki świń w czasie cyklu rujowego i wczesnej ciąży"; Katedra Anatomii i Fizjologii Zwierząt (poprzednio Katedra Fizjologii Zwierząt), Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r.

poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej

OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE **NR 1**

Chemeryna i adiponektyna jako metaboliczne regulatory funkcji macicy świni domowej (Sus scrofa domestica) w okresie wczesnej ciąży

Osiągnięcie naukowe nr 1 składa się z pięciu oryginalnych publikacji naukowych (załącznik 2):

1. Dobrzyn, K., **Kiezun, M.**, Zaobidna, E., Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., Kopij, G., Bors, K., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2020). The In Vitro Effect of Prostaglandin E2 and F2α on the Chemerin System in the Porcine Endometrium during Gestation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15):5213. doi: 10.3390/ijms21155213. PMID: 32717877; PMCID: PMC7432131.

(IF_{2020} = 5.924; $MNiSW/MEiN_{2020}$ = 140; liczba cytowań wg WoS = 10; Scopus = 11; Google Scholar = 11). Dane bibliometryczne podane na dzień 10 września 2026 r.

Mój udział polegał na: sformułowaniu koncepcji badań (współtwórca koncepcji), wyborze metodyki badań, przeprowadzeniu większości doświadczeń (pobieraniu materiału, izolacji i hodowli skrawków endometrium, ocenie żywotności komórek poprzez określenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, izolacji i ocenie jakości prób RNA i białka, zbadaniu ekspresji genów i białek układu chemerynowego metodami real-time PCR oraz Western Blot), analizie danych i prezentacji wyników (zarządzaniu danymi badawczymi, ich organizacji, walidacji i przygotowaniu do analizy i udostępnienia), przygotowaniu odpowiedzi na recenzje, a także w przygotowaniu manuskryptu do druku (równorzędne pierwsze autorstwo).

2. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Kiezun, J., Kaminski, T., Smolinska, N. (2023). Chemerin affects the expression of angiogenesis-related factors in the porcine endometrium during early pregnancy and the oestrous cycle: an in vitro study. *Reproduction Fertility & Development*, 35(16):692-707. doi: 10.1071/RD23148. PMID: 37955271.

(IF_{2023} = 1,8; $MNiSW/MEiN_{2023}$ = 140; liczba cytowań wg WoS = 4; Scopus = 6; Google Scholar = 4). Dane bibliometryczne podane na dzień 10 września 2026 r.

Mój udział polegał na: sformułowaniu koncepcji badań, wyborze metodyki badań, przeprowadzeniu większości doświadczeń (pobieraniu materiału, izolacji i hodowli skrawków endometrium, ocenie żywotności komórek poprzez określenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, izolacji i ocenie jakości prób białka, zbadaniu ekspresji białek receptorów czynników angiogennych oraz określeniu stopnia aktywacji szlaku sygnałowego AMPK metodą Western Blot, oznaczeniu koncentracji czynników angiogennych w mediach pohodowlanych metodą ELISA), analizie danych (zarządzaniu danymi badawczymi, ich organizacji, walidacji i przygotowaniu do analizy i udostępnienia), prezentacji wyników, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje, przygotowaniu manuskryptu do druku (pierwszy autor, autor korespondencyjny).

3. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Kaminski, T., Smolinska, N. (2024). Chemerin affects the cytokine production and the expression of their receptors in the porcine endometrium during early pregnancy and the estrous cycle: an in vitro study. *Biology of Reproduction*, 111(5):1030-1044. doi: 10.1093/biolre/ioae117. PMID: 39105282.
   (IF_{2024} = 3,0; $MNiSW/MEiN_{2024}$ = 200; liczba cytowań wg WoS = 0; Scopus = 1; Google Scholar = 1). Dane bibliometryczne podane na dzień 10 września 2026 r.

Mój udział polegał na: sformułowaniu koncepcji badań, wyborze metodyki badań, przeprowadzeniu większości doświadczeń (pobieraniu materiału, izolacji i hodowli skrawków endometrium, ocenie żywotności komórek poprzez określenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, izolacji i ocenie jakości prób białka, zbadaniu ekspresji białek receptorów cytokin oraz określeniu stopnia aktywacji szlaków sygnałowych SAPK/JNK oraz NFκB metodą Western Blot, oznaczeniu koncentracji cytokin w mediach pohodowlanych metodą ELISA), analizie danych (zarządzaniu danymi badawczymi, ich organizacji, walidacji i przygotowaniu do analizy i udostępnienia), prezentacji wyników, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje, przygotowaniu manuskryptu do druku (pierwszy autor, autor korespondencyjny).

4. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Zaobidna, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2022). Adiponectin affects uterine steroidogenesis during early pregnancy and the oestrous cycle: An in vitro study. *Animal Reproduction Science*, 245:107067. doi: 10.1016/j.anireprosci.2022.107067. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36113273.
   (IF_{2022} = 2,2; $MNiSW/MEiN_{2022}$ = 140; liczba cytowań wg WoS = 5; Scopus = 5; Google Scholar = 6). Dane bibliometryczne podane na dzień 10 września 2026 r.

Mój udział polegał na: sformułowaniu koncepcji badań, wyborze metodyki badań, przeprowadzeniu większości doświadczeń (pobieraniu materiału, izolacji i hodowli skrawków endometrium i miometrium, ocenie żywotności komórek poprzez określenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, izolacji i ocenie jakości prób RNA i białka, zbadaniu ekspresji genów i białek wybranych enzymów szlaku syntezy hormonów steroidowych metodami real-time PCR i Western Blot, zbadaniu koncentracji hormonów steroidowych w mediach pohodowlanych metodą radioimmunologiczną), analizie danych (zarządzaniu danymi badawczymi, ich organizacji, walidacji i przygotowaniu do analizy i udostępnienia), prezentacji wyników, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje, przygotowaniu manuskryptu do druku (równorzędne pierwsze autorstwo, autor korespondencyjny).

5. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Kaminski, T., Smolinska, N. (2026) Adiponectin modulates endometrial prostaglandin production during early pregnancy in pigs: an *in vitro* study. *Animal Reproduction Science*, 290:108197. doi: 10.1016/j.anireprosci.2026.108197.
   ($IF_{202\ 5}$= 2,6; $MNiSW/MEiN_{2026}$ = 140; liczba cytowań wg WoS = 0; Scopus = 0; Google Scholar = 0). Dane bibliometryczne podane na dzień 10 września 2026 r.

Mój udział polegał na: sformułowaniu koncepcji badań, wyborze metodyki badań, przeprowadzeniu większości doświadczeń (pobieraniu materiału, izolacji i hodowli skrawków endometrium, ocenie żywotności komórek poprzez określenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, izolacji i ocenie jakości prób RNA i białka, zbadaniu ekspresji genów i białek

wybranych enzymów szlaku syntezy prostaglandyn metodami real-time PCR i Western Blot, zbadaniu koncentracji prostaglandyn w mediach pohodowlanych metodą ELISA), analizie danych (zarządzaniu danymi badawczymi, ich organizacji, walidacji i przygotowaniu do analizy i udostępnienia), prezentacji wyników, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje, przygotowaniu manuskryptu do druku (pierwszy autor, autor korespondencyjny).

Szczegółowy zakres mojego udziału w każdej z publikacji tworzących osiągnięcie naukowe nr 1 przedstawiono powyżej; odpowiada on deklaracjom wkładu autorskiego zawartym w publikacjach oraz oświadczeniom współautorów. Znaczną część doświadczeń wykonałam osobiście, wykorzystując hodowle eksplantów tkanek macicy, real-time PCR, Western Blot, ELISA, oznaczenia radioimmunologiczne oraz analizy fosforylacji wybranych białek szlaków sygnałowych. W ramach osiągnięcia prowadziłam dwa komplementarne nurty badań: dotyczący regulacji i działania układu chemerynowego oraz wpływu adiponektyny na lokalną steroidogenezę i syntezę prostaglandyn. Mój udział obejmował nie tylko realizację doświadczeń i analizę wyników, lecz również formułowanie i eksperymentalną weryfikację kolejnych pytań badawczych rozwijających oba nurty.

Wartość Journal Impact Factor podano według ostatniego dostępnego wydania Journal Citation Reports właściwego dla danej publikacji; rok wskaźnika podano przy każdej pozycji. **Oświadczenia współautorów** określające indywidualny wkład w powstanie poszczególnych publikacji zamieszczono w załączniku 1.

Łącznie dla wyżej wymienionego cyklu publikacji:
Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF): **15,524**
Sumaryczna liczba punktów wg MNiSW/MEiN: **760**
Liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection (WoS): **19**
Liczba cytowań wg bazy Scopus: **23**
Liczba cytowań wg bazy Google Scholar: **22**
Dane bibliometryczne podane na dzień 10 września 2026 r.

Prace zawarte w osiągnięciu naukowym nr 1 zrealizowano w ramach projektów badawczych:

1. pt. „Rola oreksyn i adiponektyny w kontroli funkcji macicy świń w okresie wczesnej ciąży” finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) w ramach konkursu OPUS 2, nr projektu 2011/03/B/NZ9/04187. Okres realizacji: 2012–2015. Kierownik projektu: prof. dr hab. Nina Smolińska.

2. pt. „Rola chemeryny w macicy świni w okresie okołoimplantacyjnym” finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) w ramach konkursu OPUS 13, nr projektu 2017/25/B/NZ9/00040. Okres realizacji: 2018–2022. Kierownik projektu: prof. dr hab. Nina Smolińska.

OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE **NR 2**

Hormonalna regulacja układu oreksynowego oraz rola oreksyny A w kontroli steroidogenezy w macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica*) w okresie okołoimplantacyjnym

Osiągnięcie naukowe nr 2 składa się z trzech oryginalnych publikacji naukowych (załącznik 2):

1. **Kiezun, M.**, Smolinska, N., Dobrzyn, K., Szeszko, K., Rytelewska, E., Kaminski, T. (2017). The effect of orexin A on *CYP17A1* and *CYP19A3* expression and on oestradiol, oestrone and testosterone secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. Theriogenology, 90:129-140. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.11.028. Epub 2016 Nov 28. PMID: 28166959.

(IF_{2017} = 2,136; MNiSW/MEiN = 35 (wg listy MNiSW z 2024 r = 140); liczba cytowań wg WoS = 30; Scopus = 29; Google Scholar = 31). Dane bibliometryczne podane na dzień 10 września 2026 r.

Mój udział polegał na: sformułowaniu koncepcji badań, wyborze metodyki badań, przeprowadzeniu większości doświadczeń (pobieraniu materiału, izolacji i hodowli skrawków endometrium i miometrium, ocenie żywotności komórek poprzez określenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, izolacji i ocenie jakości prób RNA, zbadaniu ekspresji genów cytochromu P450C17 (*CYP17A1*) oraz cytochomu P450AROM (*CYP19A3*) metodą real-time PCR, zbadaniu koncentracji estronu (E_1), estradiolu (E_2) i testosteronu (T) w mediach pohodowlanych metodą RIA), analizie danych (zarządzaniu danymi badawczymi, ich organizacji, walidacji i przygotowaniu do analizy i udostępnienia), prezentacji wyników, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje, przygotowaniu manuskryptu do druku (pierwszy autor).

2. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Szeszko, K., Zaobidna, E., Bors, K., Wyrebek, J., Mykytiuk, A., Kaminski, T., Smolinska, N. (2019). The effect of estrone and estradiol on the expression of the orexin/hypocretin system in the porcine uterus during early pregnancy. Domestic Animal Endocrinology, 68:11-24. doi: 10.1016/j.domaniend.2018.12.008. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30784944.

(IF_{2019} = 1,778; $MNiSW/MEiN_{2019}$ = 70; liczba cytowań wg WoS = 12; Scopus = 11; Google Scholar = 16). Dane bibliometryczne podane na dzień 10 września 2026 r.

Mój udział polegał na: sformułowaniu koncepcji badań, wyborze metodyki badań, przeprowadzeniu większości doświadczeń (pobieraniu materiału, izolacji i hodowli skrawków endometrium i miometrium, ocenie żywotności komórek poprzez określenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, izolacji i ocenie jakości prób RNA i białka, zbadaniu ekspresji genów prepro-oreksyny (*PPO*) i receptorów oreksyn (*OX1R* i *OX2R*) metodą real-time PCR, określeniu ekspresji białek OX1R i OX2R metodą Western Blot, zbadaniu koncentracji oreksyn A i B (OXA i OXB) w mediach pohodowlanych metodą ELISA), analizie danych (zarządzaniu danymi badawczymi, ich organizacji, walidacji i przygotowaniu do analizy i udostępnienia), prezentacji wyników, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje, przygotowaniu manuskryptu do druku (pierwszy autor).

3. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Gudelska, M., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Zaobidna, E., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2022). The effect of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ on orexin system expression in the porcine uterus during the peri-implantation period. Annals of Animal Sciences, 22(3); 977-992. https://doi.org/10.2478/aoas-2022-0018
   (IF_{2022} = 1,9; $MNiSW/MEiN_{2022}$ = 140; liczba cytowań wg WoS = 1; Scopus = 1; Google Scholar = 1). Dane bibliometryczne podane na dzień 10 września 2026 r .

Mój udział polegał na: sformułowaniu koncepcji badań, wyborze metodyki badań, przeprowadzeniu większości doświadczeń (pobieraniu materiału, izolacji i hodowli skrawków endometrium i miometrium, ocenie żywotności komórek poprzez określenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, izolacji i ocenie jakości prób RNA i białka, zbadaniu ekspresji genów prepro-oreksyny (*PPO*) i receptorów oreksyn (*OX1R* i *OX2R*) metodą real-time PCR, określeniu ekspresji białek OX1R i OX2R metodą Western Blot, zbadaniu koncentracji oreksyn A i B (OXA i OXB) w mediach pohodowlanych metodą ELISA), analizie danych (zarządzaniu danymi badawczymi, ich organizacji, walidacji i przygotowaniu do analizy i udostępnienia), prezentacji wyników, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje, przygotowaniu manuskryptu do druku (pierwszy autor, autor korespondencyjny).

Szczegółowy zakres mojego udziału w każdej z publikacji tworzących osiągnięcie naukowe nr 2 przedstawiono powyżej; odpowiada on deklaracjom wkładu autorskiego zawartym w publikacjach oraz oświadczeniom współautorów. Byłam współtwórcą koncepcji wszystkich trzech prac i uczestniczyłam w opracowaniu zastosowanych układów doświadczalnych. Znaczną część doświadczeń wykonałam osobiście, wykorzystując hodowle *in vitro* eksplantów endometrium i miometrium, real-time PCR, Western Blot, ELISA oraz oznaczenia radioimmunologiczne. Mój udział obejmował również analizę i interpretację wyników oraz formułowanie kolejnych pytań badawczych dotyczących funkcjonalnego znaczenia OXA i regulacji układu oreksynowego przez estrogeny i prostaglandyny.

Dla publikacji z lat wcześniejszych podano wartość Journal Impact Factor właściwą dla roku publikacji, natomiast dla publikacji z 2026 r. – ostatnią dostępną wartość JIF (2025). Rok wskaźnika podano przy każdej pozycji. W przypadku publikacji z 2017 r. podano punktację ministerialną obowiązującą w roku jej wydania oraz, dodatkowo, punktację przypisaną czasopismu w aktualnym wykazie czasopism z 2024 r. **Oświadczenia współautorów** określające indywidualny wkład w powstanie poszczególnych publikacji zamieszczono w załączniku 1.

Łącznie dla wyżej wymienionego cyklu publikacji:
Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF): **5,814**
Sumaryczna liczba punktów wg MNiSW/MEiN: **245**
Liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection (WoS): **43**
Liczba cytowań wg bazy Scopus: **41**
Liczba cytowań wg bazy Google Scholar: **48**
Dane bibliometryczne podane na dzień 10 września 2026 r.

Prace zawarte w osiągnięciu naukowym nr 2 zrealizowano w ramach projektu badawczego pt. „Rola oreksyn i adiponektyny w kontroli funkcji macicy świń w okresie wczesnej ciąży" finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) w ramach konkursu OPUS 2, nr projektu 2011/03/B/NZ9/04187. Okres realizacji: 2012-2015 r. Kierownik projektu: prof. dr hab. Nina Smolińska.

WPROWADZENIE

Wczesna ciąża jest okresem intensywnych zmian zachodzących zarówno po stronie rozwijających się zarodków, jak i w tkankach macicy. U świni domowej (*Sus scrofa domestica*) obejmuje ona kolejne etapy migracji i elongacji zarodków, matczynego rozpoznania ciąży, ich przyłączania do nabłonka luminalnego endometrium oraz rozpoczęcia rozwoju łożyska. Prawidłowy przebieg tych procesów wymaga ścisłej synchronizacji rozwoju zarodków ze zmianami funkcjonalnymi endometrium i miometrium oraz wielokierunkowej komunikacji pomiędzy zarodkami a organizmem matki. Szczególne znaczenie tego okresu wynika również z faktu, że znaczna część strat zarodkowych u świni występuje przed zakończeniem implantacji [1–3].

Macica podlega w tym czasie dynamicznej przebudowie strukturalnej i funkcjonalnej. Zmieniają się aktywność sekrecyjna komórek endometrium, lokalna steroidogeneza i synteza prostaglandyn, profil cytokin oraz czynniki związane z rozwojem i przebudową unaczynienia. Procesom tym towarzyszą zmiany ekspresji licznych genów i aktywności wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych [4–16]. Ich koordynacja umożliwia dostosowanie środowiska macicy do kolejnych etapów rozwoju zarodków i tworzenia kontaktu matczyno-zarodkowego.

Podstawową rolę w regulacji funkcji macicy pełnią hormony steroidowe, przede wszystkim estrogeny i progesteron (P_4), oraz lokalnie syntetyzowane prostaglandyny. Czynniki te regulują aktywność wydzielniczą i metaboliczną tkanek macicy oraz wpływają na ekspresję licznych genów związanych z przebudową endometrium i komunikacją matczyno-zarodkową [17–24]. Funkcjonowanie macicy nie jest jednak wynikiem działania pojedynczych hormonów, lecz pozostaje pod kontrolą rozbudowanej sieci oddziaływań endokrynnych, parakrynnych i autokrynnych, obejmującej również cytokiny, czynniki wzrostowe oraz inne lokalnie aktywne cząsteczki [12,25–29].

Jednocześnie zdolność organizmu do rozrodu pozostaje ściśle związana z jego stanem energetycznym i metabolicznym [30,31]. Jedną z grup cząsteczek mogących uczestniczyć w powiązaniu metabolizmu z funkcjami rozrodczymi są adipokiny, biologicznie aktywne białka wydzielane przede wszystkim przez tkankę tłuszczową, ale również syntetyzowane lokalnie w innych narządach. Adipokiny uczestniczą m.in. w regulacji metabolizmu komórkowego, procesów zapalnych, proliferacji oraz funkcji naczyń krwionośnych, a ich receptory występują również w narządach układu rozrodczego [32–35]. Obecność adipokin i ich receptorów w tkankach rozrodczych wskazuje, że poza działaniem ogólnoustrojowym cząsteczki te mogą także uczestniczyć w lokalnej regulacji ich funkcji.

Do adipokin analizowanych w przedstawionym programie badań należą adiponektyna i chemeryna. Adiponektyna działa poprzez receptory AdipoR1 i AdipoR2 i uczestniczy w regulacji metabolizmu komórkowego, m.in. poprzez szlak AMPK [36–38]. Obecność układu adiponektynowego (adiponektyny oraz jej receptorów) wykazano w różnych strukturach układu rozrodczego, w tym w macicy, a dostępne dane wskazywały na możliwość udziału tej adipokiny w lokalnej regulacji funkcji tego narządu [39–44]. Chemeryna działa natomiast za pośrednictwem receptorów CMKLR1, GPR1 i CCRL2, wspólnie z adipokiną tworzących układ chemerynowy, i charakteryzuje się szerokim zakresem aktywności biologicznej, obejmującym m.in. regulację metabolizmu komórkowego, procesów zapalnych i funkcji układu naczyniowego [45–51]. Elementy układu chemerynowego stwierdzono również w narządach

rozrodczych, a wcześniejsze badania wskazywały na jego potencjalny udział w regulacji ich funkcji [52–58]. Pomimo tych obserwacji znaczenie obu adipokin jako lokalnych regulatorów funkcji macicy w okresie wczesnej ciąży pozostawało niedostatecznie poznane.

Drugą grupę cząsteczek stanowiącą przedmiot przedstawionych badań tworzą oreksyny. Oreksyna A (OXA) i oreksyna B (OXB) są neuropeptydami znanymi przede wszystkim z udziału w regulacji pobierania pokarmu, homeostazie energetycznej oraz cyklu snu i czuwania [59–63]. Ich działanie jest przekazywane przez receptory OX1R i OX2R. Wraz z rozwojem badań nad układem oreksynowym (obie oreksyny i ich receptory) wykazano jednak obecność jego elementów również poza ośrodkowym układem nerwowym, w tym w narządach układu rozrodczego [64–69]. Dostępne dane wskazywały ponadto na wpływ oreksyn na steroidogenezę i inne funkcje struktur układu rozrodczego [66,70–73]. Stwarzało to podstawę do postawienia pytania o znaczenie lokalnego układu oreksynowego w macicy oraz o czynniki hormonalne regulujące jego aktywność.

Świnia domowa stanowi odpowiedni model do badań nad regulacją wczesnej ciąży ze względu zarówno na znaczenie tego gatunku w produkcji zwierzęcej, jak i na szczegółowo scharakteryzowany przebieg rozwoju zarodków oraz zmiany zachodzące w macicy w okresie okołoimplantacyjnym [74,75]. Zastosowanie tego modelu umożliwiło analizę badanych zależności w ściśle określonych okresach fizjologicznych odpowiadających migracji zarodków, matczynemu rozpoznaniu ciąży, początkowi ich przyłączania do endometrium oraz zakończeniu implantacji i rozpoczęciu placentacji.

Punktem wyjścia do przedstawionego programu badań było założenie, że pełne poznanie regulacji funkcji macicy wymaga uwzględnienia, obok klasycznych hormonów steroidowych i prostaglandyn, również lokalnego działania adipokin oraz układu oreksynowego. Nie zakładano przy tym, że cząsteczki te tworzą jeden wspólny układ regulacyjny. Przedmiotem badań były dwa odrębne, lecz komplementarne problemy dotyczące lokalnej regulacji funkcji macicy w kolejnych etapach wczesnej ciąży.

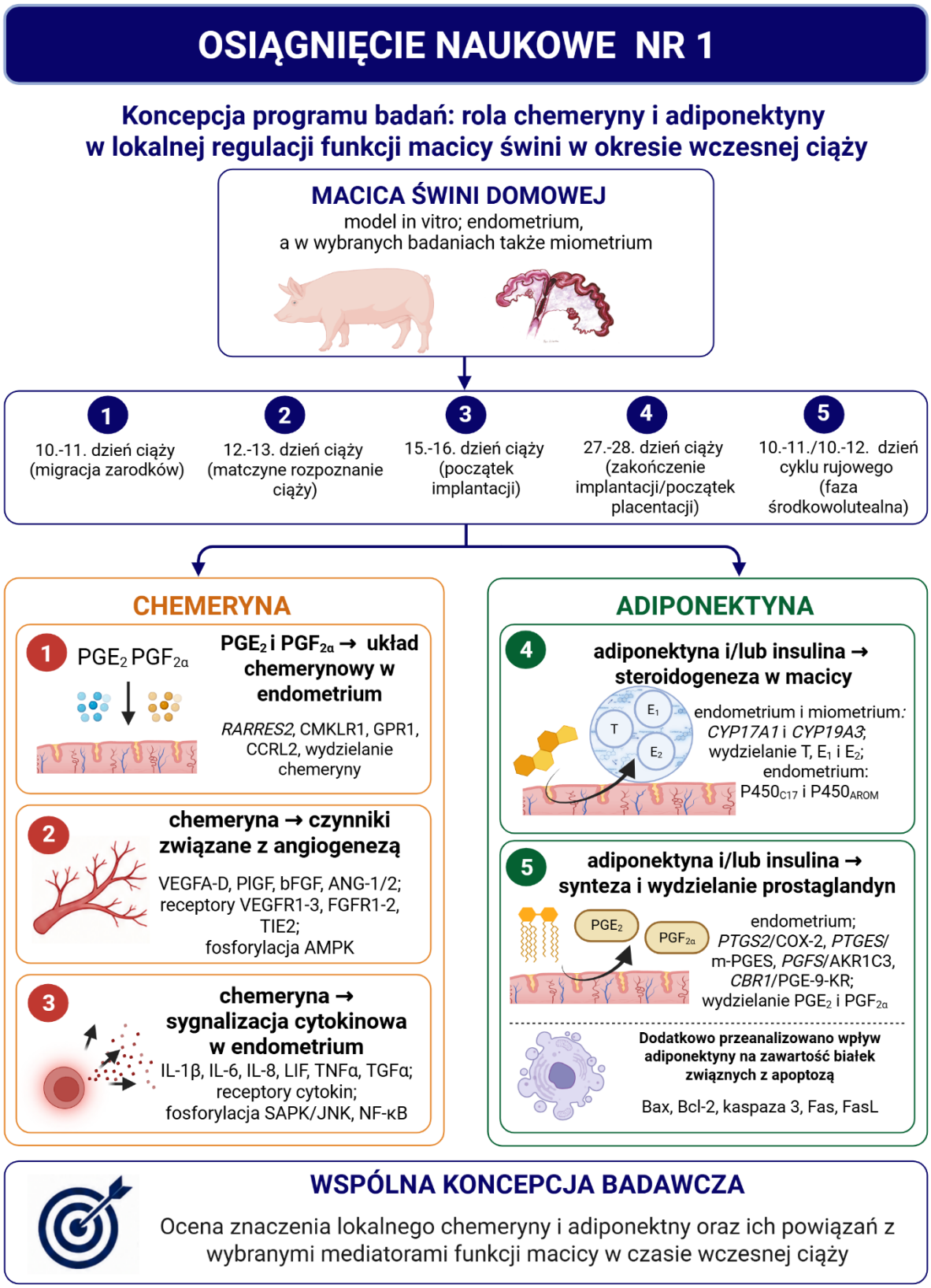
Osiągnięcie naukowe nr 1 koncentruje się na dwóch adipokinach – chemerynie i adiponektynie – oraz na ich powiązaniach z wybranymi elementami lokalnego środowiska macicy. W odniesieniu do chemeryny analizowano z jednej strony regulację układu chemerynowego przez prostaglandyny E_2 (PGE_2) i $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), a z drugiej wpływ chemeryny na wydzielanie czynników związanych z angiogenezą i cytokin oraz na zawartość ich receptorów w endometrium. W przypadku adiponektyny badania dotyczyły jej wpływu na steroidogenezę oraz szlak syntezy prostaglandyn, a także modulującego znaczenia insuliny dla tych zależności. W dodatkowym doświadczeniu oceniono również wpływ adiponektyny na zawartość wybranych białek związanych z regulacją apoptozy. Tak skonstruowany program pozwalał analizować adiponektynę i chemerynę jako lokalne regulatory określonych funkcji i układów molekularnych macicy, bez przypisywania im z góry jednolitego mechanizmu działania.

Osiągnięcie naukowe nr 2 dotyczy natomiast układu oreksynowego i obejmuje dwa uzupełniające się kierunki badań. Pierwszy służył określeniu funkcjonalnego znaczenia OXA poprzez analizę jej wpływu na steroidogenezę w endometrium i miometrium. Drugi dotyczył regulacji samego układu oreksynowego przez estron (E_1) i estradiol (E_2) oraz PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$. Pozwoliło to rozpatrywać układ oreksynowy zarówno jako lokalny regulator funkcji macicy, jak i jako układ podlegający wpływowi hormonów i prostaglandyn obecnych w jej środowisku.

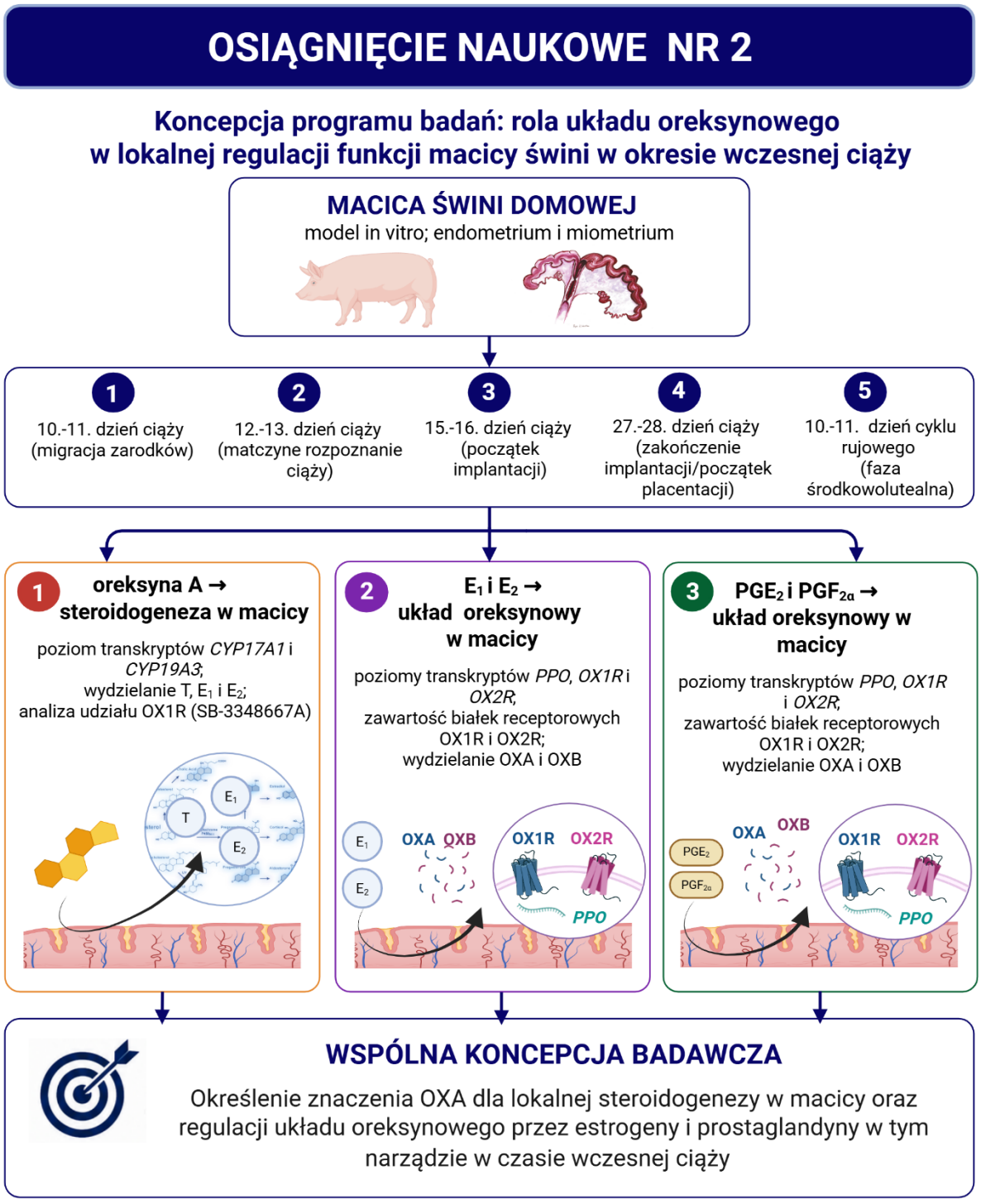
Oba osiągnięcia łączy zatem wspólny problem biologiczny, lokalna regulacja funkcji macicy świni w okresie wczesnej ciąży, oraz zbliżony model eksperymentalny, natomiast dotyczą one odmiennych grup regulatorów i odpowiadają na odrębne pytania badawcze. **Osiągnięcie nr 1** określa znaczenie chemeryny i adiponektyny oraz ich powiązań z prostaglandynami, insuliną i wybranymi mediatorami funkcji endometrium, natomiast **osiągnięcie nr 2** określa funkcjonalne znaczenie OXA dla steroidogenezy oraz regulację układu oreksynowego przez estrogeny i prostaglandyny. Szczegółowe luki badawcze, hipotezy i sposoby ich weryfikacji przedstawiono oddzielnie dla każdego osiągnięcia.

Na Ryc. 1 przedstawiono koncepcję programu badań tworzących osiągnięcie naukowe nr 1, dotyczących znaczenia lokalnego chemeryny i adiponektyny oraz ich powiązań z wybranymi mediatorami funkcji macicy w okresie wczesnej ciąży.

Na Ryc. 2 przedstawiono koncepcję programu badań tworzących osiągnięcie naukowe nr 2, obejmujących funkcjonalne znaczenie OXA dla steroidogenezy macicznej oraz regulację układu oreksynowego przez estrogeny i prostaglandyny.



Ryc. 1. Koncepcja programu badań opisanych w osiągnięciu nr 1



Ryc. 2. Koncepcja programu badań opisanych w osiągnięciu nr 2

OPIS OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO **NR 1** PT.

Chemeryna i adiponektyna jako metaboliczne regulatory funkcji macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica*) w okresie wczesnej ciąży

Funkcjonowanie macicy w okresie wczesnej ciąży jest regulowane przez złożoną sieć sygnałów endokrynnych, parakrynnych i autokrynnych, których współdziałanie umożliwia dostosowanie aktywności endometrium i miometrium do kolejnych etapów rozwoju zarodków, matczynego rozpoznania ciąży oraz ich przyłączania do nabłonka macicy. Coraz więcej danych wskazuje, że elementem tej regulacji są również sygnały metaboliczne, w tym adipokiny, które mogą łączyć stan metaboliczny organizmu z funkcjonowaniem układu rozrodczego. Jednak ich znaczenie jako lokalnych regulatorów funkcji macicy, szczególnie w okresie wczesnej ciąży, pozostaje znacznie słabiej poznane niż działanie klasycznych hormonów steroidowych i prostaglandyn.

Wcześniejsze badania naszego zespołu wykazały obecność chemeryny oraz jej receptorów CMKLR1, GPR1 i CCRL2 w macicy świni, a także zależne od statusu fizjologicznego zmiany ekspresji elementów tego układu [53]. Dane te wskazywały, że macica może być zarówno miejscem lokalnej produkcji chemeryny, jak i tkanką wrażliwą na jej działanie. Nie było jednak wiadomo, **w jaki sposób aktywność układu chemerynowego jest regulowana przez lokalne mediatory funkcji macicy w okresie wczesnej ciąży ani jakie procesy zachodzące w endometrium mogą pozostawać pod wpływem chemeryny**. Szczególnie interesująca była możliwość jej udziału w regulacji czynników związanych z angiogenezą i lokalną odpowiedzią immunologiczną, ponieważ oba te procesy ulegają dynamicznym zmianom w okresie okołoimplantacyjnym, a chemerynie przypisuje się działanie angiogenne i immunomodulacyjne w innych tkankach [76,77].

Podobne przesłanki dotyczyły adiponektyny. Wykazano wcześniej obecność adiponektyny oraz receptorów AdipoR1 i AdipoR2 w macicy świni i zależność ekspresji tego układu od statusu hormonalnego zwierząt [43,44,78,79]. W badaniach naszego zespołu stwierdzono również wpływ adiponektyny na wybrane elementy steroidogenezy macicznej oraz interakcję jej działania z insuliną [40]. Nadal nie było jednak jasne, **w jakim zakresie adiponektyna reguluje lokalną produkcję estrogenów i androgenów w endometrium i miometrium w kolejnych etapach wczesnej ciąży oraz czy wpływa na inny kluczowy lokalny układ regulatorowy – syntezę prostaglandyn**. Nieznane pozostawało również znaczenie interakcji adiponektyny z insuliną dla tych procesów.

Istotną lukę stanowił zatem brak spójnego obrazu pokazującego, **czy i w jaki sposób chemeryna oraz adiponektyna uczestniczą w lokalnej regulacji funkcji macicy świni w okresie wczesnej ciąży oraz jak ich działanie jest powiązane z klasycznymi mediatorami środowiska macicznego**. Badania przedstawione w osiągnięciu nr 1 podjęto w celu wypełnienia tej luki poprzez analizę regulacji układu chemerynowego oraz wpływu chemeryny i adiponektyny na wybrane elementy procesów fizjologicznych zachodzących w tkankach macicy.

Założono, że **chemeryna i adiponektyna stanowią lokalne metaboliczne regulatory funkcji macicy świni, których działanie w okresie wczesnej ciąży jest powiązane z aktywnością klasycznych mediatorów środowiska macicznego**. Przyjęto, że układ

chemerynowy podlega regulacji przez prostaglandyny, natomiast chemeryna może modulować wydzielanie mediatorów związanych z angiogenezą i lokalną odpowiedzią immunologiczną oraz zawartość ich receptorów w endometrium. Założono również, że adiponektyna wpływa na steroidogenezę maciczną oraz syntezę prostaglandyn w endometrium, a jej działanie może być modyfikowane przez insulinę.

Cele prac wchodzących w skład prezentowanego we wniosku osiągnięcia naukowego nr 1:

1. Określenie wpływu PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ na ekspresję układu chemerynowego oraz wydzielanie chemeryny przez endometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego;
2. Określenie wpływu chemeryny na wydzielanie czynników związanych z angiogenezą oraz zawartość ich receptorów w endometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego;
3. Określenie wpływu chemeryny na wydzielanie wybranych cytokin oraz zawartość ich receptorów w endometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego;
4. Określenie wpływu adiponektyny oraz jej współdziałania z insuliną na steroidogenezę w endometrium i miometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego;
5. Określenie wpływu adiponektyny oraz jej współdziałania z insuliną na syntezę i wydzielanie prostaglandyn przez endometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego.

Wspólny model badawczy zastosowany w pracach tworzących osiągnięcie naukowe nr 1

W badaniach stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego nr 1 wykorzystano model hodowli *in vitro* eksplantów tkanek macicy pobranych od dojrzałych płciowo loszek w ściśle określonych okresach wczesnej ciąży oraz, jako odniesienie fizjologiczne, w fazie środkowolutealnej cyklu rujowego. W zależności od celu badania analizowano eksplanty endometrium lub endometrium i miometrium. Endometrium stanowiło materiał badawczy we wszystkich pracach wchodzących w skład osiągnięcia, natomiast miometrium uwzględniono dodatkowo w badaniach dotyczących wpływu adiponektyny na steroidogenezę maciczną [publikacja 4].

Materiał pobierano w następujących okresach:

- 10.–11. dzień ciąży – okres migracji zarodków w obrębie macicy;
- 12.–13. dzień ciąży – okres matczynego rozpoznania ciąży;
- 15.–16. dzień ciąży – początek implantacji; okres przyłączania się zarodków do endometrium, obejmujący ich apozycję i adhezję;
- 27.–28. dzień ciąży – odpowiadający zakończeniu implantacji zarodków i rozpoczęciu placentacji
- 10.–12. dzień cyklu rujowego – faza środkowolutealna, charakteryzująca się wysoką aktywnością sekrecyjną ciałka żółtego, podobną do tej obserwowanej w czasie ciąży i

stanowiąca punkt odniesienia dla badanych okresów wczesnej ciąży (w publikacjach 1 i 4 osiągnięcia nr 1: 10.–11. dzień cyklu).

Zastosowanie tych samych lub odpowiadających sobie okresów fizjologicznych w kolejnych doświadczeniach umożliwiło ocenę działania chemeryny i adiponektyny w zmieniającym się środowisku hormonalnym macicy oraz porównanie odpowiedzi tkanek w kolejnych etapach wczesnej ciąży z fazą środkowolutealną cyklu rujowego. W poszczególnych eksperymentach eksplanty poddawano działaniu prostaglandyn, chemeryny lub adiponektyny, w części badań również w obecności insuliny, a następnie analizowano, zależnie od celu pracy, ekspresję wybranych genów, zawartość białek oraz wydzielanie badanych czynników do medium hodowlanego. Szczegółowe warunki doświadczeń i zastosowane metody analityczne przedstawiono przy omówieniu poszczególnych celów.

Osiągnięcie naukowe nr 1 prezentowane we wniosku do postępowania habilitacyjnego przedstawione zostało w podrozdziałach odpowiadających poszczególnym celom:

1. Określenie wpływu PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ na ekspresję układu chemerynowego oraz wydzielanie chemeryny przez endometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego

Publikacja 1:

Dobrzyn, K., **Kiezun, M.**, Zaobidna, E., Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., Kopij, G., Bors, K., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2020). The In Vitro Effect of Prostaglandin E2 and F2α on the Chemerin System in the Porcine Endometrium during Gestation. International Journal of Molecular Sciences, 21(15):5213. doi: 10.3390/ijms21155213. PMID: 32717877; PMCID: PMC7432131.

Przesłanki i luka badawcza:

Wcześniejsze badania naszego zespołu wykazały obecność chemeryny oraz jej receptorów CMKLR1, GPR1 i CCRL2 w endometrium i miometrium świni, a także samej adipokiny w płynie macicznym. Ekspresja poszczególnych elementów układu chemerynowego oraz stężenie chemeryny w płynie macicznym zmieniały się w zależności od fazy cyklu rujowego i okresu wczesnej ciąży [53]. Wyniki te wskazywały, że macica może być zarówno miejscem lokalnej produkcji chemeryny, jak i tkanką wrażliwą na jej działanie, a aktywność tego układu pozostaje związana ze zmieniającym się środowiskiem hormonalnym macicy.

Nie było jednak wiadomo, jakie czynniki lokalnego środowiska macicy uczestniczą w regulacji układu chemerynowego w okresie wczesnej ciąży. W szczególności nie badano wcześniej zależności pomiędzy układem chemerynowym a prostaglandynami – jednymi z najważniejszych lokalnych mediatorów funkcji macicy, których synteza i działanie ulegają dynamicznym zmianom w okresie matczynego rozpoznania ciąży i implantacji [80,81]. Dostępne dane z innych struktur układu rozrodczego wskazywały jednocześnie, że prostaglandyny mogą wpływać na elementy układu chemerynowego; wykazano m.in. zmniejszenie ekspresji GPR1 na poziomie transkryptu i białka pod wpływem $PGF_{2\alpha}$ w jajniku myszy [82].

Istotną lukę badawczą stanowił zatem brak danych określających, czy PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ regulują aktywność układu chemerynowego w endometrium świni oraz czy wpływ ten obejmuje zarówno ekspresję chemeryny i jej receptorów, jak i wydzielanie samej adipokiny. Wyjaśnienie tej zależności było istotne dla określenia, czy układ chemerynowy jest powiązany z lokalną siecią mediatorów uczestniczących w regulacji funkcji macicy podczas wczesnej ciąży.

Hipoteza badawcza:

Na podstawie wcześniejszych obserwacji przyjęto, że **PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ regulują układ chemerynowy w endometrium świni, wpływając na ekspresję chemeryny i jej receptorów oraz na wydzielanie chemeryny, a charakter tej odpowiedzi zależy od etapu wczesnej ciąży i stężenia prostaglandyny**.

***Sposób weryfikacji założenia i metodyka**:*

W celu weryfikacji przyjętego założenia eksplanty endometrium pochodzące z okresów fizjologicznych opisanych we wspólnym modelu badawczym hodowano przez 24 godziny w obecności PGE_2 lub $PGF_{2\alpha}$ w stężeniach 100, 250 i 500 ng/ml albo w medium bez dodatku prostaglandyn, stanowiącym kontrolę. Zastosowane stężenia dobrano na podstawie wcześniejszych badań [83,84]. Po zakończeniu hodowli określono poziom transkryptów *RARRES2*, *CMKLR1*, *GPR1* i *CCRL2* metodą real-time PCR, zawartość białek CMKLR1, GPR1 i CCRL2 metodą Western Blot oraz stężenie chemeryny w mediach pohodowlanych metodą ELISA.

Przeprowadzone badania wykazały, że:

1. **Zarówno PGE_2, jak i $PGF_{2\alpha}$ modulowały wszystkie analizowane elementy układu chemerynowego**, wpływając na poziom transkryptów *RARRES2*, *CMKLR1*, *GPR1* i *CCRL2* oraz zawartość białek receptorowych CMKLR1, GPR1 i CCRL2. Wpływ prostaglandyn na poszczególne elementy układu chemerynowego wykazywał odmienne wzorce regulacji, które były zależne od etapu wczesnej ciąży lub cyklu rujowego oraz od zastosowanego stężenia prostaglandyny. Wskazuje to na wyraźną zależność odpowiedzi układu chemerynowego od aktualnego środowiska fizjologicznego endometrium.
2. **Zmiany poziomu transkryptów genów receptorowych i zawartości odpowiadających im białek nie zawsze wykazywały zgodny wzorzec.** Rozbieżności te wskazują na złożony charakter regulacji układu chemerynowego i sugerują udział mechanizmów działających poza poziomem transkrypcji, m.in. związanych z regulacją potranskrypcyjną, efektywnością translacji lub różną stabilnością transkryptów i białek.
3. **Prostaglandyny wpływały również na wydzielanie chemeryny.** PGE_2 hamowała jej sekrecję w 15.–16. dniu ciąży, natomiast $PGF_{2\alpha}$ zmniejszała wydzielanie chemeryny w 12.–13., 15.–16. oraz 27.–28. dniu ciąży.

***Podsumowanie celu 1**:*

Przeprowadzone badania wykazały, że PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ **modulują układ chemerynowy w endometrium świni**, wpływając na ekspresję jego elementów oraz wydzielanie chemeryny. Charakter tej regulacji był zależny od etapu wczesnej ciąży lub cyklu rujowego oraz od

zastosowanego stężenia prostaglandyny, co wskazuje na powiązanie aktywności układu chemerynowego z lokalnym środowiskiem hormonalnym macicy. Brak pełnej zgodności pomiędzy zmianami poziomu transkryptów i zawartości odpowiadających im białek sugeruje ponadto udział regulacji zachodzącej na kolejnych etapach ekspresji genów. **Uzyskane wyniki wskazały zatem PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ jako lokalne czynniki regulujące aktywność układu chemerynowego w endometrium i stworzyły podstawę do dalszych badań nad wpływem chemeryny na wybrane mediatory procesów zachodzących w tej tkance**.

2. Określenie wpływu chemeryny na wydzielanie czynników związanych z angiogenezą oraz zawartość ich receptorów w endometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego

Publikacja 2:

Kiezun, M., Dobrzyn, K., Kiezun, J., Kaminski, T., Smolinska, N. (2023). Chemerin affects the expression of angiogenesis-related factors in the porcine endometrium during early pregnancy and the oestrous cycle: an in vitro study. Reproduction Fertility & Development, 35(16):692-707. doi: 10.1071/RD23148. PMID: 37955271.

Przesłanki i luka badawcza:

Potwierdzenie obecności wszystkich elementów układu chemerynowego, w tym receptorów CMKLR1, GPR1 i CCRL2, w endometrium świni wskazało na zdolność tej tkanki do odpowiedzi na działanie chemeryny [53]. Z kolei wyniki uzyskane w ramach realizacji celu 1 wykazały, że aktywność układu chemerynowego podlega regulacji przez PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ [publikacja 1 osiągnięcia nr 1], należące do ważnych lokalnych mediatorów funkcji macicy w okresie wczesnej ciąży. Wyniki te stanowiły przesłankę do dalszych badań nad znaczeniem chemeryny jako lokalnego regulatora funkcji endometrium.

Jednym z procesów intensywnie regulowanych w okresie okołoimplantacyjnym jest rozwój i przebudowa unaczynienia endometrium, warunkujące odpowiednie zaopatrzenie rozwijających się zarodków. W regulacji tego procesu uczestniczą m.in. czynniki z rodzin VEGF, FGF i angiopoetyn oraz ich receptory. W innych modelach biologicznych wykazano udział chemeryny w regulacji angiogenezy [77], a wcześniejsze badania naszego zespołu wskazały na jej wpływ na czynniki związane z angiogenezą w ciałku żółtym świni [54].

Nie było jednak wiadomo, czy chemeryna wpływa na molekularne regulatory angiogenezy w endometrium świni podczas wczesnej ciąży ani czy charakter tego działania zmienia się wraz ze statusem fizjologicznym tkanki. Brakowało w szczególności danych dotyczących wpływu chemeryny na wydzielanie głównych czynników związanych z angiogenezą oraz na zawartość ich receptorów w endometrium.

Hipoteza badawcza:

Na tej podstawie przyjęto, że **chemeryna może uczestniczyć w regulacji molekularnego środowiska związanego z angiogenezą w endometrium poprzez modulowanie wydzielania czynników związanych z angiogenezą oraz zawartości ich receptorów, a charakter tej odpowiedzi zależy od etapu wczesnej ciąży lub fazy cyklu rujowego**. Założono ponadto, że jednym z elementów odpowiedzi wewnątrzkomórkowej endometrium na chemerynę może być szlak AMPK.

***Sposób weryfikacji założenia i metodyka**:*

W celu weryfikacji przyjętego założenia eksplanty endometrium hodowano przez 24 godziny w obecności chemeryny w stężeniach 100 lub 200 ng/ml albo w medium bez dodatku adipokiny, stanowiącym kontrolę. Zastosowane stężenia dobrano na podstawie wcześniejszych badań naszego zespołu [53–55,85]. W mediach pohodowlanych metodą ELISA oznaczono stężenia VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF, bFGF, ANG-1 i ANG-2, natomiast metodą Western Blot określono zawartość ich receptorów VEGFR1–3, FGFR1–2 i TIE2 w endometrium. W dodatkowym eksperymencie eksplanty endometrium pobrane w 10.–12. dniu cyklu rujowego inkubowano z chemeryną w stężeniu 200 ng/ml przez 2, 5, 10 i 30 minut. Następnie metodą Western Blot oceniono aktywację szlaku sygnałowego AMPK, określając zawartość formy ufosforylowanej w odniesieniu do całkowitej zawartości białka.

Przeprowadzone badania wykazały, że:

1. **Chemeryna modulowała wydzielanie czynników należących do kilku głównych układów związanych z regulacją angiogenezy, VEGF, FGF oraz angiopoetyn**. Efekty były zależne od okresu fizjologicznego i badanego czynnika. W czasie ciąży chemeryna m.in. zwiększała wydzielanie VEGF-B w 12.–13. i 27.–28. dniu, PlGF i bFGF w 12.–13. dniu oraz ANG-2 w 15.–16. dniu, natomiast zmniejszała wydzielanie VEGF-C i VEGF-D we wczesnych okresach ciąży oraz ANG-1 w 12.–13. i 27.–28. dniu ciąży.
2. **Chemeryna modulowała również zawartość białek receptorowych badanych czynników angiogennych – VEGFR1–3, FGFR1–2 oraz TIE2**. Szczególnie interesujący wzorzec obserwowano w układzie VEGF/VEGFR: we wczesnych okresach ciąży chemeryna obniżała zawartość VEGFR1, któremu przypisuje się m.in. funkcję ograniczającą dostępność ligandów dla VEGFR2, a jednocześnie zwiększała zawartość VEGFR2. W późniejszych okresach ciąży kierunek tych zmian ulegał częściowemu odwróceniu. Wyniki te wskazują na zależną od etapu ciąży modulację wrażliwości endometrium na sygnały VEGF i sugerują, że wpływ chemeryny na środowisko angiogenne może zmieniać się wraz z rozwojem ciąży.
3. **Chemeryna wpływała również na elementy związane z limfangiogenezą**. Adipokina zmniejszała wydzielanie VEGF-C i/lub VEGF-D w wybranych okresach wczesnej ciąży, a jednocześnie zwiększała zawartość VEGFR3 w większości analizowanych okresów. Złożony charakter tych zmian sugeruje możliwy udział chemeryny w regulacji procesów związanych z limfangiogenezą, przy czym określenie kierunku i znaczenia biologicznego tego działania wymaga dalszych badań funkcjonalnych.
4. **Chemeryna powodowała przejściowe obniżenie fosforylacji AMPK, obserwowane po 2, 5 i 10 min działania adipokiny**. Wynik ten wskazuje, że szlak AMPK może stanowić jeden z elementów wewnątrzkomórkowej odpowiedzi endometrium na chemerynę.

***Podsumowanie celu 2**:*

Przeprowadzone badania wykazały, że chemeryna moduluje kilka układów molekularnych związanych z regulacją unaczynienia endometrium, wpływając zarówno na wydzielanie czynników z rodzin VEGF, FGF i angiopoetyn, jak i na zawartość ich receptorów. Charakter tych zmian był wyraźnie zależny od etapu wczesnej ciąży, wskazując na zależne od statusu

fizjologicznego działanie chemeryny w endometrium. Zróżnicowana regulacja poszczególnych ligandów i receptorów sugeruje, że chemeryna może uczestniczyć **w kształtowaniu lokalnego środowiska angiogennego w kolejnych etapach wczesnej ciąży**, a jej działanie nie ogranicza się do prostego efektu stymulującego lub hamującego. Wykazany równocześnie wpływ chemeryny na fosforylację AMPK wskazuje ponadto na potencjalny udział tego szlaku w komórkowej odpowiedzi endometrium na adipokinę. **Uzyskane wyniki wskazują zatem na chemerynę jako lokalny modulator czynników związanych z angiogenezą w endometrium świni, natomiast bezpośrednia ocena jej wpływu na tworzenie i przebudowę naczyń stanowi naturalny kierunek dalszych badań**.

3. Określenie wpływu chemeryny na wydzielanie wybranych cytokin oraz zawartość ich receptorów w endometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego

Publikacja 3:

Kiezun, M., Dobrzyn, K., Kaminski, T., Smolinska, N. (2024). Chemerin affects the cytokine production and the expression of their receptors in the porcine endometrium during early pregnancy and the estrous cycle: an *in vitro* study. Biology of Reproduction, 111(5):1030-1044. doi: 10.1093/biolre/ioae117. PMID: 39105282.

Przesłanki i luka badawcza:

Wyniki uzyskane w ramach realizacji wcześniejszych celów wykazały, że układ chemerynowy w endometrium świni podlega regulacji przez lokalne mediatory funkcji macicy, a chemeryna wpływa na wydzielanie czynników związanych z angiogenezą i zawartość ich receptorów. Jednocześnie chemeryna jest cząsteczką o plejotropowym działaniu, łączącą regulację metaboliczną z funkcjami układu immunologicznego [56]. W okresie okołoimplantacyjnym lokalne środowisko cytokinowe endometrium podlega dynamicznym zmianom i uczestniczy nie tylko w regulacji odpowiedzi immunologicznej, lecz również w komunikacji matczyno-zarodkowej, proliferacji komórek, przebudowie tkanki oraz aktywności sekrecyjnej macicy [86,87].

Dodatkową przesłankę do podjęcia tych badań stanowiły wyniki analiz transkryptomicznych i proteomicznych naszego zespołu, wskazujące, że chemeryna wpływa na ekspresję licznych genów i białek związanych m.in. z odpowiedzią immunologiczną i przebudową endometrium w okresie implantacji [57,58]. **Nie było jednak wiadomo, czy chemeryna wpływa na lokalne środowisko cytokinowe endometrium poprzez regulację wydzielania cytokin i zawartości ich receptorów, ani czy charakter tego działania zależy od etapu wczesnej ciąży**. Brakowało również danych dotyczących udziału szlaków SAPK/JNK i NF-κB w odpowiedzi endometrium na chemerynę.

***Hipoteza badawcza**:*

Na tej podstawie przyjęto, że **chemeryna moduluje lokalną sygnalizację cytokinową w endometrium świni, wpływając na wydzielanie cytokin oraz zawartość ich receptorów, a charakter tej odpowiedzi zależy od etapu wczesnej ciąży i stężenia adipokiny**. Założono ponadto, że w wewnątrzkomórkowej odpowiedzi endometrium na chemerynę mogą uczestniczyć szlaki SAPK/JNK i NF-κB.

***Sposób weryfikacji założenia i metodyka**:*

W celu weryfikacji przyjętego założenia eksplanty endometrium pochodzące z okresów fizjologicznych opisanych we wspólnym modelu badawczym hodowano przez 24 godziny w obecności chemeryny w stężeniach 100 lub 200 ng/ml albo w medium bez dodatku adipokiny, stanowiącym kontrolę. W mediach pohodowlanych metodą ELISA oznaczono stężenia IL-1β, IL-6, IL-8, LIF, TNFα i TGFα, natomiast metodą Western Blot określono zawartość białek ich receptorów: IL1R1, IL6R, CXCR1, CXCR2, LIFR, TNFR1, TNFR2 i EGFR. W dodatkowym eksperymencie eksplanty endometrium pobrane w 10.–12. dniu cyklu rujowego inkubowano z chemeryną w stężeniu 200 ng/ml przez 30 min oraz 2, 4, 12 i 24 godziny. Następnie metodą Western Blot oceniono aktywację szlaków sygnałowych SAPK/JNK i NF-κB, określając zawartość form ufosforylowanych w odniesieniu do całkowitej zawartości odpowiednich białek.

***Przeprowadzone badania wykazały, że**:*

1. **Chemeryna modulowała wszystkie analizowane układy cytokinowe**, wpływając na wydzielanie IL-1β, IL-6, IL-8, LIF, TNFα i TGFα oraz na zawartość ich receptorów. Charakter odpowiedzi był zależny zarówno od okresu fizjologicznego, jak i od zastosowanego stężenia chemeryny.
2. **Szczególnie wyraźny wpływ chemeryny stwierdzono w odniesieniu do cytokin o działaniu prozapalnym**. Adipokina zwiększała wydzielanie IL-1β w 10.–11. dniu ciąży oraz, zależnie od stężenia, w okresie matczynego rozpoznania ciąży, natomiast wydzielanie IL-8 było zwiększone w okresach poprzedzających przyłączanie zarodków do endometrium i na początku implantacji. Z kolei wydzielanie IL-6 wzrastało pod wpływem chemeryny w 15.–16. oraz 27.–28. dniu ciąży. Towarzyszące tym zmianom zróżnicowane efekty dotyczące IL1R1, IL6R, CXCR1 i CXCR2 wskazują, że chemeryna może modulować zarówno lokalną dostępność cytokin, jak i potencjalną wrażliwość endometrium na ich działanie.
3. **Działanie chemeryny obejmowało również układy LIF/LIFR, TNFα/TNFR1/TNFR2 oraz TGFα/EGFR**. Efekty dotyczące ligandów i ich receptorów nie zawsze wykazywały zbliżone wzorce i zmieniały się wraz z rozwojem ciąży. Przykładowo, chemeryna obniżała zawartość LIFR w endometrium podczas wczesnej ciąży, zwiększała TNFR2 od okresu matczynego rozpoznania ciąży do końca implantacji oraz zwiększała zawartość EGFR w kolejnych analizowanych okresach ciąży przy stężeniu 100 ng/ml. Taki wzorzec wskazuje na wielokierunkową i zależną od etapu ciąży modulację lokalnej sygnalizacji cytokinowej, której znaczenie może wykraczać poza samą odpowiedź immunologiczną i obejmować także procesy proliferacji, przeżycia komórek oraz przebudowy tkanki.
4. **Chemeryna modulowała również aktywność szlaków SAPK/JNK i NF-κB w endometrium pobranym w fazie środkowolutealnej cyklu rujowego**. Stwierdzono przejściowy wzrost fosforylacji SAPK/JNK po 30 min działania chemeryny oraz jej obniżenie po 24 godzinach. Fosforylacja NF-κB była natomiast obniżona po 30 min oraz po 2, 4 i 24 godzinach inkubacji. Wyniki te wskazują, że oba szlaki należą do elementów wewnątrzkomórkowej odpowiedzi endometrium na chemerynę, jednak ich bezpośrednie pośrednictwo w obserwowanych zmianach wydzielania cytokin wymaga dalszej weryfikacji mechanistycznej.

***Podsumowanie celu 3**:*

Przeprowadzone badania wykazały, że chemeryna moduluje lokalną sygnalizację cytokinową w endometrium świni, wpływając zarówno na wydzielanie szeregu cytokin, jak i na zawartość ich receptorów. Charakter tych zmian był zależny od okresu wczesnej ciąży oraz stężenia adipokiny i obejmował zarówno efekty stymulujące, jak i hamujące. **Wyniki wskazują zatem, że chemeryna może uczestniczyć w dynamicznym kształtowaniu lokalnego środowiska cytokinowego endometrium, dostosowanego do kolejnych etapów wczesnej ciąży, a jej działanie nie sprowadza się do prostego efektu pro- lub przeciwzapalnego**. Stwierdzony dodatkowo wpływ chemeryny na fosforylację SAPK/JNK i NF-κB wskazuje na potencjalne elementy wewnątrzkomórkowej odpowiedzi tkanki na adipokinę. Łącznie wyniki te rozszerzają zakres poznanych działań chemeryny w endometrium o regulację mediatorów związanych z lokalną odpowiedzią immunologiczną i innymi procesami istotnymi dla funkcjonowania tej tkanki.

4. Określenie wpływu adiponektyny oraz jej współdziałania z insuliną na steroidogenezę w endometrium i miometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego

Publikacja 4:

Kiezun, M., Dobrzyn, K., Zaobidna, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2022). Adiponectin affects uterine steroidogenesis during early pregnancy and the oestrous cycle: An in vitro study. Animal Reproduction Science, 245:107067. doi: 10.1016/j.anireprosci.2022.107067. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36113273.

Przesłanki i luka badawcza:

Wcześniejsze badania naszego zespołu wykazały obecność adiponektyny oraz jej receptorów AdipoR1 i AdipoR2 w endometrium i miometrium świni oraz zależne od statusu fizjologicznego zmiany ekspresji elementów tego układu [43,44]. Wykazano również, że adiponektyna wpływa na ekspresję genów kodujących białka uczestniczące we wczesnych etapach steroidogenezy (*STAR*, *CYP11A1* i *HSD3B1*) oraz na wydzielanie P_4 i A_4 przez tkanki macicy, a jej działanie może być modyfikowane przez insulinę [40]. Wyniki te wskazywały na udział adiponektyny w lokalnej regulacji steroidogenezy macicznej, jednak nie pozwalały jeszcze określić jej wpływu na kolejne enzymy szlaku prowadzącego do syntezy androgenów i estrogenów.

Istotną lukę badawczą stanowił brak danych dotyczących wpływu adiponektyny na dalsze etapy steroidogenezy macicznej, obejmujące ekspresję *CYP17A1* i *CYP19A3*, zawartość kodowanych przez nie białek $P450_{C17}$ i $P450_{AROM}$ oraz wydzielanie testosteronu (T), estronu (E_1) i estradiolu (E_2) przez endometrium i miometrium w kolejnych okresach wczesnej ciąży. Nieznane pozostawało również, czy odpowiedź obu tkanek macicy na adiponektynę jest podobna oraz w jakim stopniu insulina modyfikuje działanie adiponektyny na te etapy steroidogenezy.

***Hipoteza badawcza**:*

Na tej podstawie przyjęto, że **adiponektyna moduluje dalsze etapy steroidogenezy w endometrium i miometrium świni, wpływając na ekspresję enzymów uczestniczących w syntezie androgenów i estrogenów oraz na wydzielanie tych hormonów, a charakter jej działania zależy od rodzaju tkanki i statusu fizjologicznego**. Założono ponadto, że **insulina modyfikuje wpływ adiponektyny na steroidogenezę maciczną**.

***Sposób weryfikacji założenia i metodyka**:*

W celu weryfikacji przyjętego założenia eksplanty endometrium i miometrium pochodzące z okresów fizjologicznych opisanych we wspólnym modelu badawczym hodowano przez 24 godziny w obecności adiponektyny w stężeniach 1 lub 10 µg/ml, insuliny w stężeniu 10 ng/ml albo obu hormonów zastosowanych jednocześnie. W obu tkankach metodą real-time PCR określono poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3*, a metodą radioimmunologiczną oznaczono wydzielanie T, E_1 i E_2. W endometrium dodatkowo metodą Western Blot określono zawartość białek $P450_{C17}$ i $P450_{AROM}$. Zastosowany układ doświadczenia umożliwił ocenę działania adiponektyny i insuliny oraz ich współdziałania w zależności od rodzaju tkanki i statusu fizjologicznego.

***Przeprowadzone badania wykazały, że**:*

1. **Adiponektyna modulowała steroidogenezę w endometrium na kilku jej poziomach**, wpływając na poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3*, zawartość białek $P450_{C17}$ i $P450_{AROM}$ oraz wydzielanie T, E_1 i E_2. Kierunek działania adipokiny zmieniał się w zależności od etapu wczesnej ciąży. W 10.–11. dniu ciąży adiponektyna obniżała m.in. poziom transkryptu *CYP17A1*, zawartość $P450_{C17}$ i wydzielanie T, jednocześnie zwiększając wydzielanie E_1. W 12.–13. dniu obniżała poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3*, zawartość obu analizowanych białek oraz wydzielanie E_1, przy jednoczesnym zwiększeniu wydzielania T. W późniejszych okresach obserwowano odmienne wzorce odpowiedzi, m.in. zwiększenie poziomu *CYP19A3* i wydzielania E_1 w 15.–16. dniu oraz zwiększenie poziomu transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3* i wydzielania T w 27.–28. dniu ciąży.
2. **Wpływ adiponektyny na steroidogenezę był zależny od rodzaju tkanki macicy**. W miometrium adiponektyna również modulowała ekspresję *CYP17A1* i *CYP19A3* oraz wydzielanie T, E_1 i E_2, jednak wzorzec odpowiedzi nie był identyczny jak w endometrium. Przykładowo, w 12.–13. dniu ciąży adiponektyna obniżała poziom *CYP19A3* w endometrium, podczas gdy w miometrium zwiększała zawartość tego transkryptu. Wyniki te wskazują, że oba przedziały tkankowe macicy mogą odmiennie odpowiadać na działanie adiponektyny.
3. **Zmiany poziomu transkryptów, zawartości odpowiadających im białek i wydzielania hormonów steroidowych nie zawsze przebiegały równolegle**. Szczególnie wyraźnym przykładem był 27.–28. dzień ciąży, kiedy adiponektyna zwiększała poziom transkryptu *CYP17A1* i wydzielanie T w endometrium, jednocześnie zmniejszając zawartość $P450_{C17}$. Wskazuje to na wielopoziomowy charakter regulacji steroidogenezy i pokazuje, że odpowiedzi tkanki na adiponektynę nie można przewidywać wyłącznie na podstawie zmian poziomu transkryptów genów steroidogennych.

4. **Insulina sama wpływała na analizowane elementy steroidogenezy, ale przede wszystkim modyfikowała odpowiedź tkanek macicy na adiponektynę**. W wielu analizowanych układach wykazano interakcję pomiędzy działaniem adiponektyny i insuliny, a jednoczesne zastosowanie obu hormonów prowadziło do efektów różniących się od działania każdego z nich osobno. W zależności od tkanki, etapu ciąży i analizowanego parametru insulina mogła osłabiać, nasilać lub zmieniać kierunek odpowiedzi wywołanej przez adiponektynę.

***Podsumowanie celu 4**:*

Przeprowadzone badania wykazały, że adiponektyna uczestniczy w lokalnej regulacji steroidogenezy macicy świni, wpływając na ekspresję enzymów zaangażowanych w syntezę androgenów i estrogenów oraz na wydzielanie T, E_1 i E_2. Charakter odpowiedzi był zależny od etapu wczesnej ciąży, rodzaju tkanki macicy i stężenia adiponektyny, przy czym endometrium i miometrium wykazywały częściowo odmienne wzorce odpowiedzi. **Istotnym elementem tej regulacji okazało się współdziałanie adiponektyny z insuliną, której obecność modyfikowała efekty działania adipokiny na wielu etapach szlaku steroidogennego**. Wyniki wskazują zatem, że lokalna steroidogeneza maciczna pozostaje pod wpływem adiponektyny i insuliny, a jej regulacja przez adiponektynę powinna być rozpatrywana w kontekście współdziałania z insuliną.

5. Określenie wpływu adiponektyny oraz jej współdziałania z insuliną na syntezę i wydzielanie prostaglandyn przez endometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego.

Publikacja 5:

Kiezun, M., Dobrzyn, K., Kaminski, T., Smolinska, N. (2026). Adiponectin modulates endometrial prostaglandin production during early pregnancy in pigs: an *in vitro* study. Animal Reproduction Science, 290:108197. doi: 10.1016/j.anireprosci.2026.108197.

***Przesłanki i luka badawcza**:*

Wcześniejsze badania naszego zespołu wykazały, że adiponektyna uczestniczy w regulacji lokalnej steroidogenezy w macicy, wpływając na ekspresję enzymów szlaku syntezy hormonów steroidowych oraz ich wydzielanie, a jej działanie może być dodatkowo modyfikowane przez insulinę [43; publikacja 4 osiągnięcia nr 1]. Analiza transkryptomiczna endometrium wykazała ponadto, że adiponektyna moduluje ekspresję licznych genów związanych z funkcjonowaniem tej tkanki, w tym genów uczestniczących w metabolizmie prostaglandyn i przebudowie endometrium [41]. Wyniki te wskazywały, że zakres działania adiponektyny w macicy może wykraczać poza regulację steroidogenezy.

Prostaglandyny, w szczególności PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$, należą do kluczowych lokalnych mediatorów funkcji macicy świni i uczestniczą m.in. w regulacji czynności ciałka żółtego, komunikacji matczyno-zarodkowej oraz procesów zachodzących podczas implantacji [22]. Co istotne, wcześniejsze badania naszego zespołu wykazały, że PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ regulują ekspresję układu adiponektynowego w macicy [88], podobnie jak, co wykazano w ramach celu 1 niniejszego osiągnięcia, układu chemerynowego [publikacja 1 osiągnięcia nr 1; 90].

Nie było jednak wiadomo, czy adiponektyna wpływa zwrotnie na szlak syntezy prostaglandyn w endometrium, obejmując zarówno ekspresję enzymów uczestniczących w ich biosyntezie, jak i wydzielanie PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$, ani czy charakter tego działania zależy od etapu wczesnej ciąży. Niewyjaśnione pozostawało również, czy insulina modyfikuje wpływ adiponektyny na ten lokalny układ regulatorowy. Zbadanie tych zależności było istotne dla określenia, czy sygnalizacja adiponektynowa i prostaglandynowa mogą tworzyć wzajemnie powiązany element regulacji funkcji endometrium.

***Hipoteza badawcza**:*

Na tej podstawie przyjęto, że **adiponektyna moduluje syntezę i wydzielanie PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ przez endometrium świni poprzez wpływ na elementy szlaku ich biosyntezy, a charakter tej odpowiedzi zależy od etapu wczesnej ciąży i stężenia adipokiny**. Założono ponadto, że insulina modyfikuje wpływ adiponektyny na szlak syntezy prostaglandyn.

Ponieważ analiza transkryptomiczna wskazywała również na wpływ adiponektyny na geny związane z przebudową endometrium, w dodatkowym eksperymencie przyjęto, że adiponektyna może także modulować zawartość wybranych białek związanych z regulacją apoptozy.

***Sposób weryfikacji założenia i metodyka**:*

W celu weryfikacji przyjętego założenia eksplanty endometrium pochodzące z okresów fizjologicznych opisanych we wspólnym modelu badawczym hodowano przez 24 godziny w obecności adiponektyny w stężeniach 1 lub 10 µg/ml, insuliny w stężeniu 10 ng/ml albo obu hormonów zastosowanych jednocześnie. W mediach pohodowlanych metodą ELISA oznaczono stężenia PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$. Poziom transkryptów *PTGS2*, *PTGES*, *PGFS* i *CBR1* określono metodą real-time PCR, a zawartość odpowiadających im białek COX-2, mPGES-1, AKR1C3 i PGE-9-KR – metodą Western Blot. Zastosowany układ doświadczenia umożliwił ocenę działania adiponektyny i insuliny oraz ich współdziałania w kolejnych okresach wczesnej ciąży i w fazie środkowolutealnej cyklu rujowego. W dodatkowym eksperymencie, przeprowadzonym z wykorzystaniem eksplantów endometrium pobranych w 10.–12. dniu cyklu rujowego, oceniono wpływ adiponektyny na zawartość białek Bax, Bcl-2, kaspazy 3, Fas i FasL w homogenatach tkanki metodą ELISA.

***Przeprowadzone badania wykazały, że**:*

1. **Adiponektyna modulowała wydzielanie prostaglandyn w sposób wyraźnie zależny od etapu wczesnej ciąży**. W 10.–13. dniu ciąży oraz w fazie środkowolutealnej cyklu rujowego nie obserwowano istotnego wpływu adiponektyny na wydzielanie PGE_2 ani $PGF_{2\alpha}$. Odmienną odpowiedź stwierdzono w późniejszych okresach: adiponektyna zwiększała wydzielanie PGE_2 w 15.–16. i 27.–28. dniu ciąży, a w 27.–28. dniu zwiększała również wydzielanie $PGF_{2\alpha}$. Wyniki te wskazują na wyraźnie zależny od etapu ciąży charakter wpływu adiponektyny na wydzielanie prostaglandyn.
2. **Wpływ adiponektyny obejmował kolejne elementy szlaku biosyntezy prostaglandyn**. Adipokina modulowała poziom transkryptów i/lub zawartość białek COX-2, mPGES-1, AKR1C3 i PGE-9-KR, a charakter zmian różnił się w zależności od okresu fizjologicznego i zastosowanego stężenia. Szczególnie interesująca była zmiana dotycząca COX-2: w

okresie poprzedzającym implantację adiponektyna zmniejszała ekspresję tego enzymu, podczas gdy w 15.–16. i 27.–28. dniu ciąży zwiększała zawartość tego białka, równolegle z obserwowanym wzrostem wydzielania PGE_2.

3. **Zmiany wydzielania prostaglandyn wykazywały większą zgodność ze zmianami zawartości enzymów na poziomie białkowym niż ze zmianami poziomu ich transkryptów**. Nie zawsze obserwowano równoległe zmiany w poziomie transkryptu i odpowiadającego mu białka; przykładowo w 27.–28. dniu ciąży adiponektyna zwiększała wydzielanie PGE_2 i poziom transkryptu *PTGES*, podczas gdy obniżała zawartość mPGES-1. Wyniki te wskazują na wielopoziomowy charakter regulacji szlaku syntezy prostaglandyn i potwierdzają, że poziom transkryptu nie może być traktowany jako bezpośredni wskaźnik końcowego efektu sekrecyjnego.
4. **Insulina istotnie modyfikowała odpowiedź endometrium na adiponektynę**. W zależności od badanego enzymu i okresu fizjologicznego jednoczesne działanie obu hormonów mogło nasilać, osłabiać lub zmieniać odpowiedź obserwowaną po zastosowaniu każdego z nich osobno. Przykładowo, w 12.–13. dniu ciąży insulina zwiększała wydzielanie PGE_2, natomiast dodanie adiponektyny w stężeniu 1 µg/ml osłabiało ten efekt. Złożoność tych interakcji wskazuje, że wpływ adiponektyny na szlak syntezy prostaglandyn powinien być rozpatrywany także w kontekście insuliny obecnej w środowisku endometrium.
5. **W dodatkowym eksperymencie wykazano, że adiponektyna modulowała zawartość białek związanych z regulacją apoptozy w endometrium pobranym w fazie środkowolutealnej cyklu rujowego**. Oba stężenia adiponektyny zmniejszały zawartość Bax, natomiast wyższe stężenie zmniejszało również zawartość Bcl-2, kaspazy 3 i FasL, jednocześnie zwiększając zawartość Fas. Taki układ zmian wskazuje na modulację elementów obu szlaków regulujących apoptozę, nie pozwala jednak na jednoznaczne określenie działania adiponektyny jako pro- lub antyapoptotycznego ani na stwierdzenie indukcji samego procesu apoptozy. Może natomiast wskazywać na jej udział w regulacji homeostazy komórkowej endometrium.

***Podsumowanie celu 5**:*

Przeprowadzone badania wykazały, że adiponektyna moduluje szlak syntezy prostaglandyn w endometrium świni na kilku poziomach, wpływając na ekspresję enzymów uczestniczących w ich biosyntezie oraz na wydzielanie PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$. Charakter tej regulacji był zależny od okresu fizjologicznego, przy czym stymulujący wpływ adiponektyny na wydzielanie prostaglandyn ujawniał się przede wszystkim w późniejszych etapach wczesnej ciąży. Współdziałanie z insuliną dodatkowo modyfikowało odpowiedź elementów szlaku syntezy prostaglandyn, wskazując, że wpływ adiponektyny na ten szlak zależy również od obecności insuliny. **Uzyskane wyniki wskazują zatem na adiponektynę jako lokalny regulator produkcji prostaglandyn przez endometrium i uzupełniają wcześniejsze obserwacje dotyczące regulacji układu adiponektynowego przez prostaglandyny**. Dodatkowo wykazany wpływ adiponektyny na zawartość wybranych białek związanych z apoptozą wskazuje na możliwość szerszego udziału tej adipokiny w regulacji homeostazy komórkowej endometrium, wymagającą dalszej weryfikacji funkcjonalnej.

***Podsumowanie osiągnięcia naukowego nr 1**:*

Badania wchodzące w skład osiągnięcia naukowego nr 1 pozwoliły scharakteryzować chemerynę i adiponektynę jako lokalne regulatory funkcji macicy świni oraz wykazać ich powiązania z innymi mediatorami jej aktywności. Wspólną cechą działania obu adipokin była zależność od etapu wczesnej ciąży, stężenia badanego czynnika i rodzaju tkanki, a w przypadku adiponektyny również od obecności insuliny. Uzyskane wyniki wykazały **funkcjonalne powiązanie chemeryny z lokalną sygnalizacją prostaglandynową oraz mediatorami środowiska angiogennego i cytokinowego endometrium, natomiast adiponektyny – ze steroidogenezą i szlakiem syntezy prostaglandyn, przy modulującym udziale insuliny**.

Badania dotyczące chemeryny wykazały dwie komplementarne strony jej funkcjonowania w endometrium. Z jednej strony aktywność układu chemerynowego podlegała regulacji przez PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$, co powiązało ten układ z lokalną sygnalizacją prostaglandynową. Z drugiej strony chemeryna modulowała szerokie spektrum mediatorów związanych z regulacją środowiska angiogennego i cytokinowego endometrium. Charakter tych odpowiedzi zmieniał się wraz z rozwojem ciąży i nie wykazywał prostego kierunku pro- lub antyangiogennego czy pro- lub przeciwzapalnego. Stwierdzony wpływ chemeryny na fosforylację AMPK, SAPK/JNK i NF-κB wskazał ponadto potencjalne elementy jej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, których znaczenie mechanistyczne wymaga dalszej weryfikacji.

Badania nad adiponektyną wykazały jej udział w regulacji dwóch istotnych lokalnych układów hormonalnych macicy – steroidogenezy i szlaku syntezy prostaglandyn. Adiponektyna modulowała steroidogenezę zarówno w endometrium, jak i miometrium, wpływając na elementy szlaku syntezy androgenów i estrogenów oraz ich wydzielanie. Wpływała również na szlak syntezy i wydzielanie prostaglandyn w endometrium. W obu przypadkach istotnym elementem odpowiedzi było współdziałanie z insuliną, której obecność zmieniała efekty działania adiponektyny w zależności od badanego parametru i statusu fizjologicznego tkanki. W zestawieniu z wcześniejszym wykazaniem regulacji ekspresji układu adiponektynowego przez PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ wyniki te wskazują na wzajemne powiązanie lokalnej sygnalizacji adiponektynowej i prostaglandynowej.

Wspólną cechą analizowanych procesów był również brak prostego przełożenia zmian poziomu transkryptów na zawartość odpowiadających im białek i końcową odpowiedź sekrecyjną. Obserwacje te wskazują na wielopoziomowy charakter **odpowiedzi macicy na działanie chemeryny i adiponektyny** i uzasadniają konieczność jednoczesnej analizy różnych poziomów organizacji molekularnej.

Łącznie wyniki badań przedstawionych w pięciu publikacjach wskazują, że chemeryna i adiponektyna są lokalnymi regulatorami funkcji macicy świni, których działanie pozostaje funkcjonalnie powiązane z prostaglandynami, steroidogenezą, insuliną oraz mediatorami środowiska angiogennego i cytokinowego endometrium. Charakter tych zależności jest dynamiczny i zależny od etapu wczesnej ciąży oraz rodzaju tkanki, co wskazuje na zmieniające się znaczenie obu adipokin w regulacji funkcji macicy w kolejnych okresach wczesnej ciąży.

***Za znaczny wkład przedstawionego osiągnięcia w rozwój nauk biologicznych, w szczególności wiedzy dotyczącej fizjologii rozrodu i mechanizmów metaboliczno-hormonalnej regulacji funkcji macicy, uważam**:*

1. **Wykazanie regulacyjnego powiązania układu chemerynowego z lokalnym środowiskiem prostaglandynowym endometrium świni**, poprzez stwierdzenie wpływu PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ na ekspresję elementów układu chemerynowego oraz wydzielanie chemeryny. Były to pierwsze badania wskazujące na taką zależność w endometrium świni podczas wczesnej ciąży.
2. **Rozszerzenie wiedzy o lokalnym działaniu chemeryny w macicy** poprzez wykazanie jej wpływu na szerokie spektrum mediatorów i receptorów związanych z regulacją środowiska angiogennego i cytokinowego endometrium oraz wskazanie, że charakter tego działania jest zależny od etapu wczesnej ciąży.
3. **Wykazanie adiponektyny jako regulatora dalszych etapów steroidogenezy macicznej**, obejmujących syntezę androgenów i estrogenów, oraz stwierdzenie tkankowo swoistej odpowiedzi endometrium i miometrium na działanie tej adipokiny. Jednocześnie wykazano, że działanie adiponektyny jest istotnie modyfikowane przez insulinę, co wskazuje, że wpływ adiponektyny na steroidogenezę maciczną zależy również od współdziałania z insuliną.
4. **Wykazanie po raz pierwszy wpływu adiponektyny i jej współdziałania z insuliną na syntezę i wydzielanie PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ przez endometrium świni w okresie wczesnej ciąży**, co rozszerzyło zakres poznanych funkcji tej adipokiny o regulację jednego z najważniejszych lokalnych układów mediatorowych macicy.
5. **Sformułowanie na podstawie uzyskanych wyników spójnej koncepcji, zgodnie z którą chemeryna i adiponektyna są lokalnymi regulatorami funkcji macicy pozostającymi w funkcjonalnych zależnościach z innymi mediatorami jej aktywności.** W przypadku chemeryny wykazano powiązanie z sygnalizacją prostaglandynową oraz mediatorami środowiska angiogennego i cytokinowego endometrium, natomiast w przypadku adiponektyny – ze steroidogenezą i syntezą prostaglandyn oraz modulującym działaniem insuliny. Charakter tych zależności zmienia się w zależności od etapu wczesnej ciąży, rodzaju tkanki i badanego układu regulacyjnego.

***Ograniczenia i perspektywy dalszych badań**:*

Badania wchodzące w skład **osiągnięcia naukowego nr 1** przeprowadzono przede wszystkim z wykorzystaniem hodowli *in vitro* eksplantów endometrium, a w przypadku analiz steroidogenezy również miometrium. Zastosowany model zachowuje architekturę tkanki oraz wzajemne oddziaływania różnych typów komórek i umożliwia ocenę lokalnej odpowiedzi macicy na badane czynniki w ściśle kontrolowanych warunkach. Jednocześnie nie odtwarza w pełni złożoności środowiska *in vivo*, obejmującego systemową regulację endokrynną i metaboliczną, przepływ krwi, migrację komórek układu immunologicznego oraz dynamiczne oddziaływania pomiędzy tkankami matczynymi i rozwijającymi się zarodkami. Ograniczenie to należy uwzględniać szczególnie przy interpretacji obserwowanych efektów tkankowych w kontekście całego organizmu.

Zakres zastosowanych metod wyznacza również granice interpretacji części uzyskanych wyników. W badaniach nad chemeryną wykazano jej wpływ na wydzielanie czynników związanych z angiogenezą oraz zawartość ich receptorów, a także na lokalne środowisko cytokinowe endometrium. Wyniki te wskazują na możliwość udziału chemeryny w regulacji procesów związanych z przebudową unaczynienia i lokalną odpowiedzią immunologiczną, jednak bezpośrednie potwierdzenie tych funkcji wymaga zastosowania badań funkcjonalnych, obejmujących m.in. ocenę proliferacji i migracji komórek śródbłonka, tworzenia struktur naczyniowych oraz funkcji i migracji komórek immunologicznych. Podobnie wpływ adiponektyny na zawartość Bax, Bcl-2, kaspazy 3, Fas i FasL wskazuje na modulację elementów regulujących apoptozę, ale nie stanowi bezpośredniego pomiaru nasilenia tego procesu.

Uzyskane wyniki wyznaczają jednocześnie kilka kierunków dalszych badań. Szczególnie istotne wydaje się określenie mechanizmów wewnątrzkomórkowych odpowiedzialnych za zależne od etapu ciąży działanie adipokin, w tym udziału ich receptorów i szlaków sygnałowych w regulacji steroidogenezy, syntezy prostaglandyn oraz mediatorów związanych z angiogenezą i odpowiedzią immunologiczną. Badania dotyczące fosforylacji AMPK, SAPK/JNK i NF-κB wskazały potencjalne elementy biorące udział w sygnalizacji chemeryny, jednak ustalenie ich związku przyczynowego z obserwowanymi efektami wymaga zastosowania inhibitorów, aktywatorów lub innych narzędzi umożliwiających selektywną modulację poszczególnych szlaków.

Istotnym kierunkiem jest również dalsze poznanie wzajemnych zależności pomiędzy sygnałami metabolicznymi a klasycznymi mediatorami funkcji macicy. Szczególnie interesujące są wykazane w przedstawionych badaniach modulacja działania adiponektyny przez insulinę, wzajemne powiązanie sygnalizacji adiponektynowej i prostaglandynowej oraz regulacyjny wpływ prostaglandyn na układ chemerynowy. Dalsze badania powinny umożliwić określenie, czy obserwowane interakcje wynikają z bezpośredniego współdziałania ich szlaków receptorowych, czy są pośredniczone przez inne lokalne regulatory. Perspektywiczne byłoby także uzupełnienie badań na eksplantach o bardziej złożone modele komórkowe i tkankowe, takie jak np. organoidy oraz, w uzasadnionych przypadkach, weryfikację najważniejszych zależności w warunkach *in vivo*.

OPIS OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO **NR 2** PT.

Hormonalna regulacja układu oreksynowego oraz rola oreksyny A w kontroli steroidogenezy w macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica*) w okresie okołoimplantacyjnym

Oreksyny A i B są neuropeptydami uczestniczącymi przede wszystkim w regulacji homeostazy energetycznej, pobierania pokarmu oraz funkcji neuroendokrynnych [59]. Wraz z poznawaniem ich działania wykazano jednak obecność układu oreksynowego również poza ośrodkowym układem nerwowym, w tym w narządach układu rozrodczego, co wskazało na możliwość lokalnego, auto- i parakrynnego działania tych neuropeptydów [42,64,90,91]. Szczególnie interesujące stało się ich potencjalne znaczenie jako elementu łączącego sygnały związane ze stanem metabolicznym organizmu z regulacją procesów reprodukcyjnych.

Wcześniejsze badania naszego zespołu wykazały obecność transkryptu preprooreksyny (PPO), oreksyn A i B oraz ich receptorów OX1R i OX2R w macicy świni. Ekspresję elementów układu oreksynowego stwierdzono zarówno w endometrium, jak i w miometrium, a jej poziom zmieniał się w zależności od fazy cyklu rujowego i okresu wczesnej ciąży [67,69]. Wykazano również zależne od statusu fizjologicznego zmiany stężenia oreksyn we krwi i płynie macicznym [42]. Wyniki te wskazywały, że macica może być zarówno miejscem lokalnej produkcji oreksyn, jak i tkanką zdolną do odpowiedzi na ich działanie.

Nie było jednak wiadomo, jakie jest funkcjonalne znaczenie lokalnego układu oreksynowego w macicy ani jakie czynniki środowiska hormonalnego uczestniczą w regulacji jego aktywności podczas wczesnej ciąży. Szczególnie istotne było określenie, czy OXA może wpływać na steroidogenezę maciczną, stanowiącą ważny element lokalnej regulacji funkcji endometrium i miometrium, oraz czy układ oreksynowy pozostaje pod wpływem estrogenów i prostaglandyn – mediatorów, których aktywność ulega dynamicznym zmianom w okresie okołoimplantacyjnym.

Istotną lukę badawczą stanowił zatem **brak spójnego obrazu określającego zarówno funkcjonalne znaczenie lokalnego układu oreksynowego w macicy, jak i jego regulację przez czynniki hormonalne obecne w środowisku tego narządu**. Badania przedstawione w osiągnięciu naukowym nr 2 podjęto w celu określenia wpływu OXA na steroidogenezę maciczną oraz zbadania regulacji układu oreksynowego przez estrogeny i prostaglandyny w kolejnych etapach wczesnej ciąży.

Założono, że układ oreksynowy stanowi lokalny regulator funkcji macicy świni i jest funkcjonalnie powiązany z hormonalnym środowiskiem tego narządu. Przyjęto, że OXA moduluje steroidogenezę w endometrium i miometrium, natomiast aktywność układu oreksynowego podlega regulacji przez estrogeny i prostaglandyny, które należą do kluczowych mediatorów funkcji macicy w okresie wczesnej ciąży.

Cele prac wchodzących w skład prezentowanego we wniosku osiągnięcia naukowego nr 2:

1. Określenie wpływu oreksyny A na steroidogenezę w endometrium i miometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego;

2. Określenie wpływu estronu i estradiolu na ekspresję elementów układu oreksynowego oraz wydzielanie oreksyn A i B przez endometrium i miometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego;
3. Określenie wpływu PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ na ekspresję elementów układu oreksynowego oraz wydzielanie oreksyn A i B przez endometrium i miometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego.

Wspólny model badawczy zastosowany w pracach tworzących osiągnięcie naukowe nr 2

W badaniach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego nr 2 zastosowano model hodowli *in vitro* eksplantów endometrium i miometrium świni, analogiczny do modelu opisanego w osiągnięciu naukowym nr 1. Materiał pobierano od dojrzałych płciowo loszek w 10.–11., 12.–13., 15.–16. oraz 27.–28. dniu ciąży, odpowiadających kolejnym etapom wczesnej ciąży, a także w 10.–11. dniu cyklu rujowego, reprezentującym fazę środkowolutealną. Charakterystykę biologiczną poszczególnych okresów przedstawiono szczegółowo w opisie modelu badawczego osiągnięcia naukowego nr 1.

We wszystkich pracach analizowano zarówno endometrium, jak i miometrium. W zależności od celu doświadczenia eksplanty poddawano działaniu OXA, estrogenów (E_1 i E_2) lub prostaglandyn (PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$), a następnie oceniano ekspresję wybranych genów, zawartość białek oraz wydzielanie badanych hormonów i neuropeptydów. W badaniach dotyczących wpływu OXA na steroidogenezę zastosowano dodatkowo antagonistę receptora OX1R. Szczegółowe warunki doświadczeń, stężenia badanych czynników oraz zastosowane metody analityczne przedstawiono przy omówieniu poszczególnych celów.

Osiągnięcie naukowe nr 2 prezentowane we wniosku do postępowania habilitacyjnego przedstawione zostało w podrozdziałach odpowiadających poszczególnym celom:

1. Określenie wpływu oreksyny A na steroidogenezę w endometrium i miometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego

Publikacja 1:

Kiezun, M., Smolinska, N., Dobrzyn, K., Szeszko, K., Rytelewska, E., Kaminski, T. (2017). The effect of orexin A on CYP17A1 and CYP19A3 expression and on oestradiol, oestrone and testosterone secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. Theriogenology, 90:129-140. Epub 2016 Nov 28. PMID: 28166959. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.11.028

Przesłanki i luka badawcza*:*

Jak wskazano we wprowadzeniu, wcześniejsze badania naszego zespołu potwierdziły obecność elementów układu oreksynowego w endometrium i miometrium świni oraz zależne od statusu fizjologicznego zmiany w ich ekspresji [67,69]. Wyniki te wskazywały, że tkanki macicy są zdolne zarówno do lokalnej produkcji oreksyn jak i do odpowiedzi na ich działanie. Dodatkową przesłankę stanowiły badania wskazujące na udział układu oreksynowego w regulacji steroidogenezy jajnikowej [66,68].

Jednocześnie wcześniejsze badania wykazały zdolność endometrium i miometrium świni do lokalnej syntezy steroidów oraz obecność w tych tkankach enzymów uczestniczących

w produkcji androgenów i estrogenów, w tym $P450_{C17}$ i $P450_{AROM}$ [6,7,11,92]. Lokalna steroidogeneza maciczna ulega zmianom podczas wczesnej ciąży i może uczestniczyć w kształtowaniu środowiska hormonalnego związanego z matczynym rozpoznaniem ciąży i implantacją.

Nie było jednak wiadomo, czy oreksyny uczestniczą w regulacji steroidogenezy w tkankach macicy. Brakowało danych określających wpływ OXA na ekspresję enzymów zaangażowanych w syntezę androgenów i estrogenów oraz na wydzielanie hormonów steroidowych przez endometrium i miometrium w kolejnych okresach wczesnej ciąży. Niewyjaśnione pozostawało również, czy odpowiedź na OXA jest zależna od rodzaju tkanki, etapu ciąży i stężenia neuropeptydu.

***Hipoteza badawcza**:*

Na tej podstawie przyjęto, że **OXA uczestniczy w lokalnej regulacji steroidogenezy w macicy świni poprzez modulowanie poziomu transkryptów genów *CYP17A1* i *CYP19A3*, kodujących kluczowe enzymy uczestniczące odpowiednio w syntezie androgenów i estrogenów, oraz poprzez wpływ na wydzielanie E_1, E_2 i T przez endometrium i miometrium**. Założono ponadto, że **charakter odpowiedzi na OXA zależy od rodzaju tkanki, etapu wczesnej ciąży lub fazy cyklu rujowego oraz stężenia neuropeptydu**. Dodatkowo podjęto próbę oceny udziału receptora OX1R w obserwowanych efektach poprzez zastosowanie jego antagonisty SB-3348667.

***Sposób weryfikacji założenia i metodyka**:*

W celu weryfikacji przyjętego założenia eksplanty endometrium i miometrium pochodzące z okresów fizjologicznych opisanych we wspólnym modelu badawczym hodowano przez 24 godziny w obecności OXA w stężeniach 1, 10 lub 100 nM, samodzielnie albo w połączeniu z antagonistą receptora OX1R – SB-3348667 w stężeniu 1 μM. Uwzględniono również grupę inkubowaną wyłącznie z antagonistą oraz grupę kontrolną bez dodatku badanych czynników. Zastosowane stężenia dobrano na podstawie wcześniejszych badań [93–95].

Po zakończeniu hodowli metodą real-time PCR określono poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3* w endometrium i miometrium, natomiast metodą radioimmunologiczną oznaczono stężenia E_1, E_2 i T w mediach pohodowlanych. Oceniono również podstawowy profil ekspresji *CYP17A1* i *CYP19A3* w obu tkankach w kolejnych okresach wczesnej ciąży i w fazie środkowolutealnej cyklu rujowego.

***Przeprowadzone badania wykazały, że**:*

1. **W endometrium w 10.–13. dniu ciąży dominował hamujący wpływ OXA na poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3*, natomiast w 15.–16. i 27.–28. dniu częściej obserwowano zwiększenie poziomu transkryptów obu genów.** W miometrium wzorzec odpowiedzi był odmienny, co wskazuje na tkankowo swoisty charakter działania OXA.
2. **OXA wpływała również na wydzielanie E_1, E_2 i T przez tkanki macicy**. Najbardziej wyraźny i powtarzalny efekt dotyczył E_1: w endometrium OXA zwiększała jego wydzielanie w 10.–11., 15.–16. i 27.–28. dniu ciąży, natomiast w 12.–13. dniu działała hamująco. W miometrium stymulowała wydzielanie E_1 przede wszystkim w 10.–16. dniu

ciąży. Wpływ OXA na E_2 był ograniczony do wybranych okresów, natomiast wydzielanie T było modulowane odmiennie w zależności od tkanki i etapu ciąży.

3. **Wpływ OXA na poziom transkryptów genów steroidogennych i wydzielanie steroidów był zależny od kontekstu fizjologicznego i nie miał charakteru jednokierunkowego.** W wielu przypadkach obserwowano również zależność od stężenia OXA, w tym odpowiedzi o przebiegu nieliniowym. Wyniki te potwierdzają zależny od statusu fizjologicznego i rodzaju tkanki charakter działania OXA.
4. **Eksperyment z wykorzystaniem antagonisty OX1R nie pozwolił na jednoznaczne przypisanie obserwowanych efektów OXA do sygnalizacji za pośrednictwem tego receptora**. SB-3348667 nie znosił konsekwentnie działania OXA, a zastosowany samodzielnie również wpływał na poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3* oraz wydzielanie steroidów. Wyniki te nie pozwalają zatem na jednoznaczne określenie mechanizmu receptorowego działania OXA.

***Podsumowanie celu 1**:*

Przeprowadzone badania wykazały po raz pierwszy, że OXA w warunkach *in vitro* moduluje steroidogenezę w endometrium i miometrium świni podczas wczesnej ciąży, wpływając zarówno na poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3*, jak i na wydzielanie E_1, E_2 i T. Charakter odpowiedzi był zależny od okresu fizjologicznego, rodzaju tkanki oraz stężenia OXA, co wskazuje na złożony i zależny od kontekstu fizjologicznego charakter jej działania.

Uzyskane wyniki wskazały zatem OXA jako lokalny modulator steroidogenezy macicznej i dostarczyły funkcjonalnego uzasadnienia dla dalszych badań nad znaczeniem układu oreksynowego w regulacji funkcji macicy. Jednocześnie wyniki doświadczenia z udziałem antagonisty OX1R nie pozwoliły na jednoznaczne określenie udziału tego receptora w obserwowanych efektach OXA, wskazując na potrzebę dalszej weryfikacji mechanizmów receptorowych.

2. Określenie wpływu estronu i estradiolu na ekspresję elementów układu oreksynowego oraz wydzielanie oreksyn A i B przez endometrium i miometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego

Publikacja 2:

Kiezun, M., Dobrzyn, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Szeszko, K., Zaobidna, E., Bors, K., Wyrebek, J., Mykytiuk, A., Kaminski, T., Smolinska, N. (2019). The effect of estrone and estradiol on the expression of the orexin/hypocretin system in the porcine uterus during early pregnancy. Domestic Animal Endocrinology, 68:11-24. doi: 10.1016/j.domaniend.2018.12.008. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30784944.

***Przesłanki i luka badawcza**:*

Jak wskazano we wprowadzeniu, wcześniejsze badania naszego zespołu wykazały zależne od statusu fizjologicznego zmiany w ekspresji elementów układu oreksynowego w macicy świni [67,69] oraz stężenia OXA i OXB we krwi i płynie macicznym [42]. Wyniki te wskazywały, że układ oreksynowy może lokalnie podlegać regulacji przez zmieniające się środowisko hormonalne macicy.

Dodatkową przesłankę stanowiły wyniki uzyskane w ramach realizacji celu 1 niniejszego osiągnięcia, które wykazały, że OXA moduluje steroidogenezę w endometrium i miometrium świni [publikacja 1 osiągnięcia nr 2]. Powstało zatem pytanie, czy zależność pomiędzy układem oreksynowym a lokalną steroidogenezą może obejmować także przeciwny kierunek regulacji, tj. wpływ hormonów steroidowych na aktywność układu oreksynowego.

Szczególne znaczenie w tym kontekście mają estrogeny. E_1 i E_2 uczestniczą w regulacji funkcji macicy w okresie wczesnej ciąży, a ich lokalne stężenie ulega zmianom w kolejnych etapach rozwoju zarodków okresu okołoimplantacyjnego [96,97]. **Nie było jednak wiadomo, czy E_1 i E_2 regulują ekspresję układu oreksynowego w tkankach macicy świni ani czy ich wpływ obejmuje zarówno poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, zawartość białek receptorowych OX1R i OX2R, jak i wydzielanie OXA oraz OXB**. Nieznane pozostawało również, czy odpowiedź na estrogeny różni się pomiędzy endometrium i miometrium oraz zmienia się wraz z etapem wczesnej ciąży.

***Hipoteza badawcza**:*

Na tej podstawie przyjęto, że **E_1 i E_2 regulują aktywność układu oreksynowego w macicy świni poprzez wpływ na poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, zawartość białek receptorowych OX1R i OX2R oraz wydzielanie OXA i OXB przez endometrium i miometrium**. Założono ponadto, że charakter tej odpowiedzi zależy od rodzaju tkanki, etapu wczesnej ciąży lub fazy cyklu rujowego, rodzaju estrogenu oraz jego stężenia.

***Sposób weryfikacji założenia i metodyka**:*

W celu weryfikacji przyjętego założenia eksplanty endometrium i miometrium pochodzące z okresów fizjologicznych opisanych we wspólnym modelu badawczym hodowano przez 24 godziny w obecności E_1 lub E_2 w stężeniach 1, 10 lub 100 nM albo w medium bez dodatku steroidów, stanowiącym kontrolę. Zastosowane stężenia dobrano na podstawie wcześniejszych badań [98].

Po zakończeniu hodowli metodą real-time PCR określono poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, natomiast metodą Western Blot oznaczono zawartość białek OX1R i OX2R w endometrium i miometrium. Stężenia OXA i OXB w mediach pohodowlanych oznaczono metodą ELISA. Zastosowany układ doświadczenia umożliwił porównanie wpływu obu estrogenów na poszczególne elementy układu oreksynowego w zależności od rodzaju tkanki, okresu fizjologicznego i stężenia steroidu.

***Przeprowadzone badania wykazały, że**:*

1. **Wpływ estrogenów na układ oreksynowy był wyraźnie zależny od etapu wczesnej ciąży**. W endometrium w 10.–11. dniu ciąży oba estrogeny przede wszystkim obniżały poziom transkryptu *PPO* oraz ekspresję receptorów oreksynowych, podczas gdy w kolejnych okresach obserwowano odmienne, często przeciwstawne wzorce odpowiedzi. Szczególnie w 15.–16. dniu ciąży E_1 i E_2 mogły zwiększać wydzielanie OXA, a jednocześnie w sposób zależny od stężenia modulować zawartość OX1R i OX2R. Wyniki te wskazują, że wrażliwość układu oreksynowego na estrogeny zmienia się wraz ze statusem fizjologicznym macicy.

2. **Endometrium i miometrium wykazywały odmienne wzorce odpowiedzi na E_1 i E_2.** Ten sam estrogen i jego stężenie mogły wywoływać różne efekty w obu przedziałach tkankowych, zarówno w odniesieniu do *PPO* i wydzielania oreksyn, jak i receptorów OX1R oraz OX2R. Wskazuje to na tkankowo swoisty charakter regulacji układu oreksynowego przez estrogeny.
3. **Zmiany poziomu transkryptów receptorów oreksynowych nie zawsze były zgodne ze zmianami zawartości odpowiadających im białek.** W wielu warunkach eksperymentalnych E_1 lub E_2 wywoływały odmienne efekty na poziomie transkryptów *OX1R* lub *OX2R* i zawartości białek receptorowych. Rozbieżności te potwierdzają, że poziom transkryptu stanowi informację o potencjale syntezy białka, lecz nie musi odpowiadać jego zawartości w tym samym punkcie czasowym; mogą one wynikać m.in. z regulacji potranskrypcyjnej oraz różnic w stabilności mRNA i białek.
4. **Regulacja wydzielania OXA i OXB przez estrogeny nie przebiegała równolegle z regulacją transkryptu *PPO*.** Efekty E_1 i E_2 dotyczące wydzielania obu neuropeptydów różniły się między okresami fizjologicznymi i tkankami, a kierunek zmian wydzielania OXA i OXB nie zawsze był zgodny. Sugeruje to, że kontrola lokalnej dostępności obu oreksyn obejmuje mechanizmy wykraczające poza regulację transkrypcji genu ich wspólnego prekursora.

***Podsumowanie celu 2**:*

Przeprowadzone badania wykazały po raz pierwszy, że **E_1 i E_2 regulują aktywność układu oreksynowego w endometrium i miometrium świni**, wpływając na poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, zawartość białek receptorowych OX1R i OX2R oraz wydzielanie OXA i OXB. Charakter tej regulacji był zależny od etapu wczesnej ciąży, rodzaju tkanki, rodzaju estrogenu oraz jego stężenia, co wskazuje na dynamiczne powiązanie układu oreksynowego z lokalnym środowiskiem steroidowym macicy.

W zestawieniu z wynikami celu 1, wykazującymi wpływ OXA na steroidogenezę maciczną, wyniki te wskazują na wzajemne powiązanie lokalnej sygnalizacji oreksynowej i steroidowej w macicy świni. Jednocześnie brak pełnej zgodności pomiędzy poziomem transkryptów, zawartością białek receptorowych i wydzielaniem oreksyn wskazuje na wielopoziomowy charakter regulacji tego układu.

3. Określenie wpływu PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ na ekspresję elementów układu oreksynowego oraz wydzielanie oreksyn A i B przez endometrium i miometrium świni w czasie wczesnej ciąży i fazy środkowolutealnej cyklu rujowego

Publikacja 3:

Kiezun, M., Dobrzyn, K., Gudelska, M., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Zaobidna, E., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2022). The effect of prostaglandins E2 and F2α on orexin system expression in the porcine uterus during the peri-implantation period. Annals of Animal Sciences, 22(3); 977-992. https://doi.org/10.2478/aoas-2022-0018

***Przesłanki i luka badawcza**:*

Wcześniejsze badania naszego zespołu wykazały, że układ oreksynowy w macicy świni podlega regulacji przez lokalne środowisko steroidowe. Wyniki przedstawione w ramach celu 2 niniejszego osiągnięcia wykazały regulacyjny wpływ E_1 i E_2 na układ oreksynowy w endometrium i miometrium [publikacja 2 osiągnięcia nr 2], natomiast w innych badaniach naszego zespołu wykazano analogiczny wpływ P_4 [99]. Wyniki te wskazywały, że układ oreksynowy jest wrażliwy na zmiany lokalnego środowiska steroidowego macicy.

Jednocześnie PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ należą do istotnych lokalnych mediatorów funkcji macicy w okresie okołoimplantacyjnym. PGE_2 pełni m.in. funkcję luteoprotekcyjną, natomiast $PGF_{2\alpha}$ uczestniczy w regulacji angiogenezy, przebudowy endometrium i interakcji matka-zarodek [22–24,100].

Nie było jednak wiadomo, czy PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ uczestniczą w regulacji ekspresji układu oreksynowego w endometrium i miometrium świni. Brakowało danych określających wpływ tych prostaglandyn na poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, zawartość białek receptorowych OX1R i OX2R oraz wydzielanie OXA i OXB przez tkanki macicy. Nieznane pozostawało również, czy odpowiedź układu oreksynowego na prostaglandyny zmienia się w kolejnych etapach wczesnej ciąży i różni się pomiędzy endometrium i miometrium.

***Hipoteza badawcza**:*

Na tej podstawie przyjęto, że **PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ regulują aktywność układu oreksynowego w macicy świni poprzez wpływ na poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, zawartość białek receptorowych OX1R i OX2R oraz wydzielanie OXA i OXB przez endometrium i miometrium**. Założono ponadto, że charakter tej regulacji może zależeć od rodzaju prostaglandyny, jej stężenia, rodzaju tkanki oraz statusu fizjologicznego.

***Sposób weryfikacji założenia i metodyka**:*

W celu weryfikacji przyjętego założenia eksplanty endometrium i miometrium pochodzące z okresów fizjologicznych opisanych we wspólnym modelu badawczym hodowano przez 24 godziny w obecności PGE_2 lub $PGF_{2\alpha}$ w stężeniach 10, 50, 100, 250 lub 500 ng/ml albo w medium bez dodatku prostaglandyn, stanowiącym kontrolę.

Po zakończeniu hodowli metodą real-time PCR określono poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, natomiast metodą Western Blot oznaczono zawartość białek OX1R i OX2R w endometrium i miometrium. Stężenia OXA i OXB w mediach pohodowlanych oznaczono metodą ELISA. Zastosowany układ doświadczenia umożliwił porównanie wpływu obu prostaglandyn na ekspresję poszczególnych elementów układu oreksynowego w zależności od rodzaju tkanki, okresu fizjologicznego i stężenia badanego czynnika.

***Przeprowadzone badania wykazały, że**:*

1. **Szczególnie wyraźny i częściowo wspólny dla obu prostaglandyn wzorzec regulacji obserwowano w 10.–11. dniu ciąży**. W endometrium zarówno PGE_2, jak i $PGF_{2\alpha}$ przede wszystkim obniżały poziom transkryptu *PPO* oraz poziom transkryptów i zawartość białek receptorowych OX1R i OX2R. Jednocześnie w wybranych stężeniach obie prostaglandyny zwiększały wydzielanie OXA. Wyniki te wskazują, że regulacja lokalnej dostępności oreksyn nie przebiega równolegle z regulacją transkryptu ich prekursora i receptorów.

2. **W okresie matczynego rozpoznania ciąży, w 12.–13. dniu, odpowiedź układu oreksynowego na PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ ulegała wyraźnej zmianie**. Obie prostaglandyny zwiększały wydzielanie OXB przez endometrium, a PGE_2 dodatkowo zwiększała wydzielanie OXA. Jednocześnie wpływ obu prostaglandyn na poziom transkryptu *PPO* był odmienny: PGE_2 przy niższych stężeniach zwiększała jego poziom, podczas gdy $PGF_{2\alpha}$ działała przede wszystkim hamująco. Wskazuje to, że oba mediatory mogą odmiennie regulować kolejne poziomy funkcjonowania układu oreksynowego.
3. **W okresie obejmującym początek i zakończenie implantacji wpływ prostaglandyn na układ oreksynowy pozostawał wyraźnie zależny od badanego mediatora i jego stężenia**. W 15.–16. dniu ciąży, odpowiadającym początkowi implantacji, obie prostaglandyny obniżały poziom transkryptu *PPO* oraz wydzielanie OXB przez endometrium, natomiast $PGF_{2\alpha}$ zwiększała wydzielanie OXA. Jednocześnie obie prostaglandyny modulowały zawartość OX1R i OX2R w sposób zależny od stężenia. W 27.–28. dniu ciąży, odpowiadającym zakończeniu implantacji i rozpoczęciu placentacji, obie prostaglandyny obniżały poziom transkryptu *PPO* oraz zawartość OX1R, podczas gdy wpływ na OX2R był zróżnicowany: PGE_2 zmniejszała zawartość tego receptora, natomiast $PGF_{2\alpha}$ w części badanych stężeń ją zwiększała. $PGF_{2\alpha}$ dodatkowo zmniejszała wydzielanie OXB. Wyniki te wskazują, że regulacja układu oreksynowego przez prostaglandyny zmienia się pomiędzy początkiem implantacji a jej zakończeniem.
4. **Endometrium i miometrium różniły się odpowiedzią na PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$, a zmiany poziomu transkryptów receptorów nie zawsze przebiegały równolegle ze zmianami zawartości odpowiadających im białek**. W miometrium również wykazano regulacyjny wpływ obu prostaglandyn na ekspresję układu oreksynowego, jednak wzorce odpowiedzi były częściowo odmienne i mniej jednoznaczne niż w endometrium. Brak pełnej zgodności pomiędzy zmianami poziomu transkryptów i zawartością odpowiadających im białek może wynikać m.in. z regulacji potranskrypcyjnej oraz różnic w stabilności mRNA i białek.

***Podsumowanie celu 3**:*

Przeprowadzone badania wykazały po raz pierwszy, że PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ regulują aktywność układu oreksynowego w endometrium i miometrium świni, wpływając na poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, zawartość białek receptorowych OX1R i OX2R oraz wydzielanie OXA i OXB. Charakter tej regulacji był zależny od etapu wczesnej ciąży, rodzaju tkanki, rodzaju prostaglandyny oraz jej stężenia.

Uzyskane wyniki rozszerzyły zatem zakres poznanych regulatorów układu oreksynowego w macicy poza hormony steroidowe i wykazały jego powiązanie również z lokalną sygnalizacją prostaglandynową. W zestawieniu z wynikami wcześniej prezentowanych celów osiągnięcia naukowego nr 2 wyniki te wskazują, że regulacja układu oreksynowego w macicy obejmuje zarówno sygnały steroidowe, jak i prostaglandynowe, a charakter odpowiedzi jest zależny od kontekstu fizjologicznego.

Podsumowanie osiągnięcia naukowego nr 2:

Badania wchodzące w skład osiągnięcia naukowego nr 2 pozwoliły określić funkcjonalne znaczenie OXA w regulacji steroidogenezy w macicy świni oraz wykazać hormonalną regulację lokalnego układu oreksynowego w tym narządzie w czasie wczesnej

ciąży. Uzyskane wyniki wskazują, że układ oreksynowy uczestniczy w regulacji funkcji macicy, a jego aktywność pozostaje zależna od działania klasycznych mediatorów hormonalnych.

Badania dotyczące OXA wykazały, że neuropeptyd ten moduluje steroidogenezę zarówno w endometrium, jak i miometrium, wpływając na poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3* oraz wydzielanie E_1, E_2 i T. Charakter tej odpowiedzi był zależny od etapu wczesnej ciąży, rodzaju tkanki oraz stężenia OXA. Wyniki te wskazały OXA jako lokalny regulator steroidogenezy macicznej, przy czym doświadczenie z antagonistą OX1R nie pozwoliło na jednoznaczne określenie mechanizmu receptorowego jej działania.

Kolejne badania wykazały, że aktywność układu oreksynowego podlega regulacji przez hormony steroidowe. Zarówno E_1, jak i E_2 wpływały na poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, zawartość białek receptorowych OX1R i OX2R oraz wydzielanie OXA i OXB przez endometrium i miometrium. W zestawieniu z wykazanym wcześniej wpływem OXA na steroidogenezę wyniki te wskazują na **wzajemne powiązanie lokalnej sygnalizacji oreksynowej i steroidowej w macicy świni**, którego charakter zależy od statusu fizjologicznego i rodzaju tkanki.

Zakres regulatorów układu oreksynowego rozszerzono następnie o prostaglandyny. PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ modulowały wszystkie analizowane elementy tego układu, a kierunek ich działania zmieniał się pomiędzy kolejnymi etapami wczesnej ciąży oraz zależał od rodzaju tkanki i stężenia prostaglandyny. Wykazanie regulacji układu oreksynowego zarówno przez estrogeny, jak i prostaglandyny wskazuje, że jego lokalna aktywność jest powiązana z kilkoma podstawowymi mediatorami funkcji macicy uczestniczącymi w regulacji okresu okołoimplantacyjnego.

Wspólną cechą analizowanych zależności była ich wyraźna zależność od kontekstu fizjologicznego. Działanie OXA, estrogenów i prostaglandyn nie miało charakteru jednokierunkowego, lecz zmieniało się wraz z etapem wczesnej ciąży, rodzajem tkanki oraz stężeniem badanego czynnika. Ponadto zmiany poziomu transkryptów nie zawsze odpowiadały zmianom zawartości białek lub odpowiedzi sekrecyjnej, co wskazuje na wielopoziomowy charakter regulacji układu oreksynowego i związanych z nim procesów.

Łącznie wyniki badań przedstawionych w trzech publikacjach wskazują, że układ oreksynowy stanowi element lokalnej sieci regulacyjnej macicy świni, funkcjonalnie powiązany z lokalną steroidogenezą oraz sygnalizacją estrogenową i prostaglandynową. OXA wpływa na steroidogenezę maciczną, natomiast aktywność układu oreksynowego podlega regulacji przez estrogeny i prostaglandyny. Zależności te mają charakter dynamiczny i zmieniają się w kolejnych etapach wczesnej ciąży, wskazując na udział układu oreksynowego w zmianach aktywności hormonalnej macicy w zależności od jej stanu fizjologicznego.

Przedstawione w osiągnięciu naukowym nr 2 badania wniosły nowe informacje dotyczące funkcjonalnego znaczenia lokalnego układu oreksynowego w macicy świni oraz jego regulacji przez wybrane mediatory hormonalne w okresie wczesnej ciąży. Za najważniejsze elementy wkładu uważam*:*

1. **Wykazano, że OXA moduluje steroidogenezę w endometrium i miometrium świni podczas wczesnej ciąży**, wpływając na poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3* oraz

wydzielanie E_1, E_2 i T. Pozwoliło to rozszerzyć wcześniejszą wiedzę o obecności układu oreksynowego w macicy o dane wskazujące na jego funkcjonalne znaczenie w lokalnej regulacji hormonalnej tego narządu.

2. **Wykazano regulacyjny wpływ E_1 i E_2 na układ oreksynowy w endometrium i miometrium świni**, obejmujący poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, zawartość białek receptorowych OX1R i OX2R oraz wydzielanie OXA i OXB. Wyniki te wskazały, że lokalnie układ oreksynowy pozostaje pod kontrolą estrogenów, a charakter tej regulacji zależy od etapu wczesnej ciąży, rodzaju tkanki oraz stężenia steroidu.
3. **Wykazano funkcjonalne powiązanie lokalnej sygnalizacji oreksynowej i steroidowej w macicy świni**: OXA moduluje steroidogenezę maciczną, natomiast estrogeny regulują elementy układu oreksynowego. Uzyskane wyniki nie stanowią dowodu istnienia mechanizmu sprzężenia zwrotnego, lecz wskazują na dwukierunkowe zależności pomiędzy tymi układami regulacyjnymi.
4. **Wykazano, że PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ regulują układ oreksynowy w endometrium i miometrium świni**, wpływając na poziom transkryptów *PPO*, *OX1R* i *OX2R*, zawartość białek receptorowych OX1R i OX2R oraz wydzielanie OXA i OXB. Pozwoliło to rozszerzyć zakres poznanych regulatorów lokalnego układu oreksynowego poza hormony steroidowe i wykazać jego powiązanie również z sygnalizacją prostaglandynową.
5. **Wykazano, że regulacja układu oreksynowego oraz jego wpływ na steroidogenezę mają charakter zależny od kontekstu fizjologicznego**. Kierunek i zakres odpowiedzi różniły się pomiędzy endometrium a miometrium, kolejnymi etapami wczesnej ciąży oraz zastosowanymi stężeniami badanych czynników. Wyniki te wskazują, że znaczenie układu oreksynowego w macicy należy rozpatrywać w odniesieniu do określonego etapu fizjologicznego, a nie jako jednolity mechanizm działający w taki sam sposób w całym okresie wczesnej ciąży.

Łącznie przedstawione badania pozwoliły przejść od wcześniejszego opisu obecności układu oreksynowego w macicy świni do wykazania jego funkcjonalnego znaczenia w regulacji steroidogenezy oraz określenia estrogenów i prostaglandyn jako lokalnych regulatorów tego układu w okresie wczesnej ciąży.

***Ograniczenia i perspektywy dalszych badań**:*

W badaniach tworzących **osiągnięcie naukowe nr 2** zastosowano model hodowli *in vitro* eksplantów tkanek macicy, którego ogólne ograniczenia omówiono w części dotyczącej osiągnięcia naukowego nr 1. Model ten umożliwiał ocenę lokalnej odpowiedzi endometrium i miometrium na badane czynniki, jednak uzyskane wyniki nie mogą być bezpośrednio ekstrapolowane na regulację na poziomie całego organizmu ani na przebieg wczesnej ciąży *in vivo*.

Zakres zastosowanych metod wyznacza również granice interpretacji wpływu OXA na steroidogenezę. W badaniu określono poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3* oraz wydzielanie E_1, E_2 i T, nie analizowano natomiast zawartości ani aktywności enzymów $P450_{C17}$ i $P450_{AROM}$. Nie można zatem na podstawie uzyskanych wyników jednoznacznie określić, w jakim stopniu zmiany poziomu transkryptów przekładały się na zawartość i aktywność

odpowiadających im enzymów steroidogennych. Nie badano również wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za działanie OXA.

Istotne ograniczenie dotyczy także identyfikacji receptora pośredniczącego w działaniu OXA. Zastosowanie antagonisty OX1R, SB-3348667, nie doprowadziło do konsekwentnego zniesienia efektów OXA, a sam antagonista modyfikował część analizowanych parametrów. Wyniki te nie pozwalają na jednoznaczne przypisanie obserwowanego działania OXA do OX1R ani na wykluczenie udziału OX2R. Dalsze badania powinny zatem obejmować bardziej jednoznaczne podejścia do rozróżnienia udziału obu receptorów, z zastosowaniem selektywnej modulacji OX1R i OX2R oraz analizą aktywowanych przez nie szlaków sygnałowych.

Badania dotyczące estrogenów i prostaglandyn wykazały, że E_1, E_2, PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ regulują poszczególne elementy układu oreksynowego, jednak **nie pozwalają stwierdzić, że układ oreksynowy pośredniczy w biologicznym działaniu tych hormonów w macicy**. Nie badano bowiem skutków blokowania sygnalizacji oreksynowej podczas działania estrogenów lub prostaglandyn. Weryfikacja funkcjonalnego znaczenia wykazanych zależności wymagałaby doświadczeń interwencyjnych, w których działanie E_1, E_2, PGE_2 lub $PGF_{2\alpha}$ byłoby analizowane przy jednoczesnej selektywnej blokadzie OX1R i OX2R.

Dalsze badania powinny zatem koncentrować się przede wszystkim na identyfikacji receptorowych i wewnątrzkomórkowych mechanizmów działania oreksyn oraz na eksperymentalnej weryfikacji funkcjonalnego znaczenia wykazanych zależności pomiędzy układem oreksynowym a regulacją estrogenową i prostaglandynową. Szczególnie istotne byłoby określenie, czy modulacja aktywności OX1R i OX2R zmienia odpowiedź tkanek macicy na estrogeny i prostaglandyny oraz czy obserwowane zależności występują również w bardziej złożonych modelach biologicznych.

Bibliografia:

[1] Geisert RD, Schmitt RAM. Early embryonic survival in the pig: Can it be improved? Journal of Animal Science 2002;80:E54–65. https://doi.org/10.2527/animalsci2002.0021881200800ES10009x.

[2] Johnson GA, Bazer FW, Seo H. The Early Stages of Implantation and Placentation in the Pig. Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology, vol. 234, 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-77360-1_5.

[3] Bazer FW, Wu G, Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Bayless K. Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. Molecular Human Reproduction 2009;16:135–52. https://doi.org/10.1093/molehr/gap095.

[4] Geisert RD, Yelich JV. Regulation of conceptus development and attachment in pigs. Journal of Reproduction and Fertility. Supplement 1997;52:133–49.

[5] Edwards AK, van den Heuvel MJ, Wessels JM, LaMarre J, Croy BA, Tayade C. Expression of angiogenic basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, thrombospondin-1 and their receptors at the porcine maternal-fetal interface. Reproductive Biology and Endocrinology 2011;9. https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-5.

[6] Franczak A. Endometrial and myometrial secretion of androgens and estrone during early pregnancy and luteolysis in pigs. Reproductive Biology 2008;8:213–28. https://doi.org/10.1016/S1642-431X(12)60013-8.

[7] Franczak A, Kotwica G. Secretion of estradiol-17β by porcine endometrium and myometrium during early pregnancy and luteolysis. Theriogenology 2008;69:283–9. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.09.023.

[8] Kaczmarek MM, Waclawik A, Blitek A, Kowalczyk AE, Schams D, Ziecik AJ. Expression of the vascular endothelial growth factor-receptor system in the porcine endometrium throughout the estrous cycle and early pregnancy. Molecular Reproduction and Development 2008;75:362–72. https://doi.org/10.1002/mrd.20815.
[9] Kaczynski P, Goryszewska E, Baryla M, Waclawik A. Prostaglandin F2α stimulates angiogenesis at the embryo-maternal interface during early pregnancy in the pig. Theriogenology 2020;142:169–76.
[10] Seo H, Choi Y, Shim J, Yoo I, Ka H. Comprehensive analysis of prostaglandin metabolic enzyme expression during pregnancy and the characterization of AKR1B1 as a prostaglandin F synthase at the maternal-conceptus interface in pigs. Biology of Reproduction 2014;90:1–13. https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.114926.
[11] Wojciechowicz B, Kotwica G, Kolakowska J, Franczak A. The activity and localization of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/Δ5-Δ4 isomerase and release of androstenedione and progesterone by uterine tissues during early pregnancy and the estrous cycle in pigs. Journal of Reproduction and Development 2013;59:49–58. https://doi.org/10.1262/jrd.2012-099.
[12] Velez C, Williamson D, Cánovas ML, Giai LR, Rutland C, Pérez W, et al. Changes in Immune Response during Pig Gestation with a Focus on Cytokines. Veterinary Sciences 2024;11:50. https://doi.org/10.3390/vetsci11010050.
[13] Parrilla I, Gil MA, Cuello C, Cambra JM, Gonzalez-Plaza A, Lucas X, et al. Immunological uterine response to pig embryos before and during implantation. Reproduction in Domestic Animals 2022;57. https://doi.org/10.1111/rda.14142.
[14] Okano A, Ogawa H, Takahashi H, Geshi M. Apoptosis in the Porcine Uterine Endometrium During the Estrous Cycle, Early Pregnancy and Post Partum. The Journal of Reproduction and Development 2007;53:923–30. https://doi.org/10.1262/jrd.18139.
[15] Jung W, Yoo I, Han J, Kim M, Lee S, Cheon Y, et al. Expression of Caspases in the Pig Endometrium Throughout the Estrous Cycle and at the Maternal-Conceptus Interface During Pregnancy and Regulation by Steroid Hormones and Cytokines. Frontiers in Veterinary Science 2021;8:641916. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.641916.
[16] Samborski A, Graf A, Krebs S, Kessler B, Bauersachs S. Deep Sequencing of the Porcine Endometrial Transcriptome on Day 14 of Pregnancy1. Biology of Reproduction 2013;88. https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.107870.
[17] Kaczynski P, Bauersachs S, Baryla M, Goryszewska E, Muszak J, Grzegorzewski WJ, et al. Estradiol-17β-Induced Changes in the Porcine Endometrial Transcriptome In Vivo. International Journal of Molecular Sciences 2020;21:890. https://doi.org/10.3390/ijms21030890.
[18] Szymanska M, Blitek A. Endometrial and conceptus response to exogenous progesterone treatment in early pregnant gilts following hormonally-induced estrus. Animal Reproduction Science 2016;174:56–64. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2016.09.005.
[19] Bazer FW, Roberts RM, Thatcher WW. Actions of hormones on the uterus and effect on conceptus development. Journal of Animal Science 1979;49 Suppl 2:35–45. https://doi.org/10.1093/ansci/49.Supplement_II.35.
[20] Ashworth CJ, Fliss MFV, Bazer FW. Evidence for steroid control of a putative angiogenic factor in the porcine uterus. Journal of Endocrinology 1990;125:15–9. https://doi.org/10.1677/joe.0.1250015.
[21] Kowalczyk AE, Kaczmarek MM, Schams D, Ziecik AJ. Effect of prostaglandin E2 and tumor necrosis factor α on the VEGF-receptor system expression in cultured porcine luteal cells. Molecular Reproduction and Development 2008;75. https://doi.org/10.1002/mrd.20897.
[22] Waclawik A. Novel insights into the mechanisms of pregnancy establishment: Regulation of prostaglandin synthesis and signaling in the pig. Reproduction 2011;142:389–99. https://doi.org/10.1530/REP-11-0033.
[23] Kaczynski P, Kowalewski MP, Waclawik A. Prostaglandin F2α promotes angiogenesis and embryo-maternal interactions during implantation. Reproduction 2016;151:539–52. https://doi.org/10.1530/REP-15-0496.

[24] Kaczynski P, Baryla M, Goryszewska E, Bauersachs S, Waclawik A. Prostaglandin F2α promotes embryo implantation and development in the pig. Reproduction 2018;156:405–19. https://doi.org/10.1530/REP-18-0225.
[25] Johnson GA, Bazer FW, Burghardt RC, Spencer TE, Wu G, Bayless KJ. Conceptus-uterus interactions in pigs: endometrial gene expression in response to estrogens and interferons from conceptuses. Society of Reproduction and Fertility supplement 2009;66:321-332. https://doi.org/10.1530/biosciprocs.18.0037.
[26] Welter H, Wollenhaupt K, Tiemann U, Einspanier R. Regulation of the VEGF-system in the endometrium during steroid-replacement and early pregnancy of pigs. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes 2003;111:33–40. https://doi.org/10.1055/s-2003-37498.
[27] Okrasa S, Franczak A, Zmijewska A, Wojciechowicz B, Dziekoński M, Martyniak M, et al. The uterine secretory activity and its physiological changes in the pig. Acta Biologica Cracoviensia Series Zoologia 55/56: 40-57. Acta Biologica Cracoviensia Series Zoologia 2014;55.
[28] Kaczynski P, Goryszewska-Szczurek E, Baryla M, Waclawik A. Novel insights into conceptus–maternal signaling during pregnancy establishment in pigs. Molecular Reproduction Devel 2023;90:658–72. https://doi.org/10.1002/mrd.23567.
[29] Franczak A, Wojciechowicz B, Kotwica G. Novel aspects of cytokine action in porcine uterus - endometrial and myometrial production of estrone (E1) in the presence of interleukin 1β (il1β), interleukin 6 (il6) and tumor necrosis factor (TNFα) - in vitro study. Folia Biologica (Poland) 2013;61:253–61. https://doi.org/10.3409/fb61_3-4.253.
[30] Dupont J, Bertoldo MJ, Rak A. Energy sensors in female and male reproduction and fertility. International Journal of Endocrinology 2018;2018. https://doi.org/10.1155/2018/8285793.
[31] Dupont J, Reverchon M, Bertoldo MJ, Froment P. Nutritional signals and reproduction. Molecular and Cellular Endocrinology 2014;382:527–37. https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.028.
[32] Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89:2548–56. https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395.
[33] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature Reviews, Immunology 2011;11:85–97. https://doi.org/10.1038/nri2921.
[34] Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. The British Journal of Nutrition 2004;92:347–55. https://doi.org/10.1079/BJN20041213.
[35] Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M, Dupont J. Adipokines and the Female Reproductive Tract. International Journal of Endocrinology 2014;2014:1–10. https://doi.org/10.1155/2014/232454.
[36] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 2003;423:762–9. https://doi.org/10.1038/nature01705.
[37] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nature Medicine 2001;7:941–6. https://doi.org/10.1038/90984.
[38] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. Journal of Clinical Investigation 2006;116. https://doi.org/10.1172/JCI29126.
[39] Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, Szeszko K, Rytelewska E, Kisielewska K, et al. Adiponectin: A New Regulator of Female Reproductive System. International Journal of Endocrinology 2018;2018:1–12. https://doi.org/10.1155/2018/7965071.
[40] Smolinska N, Dobrzyn K, Kiezun M, Szeszko K, Maleszka A, Kaminski T. Effect of adiponectin on the steroidogenic acute regulatory protein, p450 side chain cleavage enzyme and 3B-hydroxysteroid dehydrogenase gene expression, progesterone and androstenedione production by the porcine uterus during early pregnancy. Journal of Physiology and Pharmacology 2016;67:443–56.
[41] Smolinska N, Szeszko K, Dobrzyn K, Kiezun M, Rytelewska E, Kisielewska K, et al. Transcriptomic analysis of porcine endometrium during implantation after in vitro stimulation by adiponectin.

International Journal of Molecular Sciences 2019;20:1335–1335. https://doi.org/10.3390/ijms20061335.
[42] Smolinska N, Kiezun M, Dobrzyn K, Szeszko K, Maleszka A, Kaminski T. Adiponectin, orexin A and orexin B concentrations in the serum and uterine luminal fluid during early pregnancy of pigs. Animal Reproduction Science 2017;178:1–8. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.01.001.
[43] Smolinska N, Dobrzyn K, Maleszka A, Kiezun M, Szeszko K, Kaminski T. Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) in the porcine uterus during the oestrous cycle. Animal Reproduction Science 2014;146:42–54. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.02.001.
[44] Smolinska N, Maleszka A, Dobrzyn K, Kiezun M, Szeszko K, Kaminski T. Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 and 2 in the porcine uterus, conceptus, and trophoblast during early pregnancy. Theriogenology 2014;82:951–65. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.07.018.
[45] Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. Journal of Experimental Medicine 2003;198:977–85. https://doi.org/10.1084/jem.20030382.
[46] Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N, et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010;95:2476–85. https://doi.org/10.1210/jc.2010-0042.
[47] Carlino C, Trotta E, Stabile H, Morrone S, Bulla R, Soriani A, et al. Chemerin regulates NK cell accumulation and endothelial cell morphogenesis in the decidua during early pregnancy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012;97:3603–12. https://doi.org/10.1210/jc.2012-1102.
[48] De Henau O, Degroot GN, Imbault V, Robert V, De Poorter C, McHeik S, et al. Signaling properties of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. PLoS ONE 2016;11:e0164179–e0164179. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164179.
[49] Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. Journal of Biological Chemistry 2007;282:28175–88. https://doi.org/10.1074/jbc.M700793200.
[50] Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickinger AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. IUBMB Life 2014;66:19–26. https://doi.org/10.1002/iub.1242.
[51] Nakamura N, Naruse K, Kobayashi Y, Miyabe M, Saiki T, Enomoto A, et al. Chemerin promotes angiogenesis in vivo. Physiological Reports 2018;6:e13962–e13962. https://doi.org/10.14814/phy2.13962.
[52] Rytelewska E, Kisielewska K, Kiezun M, Dobrzyn K, Gudelska M, Rak A, et al. Expression of chemerin and its receptors in the ovaries of prepubertal and mature gilts. Molecular Reproduction and Development 2020;87:739–62. https://doi.org/10.1002/mrd.23391.
[53] Gudelska M, Dobrzyn K, Kiezun M, Rytelewska E, Kisielewska K, Kaminska B, et al. The expression of chemerin and its receptors (CMKLR1, GPR1, CCRL2) in the porcine uterus during the oestrous cycle and early pregnancy and in trophoblasts and conceptuses. Animal 2020;14:2116–28. https://doi.org/10.1017/S175173112000097X.
[54] Rytelewska E, Kiezun M, Zaobidna E, Gudelska M, Kisielewska K, Dobrzyn K, et al. Chemerin as a modulator of angiogenesis and apoptosis processes in the corpus luteum of pigs: an in vitro study. Biology of Reproduction 2021;ioab126:1–14. https://doi.org/10.1093/biolre/ioab126.
[55] Rytelewska E, Kiezun M, Kisielewska K, Gudelska M, Dobrzyn K, Kaminska B, et al. Chemerin as a modulator of ovarian steroidogenesis in pigs: an in vitro study. Theriogenology 2021;160:95–101. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.10.040.
[56] Yu M, Yang Y, Huang C, Ge L, Xue L, Xiao Z, et al. Chemerin: A Functional Adipokine in Reproductive Health and Diseases. Biomedicines 2022;10:1910. https://doi.org/10.3390/biomedicines10081910.

[57] Orzechowska K, Kopij G, Paukszto L, Dobrzyn K, Kiezun M, Jastrzebski J, et al. Chemerin effect on transcriptome of the porcine endometrium during implantation determined by RNA-sequencing. Biology of Reproduction 2022;107. https://doi.org/10.1093/biolre/ioac063.
[58] Orzechowska K, Dobrzyń K, Kieżun M, Malinowska A, Świderska B, Kamiński T, et al. Chemerin Effect on the Endometrial Proteome of the Domestic Pig during Implantation Obtained by LC-MS/MS Analysis. Cells 2022;11. https://doi.org/10.3390/cells11071161.
[59] Cai XJ, Widdowson PS, Harrold J, Wilson S, Buckingham RE, Arch JR, et al. Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. Diabetes 1999;48:2132–7. https://doi.org/10.2337/diabetes.48.11.2132.
[60] Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Yanagisawa M, Matsukura S. Widespread distribution of orexin in rat brain and its regulation upon fasting. Biochemical and Biophysical Research Communications 1999;256:495–9. https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0362.
[61] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell 1998;92:573–85. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80949-6.
[62] Tsujino N, Sakurai T. Orexin/Hypocretin: A Neuropeptide at the Interface of Sleep, Energy Homeostasis, and Reward System. Pharmacological Reviews 2009;61:162–76. https://doi.org/10.1124/pr.109.001321.
[63] Spinazzi R, Andreis PG, Rossi GP, Nussdorfer GG. Orexins in the Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Pharmacological Reviews 2006;58:46–57. https://doi.org/10.1124/pr.58.1.4.
[64] Basini G, Ciccimarra R, Bussolati S, Grolli S, Ragionieri L, Ravanetti F, et al. Orexin A in swine corpus luteum. Domestic Animal Endocrinology 2018;64:38–48. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2018.04.001.
[65] Ciccimarra R, Bussolati S, Grasselli F, Grolli S, Ragionieri L, Ravanetti F, et al. Orexin system in swine ovarian follicles. Domestic Animal Endocrinology 2018;62:49–59. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2017.09.003.
[66] Nitkiewicz A, Smolinska N, Maleszka A, Chojnowska K, Kaminski T. Expression of orexins and their precursor in the porcine ovary and the influence of orexins on ovarian steroidogenesis in pigs. Animal Reproduction Science 2014;148:53–62. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.03.015.
[67] Nitkiewicz A, Smolinska N, Maleszka A, Kiezun M, Kaminski T. Localization of orexin A and orexin B in the porcine uterus. Reproductive Biology 2012;12:135–55. https://doi.org/10.1016/S1642-431X(12)60082-5.
[68] Nitkiewicz A, Smolinska N, Przala J, Kaminski T. Expression of orexin receptors 1 (OX1R) and 2 (OX2R) in the porcine ovary during the oestrous cycle. Regulatory Peptides 2010;165:186–90. https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.07.166.
[69] Smolinska N, Kiezun M, Dobrzyn K, Szeszko K, Maleszka A, Kaminski T. Expression of the orexin system in the porcine uterus, conceptus and trophoblast during early pregnancy. Animal 2015;9:1820–31. https://doi.org/10.1017/S1751731115001020.
[70] Cataldi NI, Lux-Lantos VAR, Libertun C. Effects of orexins A and B on expression of orexin receptors and progesterone release in luteal and granulosa ovarian cells. Regulatory Peptides 2012;178:56–63. https://doi.org/10.1016/j.regpep.2012.06.008.
[71] Dobrzyn K, Szeszko K, Kiezun M, Kisielewska K, Rytelewska E, Gudelska M, et al. In vitro effect of orexin A on the transcriptomic profile of the endometrium during early pregnancy in pigs. Animal Reproduction Science 2019;200:31–42. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.11.008.
[72] Dobrzyn K, Kiezun M, Szeszko K, Gudelska M, Kisielewska K, Rytelewska E, et al. The in vitro effect of orexin a on the porcine myometrial transcriptomic profile during the early-implantation period. Theriogenology 2020;143:157–67. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.12.004.

[73] Kaminski T, Smolinska N, Kiezun M, Dobrzyn K, Szeszko K, Maleszka A. Effect of orexin B on CYP17A1 and CYP19A3 expression and oestradiol, oestrone and testosterone secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. Animal 2018;12:1921–32. https://doi.org/10.1017/S1751731117003779.
[74] Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ, Frazier KS. Swine as Models in Biomedical Research and Toxicology Testing. Veterinary Pathology 2012;49:344–56. https://doi.org/10.1177/0300985811402846.
[75] Spencer TE, Bazer FW. Conceptus signals for establishing and maintenance of pregnancy. Reproductive Biology and Endocrinology 2004;2:49–49. https://doi.org/10.1186/1477-7827-2-49.
[76] Laffranchi M, Schioppa T, Sozio F, Piserà A, Tiberio L, Salvi V, et al. Chemerin in immunity. Journal of Leukocyte Biology 2025;117:qiae181. https://doi.org/10.1093/jleuko/qiae181.
[77] Ben Dhaou C, Mandi K, Frye M, Acheampong A, Radi A, De Becker B, et al. Chemerin regulates normal angiogenesis and hypoxia-driven neovascularization. Angiogenesis 2022;25:159–79. https://doi.org/10.1007/s10456-021-09818-1.
[78] Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, Szeszko K, Maleszka A, Kaminski T. The effect of estrone and estradiol on the expression of the adiponectin system in the porcine uterus during early pregnancy. Theriogenology 2017;88:183–96. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.09.023.
[79] Dobrzyn K, Smolinska N, Szeszko K, Kiezun M, Maleszka A, Rytelewska E, et al. Effect of progesterone on adiponectin system in the porcine uterus during early pregnancy. Journal of Animal Science 2017;95:338–52. https://doi.org/10.2527/JAS.2016.0732.
[80] Bazer FW, Thatcher WW. Theory of maternal recognition of pregnancy in swine based on estrogen controlled endocrine versus exocrine secretion of prostaglandin F2α by the uterine endometrium. Prostaglandins 1977;14:397–401. https://doi.org/10.1016/0090-6980(77)90185-X.
[81] Akinlosotu BA, Diehl JR, Gimenez T. Prostaglandin E2 counteracts the effects of PGF2α in indomethacin treated cycling gilts. Prostaglandins 1988;35:81–93. https://doi.org/10.1016/0090-6980(88)90276-6.
[82] Yang YL, Ren LR, Sun LF, Huang C, Xiao TX, Wang BB, et al. The role of GPR1 signaling in mice corpus luteum. Journal of Endocrinology 2016;230:55–65. https://doi.org/10.1530/JOE-15-0521.
[83] Morgan GL, Geisert RD, Zavy MT. Development of pig blastocytes in a uterine environment advanced by exogenous oestrogen. Journal of Reproduction and Fertility 1987;80:125–31. https://doi.org/10.1530/jrf.0.0800125.
[84] Gregoraszczuk EL, Michas N. Progesterone and estradiol secretion by porcine luteal cells is influenced by individual and combined treatment with prostaglandins E2 and F(2a) throughout the estrus cycle. Prostaglandins and Other Lipid Mediators 1999;57:231–41. https://doi.org/10.1016/S0090-6980(99)00009-X.
[85] Gudelska M, Dobrzyn K, Kiezun M, Kisielewska K, Rytelewska E, Kaminski T, et al. Chemerin Affects P 4 and E 2 Synthesis in the Porcine Endometrium during Early Pregnancy. International Journal of Molecular Sciences 2022;23:945–945.
[86] Schäfer-Somi S. Cytokines during early pregnancy of mammals: A review. Animal Reproduction Science 2003;75:73–94. https://doi.org/10.1016/S0378-4320(02)00222-1.
[87] van Mourik MSM, Macklon NS, Heijnen CJ. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. Journal of Leukocyte Biology 2008;85:4–19. https://doi.org/10.1189/jlb.0708395.
[88] Dobrzyn K, Smolinska N, Szeszko K, Kiezun M, Maleszka A, Kaminski T. Modulation of adiponectin system expression in the porcine uterus during early pregnancy by prostaglandin E2 and F2α. Reproduction, Fertility and Development 2017;29:1832–45. https://doi.org/10.1071/RD16181.

[89] Dobrzyn K, Kiezun M, Zaobidna E, Kisielewska K, Rytelewska E, Gudelska M, et al. The in vitro effect of prostaglandin e2 and f2α on the chemerin system in the porcine endometrium during gestation. International Journal of Molecular Sciences 2020;21:1–26. https://doi.org/10.3390/ijms21155213.
[90] Ragionieri L, Ravanetti F, Di Lecce R, Botti M, Ciccimarra R, Bussolati S, et al. Immunolocalization of Orexin A and its receptors in the different structures of the porcine ovary. Annals of Anatomy 2018;218:214–26. https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.04.006.
[91] Silveyra P, Lux-Lantos V, Libertun C. Both orexin receptors are expressed in rat ovaries and fluctuate with the estrous cycle: effects of orexin receptor antagonists on gonadotropins and ovulation. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism 2007;293:977–85. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00179.2007.-Orexins.
[92] Franczak A, Kotwica G. Androgens and estradiol-17β production by porcine uterine cells: In vitro study. Theriogenology 2010;73:232–41. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2009.09.004.
[93] Barreiro ML, Pineda R, Navarro VM, Lopez M, Suominen JS, Pinilla L, et al. Orexin 1 Receptor Messenger Ribonucleic Acid Expression and Stimulation of Testosterone Secretion by Orexin-A in Rat Testis. Endocrinology 2004;145:2297–306. https://doi.org/10.1210/en.2003-1405.
[94] Sasson R, Dearth RK, White RS, Chappell PE, Mellon PL. Orexin A Induces GnRH Gene Expression and Secretion from GT1-7 Hypothalamic GnRH Neurons. Neuroendocrinology 2006;84:353–63. https://doi.org/10.1159/000098333.
[95] Small CJ, Goubillon M-L, Murray JF, Siddiqui A, Grimshaw SE, Young H, et al. Central Orexin A Has Site-Specific Effects on Luteinizing Hormone Release in Female Rats. Endocrinology 2003;144:3225–36. https://doi.org/10.1210/en.2002-0041.
[96] Geisert RD, Renegar RH, Thatcher WW, Michael Roberts R, Bazer FW. Establishment of Pregnancy in the Pig: I. Interrelationships Between Preimplantation Development of the Pig Blastocyst and Uterine Endometrial Secretions12. Biology of Reproduction 1982;27:925–39. https://doi.org/10.1095/biolreprod27.4.925.
[97] Ka H, Seo H, Choi Y, Yoo I, Han J. Endometrial response to conceptus-derived estrogen and interleukin-1β at the time of implantation in pigs. Journal of Animal Science and Biotechnology 2018;9:44. https://doi.org/10.1186/s40104-018-0259-8.
[98] Blitek A, Kiewisz J, Waclawik A, Kaczmarek MM, Ziecik AJ. Effect of Steroids on HOXA10 mRNA and Protein Expression and Prostaglandin Production in the Porcine Endometrium. Journal of Reproduction and Development 2010;56:643–8. https://doi.org/10.1262/jrd.10-046K.
[99] Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, Szeszko K, Rytelewska E, Kisielewska K, et al. The in vitro effect of progesterone on the orexin system in porcine uterine tissues during early pregnancy. Acta Veterinaria Scandinavica 2018;60:76–76. https://doi.org/10.1186/s13028-018-0430-4.
[100] Waclawik A, Kaczynski P, Jabbour HN. Autocrine and paracrine mechanisms of prostaglandin E2 action on trophoblast/conceptus cells through the prostaglandin E2 receptor (PTGER2) during implantation. Endocrinology 2013;154:3864–76. https://doi.org/10.1210/en.2012-2271.

Omówienie pozostałej aktywności naukowo-badawczej

1. Rola układu oreksynowego w regulacji funkcji rozrodczych świni

W 2010 roku rozpoczęłam studia doktoranckie na Wydziale Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie pod kierunkiem prof. dr. hab. Tadeusza Kamińskiego. Równolegle z realizacją badań stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej uczestniczyłam w prowadzonym w zespole programie dotyczącym znaczenia układu oreksynowego w regulacji funkcji rozrodczych świni. Badania realizowano w ramach projektów finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (**NN308122134**, **NN308111138**), projektu statutowego Katedry Anatomii Zwierząt (**528-0206.0805**) kierowanych przez prof. dr. Hab. Tadeusza Kamińskiego oraz projektu NCN nr **2011/03/B/NZ9/04187** pt. „*Rola oreksyn i adiponektyny w kontroli funkcji macicy świń w okresie wczesnej ciąży*", kierowanego przez dr Ninę Smolińską (aktualnie prof. dr hab. Ninię Smolińską). Efektem mojego udziału w tym nurcie badań było współautorstwo trzynastu publikacji naukowych obejmujących charakterystykę układu oreksynowego w strukturach związanych z regulacją funkcji rozrodczych, analizę czynników regulujących jego aktywność oraz badania funkcjonalnego działania OXA i OXB.

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

Nitkiewicz, A., Smolińska, N., Maleszka, A., ***Kieżun, M.****, & Kamiński, T. (2012). Localization of orexin A and orexin B in the porcine uterus. Reproductive Biology, 12(2):135-55. https://doi.org/10.1016/S1642-431X(12)60082-5*

Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., ***Kieżun, M.****, Chojnowska, K., Dobrzyń, K., Jazowska, J., & Kamiński, T. (2013). Expression of orexin A and B in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. Journal of Physiology and Pharmacology, 64(1):55-63. PMID: 23568972.*

Smolińska, N., ***Kieżun, M.****, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2015). Expression of the orexin system in the porcine uterus, conceptus and trophoblast during early pregnancy. Animal, 9(11):1820-31. https://doi.org/10.1017/S1751731115001020*

Smolińska, N., Nitkiewicz, A., Maleszka, A., Kieżun, M., Dobrzyń, K., Czerwińska, J., Chojnowska, K., & Kamiński, T. (2014). The effect of the estrous cycle on the expression of prepro-orexin gene and protein and the levels of orexin A and B in the porcine pituitary. Animal, 8(2):300-7. https://doi.org/10.1017/S1751731113002152

Po uzyskaniu stopnia doktora:

Kamiński, T., Smolińska, N., ***Kieżun, M.****, Dobrzyń, K., Szeszko, K., & Maleszka, A. (2018). Effect of orexin B on CYP17A1 and CYP19A3 expression and oestradiol, oestrone and testosterone secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. Animal, 12(9):1921-1932. https://doi.org/10.1017/S1751731117003779*

Dobrzyń, K., Smolińska, N., ***Kieżun, M.****, Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., & Kamiński, T. (2018). The in vitro effect of progesterone on the orexin system in porcine uterine tissues during early pregnancy. Acta Veterinaria Scandinavica, 60(1):76. https://doi.org/10.1186/s13028-018-0430-4*

Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., ***Kieżun, M.****, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Bors, K. A., Wyrębek, J., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2019). The effect of orexin B on steroidogenic acute regulatory protein, p450 side-chain cleavage enzyme and 3β-hydroxysteroid dehydrogenase gene expression, and progesterone and androstenedione secretion by the porcine uterus during early pregnancy and the estrous cycle. Journal of Animal Science, 97(2):851-864. https://doi.org/10.1093/jas/sky458*

Dobrzyń, K., Szeszko, K., ***Kieżun, M.****, Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., Wyrębek, J., Bors, K. A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2019). In vitro effect of orexin A on the transcriptomic profile of the endometrium during early pregnancy in pigs. Animal Reproduction Science, 200, 31–42. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.11.008*

Zaobidna, E. A., ***Kieżun, M.****, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Bors, K. A., Kopij, G., Szymańska, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The influence of orexin B on the transcriptome profile of porcine myometrial explants during early implantation. Theriogenology, 156, 205–213. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.07.002*

Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., ***Kieżun, M.****, Dobrzyń, K., Bors, K. A., Wyrębek, J., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The effect of orexin a on the StAR, CYP11A1 and HSD3B1 gene expression, as well as progesterone and androstenedione secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. Theriogenology, 143, 179–190. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.10.012*

Dobrzyń, K., ***Kieżun, M****., Szeszko, K., Gudelska, M., Kisielewska, K., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Wyrębek, J., Bors, K. A., Kopij, G., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The in vitro effect of orexin a on the porcine myometrial transcriptomic profile during the early-implantation period. Theriogenology, 143, 157–167. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.12.004*

Dobrzyń, K., ***Kieżun, M.****, Szeszko, K., Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., Zaobidna, E. A., Bors, K. A., Kopij, G., Szymańska, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2021). Orexin B affects the transcriptome of incubated in vitro porcine endometrial explants from the early-implantation period. Reproduction in Domestic Animals, 56(2):239-253. https://doi.org/10.1111/rda.13700*

Orzechowska, K., ***Kieżun, M.****, Rytelewska, E., Gudelska, M., Kisielewska, K., Kopij, G., Dobrzyń, K., Zaobidna, E. A., Szymańska, K., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Effects of orexin A on PTGS2, PTGES, CBR1 and PGFS mRNA transcript abundances and prostaglandin*

E2 and F2α concentrations in culture medium of pig uterine explants collected during early gestation and the oestrous cycle. Animal Reproduction Science, 237, 1–17. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2021.106910

Pierwszy etap badań koncentrował się na charakterystyce występowania układu oreksynowego oraz zmian w ekspresji jego elementów oraz wydzielaniu oreksyn w zależności od statusu fizjologicznego zwierząt. Badania obejmowały struktury związane z centralną regulacją funkcji rozrodczych, podwzgórze i przysadkę, oraz macicę, a następnie również zarodki i trofoblast. Szczególne znaczenie dla dalszego rozwoju tego kierunku miało wykazanie obecności zarówno samych oreksyn, jak i ich receptorów w endometrium i miometrium podczas wczesnej ciąży. Wyniki te stworzyły podstawę do podjęcia badań nad lokalnym znaczeniem funkcjonalnym oreksyn w macicy.

Po uzyskaniu przeze mnie stopnia doktora zakres badań rozszerzono o analizę czynników regulujących układ oreksynowy oraz wpływ OXA i OXB na funkcje tkanek macicy. Wykazano, że elementy lokalnego układu oreksynowego podlegają regulacji przez hormony steroidowe i prostaglandyny. Trzy publikacje dotyczące wpływu OXA na steroidogenezę, a także regulacji układu oreksynowego przez E_1 i E_2 oraz PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ zostały wyodrębnione jako **osiągnięcie naukowe nr 2** i szczegółowo omówione w jego ramach; w niniejszej części stanowią element szerszego programu badań nad układem oreksynowym.

Istotny kierunek badań stanowiła analiza wpływu **obu oreksyn na steroidogenezę maciczną**. W odniesieniu do OXA, poza przedstawionym w osiągnięciu naukowym nr 2 wpływem na poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3* oraz na wydzielanie E_1, E_2 i T, wykazano również modulację poziomu transkryptów *StAR*, *CYP11A1* i *HSD3B1* oraz wydzielania P_4 przez endometrium i miometrium. Wpływ OXA na wydzielanie A_4 był mniej jednoznaczny i zależał od warunków eksperymentalnych. Analogiczne badania przeprowadzono dla OXB. Neuropeptyd ten modulował poziom transkryptów *CYP17A1* i *CYP19A3* oraz wydzielanie E_1, E_2 i T, a także poziom transkryptów *StAR*, *CYP11A1* i *HSD3B1* oraz wydzielanie P_4 i A_4. Charakter obserwowanych efektów był zależny od rodzaju tkanki, etapu wczesnej ciąży i stężenia OXB. **Łącznie badania nad OXA i OXB objęły geny kodujące białka uczestniczące w kolejnych etapach steroidogenezy oraz wydzielanie P_4, A_4, T, E_1 i E_2**. Wyniki te wykazały, że obie oreksyny modulują steroidogenezę w endometrium i miometrium, przy czym kierunek i zakres odpowiedzi zależą od rodzaju neuropeptydu, tkanki, etapu wczesnej ciąży oraz jego stężenia.

Zakres badań funkcjonalnych rozszerzono również na syntezę prostaglandyn. Oceniono wpływ OXA na poziom transkryptów *PTGS2*, *PTGES*, *PGFS* i *CBR1* oraz wydzielanie PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ przez endometrium i miometrium. OXA modulowała zarówno poziom analizowanych transkryptów, jak i wydzielanie obu prostaglandyn, a charakter efektów zależał od rodzaju tkanki, etapu wczesnej ciąży i stężenia neuropeptydu. Wyniki te wykazały, że **lokalne działanie OXA w macicy obejmuje nie tylko modulację steroidogenezy, lecz również wpływ na szlak syntezy i wydzielania prostaglandyn**.

Istotnym rozszerzeniem programu było zastosowanie analiz transkryptomicznych z wykorzystaniem mikromacierzy, umożliwiających ocenę odpowiedzi endometrium i miometrium na OXA i OXB w 15.–16. dniu ciąży w skali całego transkryptomu. Cztery odrębne badania objęły oba neuropeptydy i oba przedziały tkankowe macicy. W endometrium

OXA zmieniła poziom transkryptów 1104 genów, natomiast w miometrium – 461 genów, przy przyjętym kryterium FC > 1,2 i P < 0,05. W przypadku OXB zmiany dotyczyły odpowiednio 887 genów w endometrium i 1135 genów w miometrium. Analizy funkcjonalne wykazały, że odpowiedź na OXA i OXB obejmowała grupy genów związanych m.in. z wewnątrzkomórkowym przekazywaniem sygnału, regulacją cytokin, odpowiedzią zapalną, metabolizmem steroidów i lipidów, aktywacją komórek oraz procesami związanymi z rozwojem naczyń i regulacją śmierci komórkowej. Zakres i charakter tych zmian różniły się pomiędzy endometrium i miometrium oraz pomiędzy OXA i OXB.

Łącznie badania transkryptomiczne wykazały zależną od tkanki i rodzaju oreksyny odpowiedź molekularną macicy w okresie początku implantacji. Pozwoliły one wytypować grupy genów i procesów biologicznych potencjalnie związanych z działaniem oreksyn oraz znacząco rozszerzyły wcześniejsze badania ukierunkowane na steroidogenezę i prostaglandyny. Wyniki te należy jednak interpretować jako podstawę do identyfikacji potencjalnych kierunków działania OXA i OXB; wzbogacenie określonych kategorii funkcjonalnych nie stanowi bezpośredniego dowodu regulacji odpowiadających im procesów na poziomie funkcjonalnym.

Badania nad układem oreksynowym, w których uczestniczyłam przed i po uzyskaniu stopnia doktora, pozwoliły przejść od charakterystyki obecności elementów układu oreksynowego i ich zmian w strukturach związanych z regulacją funkcji rozrodczych do analizy lokalnego działania oreksyn w macicy. Wykazano wpływ OXA i OXB na steroidogenezę, wpływ OXA na szlak syntezy i wydzielanie prostaglandyn oraz rozległe zmiany profilu transkryptomicznego endometrium i miometrium pod wpływem obu neuropeptydów. Równolegle określono wpływ hormonów steroidowych i prostaglandyn na poziom transkryptów elementów układu oreksynowego, zawartość białek receptorowych oraz wydzielanie OXA i OXB w macicy. **Wyniki te wskazują, że układ oreksynowy stanowi jeden z lokalnych układów regulacyjnych macicy świni, funkcjonalnie powiązany ze steroidogenezą i sygnalizacją prostaglandynową, a charakter jego działania zależy od rodzaju tkanki i statusu fizjologicznego**. Wyodrębniony z tego programu cykl trzech publikacji dotyczących wpływu OXA na steroidogenezę oraz regulacji układu oreksynowego przez estrogeny i prostaglandyny został szczegółowo przedstawiony jako **osiągnięcie naukowe nr 2**.

2. Rola układu adiponektynowego w regulacji funkcji układu rozrodczego oraz osi neuroendokrynnych ssaków

Badania nad układem adiponektynowym stanowiły jeden z głównych nurtów mojej działalności naukowej od początku studiów doktoranckich i stworzyły podstawę rozwijanych przeze mnie później badań nad rolą adipokin w regulacji funkcji rozrodczych. Prace realizowano w ramach projektów NCN OPUS 2011/01/B/NZ4/01596 pt. „*Rola adiponektyny w kontroli osi podwzgórze–przysadka–jajniki świń w czasie cyklu rujowego*", kierowanego przez prof. dr. hab. Tadeusza Kamińskiego, OPUS 2011/03/B/NZ9/04187 pt. „*Rola oreksyn i adiponektyny w kontroli funkcji macicy świń w okresie wczesnej ciąży*", kierowanego przez dr Ninę Smolińską (obecnie prof. dr hab. Ninę Smolińską), a także MINIATURA-1 2017/01/X/NZ9/00484 pt. „*Określenie wpływu adiponektyny na profil proteomiczny komórek endometrium świni w czasie implantacji przy*

użyciu spektrometrii masowej (MS)" kierowanego przeze mnie. Po uzyskaniu stopnia doktora zakres badań był stopniowo rozszerzany o kolejne aspekty funkcjonowania układu rozrodczego oraz analizy transkryptomiczne. Łącznie efektem tego programu było współautorstwo szesnastu publikacji naukowych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

Kieżun, M., Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., & Kamiński, T. (2013). Expression of adiponectin receptors 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) in the porcine pituitary during the oestrous cycle. Reproductive Biology and Endocrinology, 11, 1–9. https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-18

Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., Kieżun, M., Chojnowska, K., Dobrzyń, K., Szwaczek, H., & Kamiński, T. (2014). Adiponectin expression in the porcine ovary during the oestrous cycle and its effect on ovarian steroidogenesis. International Journal of Endocrinology, 2014, 1–9. https://doi.org/10.1155/2014/957076

Smolińska, N., Maleszka, A., Dobrzyń, K., Kieżun, M., Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 and 2 in the porcine uterus, conceptus, and trophoblast during early pregnancy. Theriogenology, 82(7): 951-65. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.07.018

Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., Kieżun, M., Dobrzyń, K., Czerwińska, J., Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Expression of adiponectin receptors 1 and 2 in the ovary and concentration of plasma adiponectin during the oestrous cycle of the pig. Acta Veterinaria Hungarica, 62(3):386-96. https://doi.org/10.1556/AVet.2014.007

Kamiński, T., Smolińska, N., Maleszka, A., Kieżun, M., Dobrzyń, K., Czerwińska, J., Szeszko, K., & Nitkiewicz, A. (2014). Expression of adiponectin and its receptors in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. Reproduction in Domestic Animals, 49(3):378-86. https://doi.org/10.1111/rda.12282

Kieżun, M., Smolińska, N., Maleszka, A., Dobrzyń, K., Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Adiponectin expression in the porcine pituitary during the estrous cycle and its effect on LH and FSH secretion. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 307(11):E1038-46. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00299.2014

Smolińska, N., Dobrzyń, K., Maleszka, A., Kieżun, M., Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) in the porcine uterus during the oestrous cycle. Animal Reproduction Science, 146(1-2):42-54. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.02.001

Po uzyskaniu stopnia doktora:

Szeszko, K., Smolińska, N., ***Kieżun, M.****, Dobrzyń, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2016). The influence of adiponectin on the transcriptomic profile of porcine luteal cells. Functional & Integrative Geonomics, 16, 101–114. https://doi.org/10.1007/s10142-015-0470-z*

Smolińska, N., Dobrzyń, K., ***Kieżun, M.****, Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2016). Effect of adiponectin on the steroidogenic acute regulatory protein, P450 side chain cleavage enzyme and 3-hydroxysteroid dehydrogenase gene expression, progesterone and androstenedione production by the porcine uterus during early pregnancy. Journal of Physiology and Pharmacology, 67(3):443-56. PMID: 27512005.*

Dobrzyń, K., Smolińska, N., Szeszko, K., ***Kieżun, M.****, Maleszka, A., & Kamiński, T. (2017). Modulation of adiponectin system expression in the porcine uterus during early pregnancy by prostaglandin E2 and F2α. Reproduction Fertility and Development, 29(9), 1832-1845. https://doi.org/10.1071/RD16181*

Dobrzyń, K., Smolińska, N., ***Kieżun, M.****, Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2017). The effect of estrone and estradiol on the expression of the adiponectin system in the porcine uterus during early pregnancy. Theriogenology, 88, 183–196. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.09.023*

Smolińska, N., ***Kieżun, M.****, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2017). Adiponectin, orexin A and orexin B concentrations in the serum and uterine luminal fluid during early pregnancy of pigs. Animal Reproduction Science, 178, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.01.001*

Dobrzyń, K., Smolińska, N., Szeszko, K., ***Kieżun, M.****, Maleszka, A., Rytelewska, E., & Kamiński, T. (2017). Effect of progesterone on adiponectin system in the porcine uterus during early pregnancy. Journal of Animal Science, 95(1):338-352. https://doi.org/10.2527/jas.2016.0732*

Dobrzyń, K., Smolińska, N., ***Kieżun, M.****, Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., & Kamiński, T. (2018). Adiponectin: A new regulator of female reproductive system. International Journal of Endocrinology, 2018, 1–12. https://doi.org/10.1155/2018/7965071*

Szeszko, K., Smolińska, N., ***Kieżun, M.****, Dobrzyń, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., & Kamiński, T. (2019). Transcriptomic profile of anterior pituitary cells of pigs is affected by adiponectin. Animal Reproduction Science, 206, 17–26. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2019.05.002*

Smolińska, N., Szeszko, K., Dobrzyń, K., ***Kieżun, M.****, Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Bors, K. A., Wyrębek, J., Kopij, G., Kamińska, B., & Kamiński, T. (2019). Transcriptomic analysis of porcine endometrium during implantation after in vitro stimulation by adiponectin. International Journal of Molecular Sciences, 20(6):1335. https://doi.org/10.3390/ijms20061335*

Pierwsze badania nad układem adiponektynowym dotyczyły **osi podwzgórze–przysadka–jajnik świni**. Szczególne miejsce zajmowała w nich przysadka, która stała się przedmiotem mojej rozprawy doktorskiej. Wykazałam obecność transkryptów i białek receptorów AdipoR1 i AdipoR2 w przednim i tylnym płacie przysadki oraz zależne od fazy cyklu rujowego zmiany ich poziomu. Następnie potwierdziłam obecność transkryptu i białka adiponektyny w obu częściach przysadki oraz określiłam jej wpływ na funkcję wydzielniczą komórek przedniego płata. Adiponektyna zwiększała podstawowe wydzielanie FSH, nie wpływając na podstawowe wydzielanie LH, natomiast jej wpływ na sekrecję gonadotropin indukowaną przez GnRH i/lub insulinę zależał od fazy cyklu rujowego i zastosowanego stężenia adipokiny. Wyniki obu prac stanowiły podstawę mojej rozprawy doktorskiej pt. „*Wpływ adiponektyny na funkcje przysadki świni w okresie cyklu rujowego*", obronionej w 2015 roku i wyróżnionej przez Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Badania prowadzone równolegle na pozostałych poziomach osi podwzgórze–przysadka–jajnik wykazały obecność adiponektyny oraz AdipoR1 i AdipoR2 w obszarach podwzgórza związanych z syntezą i uwalnianiem GnRH oraz zależne od fazy cyklu zmiany poziomu ich transkryptów i białek. W jajniku adiponektynę stwierdzono w ciałkach żółtych oraz komórkach ziarnistych i osłonki wewnętrznej, a w doświadczeniach *in vitro* wykazano jej wpływ na podstawowe oraz stymulowane gonadotropinami i/lub insuliną wydzielanie hormonów steroidowych. Łącznie prace te pozwoliły scharakteryzować układ adiponektynowy na kilku poziomach osi podwzgórze–przysadka–jajnik oraz wykazać jego związek z regulacją wydzielania gonadotropin i steroidogenezą jajnikową.

Po uzyskaniu przeze mnie stopnia doktora zakres badań poszerzono o **analizy transkryptomiczne** komórek lutealnych. Adiponektyna zmieniła poziom transkryptów 389 genów spełniających kryteria $FC > 1,2$ i $P < 0,05$. Analizy bioinformatyczne wskazały m.in. grupy genów związanych z organizacją cytoszkieletu i kompleksów białkowych, proliferacją, metabolizmem lipidów, odpowiedzią na hipoksję i przebudową tkanek. Badania te rozszerzyły wcześniejsze obserwacje dotyczące steroidogenezy jajnikowej o szerszą charakterystykę odpowiedzi molekularnej komórek lutealnych.

Do problematyki przysadki powrócono z wykorzystaniem analogicznego podejścia. W komórkach przedniego płata adiponektyna zmieniła poziom transkryptów 466 genów, w tym należących do grup związanych z wewnątrzkomórkowym przekazywaniem sygnału, szlakami MAPK i PI3K/Akt oraz procesami wydzielniczymi. Wyniki te uzupełniły wcześniejsze badania nad wpływem adiponektyny na wydzielanie gonadotropin o szerszą charakterystykę zmian molekularnych zachodzących w komórkach przysadki.

Drugim ważnym obszarem programu stała się **lokalna rola układu adiponektynowego w macicy świni**. W endometrium i miometrium, a także w zarodkach i trofoblaście wykazano obecność adiponektyny i jej receptorów oraz zależne od fazy cyklu i etapu ciąży zmiany poziomu ich transkryptów i białek. Uzupełnieniem tych badań było określenie stężenia adiponektyny w osoczu i płynie macicznym, które również zmieniało się w kolejnych etapach wczesnej ciąży. Istotnym kierunkiem było określenie czynników hormonalnych regulujących układ adiponektynowy. W doświadczeniach *in vitro* wykazano, że P_4, E_1 i E_2 oraz PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ modulują poziom transkryptów elementów tego układu, zawartość białek AdipoR1 i AdipoR2 oraz wydzielanie adiponektyny przez endometrium i miometrium. Charakter odpowiedzi

zależał od rodzaju tkanki, etapu wczesnej ciąży i stężenia badanego czynnika, wskazując na powiązanie lokalnego układu adiponektynowego ze środowiskiem hormonalnym macicy.

Równolegle analizowano **funkcjonalne działanie adiponektyny**. W pierwszej pracy dotyczącej steroidogenezy macicznej wykazano jej wpływ na poziom transkryptów *StAR*, *CYP11A1* i *HSD3B1* oraz wydzielanie P_4 i A_4 przez endometrium i miometrium. Odpowiedź zależała od tkanki, etapu wczesnej ciąży i obecności insuliny. Badania nad steroidogenezą rozwijano następnie w pracach włączonych do **osiągnięcia naukowego nr 1**, dlatego ich szczegółowych wyników nie powtarzam w tej części.

Szerszą charakterystykę działania adiponektyny w endometrium umożliwiła analiza transkryptomiczna przeprowadzona w 15.–16. dniu ciąży. Adiponektyna zmieniła poziom transkryptów 1286 genów przy kryterium $FC > 1,2$ i $P < 0,05$. Analizy funkcjonalne wskazały grupy genów związane m.in. z proliferacją i regulacją śmierci komórkowej, metabolizmem steroidów i prostaglandyn, produkcją cytokin oraz adhezją komórek. Choć uzyskane wyniki nie były bezpośrednim dowodem regulacji tych procesów na poziomie funkcjonalnym, wskazały dalsze potencjalne kierunki działania adiponektyny.

Ważnym elementem rozwoju tego nurtu było uzyskanie przeze mnie finansowania w konkursie **MINIATURA-1** projektu pt. „*Określenie wpływu adiponektyny na profil proteomiczny komórek endometrium świni w czasie implantacji przy użyciu spektrometrii masowej (MS)*”. Był to pierwszy samodzielnie kierowany przeze mnie projekt dotyczący adiponektyny i jednocześnie rozszerzenie stosowanego wcześniej podejścia o analizę proteomiczną. Dalsze badania nad jej funkcjonalnym znaczeniem w macicy, dotyczące steroidogenezy i syntezy prostaglandyn, zostały następnie włączone do **osiągnięcia naukowego nr 1**.

Program objął również badania bobra europejskiego (*Castor fiber*), w których analizowano układ adiponektynowy w strukturach osi podwzgórze–przysadka–nadnercza z uwzględnieniem płci i sezonu rozrodczego, rozszerzając wcześniejsze badania o aspekt porównawczy. Uzupełnieniem tego nurtu była praca przeglądowa dotycząca obecności i działania układu adiponektynowego na kolejnych poziomach żeńskiego układu rozrodczego.

Badania nad adiponektyną, prowadzone od okresu studiów doktoranckich, pozwoliły mi przejść od charakterystyki jej receptorów i działania w przysadce do analizy układu adiponektynowego na kolejnych poziomach osi podwzgórze–przysadka–jajnik oraz w macicy. Obejmowały regulację wydzielania gonadotropin i steroidogenezy, hormonalną regulację układu adiponektynowego oraz badania transkryptomiczne i proteomiczne. Z czasem głównym kierunkiem stało się lokalne działanie adiponektyny w macicy, rozwijane następnie w pracach włączonych do osiągnięcia naukowego nr 1.

3. Rola układu chemerynowego w regulacji funkcji osi podwzgórze–przysadka–jajnik oraz macicy świni

W latach 2016–2018 byłam zatrudniona jako asystent naukowy (post-doc) w projekcie NCN OPUS nr **2015/17/B/NZ9/03595**, pt. „*Wpływ chemeryny na funkcjonowanie osi podwzgórze–przysadka–jajniki świń w czasie cyklu rujowego i wczesnej ciąży*”, kierowanym przez prof. dr. hab. Tadeusza Kamińskiego. Po objęciu stanowiska adiunkta w Katedrze Anatomii i Fizjologii Zwierząt UWM w Olsztynie w 2018 roku kontynuowałam ten kierunek badań. Tematycznie nawiązywał on do moich wcześniejszych prac nad adiponektyną,

rozszerzając zainteresowania dotyczące roli adipokin w regulacji funkcji rozrodczych. Łącznie efektem tego programu było współautorstwo trzynastu publikacji naukowych.

*Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Zaobidna, E. A., Bogus-Nowakowska, K., Wyrębek, J., Bors, K. A., Kopij, G., Kamińska, B., & Kamiński, T. (2019). Expression of chemerin and its receptors in the porcine hypothalamus and plasma chemerin levels during the oestrous cycle and early pregnancy. International Journal of Molecular Sciences, 20(16), 3887. https://doi.org/10.3390/ijms20163887*

*Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Rytelewska, E., Kisielewska, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The expression of chemerin and its receptors (CMKLR1, GPR1, CCRL2) in the porcine uterus during the oestrous cycle and early pregnancy and in trophoblasts and conceptuses. Animal, 14(10):2116-2128. https://doi.org/10.1017/S175173112000097X*

*Makowczenko, K. G., Jastrzębski, J. P., Szeszko, K., Smolińska, N., Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Rytelewska, E., Kamińska, B., & Kamiński, T. (2020). Transcription Analysis of the Chemerin Impact on Gene Expression Profile in the Luteal Cells of Gilts. Genes, 11(6):651. https://doi.org/10.3390/genes11060651*

*Rytelewska, E., Kisielewska, K., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Gudelska, M., Rak, A., Dupont, J., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). Expression of chemerin and its receptors in the ovaries of prepubertal and mature gilts. Molecular Reproduction and Development, 87: 739–762. https://doi.org/10.1002/mrd.23391*

*Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Bogus-Nowakowska, K., Kamińska, B., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2020). Relative abundance of chemerin mRNA transcript and protein in pituitaries of pigs during the estrous cycle and early pregnancy and associations with LH and FSH secretion during the estrous cycle. Animal Reproduction Science, 219, 1–18. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106532*

*Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Bogus-Nowakowska, K., Kamińska, B., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2020). Expression of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2 in the porcine pituitary during the oestrous cycle and early pregnancy and the effect of chemerin on MAPK/Erk1/2, Akt and AMPK signalling pathways. Theriogenology, 157, 181–198. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.07.032*

*Rytelewska, E., **Kieżun, M.**, Kisielewska, K., Gudelska, M., Dobrzyń, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2021). Chemerin as a modulator of ovarian steroidogenesis in pigs: an in vitro study. Theriogenology, 160, 95–101. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.10.040*

*Rytelewska, E., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Kisielewska, K., Dobrzyń, K., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2021). Chemerin as a modulator of angiogenesis and apoptosis*

processes in the corpus luteum of pigs: an in vitro study. Biology of Reproduction, 105(4):1002-1015. https://doi.org/10.1093/biolre/ioab126

*Orzechowska, K., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Malinowska, A., Świderska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Chemerin Effect on the Endometrial Proteome of the Domestic Pig during Implantation Obtained by LC-MS/MS Analysis. Cells, 11(7):1161. https://doi.org/10.3390/cells11071161*

*Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kisielewska, K., Rytelewska, E., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Chemerin Affects P4 and E2 Synthesis in the Porcine Endometrium during Early Pregnancy. International Journal of Molecular Sciences, 23(2):945. https://doi.org/10.3390/ijms23020945*

*Makowczenko, K. G., Jastrzębski, J. P., Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Smolińska, N., & Kamiński, T. (2022). Chemerin Impact on Alternative mRNA Transcription in the Porcine Luteal Cells. Cells, 11(4):715. https://doi.org/10.3390/cells11040715*

*Orzechowska, K., Kopij, G., Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Jastrzębski, J. P., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Chemerin effect on transcriptome of the porcine endometrium during implantation determined by RNA-sequencing. Biology of Reproduction, 107(2):557-573. https://doi.org/10.1093/biolre/ioac063*

*Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kisielewska, K., Rytelewska, E., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2023). The effect of oestradiol and progesterone on chemerin system expression in the porcine endometrium during early pregnancy and the mid-luteal phase of the oestrous cycle. Theriogenology, 196, 186–201. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.11.011*

Pierwszy etap prac obejmował charakterystykę występowania chemeryny i jej receptorów w strukturach osi podwzgórze–przysadka–jajnik oraz zmian poziomu poszczególnych elementów układu w zależności od fazy cyklu rujowego i etapu wczesnej ciąży. Obecność układu chemerynowego potwierdzono w podwzgórzu, przysadce i jajniku świni. W przypadku przysadki badania rozszerzono o ocenę działania chemeryny na funkcję wydzielniczą komórek przedniego płata. Chemeryna modulowała podstawowe oraz stymulowane GnRH i/lub insuliną wydzielanie LH i FSH, a charakter odpowiedzi zależał od fazy cyklu rujowego. Wykazano również jej wpływ na fosforylację białek szlaków MAPK/Erk1/2, Akt i AMPK, potwierdzając zdolność komórek przysadki do funkcjonalnej odpowiedzi na tę adipokinę.

Badania dotyczące jajnika wykazały obecność chemeryny oraz receptorów CMKLR1, GPR1 i CCRL2 w komórkach ziarnistych i osłonki wewnętrznej pęcherzyków jajnikowych oraz w ciałku żółtym. Poziom ekspresji elementów tego układu różnił się w zależności od wielkości pęcherzyka, dojrzałości płciowej loszek, fazy cyklu rujowego i okresu wczesnej ciąży. W doświadczeniach *in vitro* chemeryna modulowała podstawowe oraz stymulowane gonadotropinami i/lub insuliną wydzielanie hormonów steroidowych przez komórki pęcherzykowe i lutealne, potwierdzając jej lokalny wpływ na steroidogenezę jajnikową.

Szerszą charakterystykę działania chemeryny w komórkach lutealnych umożliwiły badania transkryptomiczne. Analiza RNA-seq komórek pochodzących z fazy środkowolutealnej wykazała zmianę ekspresji 509 genów, należących m.in. do grup związanych z transdukcją sygnału, odpowiedzią cytokinową i immunologiczną, szlakiem NF-κB oraz programowaną śmiercią komórki. Kolejne analizy tego modelu wykazały wpływ chemeryny również na długie niekodujące RNA (lncRNA), alternatywne składanie transkryptów oraz ekspresję zależną od allelu. Pozwoliło to rozszerzyć charakterystykę odpowiedzi komórek lutealnych poza zmiany poziomu pojedynczych transkryptów.

Uzupełnieniem tych badań była analiza wpływu chemeryny na czynniki związane z unaczynieniem ciałka żółtego oraz białka uczestniczące w regulacji apoptozy. Chemeryna wpływała na produkcję VEGF-A i bFGF oraz zawartość receptorów VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1 i FGFR2, a także modulowała zawartość Fas, FasL, Bcl-2 i kaspazy 3. Charakter obserwowanych zmian zależał od fazy lutealnej. Choć wyniki te nie stanowiły bezpośredniego dowodu regulacji angiogenezy ani apoptozy na poziomie funkcjonalnym, wskazały, że chemeryna może wpływać na czynniki związane z przebudową ciałka żółtego w sposób zależny od fazy jego funkcjonowania.

Badania dotyczące jajnika wiązały się również z **moim zaangażowaniem w kształcenie młodej kadry naukowej**. W ramach tego programu pełniłam funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr Edyty Rytelewskiej pt. „Rola chemeryny w jajniku świni domowej (Sus scrofa domestica L.)", zakończonym obroną rozprawy 27 października 2022 roku.

Problematykę działania chemeryny rozszerzono również na macicę świni w ramach projektu NCN OPUS nr **2017/25/B/NZ9/00040** pt. „*Rola chemeryny w macicy świni w okresie okołoimplantacyjnym*", kierowanego przez prof. dr hab. Ninę Smolińską. Wykazano obecność chemeryny i jej receptorów w endometrium i miometrium, a także w trofoblaście i zarodkach, oraz scharakteryzowano zmiany poziomu elementów tego układu podczas cyklu rujowego i wczesnej ciąży. W kolejnych doświadczeniach stwierdzono regulację układu chemerynowego w endometrium przez E_2 i P_4 oraz wpływ chemeryny na steroidogenezę i fosforylację białek szlaków Akt i Erk1/2.

Istotnym rozszerzeniem tego kierunku było **zastosowanie metod omicznych**. Analiza RNA-seq endometrium pobranego w 15.–16. dniu ciąży wykazała zmianę ekspresji 130 genów, 12 lncRNA oraz 386 zdarzeń alternatywnego składania transkryptów pod wpływem chemeryny. Analizy funkcjonalne wskazały m.in. grupy genów związanych z adhezją i migracją komórek, odpowiedzią immunologiczną i zapalną, funkcją naczyń oraz metabolizmem steroidów. Badania transkryptomiczne uzupełniono następnie analizą proteomiczną endometrium. Choć wyniki badań omicznych nie stanowiły bezpośredniego dowodu regulacji wskazanych procesów biologicznych, pozwoliły wytypować dalsze kierunki badań nad działaniem chemeryny w endometrium.

Dalsze prace skoncentrowano m.in. na zależnościach pomiędzy chemeryną a prostaglandynami oraz jej wpływie na czynniki związane z angiogenezą i sygnalizacją cytokinową w endometrium. Badania te weszły następnie w skład **osiągnięcia naukowego nr 1** i zostały szczegółowo omówione w jego opisie.

Badania nad chemeryną pozwoliły mi rozszerzyć wcześniejsze prace dotyczące adipokin o kolejny układ oraz przejść od charakterystyki jego występowania w osi podwzgórze–przysadka–jajnik do badań funkcjonalnych i omicznych obejmujących jajnik i macicę. W ramach tego programu rozwijałam doświadczenie w badaniach hormonalnej regulacji funkcji rozrodczych, analizach transkryptomicznych i proteomicznych oraz kształceniu młodej kadry naukowej. Badania nad lokalnym działaniem chemeryny w endometrium stały się następnie podstawą prac włączonych do osiągnięcia naukowego nr 1.

4. Rola wisfatyny/NAMPT w regulacji funkcji osi podwzgórze–przysadka–jajnik świni

Rozwijając badania nad rolą adipokin w funkcjonowaniu układu rozrodczego, uczestniczyłam w realizacji projektu NCN nr **2018/31/B/NZ9/00781** pt. „*Wisfatyna nowym regulatorem rozrodu świń: ekspresja i rola w kontroli osi podwzgórze–przysadka–jajniki w czasie cyklu rujowego i wczesnej ciąży*", kierowanego przez prof. dr. hab. Tadeusza Kamińskiego. Badania dotyczyły występowania wisfatyny/NAMPT w strukturach osi podwzgórze–przysadka–jajnik świni, regulacji jej ekspresji i wydzielania oraz wpływu wisfatyny na funkcje przysadki i jajnika. Efektem mojego udziału w realizacji projektu było współautorstwo jedenastu publikacji naukowych.

*Kamiński, T., **Kieżun, M**., Zaobidna, E. A., Dobrzyń, K., Wasilewska, B., Mlyczyńska, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Bors, K. A., Kopij, G., Szymańska, K., Kamińska, B., Rak, A., & Smolińska, N. (2021). Plasma level and expression of visfatin in the porcine hypothalamus during the estrous cycle and early pregnancy. Scientific Reports, 11, 1–15. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88103-z*

*Mlyczyńska, E., Kurowska, P., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Pich, K., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Kisielewska, K., Kopij, G., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2023). Expression of visfatin in the ovarian follicles of prepubertal and mature gilts and in vitro effect of gonadotropins, insulin, steroids, and prostaglandins on visfatin levels. Theriogenology, 211, 28–39. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.07.040*

*Szymańska, K., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Mlyczyńska, E., Kurowska, P., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kamińska, B., Smolińska, N., Rak, A., & Kamiński, T. (2023). Visfatin in the porcine pituitary gland: expression and regulation of secretion during the oestrous cycle and early pregnancy. Scientific Reports, 13(1):18253. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45255-4*

*Szymańska, K., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., **Kieżun, M.**, Gudelska, M., Kopij, G., Dobrzyń, K., Mlyczyńska, E., Kurowska, P., Kamińska, B., Nynca, A., Smolińska, N., Rak, A., & Kamiński, T. (2023). The Effect of Visfatin on the Functioning of the Porcine Pituitary Gland: An In Vitro Study. Cells, 12(24):2835. https://doi.org/10.3390/cells12242835*

*Mlyczyńska, E., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Szymańska, K., Kurowska, P., Dall'Aglio, C., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2023).*

Expression and regulation of visfatin/NAMPT in the porcine corpus luteum during the estrous cycle and early pregnancy. Animal Reproduction Science, 250, 1–16. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107212

*Kopij, G., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Zaobidna, E. A., Zarzecka, B., Rak, A., Kamiński, T., Kamińska, B., & Smolińska, N. (2024). Visfatin Affects the Transcriptome of Porcine Luteal Cells during Early Pregnancy. International Journal of Molecular Sciences, 25(4):2339. https://doi.org/10.3390/ijms25042339*

*Dobrzyń, K., Kopij, G., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Zarzecka, B., Paukszto, Ł., Rak, A., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2024). Visfatin (NAMPT) affects global gene expression in porcine anterior pituitary cells during the mid-luteal phase of the oestrous cycle. Journal of Animal Science and Biotechnology, 15(1):96. https://doi.org/10.1186/s40104-024-01054-z*

*Mlyczyńska, E., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Respekta-Długosz, N., Kopij, G., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2024). In vitro effect of visfatin on endocrine functions of the porcine corpus luteum. Scientific Reports, 14(1):14780. https://doi.org/10.1038/s41598-024-65102-4*

*Kopij, G., **Kieżun, M.**, Gudelska, M., Dobrzyń, K., Zarzecka, B., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Świderska, B., Malinowska, A., Rak, A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2024). Visfatin impact on the proteome of porcine luteal cells during implantation. Scientific Reports, 14(1):14625. https://doi.org/10.1038/s41598-024-65577-1*

*Dobrzyń, K., Kopij, G., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Zarzecka, B., Kisielewska, K., Rak, A., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2025). The effect of visfatin on the transcriptomic profile of porcine anterior pituitary cells during periimplantation period. Scientific Reports, 15(1):15858. https://doi.org/10.1038/s41598-025-00766-0*

*Mlyczyńska, E., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Dawid, M., Kopij, G., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2025). Visfatin Modulates Angiogenesis and Apoptosis in Porcine Luteal Cells via INSR, MAPK, and AKT Pathways. Molecular Reproduction and Development, 92, Artykuł 9. https://doi.org/10.1002/mrd.70058*

Badania objęły wszystkie poziomy osi podwzgórze–przysadka–jajnik. W podwzgórzu wykazano obecność wisfatyny w obszarach związanych z syntezą i uwalnianiem GnRH oraz zależne od fazy cyklu rujowego i etapu wczesnej ciąży zmiany poziomu jej transkryptu i białka. Zmianom tym towarzyszyły różnice w stężeniu wisfatyny w osoczu, wskazujące na związek jej obecności w podwzgórzu ze statusem rozrodczym zwierząt.

Szczególnie rozbudowany nurt badań dotyczył przysadki. Scharakteryzowano ekspresję wisfatyny w jej przednim i tylnym płacie oraz lokalizację białka w komórkach endokrynnych części gruczołowej. Wydzielanie wisfatyny przez komórki przedniego płata było modulowane przez GnRH, FSH, LH i insulinę, a charakter odpowiedzi zależał od fazy cyklu rujowego. W badaniach funkcjonalnych stwierdzono ponadto wpływ wisfatyny na wydzielanie LH i FSH

oraz proliferację komórek przysadki. W jej działaniu uczestniczyły INSR oraz szlaki PI3K/Akt, MAPK/ERK1/2 i AMPK, a obserwowane efekty zależały od stężenia wisfatyny i fazy cyklu rujowego.

Zakres tych badań poszerzono o analizy transkryptomiczne komórek przedniego płata przysadki. Zarówno w fazie środkowolutealnej cyklu, jak i w 15.–16. dniu ciąży stwierdzono wpływ wisfatyny na globalny profil ekspresji genów, lncRNA oraz alternatywne składanie transkryptów. Analizy funkcjonalne wskazały m.in. grupy genów związanych z aktywnością wydzielniczą i rozwojem przysadki, proliferacją komórek oraz transdukcją sygnału. Chociaż wyniki te nie były bezpośrednim dowodem regulacji wskazanych procesów na poziomie funkcjonalnym, pozwoliły wytypować dalsze potencjalne kierunki działania wisfatyny w komórkach przysadki.

Badania dotyczące przysadki były również związane z **moim zaangażowaniem w kształcenie młodej kadry naukowej**. W ramach projektu pełniłam funkcję promotora pomocniczego w postępowaniu doktorskim mgr Karoliny Szymańskiej. Rozprawa pt. „Rola wisfatyny w regulacji funkcji przedniego płata przysadki świni domowej (Sus scrofa domestica L.)" została obroniona 19 września 2024 roku.

Drugim głównym obszarem projektu były badania jajnika. Wisfatynę wykazano w pęcherzykach jajnikowych loszek niedojrzałych i dojrzałych płciowo oraz w komórkach lutealnych, a jej poziom w ciałku żółtym zmieniał się zależnie od fazy cyklu rujowego i etapu wczesnej ciąży. W doświadczeniach *in vitro* stwierdzono, że jej zawartość i wydzielanie przez komórki jajnika są modulowane przez gonadotropiny, insulinę, P_4 oraz prostaglandyny. W komórkach lutealnych kierunek działania poszczególnych czynników zależał od fazy cyklu, a we wpływie LH, P_4 i PGE_2 pośredniczył szlak ERK1/2. Badania funkcjonalne wykazały następnie, że wisfatyna moduluje aktywność endokrynną ciałka żółtego w sposób zależny od fazy cyklu rujowego. Wpływała ona na wydzielanie P_4, E_2, PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ oraz na poziom transkryptów i zawartość białek związanych ze steroidogenezą. W jej działaniu uczestniczyły INSR oraz szlaki MAPK/ERK1/2, Akt i AMPK. Wyniki te dostarczyły funkcjonalnych dowodów na udział wisfatyny w lokalnej regulacji steroidogenezy i produkcji prostaglandyn przez komórki lutealne.

Uzupełnieniem tych badań były analizy transkryptomiczne i proteomiczne komórek lutealnych pobranych w 15.–16. dniu ciąży. Wykazały one wpływ wisfatyny na profil ekspresji genów i zawartość białek związanych m.in. z metabolizmem lipidów i cholesterolu, steroidogenezą i metabolizmem prostaglandyn, a także proliferacją, różnicowaniem, apoptozą i przebudową tkanki lutealnej. Analiza transkryptomiczna wykazała 170 genów o zmienionej ekspresji, natomiast proteomiczna – 511 białek o zmienionej zawartości pod wpływem wisfatyny.

W najnowszych badaniach zweryfikowano część procesów wskazanych przez wcześniejsze analizy omiczne. Wisfatyna modulowała zawartość i wydzielanie licznych czynników związanych z angiogenezą oraz zawartość ich receptorów w komórkach lutealnych, a charakter tych zmian zależał od fazy cyklu rujowego. Jednocześnie, na podstawie oceny aktywności kaspaz 3/7, fragmentacji DNA, analizy cytometrycznej i żywotności komórek, wykazano jej działanie przeciwapoptotyczne. W regulacji aktywności kaspaz 3/7 uczestniczyły INSR oraz szlaki MAPK i Akt, natomiast wpływ wisfatyny na VEGF-A był zależny od INSR

i MAPK. Zastosowanie inhibitora FK866 wskazało ponadto na udział aktywności enzymatycznej NAMPT w części obserwowanych efektów.

Mój udział w tym programie obejmował realizację doświadczeń, analizę i interpretację wyników oraz udział w przygotowaniu publikacji naukowych. Badania nad wisfatyną pozwoliły rozszerzyć prowadzone w zespole prace od charakterystyki jej występowania i regulacji w strukturach osi podwzgórze–przysadka–jajnik do badań funkcjonalnych i analiz omicznych. Wykazały jej udział w regulacji funkcji przedniego płata przysadki i ciałka żółtego, obejmujący wydzielanie hormonów, aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych oraz zmiany profilu transkryptomicznego i proteomicznego komórek. Charakter działania wisfatyny był przy tym zależny od badanego typu komórek i statusu fizjologicznego zwierząt.

5. Poszerzenie programu badań nad metaboliczną regulacją funkcji rozrodczych świni – rola apeliny, rezystyny, iryzyny

Rozwijając wcześniejsze badania nad adiponektyną, chemeryną i wisfatyną, uczestniczyłam w pracach dotyczących kolejnych adipokin i adipomiokin mogących modulować funkcje układu rozrodczego świni – apeliny, rezystyny i iryzyny. Badania obejmowały przede wszystkim przysadkę i endometrium oraz wykorzystywały klasyczne metody biologii molekularnej i doświadczenia *in vitro*, a w części prac również analizy transkryptomiczne. Pozwoliły one poszerzyć zakres analizowanych regulatorów funkcji rozrodczych oraz wykorzystać metody wysokoprzepustowe w kolejnych badaniach dotyczących przysadki i endometrium.

Makowczenko, K. G., Jastrzebski, J. P., Kiezun, M., Paukszto, L., Dobrzyn, K., Smolinska, N., & Kaminski, T. (2023). Adaptation of the Porcine Pituitary Transcriptome, Spliceosome and Editome during Early Pregnancy. International Journal of Molecular Sciences, 24(6), 5946. https://doi.org/10.3390/ijms24065946

Dobrzyń, K., Kieżun, M., Kopij, G., Zarzecka, B., Gudelska, M., Kisielewska, K., Zaobidna, E. A., Makowczenko, K. G., Dall'Aglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2024). Apelin-13 modulates the endometrial transcriptome of the domestic pig during implantation. BMC Genomics, 25, 501. https://doi.org/10.1186/s12864-024-10417-9

Kisielewska, K., Gudelska, M., Kieżun, M., Dobrzyń, K., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Kopij, G., Wasilewska, B., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2024). Expression of the apelin system in the porcine pituitary during the oestrous cycle and early pregnancy and the effect of apelin on LH and FSH secretion. Theriogenology, 230, 263–277. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.09.028

Gudelska, M., Dobrzyń, K., Kieżun, M., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Kisielewska, K., Kopij, G., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2025). Role of resistin in the porcine uterus: effects on endometrial steroidogenesis. Reproduction, Fertility and Development, 37, RD24097. https://doi.org/10.1071/rd24097

Zarzecka, B., Dobrzyń, K., Kieżun, M., Kopij, G., Dawid, M., Rak, A., Dall'Aglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2025). Expression of irisin in the porcine pituitary gland during the oestrous cycle and early pregnancy: the role of GnRH, gonadotropins, and insulin. Reproduction, Fertility and Development, 37, RD25057. https://doi.org/10.1071/RD25057

Zarzecka, B., Dobrzyń, K., Kieżun, M., Kopij, G., Kisielewska, K., Rak, A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2026). Irisin modulates the transcriptomic profile of porcine anterior pituitary cells isolated from gilts on days 15–16 of pregnancy. Scientific Reports. https://doi.org/10.1038/s41598-026-51519-6

Publikacje przeglądowe:

Mlyczyńska, E., Kieżun, M., Kurowska, P., Dawid, M., Pich, K., Respekta, N., Daudon, M., Rytelewska, E., Dobrzyń, K., Kamińska, B., Kamiński, T., Smolińska, N., Dupont, J., & Rak, A. (2022). New Aspects of Corpus Luteum Regulation in Physiological and Pathological Conditions: Involvement of Adipokines and Neuropeptides. Cells, 11(6), 957. https://doi.org/10.3390/cells11060957

Kaminska, B., Kurowicka, B., Kiezun, M., Dobrzyn, K., Kisielewska, K., Gudelska, M., Kopij, G., Szymanska, K., Zarzecka, B., Koker, O., Zaobidna, E., Smolinska, N., & Kaminski, T. (2024). The Role of Adipokines in the Control of Pituitary Functions. Animals : an open access journal from MDPI, 14(2), 353. https://doi.org/10.3390/ani14020353

Istotnym elementem badań nad funkcją przysadki było wykorzystanie metod wysokoprzepustowych do charakterystyki zmian molekularnych towarzyszących wczesnej ciąży. Prace realizowano w ramach projektu NCN PRELUDIUM nr **2018/31/N/NZ2/02655**, kierowanego przez mgr. Karola Makowczenko (obecnie dr. Karola Makowczenko). Analiza RNA-seq komórek przedniego płata przysadki wykazała różnice pomiędzy 15.–16. dniem ciąży a fazą środkowolutealną cyklu rujowego obejmujące ekspresję genów i lncRNA, alternatywne składanie transkryptów, ekspresję allelospecyficzną oraz edycję RNA. Pozwoliło to poszerzyć stosowany przeze mnie warsztat o wielopoziomową analizę transkryptomu przysadki, wykorzystywaną następnie również w badaniach nad działaniem adipokin.

Jednym z analizowanych układów była apelina i jej receptor APJ. W ramach projektu NCN PRELUDIUM nr **2018/31/N/NZ9/00544**, kierowanego przez mgr Katarzynę Kisielewską (obecnie dr Katarzynę Kisielewską), scharakteryzowano ich występowanie w przysadce świni. Wykazano obecność apeliny i APJ w przednim i tylnym płacie przysadki oraz zależne od fazy cyklu rujowego i etapu wczesnej ciąży zmiany ich poziomu. Apelinę zlokalizowano również w komórkach gonadotropowych przedniego płata. W badaniach *in vitro* wykazano, że moduluje ona podstawowe oraz stymulowane GnRH i/lub insuliną wydzielanie LH i FSH w sposób zależny od fazy cyklu i zastosowanego stężenia.

Badania nad apeliną rozszerzono następnie na endometrium w ramach projektu NCN MINIATURA-3 nr **2019/03/X/NZ9/00213**, kierowanego przez dr. Kamila Dobrzynia. Analiza RNA-seq endometrium pobranego w 15.–16. dniu ciąży wykazała wpływ apeliny-13 na ekspresję 68 genów oraz 397 zdarzeń alternatywnego składania transkryptów. Analizy

funkcjonalne wskazały m.in. grupy genów związane z organizacją macierzy zewnątrzkomórkowej, angiogenezą i regulacją apoptozy, wyznaczając potencjalne kierunki działania apeliny w endometrium w okresie początku implantacji.

Badania dotyczące lokalnego działania adipokin w macicy objęły również rezystynę i były realizowane w ramach projektu NCN PRELUDIUM nr **2018/31/N/NZ9/00783**, kierowanego przez mgr Marlenę Gudelską (obecnie dr Marlenę Gudelską). Wykazano obecność transkryptu i białka rezystyny w endometrium i miometrium oraz zależne od statusu fizjologicznego zmiany jej zawartości w tkankach, osoczu i płynie macicznym. Rezystyna modulowała in vitro wydzielanie P_4 i E_2 przez endometrium oraz zawartość StAR, $P450_{SCC}$, 3βHSD, $P450_{C17}$ i $P450_{AROM}$, a także zwiększała fosforylację Akt. Wyniki wskazały na jej lokalny udział w regulacji steroidogenezy endometrium, zależny od badanego okresu fizjologicznego.

Odrębny kierunek badań nad funkcją przysadki dotyczył iryzyny i był realizowany w ramach projektu NCN OPUS nr **2020/39/B/NZ9/01061**, kierowanego przez prof. dr hab. Ninę Smolińską. W przednim i tylnym płacie przysadki wykazano obecność iryzyny oraz integryny αVβ5, a także zależne od fazy cyklu rujowego i etapu wczesnej ciąży zmiany poziomu ich transkryptów i białek. Iryzynę i integrynę αVβ5 zlokalizowano w głównych typach komórek endokrynnych przedniego płata. W badaniach *in vitro* GnRH, LH, FSH i insulina wpływały na wydzielanie iryzyny w sposób zależny od fazy cyklu.

Badania te rozszerzono o analizę transkryptomiczną komórek przedniego płata przysadki pobranych w 15.–16. dniu ciąży. Iryzyna zmieniła ekspresję 500 genów i 747 lncRNA oraz wpłynęła na alternatywne składanie 245 transkryptów. Analizy funkcjonalne wskazały m.in. grupy genów związanych z sygnalizacją hormonalną i wapniową oraz szlakami PI3K/Akt, JAK/STAT i MAPK, pokazując szeroki zakres zmian transkrypcyjnych i potranskrypcyjnych zachodzących pod jej wpływem.

Uzupełnieniem badań eksperymentalnych były dwie publikacje przeglądowe dotyczące udziału adipokin i neuropeptydów w regulacji funkcji ciałka żółtego oraz znaczenia adipokin w regulacji funkcji przysadki.

Badania nad apeliną, rezystyną i iryzyną poszerzyły zakres prowadzonych w zespole prac dotyczących udziału adipokin i adipomiokin w regulacji funkcji rozrodczych świni. Udział w tych pracach pozwolił mi poszerzyć doświadczenie w zakresie hodowli *in vitro*, analiz molekularnych i metod wysokoprzepustowych, a także prowadzić badania obejmujące zarówno przysadkę jak i tkanki układu rozrodczego.

6. Rozwój własnego kierunku badań nad omentyną

Istotnym etapem rozwoju mojej samodzielności naukowej było wyodrębnienie własnego kierunku badań dotyczącego roli omentyny w regulacji funkcji macicy świni. Badania te realizuję w ramach kierowanego przeze mnie projektu NCN SONATA nr 2020/39/D/NZ9/01009 pt. „*Omentyna jako nowy regulator funkcjonowania macicy świni w okresie okołoimplantacyjnym*". Projekt obejmuje charakterystykę występowania omentyny w układzie rozrodczym świni oraz badania jej znaczenia dla funkcjonowania endometrium podczas cyklu rujowego i wczesnej ciąży. Stanowi on również podstawę rozprawy doktorskiej lek. wet. Oğuzhana Kökera, w której pełnię funkcję promotora pomocniczego.

Koker, O., Kopij, G., Gudelska, M., Kisielewska, K., Dobrzyn, K., Zaobidna, E., Nynca, A., Kaminski, T., Smolinska, N., & Kiezun, M. (2026). Omentin-1 Modulates Porcine Endometrial Steroidogenesis and Tissue Remodelling During Early Pregnancy and the Oestrous Cycle. International Journal of Molecular Sciences, 27(17), 7731. https://doi.org/10.3390/ijms27177731

W pierwszym etapie badań scharakteryzowano występowanie omentyny w macicy świni oraz jej obecność w środowisku ogólnoustrojowym i lokalnym. Wykazano jej obecność w endometrium i miometrium oraz zależne od statusu fizjologicznego zmiany stężenia w osoczu i płynie macicznym. Badania lokalizacyjne objęły także tkanki zarodkowe oraz ocenę rozmieszczenia omentyny w strukturach macicy. **W realizację tej części projektu zaangażowana jest prof. Cecilia Dall'Aglio z Università degli Studi di Perugia, pełniąca w projekcie funkcję wykonawcy zagranicznego i współpracująca w zakresie analiz immunohistochemicznych i immunofluorescencyjnych. Współpraca ta obejmowała również mój staż naukowy w Perugii w 2022 r., podczas którego prowadziłam analizy lokalizacji omentyny-1 oraz jej kolokalizacji z receptorem insuliny (INSR), analizowanym jako potencjalny receptor tej adipokiny, w macicy świni i tkankach zarodkowych.** Wyniki tych badań były sukcesywnie prezentowane podczas konferencji naukowych, a część z nich stanowi obecnie podstawę przygotowywanego manuskryptu.

W opublikowanej w *International Journal of Molecular Sciences* pracy wykazano, że omentyna-1 moduluje steroidogenezę w endometrium w sposób zależny od etapu wczesnej ciąży, fazy cyklu rujowego i zastosowanego stężenia. Wpływała na wydzielanie P_4 i E_2 oraz zawartość StAR, P450SCC, 3βHSD, P450C17 i $P450_{AROM}$. Omentyna-1 zasadniczo stymulowała wydzielanie P_4, szczególnie przy najwyższym zastosowanym stężeniu, natomiast jej wpływ na E_2 był zróżnicowany i zależał od badanego okresu fizjologicznego. Zwiększała również fosforylację Akt w endometrium; badanie nie obejmowało jednak oceny przyczynowego udziału tego szlaku w obserwowanych efektach.

W tej samej pracy oceniono również proliferację i apoptozę izolowanych komórek nabłonka luminalnego i zrębu endometrium pobranych w 15.–16. dniu ciąży. Omentyna-1 zmniejszała proliferację obu typów komórek, natomiast jej wpływ na apoptozę był zależny od rodzaju komórek. W komórkach nabłonka luminalnego omentyna-1 w najwyższym stężeniu zwiększała udział komórek we wczesnej apoptozie, podczas gdy w komórkach zrębu omentyna-1 zmniejszała wczesną apoptozę. Wyniki wskazują zatem na zróżnicowany wpływ omentyny-1 na proliferację i apoptozę poszczególnych populacji komórek endometrium.

Zakres projektu obejmuje również wpływ omentyny-1 na syntezę prostaglandyn, czynniki związane z angiogenezą i lokalną sygnalizację cytokinową oraz profile transkryptomiczne i proteomiczne endometrium. W recenzowanych materiałach konferencyjnych przedstawiono m.in. wyniki dotyczące wpływu omentyny-1 na wydzielanie PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ oraz elementy szlaków ich syntezy, a także na wybrane czynniki z rodziny VEGF i ich receptory. Kolejne badania obejmują układy IL-6, IL-1β i TNFα oraz wybrane wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. Wyniki te są obecnie opracowywane w formie pełnych publikacji naukowych.

Badania nad omentyną stanowią wyodrębniony kierunek mojego programu dotyczącego lokalnej regulacji funkcji macicy świni, realizowany w ramach kierowanego

przeze mnie projektu badawczego. Obejmują kolejne poziomy organizacji biologicznej – od charakterystyki występowania i lokalizacji omentyny, poprzez badania funkcjonalne *in vitro*, po analizy transkryptomiczne i proteomiczne. Kierunek ten łączy realizację własnego projektu NCN, kształcenie doktoranta i współpracę międzynarodową, a jego rozwój stanowi istotny element mojej samodzielnej działalności naukowej.

7. Wpływ fitoestrogenów na funkcje steroidogenne kory nadnerczy samic świni domowej

Pierwsze doświadczenia w pracy naukowej zdobywałam w latach 2008–2010 podczas realizacji pracy magisterskiej pt. „*Wpływ fitoestrogenów genisteiny i daidzeiny na aktywność wybranych enzymów steroidogennych w korze nadnerczy świni domowej*", wykonanej w Katedrze Fizjologii Zwierząt (obecnie Katedra Anatomii i Fizjologii Zwierząt) Wydziału Biologii i Biotechnologii UWM w Olsztynie pod kierunkiem dr inż. Barbary Kamińskiej (obecnie dr hab. inż. Barbary Kamińskiej, prof. UWM). Badania te były częścią prac zespołu kierowanego przez prof. dr hab. Luizę Duszę, a ich wyniki zostały opublikowane w pracy:

Kamińska, B., Ciereszko, R. E., Kieżun, M., & Dusza, L. (2013). In vitro effects of genistein and daidzein on the activity of adrenocortical steroidogenic enzymes in mature female pigs. Journal of Physiology and Pharmacology, 64(1), 103–108. PMID: 23568977.

Badania dotyczyły wpływu genisteiny i daidzeiny na steroidogenezę w izolowanych komórkach kory nadnerczy dojrzałych samic świni. Oba fitoestrogeny zmniejszały podstawowe i stymulowane ACTH wydzielanie kortyzolu i kortykosteronu, niezależnie od fazy cyklu rujowego. Zastosowanie kolejnych prekursorów steroidogenezy pozwoliło wskazać 3βHSD jako główne miejsce ich działania; nie uzyskano natomiast danych wskazujących na hamowanie aktywności $P450_{SCC}$, $P450_{C17}$, $P450_{C21}$ ani $P450_{11\beta}$.

Badania te były moim pierwszym doświadczeniem z pierwotnymi hodowlami komórkowymi i analizą regulacji steroidogenezy *in vitro*. Stanowiły również początek moich zainteresowań endokrynną regulacją procesów fizjologicznych, rozwijanych później w badaniach dotyczących żeńskiego układu rozrodczego. Mój udział obejmował realizację doświadczeń laboratoryjnych oraz współudział w analizie uzyskanych wyników.

8. Rozwijanie kompetencji badawczych poprzez współpracę interdyscyplinarną

Równolegle z głównym nurtem mojej działalności naukowej uczestniczyłam w badaniach realizowanych we współpracy z zespołami reprezentującymi inne obszary nauk biomedycznych. Pozwoliło mi to wykorzystać posiadany warsztat biologii molekularnej w nowych modelach badawczych, a także zdobyć doświadczenie w pracy z materiałem klinicznym, analizach immunohistochemicznych oraz interpretacji wyników badań wysokoprzepustowych. Efektem tej współpracy było współautorstwo czterech publikacji naukowych:

Kern, A., Stompór, T., Kiewisz, J., Kraziński, B. E., Kieżun, J., Kieżun, M., Górny, J., Sienkiewicz, E., Gromadziński, L., Onichimowski, D., & Bil, J. (2021). The impact of sclerostin levels on long-term prognosis in patients undergoing coronary angiography: a personalized

approach with 9-year follow-up. Journal of Personalized Medicine, 11, Article 3. https://doi.org/10.3390/jpm11030186

Kern, A., Stompór, T., Kiewisz, J., Kraziński, B. E., Kieżun, J., Kieżun, M., Górny, J., Sienkiewicz, E., Drozdowska, B., & Bil, J. (2020). Association of serum sclerostin levels with atherosclerosis severity in patients referred for invasive coronary angiography. Kardiologia Polska, 78, Article 12. https://doi.org/10.33963/KP.15622

Paukszto, Ł., Mikołajczyk, A., Jastrzębski, J. P., Majewska, M., Dobrzyń, K., Kieżun, M., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2020). Transcriptome, spliceosome and editome expression patterns of the porcine endometrium in response to a single subclinical dose of Salmonella enteritidis lipopolysaccharide. International Journal of Molecular Sciences, 21(12):4217. https://doi.org/10.3390/ijms21124217

Kieżun, J., Kieżun, M., Kraziński, B. E., Paukszto, Ł., Koprowicz-Wielguszewska, A., Kmieć, Z., & Godlewski, J. (2022). Galanin Receptors (GALR1, GALR2, and GALR3) Immunoexpression in Enteric Plexuses of Colorectal Cancer Patients: Correlation with the Clinico-Pathological Parameters. Biomolecules, 12(12), 1769. https://doi.org/10.3390/biom12121769

Współpraca z zespołami klinicznymi Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Olsztynie dotyczyła znaczenia **sklerostyny w chorobach układu sercowo-naczyniowego**. W pierwszej pracy analizowano zależność pomiędzy jej stężeniem w surowicy a nasileniem miażdżycy u pacjentów kierowanych na koronarografię, natomiast w kolejnej oceniono jej znaczenie prognostyczne w dziewięcioletniej obserwacji. Wyższe stężenie sklerostyny było związane z bardziej zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi oraz gorszym rokowaniem, co wskazało na możliwość wykorzystania tego białka w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Mój udział w tych badaniach umożliwił mi zdobycie doświadczenia w pracy z materiałem pochodzącym od pacjentów oraz w interpretacji wyników badań molekularnych w odniesieniu do danych klinicznych.

Inny obszar współpracy dotyczył **molekularnej odpowiedzi endometrium na subkliniczne działanie lipopolisacharydu (LPS) *Salmonella enteritidis***. Zastosowanie RNA-seq umożliwiło jednoczesną ocenę zmian ekspresji genów i lncRNA, alternatywnego składania transkryptów, ekspresji allelospecyficznej oraz edycji RNA. Po siedmiu dniach od jednorazowego podania LPS stwierdzono 456 genów o zmienionej ekspresji, w tym 375 genów, a także 118 genów podlegających zmianom alternatywnego składania transkryptów, 3730 wariantów ekspresji allelospecyficznej i 57 miejsc edycji RNA typu A-to-I. Badania te poszerzyły moje doświadczenie w walidacji i interpretacji danych pochodzących z analiz wysokoprzepustowych, które następnie wykorzystywałam w badaniach nad regulacją funkcji układu rozrodczego. Mój udział w tej pracy obejmował analizę formalną, zapewnienie części zasobów badawczych oraz walidację wyników.

Uczestniczyłam również w badaniach prowadzonych we współpracy z zespołem Katedry Anatomii i Histologii Collegium Medicum UWM, dotyczących **układu galaninergicznego w raku jelita grubego**. Oceniono immunoekspresję receptorów GALR1, GALR2 i GALR3 w splotach mięśniowych i podśluzówkowych jelitowego układu nerwowego zlokalizowanych w

pobliżu oraz w oddaleniu od nacieku nowotworowego. Szczególnie istotna okazała się zwiększona immunoekspresja GALR1 w splotach podśluzówkowych, związana z bardziej zaawansowanym guzem pierwotnym, obecnością przerzutów odległych, wyższym stopniem zaawansowania TNM oraz krótszym przeżyciem pacjentów. W pracy tej uczestniczyłam w opracowaniu metodyki, realizacji części eksperymentalnej oraz redakcji manuskryptu, co pozwoliło mi poszerzyć doświadczenie w zakresie immunohistochemicznej i immunofluorescencyjnej analizy materiału ludzkiego.

Współpraca interdyscyplinarna pozwoliła mi zatem wykorzystać i rozwijać warsztat badawczy poza głównym obszarem mojej działalności naukowej, obejmującym fizjologię rozrodu. Szczególnie wartościowe było zdobycie doświadczenia w pracy z materiałem klinicznym oraz połączenie metod biologii molekularnej, analiz histologicznych i danych wysokoprzepustowych z informacjami klinicznymi i patomorfologicznymi.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

Aktywność naukowa realizowana w innych ośrodkach badawczych

Istotnym elementem mojego rozwoju naukowego była aktywność badawcza prowadzona w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych. Realizowane przeze mnie staże obejmowały zarówno rozwój kompetencji metodycznych, jak i wykonywanie zadań badawczych pozostających w bezpośrednim związku z prowadzonymi projektami i rozwijanymi kierunkami badań. Doświadczenie zdobyte podczas tych pobytów było następnie wykorzystywane w dalszej działalności naukowej i dydaktycznej oraz stanowiło podstawę kontynuowanej współpracy międzyinstytucjonalnej.

Staż naukowy w Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), University of Santiago de Compostela

Szczególnie istotnym elementem mojej aktywności naukowej realizowanej poza macierzystą uczelnią był trzymiesięczny staż badawczy w **Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), University of Santiago de Compostela w Hiszpanii, odbyty w 2021 r.** pod opieką prof. Miguela Lópeza w grupie NeurObesity. Staż został sfinansowany w ramach projektu „Program Rozwojowy Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie" (POWR.03.05.00–00-Z310/17). Wybór ośrodka był związany z prowadzonymi w nim badaniami nad neuroendokrynnymi mechanizmami regulacji metabolizmu, pozostającymi w związku z rozwijanym przeze mnie kierunkiem dotyczącym udziału oreksyn w regulacji funkcji rozrodczych. Dokumentacja stażu przewidywała pracę z modelami knockout, analizę szlaków sygnałowych, zastosowanie kalorymetrii pośredniej i NMR oraz procedury związane z manipulacjami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pobieraniem materiału biologicznego i analizą danych.

Podczas pobytu poszerzyłam doświadczenie w zakresie prowadzenia badań *in vivo* na modelach mysich, w tym pracy ze zwierzętami genetycznie modyfikowanymi oraz procedur obejmujących manipulacje stereotaktyczne, pobieranie materiału biologicznego i jego przygotowanie do dalszych analiz. Szczególnie istotne było poznanie modelu myszy pozbawionych genu preprooreksyny (*PPO null*), który umożliwił rozszerzenie moich dotychczasowych badań nad układem oreksynowym o model genetycznej eliminacji sygnału oreksynowego.

Kontynuacją współpracy z zespołem prof. Lópeza były badania dotyczące ekspresji receptorów oreksynowych i enzymów steroidogennych w jajniku i macicy myszy *PPO null*. Ich wyniki przedstawiono podczas XXIX Kongresu Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego i Federacji Europejskich Towarzystw Fizjologicznych w Łodzi w 2023 r. W jajniku myszy *PPO null* stwierdzono obniżoną ekspresję genów *Hcrtr1*, *Hsd3b1* i *Cyp19a1*, przy braku zmian w poziomie transkryptu *Hcrtr2*, natomiast w macicy obniżeniu uległa ekspresja wszystkich czterech analizowanych genów. Wyniki wskazały na związek niedoboru sygnału oreksynowego ze zmianami w steroidogenezie oraz ekspresji receptorów oreksynowych w żeńskim układzie rozrodczym. Prof. Miguel López był współautorem zarówno doniesienia, jak i prezentowanych badań.

***Kiezun M.**, Dobrzyn K., Kaminski T., Lopez M., Smolinska N. Gene expression profiles of steroidogenic enzymes and orexin receptors in the ovaries and uterus of prepro-orexin null mice. 29th Congress of the Polish Physiological Society, Łódź, Polska, 2023, vol. 74, 59. – oral presentation*

Podczas pobytu w CiMUS prowadziłam również opracowanie i interpretację wyników badań wykonanych wcześniej w UWM w Olsztynie oraz przygotowywałam manuskrypt dotyczący wpływu adiponektyny na steroidogenezę macicy świni (praca prezentowana jako element osiągnięcia naukowego nr 1). Praca została następnie opublikowana w czasopiśmie *Animal Reproduction Science*:

***Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Zaobidna, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2022). Adiponectin affects uterine steroidogenesis during early pregnancy and the oestrous cycle: An in vitro study. Animal Reproduction Science, 245:107067. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.107067*

W samej publikacji wskazano, że została ona przygotowana w związku ze stażem autorki w CiMUS i finansowaniem pobytu ze środków projektu POWR.03.05.00–00-Z310/17. Jej związek ze stażem polegał na realizowanej tam części analitycznej i interpretacyjnej oraz przygotowaniu manuskryptu.

Dalszym efektem wykorzystania modelu badawczego poznanego w ramach współpracy z CiMUS była praca inżynierska Pani Marty Popławskiej pt. „Wpływ wyciszenia genu prepro-oreksyny na poziom mRNA receptora oreksyn typu 2 w różnych rodzajach tkanki tłuszczowej samców myszy (Mus musculus)", której byłam promotorem. Obrona pracy miała miejsce 7 lutego 2024 r.

Staż naukowy w Università degli Studi di Perugia

W dniach **21 lipca–3 sierpnia 2022 r**. odbyłam staż naukowy w **Department of Veterinary Medicine, Università degli Studi di Perugia (Włochy)** pod opieką prof. Cecilii Dall'Aglio. Pobyt był związany z realizacją kierowanego przeze mnie projektu NCN SONATA nr **2020/39/D/NZ9/01009** pt. „*Omentyna jako nowy regulator funkcjonowania macicy świni w okresie okołoimplantacyjnym*". Prof. Cecilia Dall'Aglio uczestniczy w projekcie jako wykonawca zagraniczny, zaangażowana we współpracę w zakresie analiz immunohistochemicznych i immunofluorescencyjnych. Zakres pobytu obejmował również konsultację dotychczasowych wyników projektu oraz planowanie dalszych badań.

Podczas stażu pogłębiłam kompetencje w zakresie **zaawansowanych zastosowań immunohistochemii i immunofluorescencji**, ze szczególnym uwzględnieniem przygotowania i utrwalania materiału tkankowego, optymalizacji procedur barwienia oraz analizy lokalizacji i kolokalizacji białek. W ramach stażu wykonywałam analizy dotyczące lokalizacji omentyny-1 oraz jej kolokalizacji z receptorem insuliny w macicy świni i tkankach zarodkowych. Pobyt umożliwił również wspólne wypracowanie rozwiązań metodycznych wykorzystywanych następnie w dalszej realizacji projektu SONATA.

Jednym z praktycznych efektów wykorzystania kompetencji rozwiniętych podczas stażu było rozszerzenie badań immunohistochemicznych realizowanych w kierowanym przeze mnie projekcie oraz ich wykorzystanie w pracy magisterskiej Pani Klaudii Dzienis pt. „*Lokalizacja białek omentyny (ITLN-1) oraz receptora insuliny (INSR) w macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica *L.)*", której byłam promotorem. Praca została obroniona 26 czerwca 2023 r. i stanowiła rozwinięcie badań dotyczących lokalizacji omentyny-1 i INSR w macicy świni oraz zastosowania wypracowanych podczas pobytu rozwiązań metodycznych.

Część wyników uzyskanych w ramach tej współpracy została następnie przedstawiona przeze mnie w formie wystąpienia ustnego pt. "*Tracing Omentin-1 in the Porcine Reproductive Tract: From Tissue Localization to Systemic and Local Levels*" podczas 56. Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików w 2025 r. W badaniu wykazano obecność omentyny-1 we wszystkich warstwach ściany macicy, ze szczególnie wyraźnym sygnałem w komórkach nabłonka luminalnego i gruczołowego endometrium oraz w komórkach śródbłonka naczyń, a także w tkankach 27–28-dniowych zarodków. Prof. Cecilia Dall'Aglio była współautorką prezentowanych badań.

Badania rozpoczęte i rozwijane w ramach współpracy podczas stażu stanowią obecnie podstawę przygotowywanego manuskryptu dotyczącego występowania omentyny-1 w macicy i tkankach zarodkowych świni.

Staż naukowy w Uniwersytecie Jagiellońskim

W dniach **17–21 lipca 2023** r. odbyłam staż naukowy w **Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie, na Wydziale Biologii, w Instytucie Zoologii i Badań Biomedycznych, w Pracowni Fizjologii i Toksykologii Rozrodu**, kierowanej przez prof. dr hab. Agnieszkę Rak. Celem pobytu było poszerzenie warsztatu badawczego o **techniki wyciszania genów w hodowlach *in vitro* komórek jajnika świni**, obejmujących komórki pęcherzykowe, komórki ciałka żółtego oraz oocyty. Pobyt umożliwił mi zapoznanie się z rozwiązaniami stosowanymi w zespole UJ w badaniach funkcjonalnych nad regulacją aktywności komórek jajnika.

Podczas stażu wykonywałam również analizy Western Blot stanowiące część badań nad wpływem wisfatyny na funkcjonowanie komórek ciałka żółtego świni. Analizy te zostały następnie wykorzystane w publikacji:

Mlyczyńska, E., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Dawid, M., Kopij, G., Kieżun, M., Dobrzyń, K., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2025). Visfatin Modulates Angiogenesis and Apoptosis in Porcine Luteal Cells via INSR, MAPK, and AKT Pathways. Molecular Reproduction and Development, 92, Artykuł 9. https://doi.org/10.1002/mrd.70058

W pracy oceniano m.in. zawartość receptorów czynników związanych z angiogenezą metodą Western Blot oraz udział INSR i szlaków MAPK i AKT w działaniu wisfatyny. Mój wkład w te badania polegał na współudziale w optymalizacji metodyki oraz przeprowadzeniu części analiz.

Pobyt na UJ był jednocześnie elementem szerszej, wieloletniej współpracy naukowej pomiędzy zespołami UWM i UJ, prowadzonej w ramach wspólnych projektów dotyczących regulacji funkcji układu rozrodczego przez adipokiny. **Długofalowy wymiar tej współpracy**

przedstawiam odrębnie w części poświęconej współpracy naukowej z innymi zespołami badawczymi.

Długofalowa współpraca z krajowymi i zagranicznymi zespołami naukowymi

Uzupełnieniem aktywności naukowej realizowanej bezpośrednio podczas staży jest długofalowa współpraca z krajowymi i zagranicznymi zespołami badawczymi. Obejmuje ona wspólną realizację projektów i badań, wymianę doświadczeń metodycznych oraz przygotowywanie publikacji, a jej zakres wykracza poza pojedyncze pobyty naukowe opisane w poprzedniej części.

Współpraca z zespołem prof. dr hab. Agnieszki Rak (Uniwersytet Jagielloński)

Najbardziej intensywna współpraca krajowa zespołu, którego jestem członkiem, prowadzona jest z zespołem prof. dr hab. Agnieszki Rak z Pracowni Fizjologii i Toksykologii Rozrodu Instytutu Zoologii i Badań Biomedycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego. Współpraca ta rozpoczęła się podczas realizacji projektu NCN OPUS nr **2018/31/B/NZ9/00781**, prowadzonego przy udziale zespołów UWM i UJ, i obejmowała wspólne planowanie badań, realizację doświadczeń, wymianę doświadczeń metodycznych oraz opracowywanie i interpretację wyników. Konsorcjalny charakter tej współpracy został również wskazany w publikacjach powstałych w ramach projektu.

Głównym obszarem wspólnych badań było określenie roli wisfatyny/NAMPT w regulacji funkcji żeńskiego układu rozrodczego. Prace obejmowały występowanie i regulację wisfatyny na różnych poziomach osi podwzgórze–przysadka–jajnik, jej wpływ na funkcje przysadki i ciałka żółtego oraz analizy transkryptomiczne i proteomiczne. W kolejnych badaniach współpraca objęła również iryzynę, a wcześniej zespół UJ uczestniczył w pracach dotyczących chemeryny. Jednym z jej efektów była także wspólna publikacja przeglądowa poświęcona udziałowi adipokin i neuropeptydów w regulacji funkcji ciałka żółtego.

Elementem tej wieloletniej współpracy był opisany wcześniej staż naukowy, który odbyłam w 2023 r. w Pracowni Fizjologii i Toksykologii Rozrodu UJ. Pobyt umożliwił bezpośrednią wymianę doświadczeń metodycznych oraz realizację części wspólnych analiz.

Współpraca pomiędzy zespołami UWM i UJ jest obecnie kontynuowana w ramach kolejnego projektu NCN OPUS nr 2023/51/B/NZ9/00692 pt. „*Nesfatyna-1 nowym hormonem kontrolującym układ rozrodczy świń: badania transkryptomu, proteomu, metabolomu i funkcji hormonalnej osi regulacyjnej podwzgórze–przysadka–jajniki*”, kierowanego przez prof. dr. hab. Tadeusza Kamińskiego i realizowanego w konsorcjum. Projekt ten rozszerza dotychczasowy zakres wspólnych badań o kolejny czynnik związany z regulacją funkcji osi podwzgórze–przysadka–jajniki oraz o analizy metabolomiczne.

Mlyczyńska, E., Kieżun, M., Kurowska, P., Dawid, M., Pich, K., Respekta, N., Daudon, M., Rytelewska, E., Dobrzyń, K., Kamińska, B., Kamiński, T., Smolińska, N., Dupont, J., & Rak, A. (2022). New Aspects of Corpus Luteum Regulation in Physiological and Pathological Conditions: Involvement of Adipokines and Neuropeptides. Cells, 11(6), 957. https://doi.org/10.3390/cells11060957

*Rytelewska, E., Kisielewska, K., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Gudelska, M., Rak, A., Dupont, J., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). Expression of chemerin and its receptors in the ovaries of prepubertal and mature gilts. Molecular Reproduction and Development, 87: 739–762. https://doi.org/10.1002/mrd.23391*

*Kamiński, T., **Kieżun, M**., Zaobidna, E. A., Dobrzyń, K., Wasilewska, B., Mlyczyńska, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Bors, K. A., Kopij, G., Szymańska, K., Kamińska, B., Rak, A., & Smolińska, N. (2021). Plasma level and expression of visfatin in the porcine hypothalamus during the estrous cycle and early pregnancy. Scientific Reports, 11, 1–15. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88103-z*

*Mlyczyńska, E., Kurowska, P., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Pich, K., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Kisielewska, K., Kopij, G., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2023). Expression of visfatin in the ovarian follicles of prepubertal and mature gilts and in vitro effect of gonadotropins, insulin, steroids, and prostaglandins on visfatin levels. Theriogenology, 211, 28–39. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.07.040*

*Szymańska, K., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Mlyczyńska, E., Kurowska, P., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kamińska, B., Smolińska, N., Rak, A., & Kamiński, T. (2023). Visfatin in the porcine pituitary gland: expression and regulation of secretion during the oestrous cycle and early pregnancy. Scientific Reports, 13(1):18253. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45255-4*

*Szymańska, K., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., **Kieżun, M.**, Gudelska, M., Kopij, G., Dobrzyń, K., Mlyczyńska, E., Kurowska, P., Kamińska, B., Nynca, A., Smolińska, N., Rak, A., & Kamiński, T. (2023). The Effect of Visfatin on the Functioning of the Porcine Pituitary Gland: An In Vitro Study. Cells, 12(24):2835. https://doi.org/10.3390/cells12242835*

*Mlyczyńska, E., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Szymańska, K., Kurowska, P., Dall'Aglio, C., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2023). Expression and regulation of visfatin/NAMPT in the porcine corpus luteum during the estrous cycle and early pregnancy. Animal Reproduction Science, 250, 1–16. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107212*

*Kopij, G., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Zaobidna, E. A., Zarzecka, B., Rak, A., Kamiński, T., Kamińska, B., & Smolińska, N. (2024). Visfatin Affects the Transcriptome of Porcine Luteal Cells during Early Pregnancy. International Journal of Molecular Sciences, 25(4):2339. https://doi.org/10.3390/ijms25042339*

*Dobrzyń, K., Kopij, G., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Zarzecka, B., Paukszto, Ł., Rak, A., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2024). Visfatin (NAMPT) affects global gene expression in porcine anterior pituitary cells during the mid-luteal phase of the oestrous cycle. Journal of Animal Science and Biotechnology, 15(1):96. https://doi.org/10.1186/s40104-024-01054-z*

Mlyczyńska, E., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Respekta-Długosz, N., Kopij, G., Dobrzyń, K., ***Kieżun, M.****, Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2024). In vitro effect of visfatin on endocrine functions of the porcine corpus luteum. Scientific Reports, 14(1):14780.* *https://doi.org/10.1038/s41598-024-65102-4*
Kopij, G., ***Kieżun, M.****, Gudelska, M., Dobrzyń, K., Zarzecka, B., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Świderska, B., Malinowska, A., Rak, A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2024). Visfatin impact on the proteome of porcine luteal cells during implantation. Scientific Reports, 14(1):14625.* *https://doi.org/10.1038/s41598-024-65577-1*

Dobrzyń, K., Kopij, G., ***Kieżun, M.****, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Zarzecka, B., Kisielewska, K., Rak, A., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2025). The effect of visfatin on the transcriptomic profile of porcine anterior pituitary cells during periimplantation period. Scientific Reports, 15(1):15858.* *https://doi.org/10.1038/s41598-025-00766-0*

Mlyczyńska, E., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Dawid, M., Kopij, G., Kieżun, M., Dobrzyń, K., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2025). Visfatin Modulates Angiogenesis and Apoptosis in Porcine Luteal Cells via INSR, MAPK, and AKT Pathways. Molecular Reproduction and Development, 92, Artykuł 9. *https://doi.org/10.1002/mrd.70058*

Zarzecka, B., Dobrzyń, K., Kieżun, M., Kopij, G., Dawid, M., Rak, A., Dall'Aglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2025). Expression of irisin in the porcine pituitary gland during the oestrous cycle and early pregnancy: the role of GnRH, gonadotropins, and insulin. Reproduction, Fertility and Development, 37, RD25057. https://doi.org/10.1071/RD25057

Zarzecka, B., Dobrzyń, K., Kieżun, M., Kopij, G., Kisielewska, K., Rak, A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2026). Irisin modulates the transcriptomic profile of porcine anterior pituitary cells isolated from gilts on days 15–16 of pregnancy. Scientific Reports. https://doi.org/10.1038/s41598-026-51519-6

Współpraca z prof. Cecilią Dall'Aglio (Università degli Studi di Perugia, Włochy)

Współpraca zagraniczna zespołu, którego jestem członkiem, obejmuje również badania prowadzone wspólnie z **prof. Cecilią Dall'Aglio z Department of Veterinary Medicine, Università degli Studi di Perugia we Włoszech**. Dotychczas dotyczyła ona kilku zagadnień związanych z udziałem adipokin w regulacji funkcji układu rozrodczego świni, obejmujących badania nad **wisfatyną/NAMPT w ciałku żółtym, wpływem apeliny-13 na transkryptom endometrium oraz występowaniem iryzyny w przysadce**. Efektem tej współpracy są jak dotąd trzy wspólne publikacje naukowe.

Szczególnym obszarem współpracy z prof. Dall'Aglio jest kierowany przeze mnie projekt NCN SONATA nr **2020/39/D/NZ9/01009** dotyczący roli omentyny w regulacji funkcji macicy świni. Prof. Dall'Aglio uczestniczy w projekcie jako wykonawca zagraniczny, współpracując w zakresie analiz immunohistochemicznych i immunofluorescencyjnych. Elementem tej współpracy był opisany wcześniej staż naukowy, który odbyłam w 2022 r. w Università degli Studi di Perugia, podczas którego wykonywałam analizy dotyczące lokalizacji omentyny-1 oraz jej kolokalizacji z receptorem insuliny w macicy świni i tkankach

zarodkowych. Zakres wspólnych badań i ich powiązanie z projektem SONATA zostały również wskazane w dokumentacji pobytu.

Wyniki badań dotyczących występowania omentyny-1 w układzie rozrodczym świni zostały przedstawione podczas 56. Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików w 2025 r., a prof. Cecilia Dall'Aglio była współautorką doniesienia. Badania te są obecnie opracowywane w formie pełnej publikacji naukowej. Współpraca jest kontynuowana w ramach realizacji projektu SONATA oraz projektów OPUS nr **2023/51/B/NZ9/00692 i 2020/39/B/NZ9/01061**.

*Mlyczyńska, E., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Szymańska, K., Kurowska, P., Dall'Aglio, C., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2023). Expression and regulation of visfatin/NAMPT in the porcine corpus luteum during the estrous cycle and early pregnancy. Animal Reproduction Science, 250, 1–16. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107212*

Dobrzyń, K., Kieżun, M., Kopij, G., Zarzecka, B., Gudelska, M., Kisielewska, K., Zaobidna, E. A., Makowczenko, K. G., Dall'Aglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2024). Apelin-13 modulates the endometrial transcriptome of the domestic pig during implantation. BMC Genomics, 25, 501. https://doi.org/10.1186/s12864-024-10417-9

Zarzecka, B., Dobrzyń, K., Kieżun, M., Kopij, G., Dawid, M., Rak, A., Dall'Aglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2025). Expression of irisin in the porcine pituitary gland during the oestrous cycle and early pregnancy: the role of GnRH, gonadotropins, and insulin. Reproduction, Fertility and Development, 37, RD25057. https://doi.org/10.1071/RD25057

Współpraca z prof. Joëlle Dupont (French National Institute for Agriculture, Food and Environment, INRAE, Francja)

Współpraca zagraniczna zespołu, którego jestem członkiem, obejmuje również badania prowadzone z **prof. Joëlle Dupont z French National Institute for Agriculture, Food and Environment (INRAE, Francja)**. Jej obszarem były zagadnienia dotyczące powiązań pomiędzy metabolizmem a funkcjami rozrodczymi, w szczególności udziału adipokin w regulacji funkcji jajnika.

Jednym z efektów tej współpracy była publikacja dotycząca występowania chemeryny i jej receptorów w jajnikach niedojrzałych i dojrzałych płciowo świń. Współpraca obejmowała również przygotowanie obszernej pracy przeglądowej dotyczącej udziału adipokin i neuropeptydów w fizjologicznej i patologicznej regulacji funkcji ciałka żółtego, opracowanej wspólnie przez badaczy z UWM, Uniwersytetu Jagiellońskiego i INRAE. Obie publikacje wpisują się w prowadzony przez nasze zespoły nurt badań dotyczących udziału adipokin w regulacji funkcji rozrodczych.

*Rytelewska, E., Kisielewska, K., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Gudelska, M., Rak, A., Dupont, J., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). Expression of chemerin and its receptors in the ovaries of prepubertal and mature gilts. Molecular Reproduction and Development, 87: 739–762. https://doi.org/10.1002/mrd.23391*

Mlyczyńska, E., Kieżun, M., Kurowska, P., Dawid, M., Pich, K., Respekta, N., Daudon, M., Rytelewska, E., Dobrzyń, K., Kamińska, B., Kamiński, T., Smolińska, N., Dupont, J., & Rak, A. (2022). New Aspects of Corpus Luteum Regulation in Physiological and Pathological Conditions: Involvement of Adipokines and Neuropeptides. Cells, 11(6), 957. https://doi.org/10.3390/cells11060957

Podsumowując, aktywność naukowa realizowana poza macierzystą uczelnią obejmowała zarówno staże badawcze w krajowych i zagranicznych ośrodkach, jak i długofalową współpracę z zespołami z Uniwersytetu Jagiellońskiego, Università degli Studi di Perugia oraz INRAE. Pobyty naukowe umożliwiły mi poszerzenie warsztatu o modele zwierzęce *in vivo*, techniki manipulacji genetycznych oraz zaawansowane zastosowania immunohistochemii i immunofluorescencji, a także realizację konkretnych zadań badawczych. Efektem tej aktywności są wspólne publikacje i doniesienia konferencyjne, wykorzystanie zdobytych kompetencji w prowadzonych projektach oraz w opiece nad pracami dyplomowymi. Współpraca międzyinstytucjonalna jest kontynuowana w ramach kolejnych projektów badawczych, w tym realizowanych w konsorcjach krajowych i z udziałem partnerów zagranicznych.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę

Działalność dydaktyczna:

Od 2018 r. jestem zatrudniona na stanowisku badawczo-dydaktycznym w Katedrze Anatomii i Fizjologii Zwierząt Wydziału Biologii i Biotechnologii UWM w Olsztynie. Moja działalność dydaktyczna obejmuje koordynację przedmiotów, prowadzenie wykładów i zajęć laboratoryjnych oraz opiekę nad studentami i doktorantami.

Koordynowane przedmioty:
1. **Nowoczesne metody badań w cytofizjologii i cytopatologii** dla kierunku Biotechnologia II° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie), przedmiot autorski przygotowany we współpracy z dr hab. Agatą Żmijewską, prof. UWM;
2. **Modern Research Methods in Cytophysiology and Cytopathology** dla kierunku Biotechnologia II° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie), przedmiot autorski przygotowany we współpracy z dr hab. Agatą Żmijewską, prof. UWM;
3. **Techniki immunoenzymatyczne** dla kierunku Biotechnologia I° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie);
4. **Biologia molekularna** dla kierunku Biologia stosowana I° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie);
5. **Diagnostyka molekularna** dla kierunku Biologia II° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie);
6. **Embriologia i genetyka człowieka** dla kierunku Logopedia II° (Wydział Humanistyczny, UWM w Olsztynie);
7. **Laboratorium biologii molekularnej I** dla kierunku Biologia stosowana I° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie);
8. **Laboratorium biologii molekularnej II** dla kierunku Biologia stosowana I° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie);
9. **Laboratorium zaawansowanych metod biotechnologii molekularnej** dla kierunku Biotechnologia II° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie);
10. **Molecular Biology Laboratory II** dla kierunku Applied Biology I° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie);
11. **Podstawowe metody detekcji molekularnej** dla kierunku Biologia medyczna I° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie);
12. **Podstawowe metody diagnostyki molekularnej człowieka** dla kierunku Biologia medyczna I° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie);
13. **Zaawansowane metody detekcji molekularnej** dla kierunku Biologia II° (Wydział Biologii i Biotechnologii, UWM w Olsztynie).

Poza koordynacją wymienionych przedmiotów prowadzę wykłady oraz zajęcia laboratoryjne na kierunkach Biotechnologia, Biologia, Biologia medyczna, Biologia stosowana, Applied Biology oraz Logopedia. Zakres prowadzonych zajęć obejmuje przede wszystkim biologię molekularną, diagnostykę i detekcję molekularną, techniki

immunoenzymatyczne, nowoczesne metody biologii komórki i biotechnologii molekularnej, multiomikę, a także embriologię i genetykę człowieka. Część zajęć realizuję również w języku angielskim.

Doświadczenie dydaktyczne zdobywałam również przed zatrudnieniem na stanowisku badawczo-dydaktycznym UWM. W latach 2012–2013 pracowałam jako nauczyciel i koordynator przedmiotu Anatomia i fizjologia człowieka w Szkole Policealnej im. prof. Zbigniewa Religi w Olsztynie. W latach 2013–2015 prowadziłam także wykłady i ćwiczenia z anatomii, fizjologii i patologii człowieka dla studentów fizjoterapii i logopedii oraz słuchaczy studiów podyplomowych w Olsztyńskiej Szkole Wyższej im. Józefa Rusieckiego.

Promotor pomocniczy w przewodach doktorskich:

Istotnym elementem mojej działalności dydaktycznej i opieki nad młodymi badaczami jest udział w kształceniu doktorantów.

2016-2022 Promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim dr Edyty Rytelewskiej pt. „Rola chemeryny w jajniku świni domowej (*Sus scrofa domestica* L.)". Promotorem przewodu doktorskiego była prof. dr hab. Nina Smolińska. Data obrony 27 października 2022 r.

2020-2024 Promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim dr Karoliny Szymańskiej pt. „Rola wisfatyny w regulacji funkcji przedniego płata przysadki świni domowej (*Sus scrofa domestica* L.)". Promotorem przewodu doktorskiego był prof. dr hab. Tadeusz Kamiński. Data obrony 19 września 2024 r.

2022 – nadal – Promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim lek wet. Oghuzana Kökera pt. „The influence of omentin on the processes of steroidogenesis and prostaglandin synthesis by the endometrium of pig (*Sus scrofa domestica* L.)". Promotorem przewodu doktorskiego jest prof. dr hab. Tadeusz Kamiński. Praca doktorska realizowana jest w ramach projektu NCN Sonata **2020/39/D/NZ9/01009**, którego jestem kierownikiem.

Promotorstwo prac dyplomowych:

Byłam promotorem 8 zakończonych prac inżynierskich i 5 prac magisterskich; obecnie sprawuję opiekę promotorską nad kolejnymi 3 pracami inżynierskimi i 2 magisterskimi. Tematyka większości prac jest związana z prowadzonymi przeze mnie i przez zespół badaniami z zakresu biologii molekularnej i fizjologii rozrodu.

Ponadto byłam recenzentem 4 prac inżynierskich i 5 prac magisterskich. W latach 2018–2022 pełniłam funkcję opiekuna roku na kierunku Biotechnologia (studia I stopnia), a od 2024 r. ponownie pełnię tę funkcję.

Od 2025 roku współpracuję z Fundacją na Rzecz Promocji Nauki i Rozwoju „Tygiel" prowadząc szkolenia pt. „**Western Blot od A do Z. Zasady, podstawowe techniki, optymalizacja i rozwiązywanie problemów**" (25.06.2025 r., 13.05.2026 r.).

Działalność organizacyjna

a) działalność organizacyjna na rzecz Wydziału Biologii i Biotechnologii:

1) 1.04.-1.10.2019 r. – **członek Rady Wydziału Biologii i Biotechnologii** - kadencja 2016/2020 – przedstawiciel nauczycieli akademickich bez stopnia dr hab.;

2) od 10.10.2019 r. – nadal – **członek Rady Naukowej Dyscypliny nauki biologiczne**, – przedstawiciel nauczycieli akademickich bez stopnia dr hab., funkcja przewodniczącej komisji skrutacyjnej;

3) 2021 r. – nadal – **Członek Wydziałowego Zespołu ds. Promocji**;

4) 2019-2020 oraz 1.10.2025 r. – nadal – **opiekun Koła Naukowego Biologii Medycznej „Exon"** działającego na Wydziale Biologii i Biotechnologii;

5) Od 2.02.2026 r. – nadal – **członek Rady Dziekańskiej Wydziału Biologii i Biotechnologii** UWM w Olsztynie;

6) Od 8.06.2026 r. – nadal – **członek Rady Programowej kierunku Biotechnologia**;

b) udział w organizacji konferencji:

1) 2011 r. – udział w organizacji XXV Kongresu Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego (15-17.09.2011 r.) na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie;

2) 2018 r. – udział w organizacji XLVII Międzynarodowego Seminarium Kół Naukowych (MSKN) na UWM w Olsztynie, 24.04.2018 r.;

3) 2022 r. – **członek komitetu naukowo-organizacyjnego konferencji popularnonaukowej „O kształtowaniu się płci człowieka"**, 7-8.10.2022 r., organizowanej przez Komisję Nauk o Życiu (KNoŻ) Oddziału Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie i w Białymstoku z siedzibą w Olsztynie

4) 2022 r. – **Członek Komitetu Organizacyjnego XI Konferencji Adeptów Fizjologii "Adepci fizjologii – łączy nas pasja"**, Olsztyn, 27-28.06.2022 r.;

5) 2025 r. – **Członek Komitetu Organizacyjnego 56. Sympozjum PTHiC**, Stare Jabłonki, 28-31.05.2025 r.

c) członkostwo/pełnienie funkcji w krajowych i międzynarodowych towarzystwach i gremiach naukowych:

Jestem członkiem krajowych i międzynarodowych towarzystw oraz gremiów naukowych związanych z biologią rozrodu, fizjologią, histochemią i cytochemią. W części z nich pełnię lub pełniłam funkcje organizacyjne:

1. **Towarzystwo Biologii Rozrodu** – członek od 2015 r.; w Oddziale Olsztyńskim pełniłam funkcję **skarbnika w latach 2017–2021**, a od 2023 r. pełnię funkcję **sekretarza**;
2. **Polskie Towarzystwo Fizjologiczne** – członek od 2022 r.; od 2023 r. **przewodnicząca Komisji Rewizyjnej Oddziału Olsztyńskiego**;
3. **Komisja Nauk o Życiu Oddziału Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie i Białymstoku z siedzibą w Olsztynie** – członek od 2023 r.;
4. **Polskie Towarzystwo Histochemików i Cytochemików** – członek od 2023 r.;
5. **International Federation of Societies of Histochemistry and Cytochemistry** – członek od 2023 r.;
6. **Federation of European Physiological Societies** – członek od 2022 r.;

7. **European Cooperation in Science and Technology (COST)** – od 2025 r. członek grupy roboczej akcji **CA22114** „*Maternal Perinatal Stress and Adverse Outcomes in the Offspring: Maximising Infants' Development (TREASURE)*".

Działalność popularyzująca naukę

W ramach działalności popularyzatorskiej uczestniczę w przedsięwzięciach skierowanych do różnych grup odbiorców, obejmujących wykłady popularnonaukowe, warsztaty oraz cykliczne wydarzenia promujące naukę.

W 2022 r., w ramach projektu „Spotkania z Nauką" finansowanego ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, wygłosiłam wykłady dla słuchaczy Uniwersytetów Trzeciego Wieku: „Otyłość zakodowana w mózgu, czyli jak to, co jemy, wpływa na nasze zachowanie" dla słuchaczy Uniwersytetu Trzeciego Wieku w Kętrzynie oraz „Otyłość zakodowana w mózgu – zerwane połączenie, czyli skąd bierze się otyłość" dla słuchaczy Uniwersytetu Trzeciego Wieku w Morągu. Tematykę tę kontynuowałam w 2024 r., wygłaszając drugi z wymienionych wykładów dla słuchaczy Jarockiej Akademii Trzeciego Wieku.

Od 2012 r. regularnie uczestniczę we współorganizacji Olsztyńskich Dni Nauki i Sztuki oraz wydarzeń związanych z Europejską Nocą Naukowców na Wydziale Biologii i Biotechnologii UWM w Olsztynie. W 2016 r. uczestniczyłam również w organizacji Dni Narodowego Centrum Nauki na UWM. Od 2018 r. współorganizuję Noc Biologów, a od 2025 r. wydarzenie to realizowane jest we współpracy z Centrum Popularyzacji Nauki i Innowacji „Kortosfera".

W latach 2023–2026 uczestniczyłam we współorganizacji wydarzeń Brain Awareness Week, prowadząc warsztaty „Odruchowo! Jak działa Twój układ nerwowy", przybliżające uczestnikom podstawy funkcjonowania układu nerwowego.

Działania popularyzatorskie realizuję również we współpracy ze studentami. Wraz z członkami Koła Naukowego Biologii Medycznej „Exon" prowadziłam m.in. warsztaty dla uczniów szkoły podstawowej w ramach programu „Poznajemy zawody naszych rodziców", umożliwiające dzieciom zapoznanie się z pracą badacza i podstawowymi elementami pracy laboratoryjnej.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej

Staże naukowe (nie wymienione uprzednio):

Staże naukowe w kraju

25.03-7.04.2011 r. – Dwutygodniowy staż naukowy **Katedrze Genetyki i Rozrodu Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu**, opiekun stażu: dr hab. Heliodor Wierzbicki;

Staże naukowe za granicą

4-15.07.2011 r. – Dwutygodniowy staż naukowy w **Department of Physiology, Institute of Biomedicine, University of Turku, Finlandia**, opiekun stażu: prof. Matti Poutanen;

22.01-19.02.2012 r. – Miesięczny staż naukowy w **Karolinska Institutet, Department of Oncology-Pathology, Sztokholm, Szwecja**; w ramach Swedish Institute Short Term Scholarship Programme, opiekun stażu: prof. Serhiy Souchelnytskyi;
23-27.09.2024 r. – tygodniowy staż naukowy w **Department of Histology and Embryology, University of Split, School of Medicine, Split, Chorwacja**, opiekun stażu: dr Sandra Kostić.

Nagrody i wyróżnienia:

1) 2017 r. – Nagroda Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla Młodych Wybitnych Naukowców (stypendium w latach 2018-2020);
2) Nagroda indywidualna III stopnia Rektora UWM w Olsztynie za osiągnięcia w dziedzinie naukowej w latach: 2018, 2019 r.;
3) Nagrody Rektora UWM w Olsztynie za wyróżniające się publikacje naukowe w latach: 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024 r.
4) 2024 r. – Nagroda zespołowa II stopnia Rektora UWM w Olsztynie za osiągnięcia organizacyjne.

Recenzje wykonywane dla czasopism naukowych:

1. Animal Reproduction Science (ISSN 0378-4320) – 8;
2. International Journal of Endocrinology (ISSN 1687-8337) – 1;
3. Andrology (ISSN 2047-2919) – 2;
4. International Journal of Molecular Sciences (ISSN 1661-6596) – 15;
5. Animals (ISSN 2076-2615) – 10;
6. Cellular Signalling (ISSN 0898-6568) – 1;
7. Biomolecules (ISSN 2218-273X) – 1;
8. Frontiers in Pharmacology (ISSN 1663-9812) – 1;
9. Molecular Human Reproduction (ISSN 1360-9947) – 2;
10. Frontiers in Bioscience-Landmark (ISSN 1093-9946) – 1;
11. Frontiers in Immunology (ISSN 1664-3224) – 1;
12. Gene (ISSN 0378-1119) – 3;
13. Frontiers in Endocrinology (ISSN 1664-2392) – 1;
14. Biomedicines (ISSN 2227-9059) – 1;
15. Annals of Animal Science (ISSN 1642-3402) – 1;
16. Poultry Science (ISSN 0032-5791) – 2;
17. Cells (ISSN 2073-4409) – 2;
18. Life Sciences (ISSN 0024-3205) – 1;
19. Reproduction, Fertility and Development (ISSN 1031-3613) – 2;
20. Biology of Reproduction (ISSN 0006-3363) – 4;
21. PLoS ONE (ISSN 1932-6203) – 2
22. Pharmacological Reports (ISSN 1734-1140) – 1
23. Journal of Personalized Medicine (ISSN 2075-4426) – 1
24. Reproduction (ISSN 1470-1626) – 1
25. Journal of Animal Science and Biotechnology (ISSN 2049-1891) – 1

Łącznie 66 recenzji prac naukowych w 25 różnych czasopismach na przełomie lat 2018 – 2026.

Recenzje wykonywane dla agencji grantowych za granicą:

1. Od 2021 roku współpracuję z francuskim instytutem **LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies**, prowadzącym program stypendialny na rzecz międzynarodowej wymiany akademickiej z francuskimi ośrodkami badawczymi. W ramach mojej współpracy z tą instytucją wykonałam dwie recenzje wniosków stypendialnych (2021, 2026 r.);
2. Od 2022 roku współpracuję z **Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, Research, Development and Youth of the Slovak Republic and the Slovak Academy of Sciences** (Vedecká grantová agentúra Ministerstva školstva, výskumu, vývoja a mládeže Slovenskej republiky a Slovenskej akadémie vied; **VEGA**). W ramach współpracy z tą agencją wykonałam recenzje projektów w schemacie VEGA w: 2022 r. (1 projekt), 2023 r. (2), 2024 r. (3) i 2025 r. (1);
3. Od 2025 roku współpracuję ze **Slovak Research and Development Agency** (Agentúra na podporu výskumu a vývoja – **APVV**) w zakresie recenzji projektów krajowych i bilateralnych: **2025 r.** – 9 projektów krajowych (8 projektów w ramach schematu VV- Basic research, 1 projekt VV – Applied research) oraz 1 projekt bilateralny w ramach schematu SRB-SK; **2026 r.** – 11 projektów krajowych (10 projektów w ramach schematu VV- Basic research, 1 projekt VV – Applied research).

Działalność redakcyjna w czasopismach naukowych:

Moja działalność redakcyjna obejmuje pełnienie funkcji edytora gościnnego wydań specjalnych i kolekcji tematycznych oraz członkostwo w radzie redakcyjnej czasopisma naukowego.

2022–2023 r. – Guest Editor wydania specjalnego „*Adipokines: Hormones Integrating Energy Homeostasis and Reproduction*", Animals (MDPI);
2024–2025 r. – Guest Editor wydania specjalnego „*New Insights into Exploring the Development of the Animal Uterus during Pregnancy*", Animals (MDPI);
2025–2026 r. – Guest Editor wydania specjalnego „*Advances in Pig Reproductive Endocrinology*", Animals (MDPI);
od 2026 r. – Guest Editor kolekcji tematycznej „Adipokines in Metabolic Control of Reproduction: From Central Regulation to Peripheral Tissue Function and Cellular Signaling", realizowanej w ramach ośmiu czasopism wydawnictwa MDPI;
od 2026 r. – członek rady redakcyjnej Middle East Fertility Society Journal (Springer Nature); od 2026 r. – edytor kolekcji tematycznej artykułów naukowych i wideoartykułów „*Emerging Methods and Experimental Advances in Animal Reproductive Biology*", JoVE.

Kursy i szkolenia:

W trakcie pracy naukowej systematycznie podnoszę kwalifikacje w zakresie metod badawczych, analizy danych, prowadzenia projektów i zespołów naukowych, komunikacji naukowej oraz dydaktyki. Uczestniczyłam łącznie w ponad 40 kursach, szkoleniach i cyklach szkoleniowych, w tym w kilku wielogodzinnych programach rozwojowych. Poniżej przedstawiam szkolenia o największym znaczeniu dla mojego warsztatu naukowego i działalności akademickiej oraz syntetycznie ujmuję pozostałe cykle szkoleniowe.

1. ***Rozwój warsztatu badawczego i analitycznego:***

21–25.03.2011 r. – „Analiza danych pochodzących z mikromacierzy", Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu;

28–30.03.2012 r. – „From Gene to Phenotype – Interdisciplinary Research in Molecular Biology and Biomedicine", Studium Medycyny Molekularnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 21 godz.;

29.04.2016 r. – „Next Gen Sequencing: Library Prep Challenges and Solutions", Instytut Nenckiego;

14–15.06.2016 r. – „Preparatyka próbek do mikroskopów SEM (TEM)", Leica Microsystems;

20.03.2017 r. – „Master Your Multiscale Challenge. Tools and Techniques for 3D Light and Electron Microscopy", Carl Zeiss;

24–25.10.2020 r. – „Statistica w zakresie podstawowym", StatSoft Polska, 16 godz.;

15.02–3.03.2021 r. – kurs PolLASA dla osób odpowiedzialnych za planowanie i wykonywanie procedur z udziałem zwierząt laboratoryjnych;

18.10.2021 r. – „Wprowadzenie do obróbki i analizy danych NGS", 8 godz.;

21.05.2024 r. – „Zarządzanie danymi badawczymi dla naukowców", Uniwersytet Warszawski/NAVOICA;

12–13.06.2025 r. – szkolenie z technologii CRISPR/Cas9 oraz transferu genów z wykorzystaniem systemów lentiwirusowych, Biokom;

9.07.2025 r. – szkolenie z obsługi automatycznego izolatora SWITCH8, Imogena;

17.09.2025 r. – „AI dla naukowców – praktyczne zastosowanie w badaniach", Sages.

2016–2021 r. – cykl 19 szkoleń firmy MERCK dotyczących m.in. hodowli komórkowych 2D i 3D, ekstrakcji i analizy białek, Western Blot, cytometrii, technologii Luminex xMAP, przeciwciał rekombinowanych oraz metod separacji i analizy materiału biologicznego.

2. ***Zarządzanie nauką, przywództwo i przygotowanie projektów:***

2024 r. – **Rising Manager Academy**, realizowana w ramach projektu Welcome ERA Chair (Welcome2), Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie, 166 godz.;

19–21.03.2024 r. – **EMBO Laboratory Leadership Course**, UMCS w Lublinie, 22 godz.;

4.12.2023 r. – **„Grant Writing"**, Kwintessence/MSCA COFUND PASIFIC, PAN, 6 godz.;

15–16.05.2025 r. – **„Science Management Tools and Scientific Communication"**, prowadzący prof. Dariusz Jemielniak, Szkoła Doktorska UWM;

2022–2024 r. – cykl pięciu webinariów Narodowego Centrum Nauki dotyczących przygotowania wniosków, procesu oceny, rozliczania projektów oraz zarządzania danymi badawczymi.

3. Publikowanie i komunikacja naukowa:

23.06.2023 r. – **Nature Masterclasses Expert Trainer-led Workshop: „Getting Published: Effectively Communicating Your Research"**, PAN;

24.11.2022 r. – **PASIFIC Open Science Workshop**, PAN;

26.10.2022 r. – **„*Ars mollis* i szybkie randki naukowo-dziennikarskie"**, Fundacja Rzecznicy Nauki;

5.02.2026 r. – **„Journal Selection and Submission: Pathways to Successful Publishing"**, Bentham Science;

5.07.2026 r. – **„Welcome Course" dla członków rady redakcyjnej Middle East Fertility Society Journal**, Springer Nature Editorial Academy;

2021–2023 r. – cykl szkoleń Elsevier Researcher Academy On Campus i Elsevier BrightTalk dotyczących procesu recenzji i publikowania, etyki komunikacji naukowej, Open Access oraz wykorzystania baz Scopus i SciVal w działalności naukowej i ewaluacyjnej.

4. Kompetencje dydaktyczne, komunikacyjne i językowe:

8–9.05.2021 r. – „Innowacyjne umiejętności dydaktyczne", Collegium Wratislaviense, 16 godz.;

2.12.2022 r. – „Asertywna komunikacja, czyli jak efektywnie porozumiewać się ze studentami i współpracownikami (z uwzględnieniem szczególnych potrzeb wynikających z niepełnosprawności)", 4 godz.;

6.12.2023 r. – „Komunikacja bez przemocy w społeczności akademickiej";

2020–2021 r. – **kurs języka angielskiego na poziomie C2**, UWM, 120 godz.;

2023 r. – kurs języka angielskiego British Council, stypendium Santander, łącznie 180 godz.;

24.04.2024 r. – **Academic Language Writing Workshops**, Studium Języków Obcych UWM;

2025–2026 r. – **kurs języka hiszpańskiego na poziomie A1–A2**, Santander/eTutor.

W latach 2021–2024 uczestniczyłam również w cyklu szkoleń dotyczących dostępności kształcenia i pracy ze studentami o szczególnych potrzebach, obejmujących m.in. funkcjonowanie osób z niepełnosprawnościami i osób w spektrum autyzmu, wykorzystanie technologii wspierających oraz reagowanie na kryzysy psychiczne w środowisku akademickim.

Ponadto w latach 2021–2025 r. brałam udział w cyklu webinariów **International IVF Initiative** poświęconych współczesnym zagadnieniom embriologii, medycyny rozrodu i technologii wspomaganego rozrodu, m.in. hodowli zarodków, syntetycznej embriologii, roli mitochondriów i regulacji jakości komórek.

……..……..…….
(podpis wnioskodawcy)

List of scientific or artistic achievements which present a major contribution to the development of a specific discipline

Information contained in individual points of this document should take into account the division into the period before obtaining the doctoral degree and after obtaining it.

I. INFORMATION ON SCIENTIFICOR ARTISTIC ACHIEVEMENTS SET OUT IN ART. 219 PARA 1. POINT 2 OF THE ACT

1. Scientific monographs, in accordance with Article 219, Section 1. Point 2a of the Act – none

2. Cycle of scientific articles related thematically, pursuant to art. 219 para 1. point 2b of the Act

SCIENTIFIC ACHIEVEMENT NO. 1 ENTITLED "Chemerin and Adiponectin as Metabolic Regulators of Uterine Function in the Domestic Pig (*Sus scrofa domestica*) during Early Pregnancy"

1. Dobrzyn, K., **Kiezun, M.**, Zaobidna, E., Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., Kopij, G., Bors, K., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2020). The In Vitro Effect of Prostaglandin E2 and F2α on the Chemerin System in the Porcine Endometrium during Gestation. *International Journal of Molecular Sciences,* 21(15):5213. doi: 10.3390/ijms21155213. PMID: 32717877; PMCID: PMC7432131.
2. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Kiezun, J., Kaminski, T., Smolinska, N. (2023). Chemerin affects the expression of angiogenesis-related factors in the porcine endometrium during early pregnancy and the oestrous cycle: an in vitro study. *Reproduction Fertility & Development*, 35(16):692-707. doi: 10.1071/RD23148. PMID: 37955271.
3. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Kaminski, T., Smolinska, N. (2024). Chemerin affects the cytokine production and the expression of their receptors in the porcine endometrium during early pregnancy and the estrous cycle: an in vitro study. *Biology of Reproduction*, 111(5):1030-1044. doi: 10.1093/biolre/ioae117. PMID: 39105282.
4. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Zaobidna, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2022). Adiponectin affects uterine steroidogenesis during early pregnancy and the oestrous cycle: An in vitro study. *Animal Reproduction Science,* 245:107067. doi: 10.1016/j.anireprosci.2022.107067. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36113273.

5. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Kaminski, T., Smolinska, N. (2026) Adiponectin modulates endometrial prostaglandin production during early pregnancy in pigs: an in vitro study. Animal Reproduction Science, 290:108197. doi: 10.1016/j.anireprosci.2026.108197.

SCIENTIFIC ACHIEVEMENT NO. 2 ENTITLED „Hormonal Regulation of the Orexin System and the Role of Orexin A in the Control of Steroidogenesis in the Uterus of the Domestic Pig (*Sus scrofa domestica*) during the Peri-Implantation Period"

1. **Kiezun, M.**, Smolinska, N., Dobrzyn, K., Szeszko, K., Rytelewska, E., Kaminski, T. (2017). The effect of orexin A on CYP17A1 and CYP19A3 expression and on oestradiol, oestrone and testosterone secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. *Theriogenology*, 90:129-140. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.11.028. Epub 2016 Nov 28. PMID: 28166959.
2. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Szeszko, K., Zaobidna, E., Bors, K., Wyrebek, J., Mykytiuk, A., Kaminski, T., Smolinska, N. (2019). The effect of estrone and estradiol on the expression of the orexin/hypocretin system in the porcine uterus during early pregnancy. *Domestic Animal Endocrinology*, 68:11-24. doi: 10.1016/j.domaniend.2018.12.008. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30784944.
3. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Gudelska, M., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Zaobidna, E., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2022). The effect of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ on orexin system expression in the porcine uterus during the peri-implantation period. *Annals of Animal Sciences,* 22(3); 977-992. https://doi.org/10.2478/aoas-2022-0018

3. Original design, construction, technological or artistic achievements performed, in accordance with Article 219, Section 1, point 2c of the Act – none

4. Scientific or artistic achievements other than those listed in points I.1-3 – Scientific publications

Before obtaining the doctoral degree

1. Nitkiewicz, A., Smolińska, N., Maleszka, A., **Kieżun, M.**, & Kamiński, T. (2012). Localization of orexin A and orexin B in the porcine uterus. *Reproductive Biology*, 12(2):135-55. https://doi.org/10.1016/S1642-431X(12)60082-5
2. Kamińska, B., Ciereszko, R. E., **Kieżun, M.**, & Dusza, L. (2013). In vitro effects of genistein and daidzein on the activity of adrenocortical steroidogenic enzymes in mature female pigs. Journal of Physiology and Pharmacology, 64(1):103-8. PMID: 23568977.

3. Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., Kieżun, M., Chojnowska, K., Dobrzyń, K., Jazowska, J., & Kamiński, T. (2013). Expression of orexin A and B in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 64(1):55-63. PMID: 23568972.
4. **Kieżun, M.**, Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., & Kamiński, T. (2013). Expression of adiponectin receptors 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) in the porcine pituitary during the oestrous cycle. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11, 1–9. https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-18
5. Maleszka, A., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Nitkiewicz, A., & Kamiński, T. (2013). Gene expression of adiponectin receptors: 1 (Adipor1) and 2 (Adipor2) in the porcine ovary during the oestrous cycle. *Reproductive Biology*, 13, Suppl. 1: 42. https://doi.org/10.1016/j.repbio.2012.11.044
6. Smolińska, N., Maleszka, A., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 and 2 in the porcine uterus, conceptus, and trophoblast during early pregnancy. *Theriogenology*, 82(7): 951-65. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.07.018
7. Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., **Kieżun, M.**, Chojnowska, K., Dobrzyń, K., Szwaczek, H., & Kamiński, T. (2014). Adiponectin expression in the porcine ovary during the oestrous cycle and its effect on ovarian steroidogenesis. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 1–9. https://doi.org/10.1155/2014/957076
8. Smolińska, N., Nitkiewicz, A., Maleszka, A., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Czerwińska, J., Chojnowska, K., & Kamiński, T. (2014). The effect of the estrous cycle on the expression of prepro-orexin gene and protein and the levels of orexin A and B in the porcine pituitary. *Animal*, 8(2):300-7. https://doi.org/10.1017/S1751731113002152
9. Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Czerwińska, J., Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Expression of adiponectin receptors 1 and 2 in the ovary and concentration of plasma adiponectin during the oestrous cycle of the pig. *Acta Veterinaria Hungarica*, 62(3):386-96. https://doi.org/10.1556/AVet.2014.007
10. Kamiński, T., Smolińska, N., Maleszka, A., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Czerwińska, J., Szeszko, K., & Nitkiewicz, A. (2014). Expression of adiponectin and its receptors in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(3):378-86. https://doi.org/10.1111/rda.12282
11. **Kieżun, M.**, Smolińska, N., Maleszka, A., Dobrzyń, K., Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Adiponectin expression in the porcine pituitary during the estrous cycle and its

effect on LH and FSH secretion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 307(11):E1038-46. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00299.2014

12. Smolińska, N., Dobrzyń, K., Maleszka, A., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) in the porcine uterus during the oestrous cycle. *Animal Reproduction Science*, 146(1-2):42-54. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.02.001
13. Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2015). Expression of the orexin system in the porcine uterus, conceptus and trophoblast during early pregnancy. *Animal*, 9(11):1820-31. https://doi.org/10.1017/S1751731115001020

After obtaining a doctoral degree

1. Szeszko, K., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2016). The influence of adiponectin on the transcriptomic profile of porcine luteal cells. *Functional & Integrative Genomics*, 16, 101–114. https://doi.org/10.1007/s10142-015-0470-z
2. Smolińska, N., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2016). Effect of adiponectin on the steroidogenic acute regulatory protein, P450 side chain cleavage enzyme and 3-hydroxysteroid dehydrogenase gene expression, progesterone and androstenedione production by the porcine uterus during early pregnancy. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 67(3):443-56. PMID: 27512005.
3. Dobrzyń, K., Smolińska, N., Szeszko, K., **Kieżun, M.**, Maleszka, A., & Kamiński, T. (2017). Modulation of adiponectin system expression in the porcine uterus during early pregnancy by prostaglandin E2 and F2α. *Reproduction Fertility and Development*, 29(9), 1832-1845. https://doi.org/10.1071/RD16181
4. Dobrzyń, K., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2017). The effect of estrone and estradiol on the expression of the adiponectin system in the porcine uterus during early pregnancy. *Theriogenology*, 88, 183–196. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.09.023
5. Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2017). Adiponectin, orexin A and orexin B concentrations in the serum and uterine luminal fluid during early pregnancy of pigs. *Animal Reproduction Science*, 178, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.01.001

6. Dobrzyń, K., Smolińska, N., Szeszko, K., **Kieżun, M.**, Maleszka, A., Rytelewska, E., & Kamiński, T. (2017). Effect of progesterone on adiponectin system in the porcine uterus during early pregnancy. *Journal of Animal Science*, 95(1):338-352. https://doi.org/10.2527/jas.2016.0732
7. Kamiński, T., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., & Maleszka, A. (2018). Effect of orexin B on CYP17A1 and CYP19A3 expression and oestradiol, oestrone and testosterone secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. *Animal*, 12(9):1921-1932. https://doi.org/10.1017/S1751731117003779
8. Dobrzyń, K., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., & Kamiński, T. (2018). The in vitro effect of progesterone on the orexin system in porcine uterine tissues during early pregnancy. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1):76. https://doi.org/10.1186/s13028-018-0430-4
9. Dobrzyń, K., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., & Kamiński, T. (2018). Adiponectin: A new regulator of female reproductive system. *International Journal of Endocrinology*, 2018, 1–12. https://doi.org/10.1155/2018/7965071
10. Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Bors, K. A., Wyrębek, J., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2019). The effect of orexin B on steroidogenic acute regulatory protein, p450 side-chain cleavage enzyme and 3β-hydroxysteroid dehydrogenase gene expression, and progesterone and androstenedione secretion by the porcine uterus during early pregnancy and the estrous cycle. *Journal of Animal Science*, 97(2):851-864. https://doi.org/10.1093/jas/sky458
11. Szeszko, K., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., & Kamiński, T. (2019). Transcriptomic profile of anterior pituitary cells of pigs is affected by adiponectin. *Animal Reproduction Science*, 206, 17–26. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2019.05.002
12. Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Zaobidna, E. A., Bogus-Nowakowska, K., Wyrębek, J., Bors, K. A., Kopij, G., Kamińska, B., & Kamiński, T. (2019). Expression of chemerin and its receptors in the porcine hypothalamus and plasma chemerin levels during the oestrous cycle and early pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 3887. https://doi.org/10.3390/ijms20163887
13. Smolińska, N., Szeszko, K., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Bors, K. A., Wyrębek, J., Kopij, G., Kamińska, B., & Kamiński, T. (2019).

Transcriptomic analysis of porcine endometrium during implantation after in vitro stimulation by adiponectin. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6):1335. https://doi.org/10.3390/ijms20061335

14. Dobrzyń, K., Szeszko, K., **Kiežun, M.**, Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., Wyrębek, J., Bors, K. A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2019). In vitro effect of orexin A on the transcriptomic profile of the endometrium during early pregnancy in pigs. *Animal Reproduction Science*, 200, 31–42. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.11.008
15. Paukszto, Ł., Mikołajczyk, A., Jastrzębski, J. P., Majewska, M., Dobrzyń, K., **Kiežun, M.**, Smolińska, N., & Kamiński, T. (2020). Transcriptome, spliceosome and editome expression patterns of the porcine endometrium in response to a single subclinical dose of Salmonella enteritidis lipopolysaccharide. I*nternational Journal of Molecular Sciences*, 21(12):4217. https://doi.org/10.3390/ijms21124217
16. Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kiežun, M.**, Rytelewska, E., Kisielewska, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The expression of chemerin and its receptors (CMKLR1, GPR1, CCRL2) in the porcine uterus during the oestrous cycle and early pregnancy and in trophoblasts and conceptuses. *Animal*, 14(10):2116-2128. https://doi.org/10.1017/S175173112000097X
17. Zaobidna, E. A., **Kiežun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Bors, K. A., Kopij, G., Szymańska, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The influence of orexin B on the transcriptome profile of porcine myometrial explants during early implantation. *Theriogenology*, 156, 205–213. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.07.002
18. Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., **Kiežun, M.**, Dobrzyń, K., Bors, K. A., Wyrębek, J., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The effect of orexin a on the StAR, CYP11A1 and HSD3B1 gene expression, as well as progesterone and androstenedione secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. *Theriogenology*, 143, 179–190. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.10.012
19. Makowczenko, K. G., Jastrzębski, J. P., Szeszko, K., Smolińska, N., Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., **Kiežun, M.**, Rytelewska, E., Kamińska, B., & Kamiński, T. (2020). Transcription Analysis of the Chemerin Impact on Gene Expression Profile in the Luteal Cells of Gilts. *Genes*, 11(6):651. https://doi.org/10.3390/genes11060651
20. Rytelewska, E., Kisielewska, K., **Kiežun, M.**, Dobrzyń, K., Gudelska, M., Rak, A., Dupont, J., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). Expression of chemerin

and its receptors in the ovaries of prepubertal and mature gilts. *Molecular Reproduction and Development*, 87: 739–762. https://doi.org/10.1002/mrd.23391

21. Kern, A., Stompór, T., Kiewisz, J., Kraziński, B. E., Kieżun, J., **Kieżun, M.**, Górny, J., Sienkiewicz, E., Drozdowska, B., & Bil, J. (2020). Association of serum sclerostin levels with atherosclerosis severity in patients referred for invasive coronary angiography. *Kardiologia Polska*, 78, Article 12. https://doi.org/10.33963/KP.15622
22. Dobrzyń, K., **Kieżun, M**., Szeszko, K., Gudelska, M., Kisielewska, K., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Wyrębek, J., Bors, K. A., Kopij, G., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The in vitro effect of orexin a on the porcine myometrial transcriptomic profile during the early-implantation period. *Theriogenology*, 143, 157–167. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.12.004
23. Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Bogus-Nowakowska, K., Kamińska, B., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2020). Relative abundance of chemerin mRNA transcript and protein in pituitaries of pigs during the estrous cycle and early pregnancy and associations with LH and FSH secretion during the estrous cycle. *Animal Reproduction Science*, 219, 1–18. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106532
24. Kamińska, B., Czerwińska, J., Bogacka, I., Chojnowska, K., Smolińska, N., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Myszczyński, K., Nowakowski, J. J., & Kamiński, T. (2020). Sex- and season-dependent differences in the expression of adiponectin and adiponectin receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the Eurasian beaver (Castor fiber L.). *General and Comparative Endocrinology*, 298:113575. https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113575
25. Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Bogus-Nowakowska, K., Kamińska, B., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2020). Expression of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2 in the porcine pituitary during the oestrous cycle and early pregnancy and the effect of chemerin on MAPK/Erk1/2, Akt and AMPK signalling pathways. *Theriogenology*, 157, 181–198. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.07.032
26. Kern, A., Stompór, T., Kiewisz, J., Kraziński, B. E., Kieżun, J., **Kieżun, M.**, Górny, J., Sienkiewicz, E., Gromadziński, L., Onichimowski, D., & Bil, J. (2021). The impact of sclerostin levels on long-term prognosis in patients undergoing coronary angiography: a personalized approach with 9-year follow-up. *Journal of Personalized Medicine*, 11, Article 3. https://doi.org/10.3390/jpm11030186

27. Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., Zaobidna, E. A., Bors, K. A., Kopij, G., Szymańska, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2021). Orexin B affects the transcriptome of incubated in vitro porcine endometrial explants from the early-implantation period. *Reproduction in Domestic Animals*, 56(2):239-253. https://doi.org/10.1111/rda.13700
28. Kamiński, T., **Kieżun, M**., Zaobidna, E. A., Dobrzyń, K., Wasilewska, B., Młyczyńska, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Bors, K. A., Kopij, G., Szymańska, K., Kamińska, B., Rak, A., & Smolińska, N. (2021). Plasma level and expression of visfatin in the porcine hypothalamus during the estrous cycle and early pregnancy. *Scientific Reports*, 11, 1–15. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88103-z
29. Rytelewska, E., **Kieżun, M.**, Kisielewska, K., Gudelska, M., Dobrzyń, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2021). Chemerin as a modulator of ovarian steroidogenesis in pigs: an in vitro study. *Theriogenology*, 160, 95–101. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.10.040
30. Rytelewska, E., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Kisielewska, K., Dobrzyń, K., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2021). Chemerin as a modulator of angiogenesis and apoptosis processes in the corpus luteum of pigs: an in vitro study. *Biology of Reproduction*, 105(4):1002-1015. https://doi.org/10.1093/biolre/ioab126
31. Orzechowska, K., **Kieżun, M.**, Rytelewska, E., Gudelska, M., Kisielewska, K., Kopij, G., Dobrzyń, K., Zaobidna, E. A., Szymańska, K., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Effects of orexin A on PTGS2, PTGES, CBR1 and PGFS mRNA transcript abundances and prostaglandin E2 and F2α concentrations in culture medium of pig uterine explants collected during early gestation and the oestrous cycle. *Animal Reproduction Science*, 237, 1–17. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2021.106910
32. Orzechowska, K., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Malinowska, A., Świderska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Chemerin Effect on the Endometrial Proteome of the Domestic Pig during Implantation Obtained by LC-MS/MS Analysis. *Cells*, 11(7):1161. https://doi.org/10.3390/cells11071161
33. Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kisielewska, K., Rytelewska, E., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Chemerin Affects P4 and E2 Synthesis in the Porcine Endometrium during Early Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2):945. https://doi.org/10.3390/ijms23020945
34. Makowczenko, K. G., Jastrzębski, J. P., Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Smolińska, N., & Kamiński, T. (2022). Chemerin Impact on Alternative mRNA

Transcription in the Porcine Luteal Cells. *Cells*, 11(4):715. https://doi.org/10.3390/cells11040715

35. Mlyczyńska, E., **Kieżun, M.**, Kurowska, P., Dawid, M., Pich, K., Respekta, N., Daudon, M., Rytelewska, E., Dobrzyń, K., Kamińska, B., Kamiński, T., Smolińska, N., Dupont, J., & Rak, A. (2022). New Aspects of Corpus Luteum Regulation in Physiological and Pathological Conditions: Involvement of Adipokines and Neuropeptides. *Cells*, 11(6):957. https://doi.org/10.3390/cells11060957
36. Kieżun, J., **Kieżun, M.**, Kraziński, B. E., Paukszto, Ł., Koprowicz-Wielguszewska, A., Kmieć, Z., & Godlewski, J. (2022). Galanin Receptors (GALR1, GALR2, and GALR3) Immunoexpression in Enteric Plexuses of Colorectal Cancer Patients: Correlation with the Clinico-Pathological Parameters. *Biomolecules*, 12(12), 1769. https://doi.org/10.3390/biom12121769
37. Orzechowska, K., Kopij, G., Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Jastrzębski, J. P., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Chemerin effect on transcriptome of the porcine endometrium during implantation determined by RNA-sequencing. *Biology of Reproduction*, 107(2):557-573. https://doi.org/10.1093/biolre/ioac063
38. Młyczyńska, E., Kurowska, P., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Pich, K., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Kisielewska, K., Kopij, G., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2023). Expression of visfatin in the ovarian follicles of prepubertal and mature gilts and in vitro effect of gonadotropins, insulin, steroids, and prostaglandins on visfatin levels. *Theriogenology*, 211, 28–39. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.07.040
39. Szymańska, K., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Młyczyńska, E., Kurowska, P., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kamińska, B., Smolińska, N., Rak, A., & Kamiński, T. (2023). Visfatin in the porcine pituitary gland: expression and regulation of secretion during the oestrous cycle and early pregnancy. *Scientific Reports*, 13(1):18253. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45255-4
40. Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kisielewska, K., Rytelewska, E., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2023). The effect of oestradiol and progesterone on chemerin system expression in the porcine endometrium during early pregnancy and the mid-luteal phase of the oestrous cycle. *Theriogenology*, 196, 186–201. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.11.011
41. Szymańska, K., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., **Kieżun, M.**, Gudelska, M., Kopij, G., Dobrzyń, K., Młyczyńska, E., Kurowska, P., Kamińska, B., Nynca, A., Smolińska, N., Rak, A., & Kamiński, T. (2023). The Effect of Visfatin on the Functioning of the Porcine

Pituitary Gland: An In Vitro Study. *Cells*, 12(24):2835. https://doi.org/10.3390/cells12242835

42. Makowczenko, K. G., Jastrzębski, J. P., **Kieżun, M.**, Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2023). Adaptation of the Porcine Pituitary Transcriptome, Spliceosome and Editome during Early Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6):5946. doi: 10.3390/ijms24065946. https://doi.org/10.3390/ijms24065946
43. Mlyczyńska, E., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Szymańska, K., Kurowska, P., Dallaglio, C., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2023). Expression and regulation of visfatin/NAMPT in the porcine corpus luteum during the estrous cycle and early pregnancy. *Animal Reproduction Science*, 250, 1–16. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107212
44. Kopij, G., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Zaobidna, E. A., Zarzecka, B., Rak, A., Kamiński, T., Kamińska, B., & Smolińska, N. (2024). Visfatin Affects the Transcriptome of Porcine Luteal Cells during Early Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(4):2339. https://doi.org/10.3390/ijms25042339
45. Dobrzyń, K., Kopij, G., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Zarzecka, B., Paukszto, Ł., Rak, A., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2024). Visfatin (NAMPT) affects global gene expression in porcine anterior pituitary cells during the mid-luteal phase of the oestrous cycle. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 15(1):96. https://doi.org/10.1186/s40104-024-01054-z
46. Kamińska, B., Kurowicka, B., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Kisielewska, K., Gudelska, M., Kopij, G., Szymańska, K., Zarzecka, B., Köker, O., Zaobidna, E. A., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2024). The Role of Adipokines in the Control of Pituitary Functions. *Animals*, 14(2):353. https://doi.org/10.3390/ani14020353
47. Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Zarzecka, B., Gudelska, M., Kisielewska, K., Zaobidna, E. A., Makowczenko, K. G., Dall'Aglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2024). Apelin-13 modulates the endometrial transcriptome of the domestic pig during implantation. *BMC Genomics*, 25, 501. https://doi.org/10.1186/s12864-024-10417-9
48. Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Zarzecka, B., Gudelska, M., Kisielewska, K., Zaobidna, E. A., Makowczenko, K. G., Dall'Aglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2024). Correction to: Apelin-13 modulates the endometrial transcriptome of the domestic pig during implantation. *BMC Genomics*, 25(1):721. https://doi.org/10.1186/s12864-024-10585-8

49. Mlyczyńska, E., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Respekta-Długosz, N., Kopij, G., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2024). In vitro effect of visfatin on endocrine functions of the porcine corpus luteum. *Scientific Reports*, 14(1):14780. https://doi.org/10.1038/s41598-024-65102-4
50. Kisielewska, K., Gudelska, M., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Kopij, G., Wasilewska, B., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2024). Expression of the apelin system in the porcine pituitary during the oestrous cycle and early pregnancy and the effect of apelin on LH and FSH secretion. *Theriogenology*, 230, 263–277. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.09.028
51. Kopij, G., **Kieżun, M.**, Gudelska, M., Dobrzyń, K., Zarzecka, B., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Świderska, B., Malinowska, A., Rak, A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2024). Visfatin impact on the proteome of porcine luteal cells during implantation. *Scientific Reports*, 14(1):14625. https://doi.org/10.1038/s41598-024-65577-1
52. Dobrzyń, K., Kopij, G., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Zarzecka, B., Kisielewska, K., Rak, A., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2025). The effect of visfatin on the transcriptomic profile of porcine anterior pituitary cells during periimplantation period. *Scientific Reports*, 15(1):15858. https://doi.org/10.1038/s41598-025-00766-0
53. Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Kisielewska, K., Kopij, G., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2025). Role of resistin in the porcine uterus: effects on endometrial steroidogenesis. *Reproduction Fertility and Development*, 37:RD24097. https://doi.org/10.1071/RD24097
54. Zarzecka, B., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Dawid, M., Rak, A., Dallaglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2025). Expression of irisin in the porcine pituitary gland during the oestrous cycle and early pregnancy: the role of GnRH, gonadotropins, and insulin. *Reproduction Fertility and Development*, 37, RD25057. https://doi.org/10.1071/RD25057
55. Mlyczyńska, E., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Dawid, M., Kopij, G., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2025). Visfatin Modulates Angiogenesis and Apoptosis in Porcine Luteal Cells via INSR, MAPK, and AKT Pathways. Molecular Reproduction and Development, 92, Artykuł 9. https://doi.org/10.1002/mrd.70058
56. Zarzecka, B., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Kisielewska, K., Rak, A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2026). Irisin modulates the transcriptomic profile of porcine anterior

pituitary cells isolated from gilts on days 15–16 of pregnancy. Scientific Reports. https://doi.org/10.1038/s41598-026-51519-6

57. Koker, O., Kopij, G., Gudelska, M., Kisielewska, K., Dobrzyn, K., Zaobidna, E., Nynca, A., Kaminski, T., Smolinska, N., & **Kiezun, M.** (2026). Omentin-1 Modulates Porcine Endometrial Steroidogenesis and Tissue Remodelling During Early Pregnancy and the Oestrous Cycle. International Journal of Molecular Sciences, 27(17), 7731. https://doi.org/10.3390/ijms27177731

II. LIST OF SCIENTIFIC OR ARTISTIC ACTIVITY

1. List of membership in scientific editorial boards of monographs – none
2. List of speeches at national or international scientific or artistic conferences, with specification of invited lectures and plenary lectures

Oral presentations before obtaining the doctoral degree

1. Kamiński, T., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Maleszka, A., Dobrzyń, K., Nitkiewicz, A. Gene expression of adiponectin receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. III Winter School of the Society for Reproductive Biology, 30 January–1 February 2013, Zakopane, Poland.
2. **Kieżun, M.**, Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., Dobrzyń, K., Kamiński, T. Expression of adiponectin receptor 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) gene in the porcine pituitary during the oestrous cycle. III Winter School of the Society for Reproductive Biology, 30 January–1 February 2013, Zakopane, Poland.
3. **Kieżun, M.**, Smolińska, N., Maleszka, A., Dobrzyń, K., Szeszko, K., Kamiński, T. Adiponectin effect on basal and GnRH and/or insulin-stimulated FSH secretion by porcine pituitary cells. 7th Congress of the Society for Reproductive Biology, 11–13 September 2014, Toruń, Poland.

Oral presentations after obtaining a doctoral degree

1. **Kieżun, M.**, Smolińska, N., Dobrzyń, K., Szeszko, K., Maleszka, A., Kamiński, T. The effect of orexin A (OXA) on CYP17A1 and CYP19A3 gene expression in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. 4th Winter School of the Society for Reproductive Biology, 3–5 February 2016, Zakopane, Poland.
2. **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Zaobidna, E., Bors, K., Wyrębek, J., Mykytiuk, A., Kamińska, B., Smolińska, N., Kamiński, T. Expression of chemokine like receptor 1 (CMKLR1/CHEMR23) in the

porcine hypothalamus during the oestrous cycle. 5th Winter School of the Society for Reproductive Biology, 13–15 February 2019, Zakopane, Poland.

3. **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Kamińska, B., Zaobidna, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymańska, K., Zarzecka, B., Biaggini, A., Kamiński, T., Smolińska, N. Adipokines, rising stars in early pregnancy theatre. Polish-French Symposium on Novel Insights on the Regulation of Reproduction: Role of Adipokines, 20 October 2022, Scientific Center of the Polish Academy of Sciences in Paris, Paris, France.
4. **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Zaobidna, E., Gudelska, M., Kopij, G., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Szymańska, K., Zarzecka, B., Köker, O., Kamińska, B., Smolińska, N., Kamiński, T. Adaptation of the transcriptome of porcine uterine luminal epithelial cells to the implantation. 18th International Scientific Conference Animal Physiology, 29 – 31 maja, 2023, Lanckorona, Poland.
5. **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Kamiński, T., Lopez, M., Smolińska, N. Gene expression profiles of steroidogenic enzymes and orexin receptors in the ovaries and uterus of prepro-orexin null mice. 29th Congress of the Polish Physiological Society, 21–23 September 2023, Łódź, Poland.
6. **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Köker, O., Zaobidna, E., Kopij, G., Gudelska, M., Kisielewska, K., Zarzecka, B., Hilmutdinova, M., Smolińska, N., Kamiński, T. Omentin-1 modulates prostaglandin synthesis in the porcine endometrium; In vitro insights from early pregnancy and mid-luteal phase of the oestrous cycle. 19th International Scientific Conference Animal Physiology, 11 – 13 czerwca, 2024, Liptovsky Jan, Slovak Republic.
7. **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Kopij, G., Gudelska, M., Kisielewska, K., Dall'Aglio, C., Smolińska, N., Kamiński, T. Tracing omentin-1 in the porcine reproductive tract: from tissue localization to systemic and local levels. 56th Symposium of Polish Society for Histochemistry and Cytochemistry, 28–31 May 2025, Stare Jabłonki, Poland.
8. **Kieżun, M.**, Zaobidna, E., Dobrzyń, K., Gudelska, M., Kopij, G., Kisielewska, K., Smolińska, N., Kamiński, T. Adaptation of the porcine uterine luminal epithelial cells' proteomic profile to implantation. 28th Annual European Society for Domestic Animal Reproduction & 3rd European College of Animal Reproduction Summer School, 11–13 September, Albena Resort, Bulgaria.

3. List of participation in organizational and scientific committees of national or international

Member of the Organizing Committee – 11th Conference of Young Physiologists "Young Physiologists – United by Passion", 27–28 June 2022, University of Warmia and Mazury in Olsztyn.

Member of the Scientific and Organizing Committee – popular science conference "On Human Sex Determination", organized by the Life Sciences Committee of the Olsztyn and Białystok Branch of the Polish Academy of Sciences, based in Olsztyn, 7–8 October 2022.

Member of the Organizing Committee – 56th Symposium of the Polish Society for Histochemistry and Cytochemistry, 28–31 May 2025, Stare Jabłonki, Poland.

4. List of participation in works of research teams implementing projects financed by way of national or international competitions, with division into completed projects and projects in the course of performance and with taking into account the information on the function performed within the framework of works of the teams

Before obtaining a doctoral degree:

1. **Research team member** in the project "*Expression of orexins and their receptors in the structures of the porcine hypothalamic–pituitary–ovarian axis during the oestrous cycle. Effects of orexins on ovarian steroidogenesis*" (Ministry of Science and Higher Education, MNiSW, NN308122134) – Principal Investigator: Prof. Tadeusz Kamiński – completed project.
2. **Research team member** in the project "*The role of adiponectin in the control of the porcine hypothalamic–pituitary–ovarian axis during the oestrous cycle*" (National Science Centre, NCN, OPUS, No. 2011/01/B/NZ4/01596) – Principal Investigator: Prof. Tadeusz Kamiński – completed project.
3. **Research team member** in the project "*The role of orexins and adiponectin in the regulation of uterine function in pigs during early pregnancy*" (National Science Centre, NCN, OPUS, No. 2011/03/B/NZ9/04187) – Principal Investigator: Prof. Nina Smolińska – completed project.
4. **Research team member** in the project "*Expression of leptin and orexins and their receptors in the structures of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) and hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG) axes of the European beaver (*Castor fiber*)*" (National Science Centre, NCN, OPUS, No. 2012/07/B/NZ9/01335) – Principal Investigator: Prof. Tadeusz Kamiński – completed project.

After obtaining a doctoral degree :

1. **Key research team member**, postdoctoral researcher in the project "*Effects of chemerin on the functioning of the porcine hypothalamic–pituitary–ovarian axis during the oestrous cycle and early pregnancy*" (National Science Centre, NCN, OPUS, No. 2015/17/B/NZ9/03595) – Principal Investigator: Prof. Tadeusz Kamiński – completed project.
2. **Key research team member** in the project "*The role of chemerin in the porcine uterus during the peri-implantation period*" (National Science Centre, NCN, OPUS, No. 2017/25/B/NZ9/00040) – Principal Investigator: Prof. Nina Smolińska – completed project.
3. **Key research team member** in the project "*Chemerin – a novel factor regulating corpus luteum function in pigs during the oestrous cycle*" (National Science Centre, NCN, PRELUDIUM, No. 2017/27/N/NZ9/00638) – Principal Investigator: Dr Edyta Rytelewska – completed project.
4. **Principal Investigator** of the project "*Determination of the effect of adiponectin on the proteomic profile of porcine endometrial cells during implantation using mass spectrometry (MS)*" (National Science Centre, NCN, MINIATURA, No. 2017/01/X/NZ9/00484) – Principal Investigator: Dr Marta Kieżun – completed project.
5. **Key research team member** in the project "*Visfatin as a novel regulator of porcine reproduction: expression and role in the control of the hypothalamic–pituitary–ovarian axis during the oestrous cycle and early pregnancy*" (National Science Centre, NCN, OPUS, No. 2018/31/B/NZ9/00781) – Principal Investigator: Prof. Tadeusz Kamiński – completed project.
6. **Key research team member** in the project "*Analysis of differences in transcriptomic profiles and alternative pathways of transcriptional regulation in the anterior pituitary of the domestic pig (Sus scrofa f. domestica L. 1758) during the mid-luteal phase of the oestrous cycle and the period of embryo implantation*" (National Science Centre, NCN, PRELUDIUM, No. 2018/31/N/NZ2/02655) – Principal Investigator: Dr Karol Makowczenko – completed project.
7. **Research team member** in the project "*Effects of resistin on uterine function in pigs during the peri-implantation period*" (National Science Centre, NCN, PRELUDIUM, No. 2018/31/N/NZ9/00783) – Principal Investigator: Dr Marlena Gudelska – completed project.

8. **Research team member** in the project "*Effects of apelin on pituitary function in pigs during the oestrous cycle and early pregnancy*" (National Science Centre, NCN, PRELUDIUM, No. 2018/31/N/NZ9/00544) – Principal Investigator: Dr Katarzyna Kisielewska – completed project.
9. **Key research team member** in the project "*Irisin as a novel regulator of porcine reproduction: expression and role in the control of the hypothalamic–pituitary–ovarian axis during the oestrous cycle and early pregnancy*" (National Science Centre, NCN, OPUS, No. 2020/39/B/NZ9/01061) – Principal Investigator: Prof. Nina Smolińska – ongoing project.
10. **Principal Investigator** of the project "*Omentin as a novel regulator of porcine uterine function during the peri-implantation period*" (National Science Centre, NCN, SONATA, No. 2020/39/D/NZ9/01009) – Principal Investigator: Dr Marta Kieżun – ongoing project.
11. **Key research team member** in the project "*Nesfatin-1 as a novel hormone controlling the porcine reproductive system: transcriptomic, proteomic, metabolomic and hormonal function studies of the hypothalamic–pituitary–ovarian regulatory axis*" (National Science Centre, NCN, OPUS, No. 2023/51/B/NZ9/00692) – Principal Investigator: Prof. Tadeusz Kamiński – ongoing project.

5. List of membership in international or national organizations and scientific societies, together with information on the functions performed

Since 16 December 2015 – present – **Member** of the Society for Reproductive Biology; within the Olsztyn Branch, I served as **Treasurer** from 2017 to 2021 and have served as Secretary since 2023.

Since 1 May 2022 – present – Member of the Polish Physiological Society; since 2023, **Chair of the Audit Committee** of the Olsztyn Branch.

Since 9 March 2023 – present – **Member** of the Life Sciences Committee of the Olsztyn and Białystok Branch of the Polish Academy of Sciences, based in Olsztyn.

Since 5 September 2023 – present – **Member** of the Polish Society for Histochemistry and Cytochemistry.

Since 5 September 2023 – present – **Member** of the International Federation of Societies for Histochemistry and Cytochemistry.

Since 1 May 2022 – present – **Member** of the Federation of European Physiological Societies.

6. List of internships at scientific or artistic institutions, including foreign ones, with specifying the place, date, duration of the internship and its nature

Before obtaining a doctoral degree

1. **Research stay** at the Department of Physiology, Institute of Biomedicine, University of Turku, Finland; scientific supervisor: Prof. Matti Poutanen (4–15 July 2011; two weeks).
2. **Research stay** at the Department of Genetics and Animal Breeding, Wrocław University of Environmental and Life Sciences, Poland; scientific supervisor: Prof. Heliodor Wierzbicki (25 March–7 April 2011; two weeks).
3. **Research stay** at the Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, funded by a Swedish Institute Short-Term Scholarship; scientific supervisor: Prof. Serhiy Souchelnytskyi (22 January–19 February 2012; one month).

After obtaining a doctoral degree

1. **Research stay** at the Department of Physiology, Research Centre of Molecular Medicine and Chronic Diseases (CiMUS), University of Santiago de Compostela, Spain; scientific supervisor: Prof. Miguel López (1 September–30 November 2021; three months).
2. **Research stay** and consultation visit at the Department of Veterinary Medicine, University of Perugia, Italy; scientific supervisor: Prof. Cecilia Dall'Aglio (21 July–3 August 2022; two weeks).
3. **Research stay** at the Institute of Zoology and Biomedical Research, Faculty of Biology, Jagiellonian University in Kraków, Poland; scientific supervisor: Prof. Agnieszka Rak (17–21 July 2023; one week).

Research stay at the Department of Histology and Embryology, University of Split, Croatia; scientific supervisor: Dr Sandra Kostić (23–27 September 2024; one week).

7. List of membership in editorial committees and scientific councils of journals, along with information on the functions performed (e.g. editor-in-chief, chairman of the scientific council, etc.)

After obtaining a doctoral degree

2022–2023 – Guest Editor of the Special Issue "Adipokines: Hormones Integrating Energy Homeostasis and Reproduction", Animals (MDPI).

2024–2025 – Guest Editor of the Special Issue "New Insights into Exploring the Development of the Animal Uterus during Pregnancy", Animals (MDPI).

2025–2026 – Guest Editor of the Special Issue "Advances in Pig Reproductive Endocrinology", Animals (MDPI).

Since 2026 – Guest Editor of the Topic Collection "Adipokines in Metabolic Control of Reproduction: From Central Regulation to Peripheral Tissue Function and Cellular Signaling", published across eight MDPI journals.

Since 2026 – Member of the Editorial Board of the Middle East Fertility Society Journal (Springer Nature).

Since 2026 – Editor of the thematic collection of scientific articles and video articles "Emerging Methods and Experimental Advances in Animal Reproductive Biology", JoVE.

8. List of peer-reviewed scientific or artistic works, particularly those published in international journals

Reviews for international journals indexed in the Journal Citation Reports (JCR) database (after obtaining the doctoral degree): journal title, ISSN, number of reviews completed:

1. *Animal Reproduction Science (ISSN 0378-4320) – 8;*
2. *International Journal of Endocrinology (ISSN 1687-8337) – 1;*
3. *Andrology (ISSN 2047-2919) – 2;*
4. *International Journal of Molecular Sciences (ISSN 1661-6596) – 15;*
5. *Animals (ISSN 2076-2615) – 10;*
6. *Cellular Signalling (ISSN 0898-6568) – 1;*
7. *Biomolecules (ISSN 2218-273X) – 1;*
8. *Frontiers in Pharmacology (ISSN 1663-9812) – 1;*
9. *Molecular Human Reproduction (ISSN 1360-9947) – 2;*
10. *Frontiers in Bioscience-Landmark (ISSN 1093-9946) – 1;*
11. *Frontiers in Immunology (ISSN 1664-3224) – 1;*
12. *Gene (ISSN 0378-1119) – 3;*
13. *Frontiers in Endocrinology (ISSN 1664-2392) – 1;*
14. *Biomedicines (ISSN 2227-9059) – 1;*
15. *Annals of Animal Science (ISSN 1642-3402) – 1;*
16. *Poultry Science (ISSN 0032-5791) – 2;*
17. *Cells (ISSN 2073-4409) – 2;*
18. *Life Sciences (ISSN 0024-3205) – 1;*
19. *Reproduction, Fertility and Development (ISSN 1031-3613) – 2;*
20. *Biology of Reproduction (ISSN 0006-3363) – 4;*

21. *PLoS ONE (ISSN 1932-6203) – 2*
22. *Pharmacological Reports (ISSN 1734-1140) – 1*
23. *Journal of Personalized Medicine (ISSN 2075-4426) – 1*
24. *Reproduction (ISSN 1470-1626) – 1*
25. *Journal of Animal Science and Biotechnology (ISSN 2049-1891) – 1*

A total of 66 peer reviews of scientific manuscripts for 25 different journals between 2018 and 2026.

9. List of participation in European or other international programs

Since 10 September 2025 – **Member of a Working Group within the European Cooperation in Science and Technology (COST)** Action CA22114 "*Maternal Perinatal Stress and Adverse Outcomes in the Offspring: Maximising Infants' Development (TREASURE)*"

10. List of participation in research teams implementing projects other than those specified in point II.4 – none

11. List of participation in teams assessing applications for research funding, applications for granting scientific awards, applications in other competitions having a scientific or didactic nature

Since 2021, I have collaborated with the French institute **LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies**, which runs fellowship programmes supporting international academic exchange with French research institutions. As part of this collaboration, I have reviewed two fellowship applications (2021, 2026);

Since 2022, I have collaborated with the **Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, Research, Development and Youth of the Slovak Republic and the Slovak Academy of Sciences** (Vedecká grantová agentúra Ministerstva školstva, výskumu, vývoja a mládeže Slovenskej republiky a Slovenskej akadémie vied; VEGA). As part of this collaboration, I reviewed proposals submitted under the VEGA scheme in 2022 (1 proposal), 2023 (2), 2024 (3), and 2025 (1);

Since 2025, I have collaborated with the **Slovak Research and Development Agency** (Agentúra na podporu výskumu a vývoja – APVV) in the review of national and bilateral research proposals: in 2025 – 9 national proposals (8 under the VV – Basic Research scheme and 1 under the VV – Applied Research scheme) and 1 bilateral proposal under the SRB-SK scheme; in 2026 – 11 national proposals (10 under the VV – Basic Research scheme and 1 under the VV – Applied Research scheme).

III. INFORMATION ON COOPERATION WITH SOCIAL AND ECONOMIC ENVIRONMENT

1. List of technological achievements – none
2. Cooperation with the economic sector – none
3. List of obtained industrial property rights, including obtained national or international patents – none
4. List of implemented technologies – none
5. List of performed expert opinions or other studies made to order for public institutions or entrepreneurs – none
6. List of participation in expert or competition teams – none
7. List of artistic projects implemented with non-artistic environments – none

IV. SCIENTOMETRIC DATA

1. Impact Factor (in fields and disciplines where this parameter is commonly used as a scientometric indicator): **238.487** (14 September 2026)
2. Number of citations of the applicant's publications, with separate consideration of selfcitations: according to WoS = **1219**, without self-citation = **726**; Scopus = **1281**, without self-citation = **784** (14 September 2026)
3. Hirsch index: according to WoS = **21**; Scopus = **22**

The information contained in point IV should also indicate the database on the basis of which it was provided.

When selecting this database, attention should be paid to the specificity of the field and scientific discipline in which the candidate is applying for the degree of habilitated doctor. The Council for Scientific Excellence informs that providing scientometric data - in the opinion of the Council for Scientific Excellence - is advisable and recommended, it also results from the practice commonly used by candidates themselves applying for scientific

promotion.

It should be emphasized, however, that scientometric data provided in applications for initiating the promotion procedure may not constitute a criterion for assessing the Candidate's scientific achievements for entities granting doctorates, habilitations and the Council for Scientific Excellence itself, bodies conducting proceedings for the award of a degree or title.

The task of these bodies is primarily the expert evaluation of the scientific achievements of the Candidate applying for scientific promotion, and the decision to award a degree or title should not be dependent on the provision of this data

……..……..……..…….

(applicant’s signature)

Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny

Informacje zawarte w poszczególnych punktach tego dokumentu powinny uwzględniać podział na okres przed uzyskaniem stopnia doktora oraz po jego uzyskaniu.

I. WYKAZ OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH ALBO ARTYSTYCZNYCH, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1. PKT 2 USTAWY

1. Monografie naukowe, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2a ustawy – brak
2. Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b ustawy

Osiągnięcie nr 1 pt. „Chemeryna i adiponektyna jako metaboliczne regulatory funkcji macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica*) w okresie wczesnej ciąży"

1. Dobrzyn, K., **Kiezun, M.**, Zaobidna, E., Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., Kopij, G., Bors, K., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2020). The In Vitro Effect of Prostaglandin E2 and F2α on the Chemerin System in the Porcine Endometrium during Gestation. *International Journal of Molecular Sciences,* 21(15):5213. doi: 10.3390/ijms21155213. PMID: 32717877; PMCID: PMC7432131.
2. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Kiezun, J., Kaminski, T., Smolinska, N. (2023). Chemerin affects the expression of angiogenesis-related factors in the porcine endometrium during early pregnancy and the oestrous cycle: an in vitro study. *Reproduction Fertility & Development*, 35(16):692-707. doi: 10.1071/RD23148. PMID: 37955271.
3. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Kaminski, T., Smolinska, N. (2024). Chemerin affects the cytokine production and the expression of their receptors in the porcine endometrium during early pregnancy and the estrous cycle: an in vitro study. *Biology of Reproduction*, 111(5):1030-1044. doi: 10.1093/biolre/ioae117. PMID: 39105282.
4. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Zaobidna, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2022). Adiponectin affects uterine steroidogenesis during early pregnancy and the oestrous cycle: An in vitro study. *Animal Reproduction Science,* 245:107067. doi: 10.1016/j.anireprosci.2022.107067. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36113273.

5. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Kaminski, T., Smolinska, N. (2026) Adiponectin modulates endometrial prostaglandin production during early pregnancy in pigs: an in vitro study. Animal Reproduction Science, 290:108197. doi: 10.1016/j.anireprosci.2026.108197.

Osiągnięcie nr 2 pt. „Hormonalna regulacja układu oreksynowego oraz rola oreksyny A w kontroli steroidogenezy w macicy świni domowej (*Sus scrofa domestica*) w okresie okołoimplantacyjnym"

1. **Kiezun, M.**, Smolinska, N., Dobrzyn, K., Szeszko, K., Rytelewska, E., Kaminski, T. (2017). The effect of orexin A on CYP17A1 and CYP19A3 expression and on oestradiol, oestrone and testosterone secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. *Theriogenology*, 90:129-140. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.11.028. Epub 2016 Nov 28. PMID: 28166959.
2. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Szeszko, K., Zaobidna, E., Bors, K., Wyrebek, J., Mykytiuk, A., Kaminski, T., Smolinska, N. (2019). The effect of estrone and estradiol on the expression of the orexin/hypocretin system in the porcine uterus during early pregnancy. *Domestic Animal Endocrinology*, 68:11-24. doi: 10.1016/j.domaniend.2018.12.008. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30784944.
3. **Kiezun, M.**, Dobrzyn, K., Gudelska, M., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Zaobidna, E., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymanska, K., Kaminska, B., Kaminski, T., Smolinska, N. (2022). The effect of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ on orexin system expression in the porcine uterus during the peri-implantation period. *Annals of Animal Sciences,* 22(3); 977-992. https://doi.org/10.2478/aoas-2022-0018

3. Zrealizowane oryginalne osiągnięcia projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2c ustawy – brak
4. Inne, niż wymienione w pkt. I.1-3, osiągnięcia naukowe lub artystyczne – publikacje naukowe

Przed uzyskaniem stopnia doktora

1. Nitkiewicz, A., Smolińska, N., Maleszka, A., **Kieżun, M.**, & Kamiński, T. (2012). Localization of orexin A and orexin B in the porcine uterus. *Reproductive Biology*, 12(2):135-55. https://doi.org/10.1016/S1642-431X(12)60082-5
2. Kamińska, B., Ciereszko, R. E., **Kieżun, M.**, & Dusza, L. (2013). In vitro effects of genistein and daidzein on the activity of adrenocortical steroidogenic enzymes in mature female pigs. Journal of Physiology and Pharmacology, 64(1):103-8. PMID: 23568977.

3. Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., Kieżun, M., Chojnowska, K., Dobrzyń, K., Jazowska, J., & Kamiński, T. (2013). Expression of orexin A and B in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 64(1):55-63. PMID: 23568972.
4. **Kieżun, M.**, Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., & Kamiński, T. (2013). Expression of adiponectin receptors 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) in the porcine pituitary during the oestrous cycle. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11, 1–9. https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-18
5. Maleszka, A., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Nitkiewicz, A., & Kamiński, T. (2013). Gene expression of adiponectin receptors: 1 (Adipor1) and 2 (Adipor2) in the porcine ovary during the oestrous cycle. *Reproductive Biology*, 13, Suppl. 1: 42. https://doi.org/10.1016/j.repbio.2012.11.044
6. Smolińska, N., Maleszka, A., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 and 2 in the porcine uterus, conceptus, and trophoblast during early pregnancy. *Theriogenology*, 82(7): 951-65. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.07.018
7. Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., **Kieżun, M.**, Chojnowska, K., Dobrzyń, K., Szwaczek, H., & Kamiński, T. (2014). Adiponectin expression in the porcine ovary during the oestrous cycle and its effect on ovarian steroidogenesis. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 1–9. https://doi.org/10.1155/2014/957076
8. Smolińska, N., Nitkiewicz, A., Maleszka, A., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Czerwińska, J., Chojnowska, K., & Kamiński, T. (2014). The effect of the estrous cycle on the expression of prepro-orexin gene and protein and the levels of orexin A and B in the porcine pituitary. *Animal*, 8(2):300-7. https://doi.org/10.1017/S1751731113002152
9. Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Czerwińska, J., Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Expression of adiponectin receptors 1 and 2 in the ovary and concentration of plasma adiponectin during the oestrous cycle of the pig. *Acta Veterinaria Hungarica*, 62(3):386-96. https://doi.org/10.1556/AVet.2014.007
10. Kamiński, T., Smolińska, N., Maleszka, A., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Czerwińska, J., Szeszko, K., & Nitkiewicz, A. (2014). Expression of adiponectin and its receptors in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(3):378-86. https://doi.org/10.1111/rda.12282
11. **Kieżun, M.**, Smolińska, N., Maleszka, A., Dobrzyń, K., Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Adiponectin expression in the porcine pituitary during the estrous cycle and its

effect on LH and FSH secretion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 307(11):E1038-46. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00299.2014

12. Smolińska, N., Dobrzyń, K., Maleszka, A., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., & Kamiński, T. (2014). Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) in the porcine uterus during the oestrous cycle. *Animal Reproduction Science*, 146(1-2):42-54. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.02.001
13. Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2015). Expression of the orexin system in the porcine uterus, conceptus and trophoblast during early pregnancy. *Animal*, 9(11):1820-31. https://doi.org/10.1017/S1751731115001020

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. Szeszko, K., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2016). The influence of adiponectin on the transcriptomic profile of porcine luteal cells. *Functional & Integrative Genomics*, 16, 101–114. https://doi.org/10.1007/s10142-015-0470-z
2. Smolińska, N., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2016). Effect of adiponectin on the steroidogenic acute regulatory protein, P450 side chain cleavage enzyme and 3-hydroxysteroid dehydrogenase gene expression, progesterone and androstenedione production by the porcine uterus during early pregnancy. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 67(3):443-56. PMID: 27512005.
3. Dobrzyń, K., Smolińska, N., Szeszko, K., **Kieżun, M.**, Maleszka, A., & Kamiński, T. (2017). Modulation of adiponectin system expression in the porcine uterus during early pregnancy by prostaglandin E2 and F2α. *Reproduction Fertility and Development*, 29(9), 1832-1845. https://doi.org/10.1071/RD16181
4. Dobrzyń, K., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2017). The effect of estrone and estradiol on the expression of the adiponectin system in the porcine uterus during early pregnancy. *Theriogenology*, 88, 183–196. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.09.023
5. Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Maleszka, A., & Kamiński, T. (2017). Adiponectin, orexin A and orexin B concentrations in the serum and uterine luminal fluid during early pregnancy of pigs. *Animal Reproduction Science*, 178, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.01.001

6. Dobrzyń, K., Smolińska, N., Szeszko, K., **Kieżun, M.**, Maleszka, A., Rytelewska, E., & Kamiński, T. (2017). Effect of progesterone on adiponectin system in the porcine uterus during early pregnancy. *Journal of Animal Science*, 95(1):338-352. https://doi.org/10.2527/jas.2016.0732
7. Kamiński, T., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., & Maleszka, A. (2018). Effect of orexin B on CYP17A1 and CYP19A3 expression and oestradiol, oestrone and testosterone secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. *Animal*, 12(9):1921-1932. https://doi.org/10.1017/S1751731117003779
8. Dobrzyń, K., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., & Kamiński, T. (2018). The in vitro effect of progesterone on the orexin system in porcine uterine tissues during early pregnancy. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1):76. https://doi.org/10.1186/s13028-018-0430-4
9. Dobrzyń, K., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., & Kamiński, T. (2018). Adiponectin: A new regulator of female reproductive system. *International Journal of Endocrinology*, 2018, 1–12. https://doi.org/10.1155/2018/7965071
10. Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Bors, K. A., Wyrębek, J., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2019). The effect of orexin B on steroidogenic acute regulatory protein, p450 side-chain cleavage enzyme and 3β-hydroxysteroid dehydrogenase gene expression, and progesterone and androstenedione secretion by the porcine uterus during early pregnancy and the estrous cycle. *Journal of Animal Science*, 97(2):851-864. https://doi.org/10.1093/jas/sky458
11. Szeszko, K., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., & Kamiński, T. (2019). Transcriptomic profile of anterior pituitary cells of pigs is affected by adiponectin. *Animal Reproduction Science*, 206, 17–26. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2019.05.002
12. Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Zaobidna, E. A., Bogus-Nowakowska, K., Wyrębek, J., Bors, K. A., Kopij, G., Kamińska, B., & Kamiński, T. (2019). Expression of chemerin and its receptors in the porcine hypothalamus and plasma chemerin levels during the oestrous cycle and early pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 3887. https://doi.org/10.3390/ijms20163887
13. Smolińska, N., Szeszko, K., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Bors, K. A., Wyrębek, J., Kopij, G., Kamińska, B., & Kamiński, T. (2019).

Transcriptomic analysis of porcine endometrium during implantation after in vitro stimulation by adiponectin. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6):1335. https://doi.org/10.3390/ijms20061335

14. Dobrzyń, K., Szeszko, K., **Kiežun, M.**, Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., Wyrębek, J., Bors, K. A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2019). In vitro effect of orexin A on the transcriptomic profile of the endometrium during early pregnancy in pigs. *Animal Reproduction Science*, 200, 31–42. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.11.008
15. Paukszto, Ł., Mikołajczyk, A., Jastrzębski, J. P., Majewska, M., Dobrzyń, K., **Kiežun, M.**, Smolińska, N., & Kamiński, T. (2020). Transcriptome, spliceosome and editome expression patterns of the porcine endometrium in response to a single subclinical dose of Salmonella enteritidis lipopolysaccharide. I*nternational Journal of Molecular Sciences*, 21(12):4217. https://doi.org/10.3390/ijms21124217
16. Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kiežun, M.**, Rytelewska, E., Kisielewska, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The expression of chemerin and its receptors (CMKLR1, GPR1, CCRL2) in the porcine uterus during the oestrous cycle and early pregnancy and in trophoblasts and conceptuses. *Animal*, 14(10):2116-2128. https://doi.org/10.1017/S175173112000097X
17. Zaobidna, E. A., **Kiežun, M.**, Dobrzyń, K., Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Bors, K. A., Kopij, G., Szymańska, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The influence of orexin B on the transcriptome profile of porcine myometrial explants during early implantation. *Theriogenology*, 156, 205–213. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.07.002
18. Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., **Kiežun, M.**, Dobrzyń, K., Bors, K. A., Wyrębek, J., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The effect of orexin a on the StAR, CYP11A1 and HSD3B1 gene expression, as well as progesterone and androstenedione secretion in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. *Theriogenology*, 143, 179–190. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.10.012
19. Makowczenko, K. G., Jastrzębski, J. P., Szeszko, K., Smolińska, N., Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., **Kiežun, M.**, Rytelewska, E., Kamińska, B., & Kamiński, T. (2020). Transcription Analysis of the Chemerin Impact on Gene Expression Profile in the Luteal Cells of Gilts. *Genes*, 11(6):651. https://doi.org/10.3390/genes11060651
20. Rytelewska, E., Kisielewska, K., **Kiežun, M.**, Dobrzyń, K., Gudelska, M., Rak, A., Dupont, J., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). Expression of chemerin

and its receptors in the ovaries of prepubertal and mature gilts. *Molecular Reproduction and Development*, 87: 739–762. https://doi.org/10.1002/mrd.23391

21. Kern, A., Stompór, T., Kiewisz, J., Kraziński, B. E., Kieżun, J., **Kieżun, M.**, Górny, J., Sienkiewicz, E., Drozdowska, B., & Bil, J. (2020). Association of serum sclerostin levels with atherosclerosis severity in patients referred for invasive coronary angiography. *Kardiologia Polska*, 78, Article 12. https://doi.org/10.33963/KP.15622
22. Dobrzyń, K., **Kieżun, M**., Szeszko, K., Gudelska, M., Kisielewska, K., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Wyrębek, J., Bors, K. A., Kopij, G., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2020). The in vitro effect of orexin a on the porcine myometrial transcriptomic profile during the early-implantation period. *Theriogenology*, 143, 157–167. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.12.004
23. Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Bogus-Nowakowska, K., Kamińska, B., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2020). Relative abundance of chemerin mRNA transcript and protein in pituitaries of pigs during the estrous cycle and early pregnancy and associations with LH and FSH secretion during the estrous cycle. *Animal Reproduction Science*, 219, 1–18. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106532
24. Kamińska, B., Czerwińska, J., Bogacka, I., Chojnowska, K., Smolińska, N., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Myszczyński, K., Nowakowski, J. J., & Kamiński, T. (2020). Sex- and season-dependent differences in the expression of adiponectin and adiponectin receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the Eurasian beaver (Castor fiber L.). *General and Comparative Endocrinology*, 298:113575. https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113575
25. Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Bogus-Nowakowska, K., Kamińska, B., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2020). Expression of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2 in the porcine pituitary during the oestrous cycle and early pregnancy and the effect of chemerin on MAPK/Erk1/2, Akt and AMPK signalling pathways. *Theriogenology*, 157, 181–198. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.07.032
26. Kern, A., Stompór, T., Kiewisz, J., Kraziński, B. E., Kieżun, J., **Kieżun, M.**, Górny, J., Sienkiewicz, E., Gromadziński, L., Onichimowski, D., & Bil, J. (2021). The impact of sclerostin levels on long-term prognosis in patients undergoing coronary angiography: a personalized approach with 9-year follow-up. *Journal of Personalized Medicine*, 11, Article 3. https://doi.org/10.3390/jpm11030186

27. Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Szeszko, K., Kisielewska, K., Rytelewska, E., Gudelska, M., Zaobidna, E. A., Bors, K. A., Kopij, G., Szymańska, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2021). Orexin B affects the transcriptome of incubated in vitro porcine endometrial explants from the early-implantation period. *Reproduction in Domestic Animals*, 56(2):239-253. https://doi.org/10.1111/rda.13700
28. Kamiński, T., **Kieżun, M**., Zaobidna, E. A., Dobrzyń, K., Wasilewska, B., Młyczyńska, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Bors, K. A., Kopij, G., Szymańska, K., Kamińska, B., Rak, A., & Smolińska, N. (2021). Plasma level and expression of visfatin in the porcine hypothalamus during the estrous cycle and early pregnancy. *Scientific Reports*, 11, 1–15. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88103-z
29. Rytelewska, E., **Kieżun, M.**, Kisielewska, K., Gudelska, M., Dobrzyń, K., Kamińska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2021). Chemerin as a modulator of ovarian steroidogenesis in pigs: an in vitro study. *Theriogenology*, 160, 95–101. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.10.040
30. Rytelewska, E., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Kisielewska, K., Dobrzyń, K., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2021). Chemerin as a modulator of angiogenesis and apoptosis processes in the corpus luteum of pigs: an in vitro study. *Biology of Reproduction*, 105(4):1002-1015. https://doi.org/10.1093/biolre/ioab126
31. Orzechowska, K., **Kieżun, M.**, Rytelewska, E., Gudelska, M., Kisielewska, K., Kopij, G., Dobrzyń, K., Zaobidna, E. A., Szymańska, K., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Effects of orexin A on PTGS2, PTGES, CBR1 and PGFS mRNA transcript abundances and prostaglandin E2 and F2α concentrations in culture medium of pig uterine explants collected during early gestation and the oestrous cycle. *Animal Reproduction Science*, 237, 1–17. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2021.106910
32. Orzechowska, K., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Malinowska, A., Świderska, B., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Chemerin Effect on the Endometrial Proteome of the Domestic Pig during Implantation Obtained by LC-MS/MS Analysis. *Cells*, 11(7):1161. https://doi.org/10.3390/cells11071161
33. Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kisielewska, K., Rytelewska, E., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Chemerin Affects P4 and E2 Synthesis in the Porcine Endometrium during Early Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2):945. https://doi.org/10.3390/ijms23020945
34. Makowczenko, K. G., Jastrzębski, J. P., Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Smolińska, N., & Kamiński, T. (2022). Chemerin Impact on Alternative mRNA

Transcription in the Porcine Luteal Cells. *Cells*, 11(4):715. https://doi.org/10.3390/cells11040715

35. Mlyczyńska, E., **Kieżun, M.**, Kurowska, P., Dawid, M., Pich, K., Respekta, N., Daudon, M., Rytelewska, E., Dobrzyń, K., Kamińska, B., Kamiński, T., Smolińska, N., Dupont, J., & Rak, A. (2022). New Aspects of Corpus Luteum Regulation in Physiological and Pathological Conditions: Involvement of Adipokines and Neuropeptides. *Cells*, 11(6):957. https://doi.org/10.3390/cells11060957
36. Kieżun, J., **Kieżun, M.**, Kraziński, B. E., Paukszto, Ł., Koprowicz-Wielguszewska, A., Kmieć, Z., & Godlewski, J. (2022). Galanin Receptors (GALR1, GALR2, and GALR3) Immunoexpression in Enteric Plexuses of Colorectal Cancer Patients: Correlation with the Clinico-Pathological Parameters. *Biomolecules*, 12(12), 1769. https://doi.org/10.3390/biom12121769
37. Orzechowska, K., Kopij, G., Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Jastrzębski, J. P., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2022). Chemerin effect on transcriptome of the porcine endometrium during implantation determined by RNA-sequencing. *Biology of Reproduction*, 107(2):557-573. https://doi.org/10.1093/biolre/ioac063
38. Młyczyńska, E., Kurowska, P., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Pich, K., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Kisielewska, K., Kopij, G., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2023). Expression of visfatin in the ovarian follicles of prepubertal and mature gilts and in vitro effect of gonadotropins, insulin, steroids, and prostaglandins on visfatin levels. *Theriogenology*, 211, 28–39. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.07.040
39. Szymańska, K., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Młyczyńska, E., Kurowska, P., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kamińska, B., Smolińska, N., Rak, A., & Kamiński, T. (2023). Visfatin in the porcine pituitary gland: expression and regulation of secretion during the oestrous cycle and early pregnancy. *Scientific Reports*, 13(1):18253. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45255-4
40. Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kisielewska, K., Rytelewska, E., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2023). The effect of oestradiol and progesterone on chemerin system expression in the porcine endometrium during early pregnancy and the mid-luteal phase of the oestrous cycle. *Theriogenology*, 196, 186–201. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.11.011
41. Szymańska, K., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., **Kieżun, M.**, Gudelska, M., Kopij, G., Dobrzyń, K., Młyczyńska, E., Kurowska, P., Kamińska, B., Nynca, A., Smolińska, N., Rak, A., & Kamiński, T. (2023). The Effect of Visfatin on the Functioning of the Porcine

Pituitary Gland: An In Vitro Study. *Cells*, 12(24):2835. https://doi.org/10.3390/cells12242835

42. Makowczenko, K. G., Jastrzębski, J. P., **Kieżun, M.**, Paukszto, Ł., Dobrzyń, K., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2023). Adaptation of the Porcine Pituitary Transcriptome, Spliceosome and Editome during Early Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6):5946. doi: 10.3390/ijms24065946. https://doi.org/10.3390/ijms24065946
43. Mlyczyńska, E., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Szymańska, K., Kurowska, P., Dallaglio, C., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2023). Expression and regulation of visfatin/NAMPT in the porcine corpus luteum during the estrous cycle and early pregnancy. *Animal Reproduction Science*, 250, 1–16. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107212
44. Kopij, G., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Zaobidna, E. A., Zarzecka, B., Rak, A., Kamiński, T., Kamińska, B., & Smolińska, N. (2024). Visfatin Affects the Transcriptome of Porcine Luteal Cells during Early Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(4):2339. https://doi.org/10.3390/ijms25042339
45. Dobrzyń, K., Kopij, G., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Zarzecka, B., Paukszto, Ł., Rak, A., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2024). Visfatin (NAMPT) affects global gene expression in porcine anterior pituitary cells during the mid-luteal phase of the oestrous cycle. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 15(1):96. https://doi.org/10.1186/s40104-024-01054-z
46. Kamińska, B., Kurowicka, B., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Kisielewska, K., Gudelska, M., Kopij, G., Szymańska, K., Zarzecka, B., Köker, O., Zaobidna, E. A., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2024). The Role of Adipokines in the Control of Pituitary Functions. *Animals*, 14(2):353. https://doi.org/10.3390/ani14020353
47. Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Zarzecka, B., Gudelska, M., Kisielewska, K., Zaobidna, E. A., Makowczenko, K. G., Dall'Aglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2024). Apelin-13 modulates the endometrial transcriptome of the domestic pig during implantation. *BMC Genomics*, 25, 501. https://doi.org/10.1186/s12864-024-10417-9
48. Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Zarzecka, B., Gudelska, M., Kisielewska, K., Zaobidna, E. A., Makowczenko, K. G., Dall'Aglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2024). Correction to: Apelin-13 modulates the endometrial transcriptome of the domestic pig during implantation. *BMC Genomics*, 25(1):721. https://doi.org/10.1186/s12864-024-10585-8

49. Mlyczyńska, E., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Respekta-Długosz, N., Kopij, G., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2024). In vitro effect of visfatin on endocrine functions of the porcine corpus luteum. *Scientific Reports*, 14(1):14780. https://doi.org/10.1038/s41598-024-65102-4
50. Kisielewska, K., Gudelska, M., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Kopij, G., Wasilewska, B., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2024). Expression of the apelin system in the porcine pituitary during the oestrous cycle and early pregnancy and the effect of apelin on LH and FSH secretion. *Theriogenology*, 230, 263–277. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.09.028
51. Kopij, G., **Kieżun, M.**, Gudelska, M., Dobrzyń, K., Zarzecka, B., Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Świderska, B., Malinowska, A., Rak, A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2024). Visfatin impact on the proteome of porcine luteal cells during implantation. *Scientific Reports*, 14(1):14625. https://doi.org/10.1038/s41598-024-65577-1
52. Dobrzyń, K., Kopij, G., **Kieżun, M.**, Zaobidna, E. A., Gudelska, M., Zarzecka, B., Kisielewska, K., Rak, A., Smolińska, N., & Kamiński, T. (2025). The effect of visfatin on the transcriptomic profile of porcine anterior pituitary cells during periimplantation period. *Scientific Reports*, 15(1):15858. https://doi.org/10.1038/s41598-025-00766-0
53. Gudelska, M., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Rytelewska, E., Zaobidna, E. A., Kisielewska, K., Kopij, G., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2025). Role of resistin in the porcine uterus: effects on endometrial steroidogenesis. *Reproduction Fertility and Development*, 37:RD24097. https://doi.org/10.1071/RD24097
54. Zarzecka, B., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Dawid, M., Rak, A., Dallaglio, C., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2025). Expression of irisin in the porcine pituitary gland during the oestrous cycle and early pregnancy: the role of GnRH, gonadotropins, and insulin. *Reproduction Fertility and Development*, 37, RD25057. https://doi.org/10.1071/RD25057
55. Mlyczyńska, E., Zaobidna, E. A., Rytelewska, E., Dawid, M., Kopij, G., **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Smolińska, N., Kamiński, T., & Rak, A. (2025). Visfatin Modulates Angiogenesis and Apoptosis in Porcine Luteal Cells via INSR, MAPK, and AKT Pathways. Molecular Reproduction and Development, 92, Artykuł 9. https://doi.org/10.1002/mrd.70058
56. Zarzecka, B., Dobrzyń, K., **Kieżun, M.**, Kopij, G., Kisielewska, K., Rak, A., Kamiński, T., & Smolińska, N. (2026). Irisin modulates the transcriptomic profile of porcine anterior

pituitary cells isolated from gilts on days 15–16 of pregnancy. Scientific Reports. https://doi.org/10.1038/s41598-026-51519-6

57. Koker, O., Kopij, G., Gudelska, M., Kisielewska, K., Dobrzyn, K., Zaobidna, E., Nynca, A., Kaminski, T., Smolinska, N., & **Kiezun, M.** (2026). Omentin-1 Modulates Porcine Endometrial Steroidogenesis and Tissue Remodelling During Early Pregnancy and the Oestrous Cycle. International Journal of Molecular Sciences, 27(17), 7731. https://doi.org/10.3390/ijms27177731

II. WYKAZ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ ALBO ARTYSTYCZNEJ

1. Wykaz członkostwa w redakcjach naukowych monografii – brak
2. Wykaz wystąpień na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych lub artystycznych, z wyszczególnieniem przedstawionych wykładów na zaproszenie i wykładów plenarnych

Przed uzyskaniem stopnia doktora

1. Kamiński, T., Smolińska, N., **Kieżun, M.**, Maleszka, A., Dobrzyń, K., Nitkiewicz, A. Gene expression of adiponectin receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. III Zimowa Szkoła Towarzystwa Biologii Rozrodu, 30 stycznia – 1 lutego, 2013, Zakopane, Polska.
2. **Kieżun, M**., Maleszka, A., Smolińska, N., Nitkiewicz, A., Dobrzyń, K., Kamiński, T. Expression of adiponectin receptor 1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) gene in the porcine pituitary during the oestrous cycle. III Zimowa Szkoła Towarzystwa Biologii Rozrodu, 30 stycznia – 1 lutego, 2013, Zakopane, Polska.
3. **Kieżun, M**., Smolińska, N., Maleszka, A., Dobrzyń, K., Szeszko, K., Kamiński, T. Adiponectin effect on basal and GnRH and/or insulin-stimulated FSH secretion by porcine pituitary cells. VII Zjazd Towarzystwa Biologii Rozrodu, 11-13 września 2014, Toruń Polska.

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. **Kieżun, M**., Smolińska, N., Dobrzyń, K., Szeszko, K., Maleszka, A., Kamiński, T. The effect of orexin A (OXA) on CYP17A1 and CYP19A3 gene expression in the porcine uterus during early pregnancy and the oestrous cycle. IV Zimowa Szkoła Towarzystwa Biologii Rozrodu, 3 – 5 lutego, 2016, Zakopane, Polska.
2. **Kieżun, M**., Dobrzyń, K., Szeszko, K., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Zaobidna, E., Bors, K., Wyrębek, J., Mykytiuk, A., Kamińska, B., Smolińska, N., Kamiński,

T. Expression of chemokine like receptor 1 (CMKLR1/CHEMR23) in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. V Zimowa Szkoła Towarzystwa Biologii Rozrodu, 13 – 15 lutego, 2019, Zakopane, Polska.

3. **Kieżun, M**., Dobrzyń, K., Kamińska, B., Zaobidna, E., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Gudelska, M., Orzechowska, K., Kopij, G., Szymańska, K., Zarzecka, B., Biaggini, A., Kamiński, T., Smolińska, N. Adipokines, rising stars in early pregnancy theatre. Polish-French Symposium on Novel Insights on the Regulation of Reproduction: Role of Adipokines, 20 października 2022, Polish Academy of Sciences Scientific Center in Paris, Paryż, Francja.
4. **Kieżun, M**., Dobrzyń, K., Zaobidna, E., Gudelska, M., Kopij, G., Rytelewska, E., Kisielewska, K., Szymańska, K., Zarzecka, B., Köker, O., Kamińska, B., Smolińska, N., Kamiński, T. Adaptation of the transcriptome of porcine uterine luminal epithelial cells to the implantation. 18th International Scientific Conference Animal Physiology, 29 – 31 maja, 2023, Lanckorona, Poland.
5. **Kieżun, M**., Dobrzyń, K., Kamiński, T., Lopez, M., Smolińska, N. Gene expression profiles of steroidogenic enzymes and orexin receptors in the ovaries and uterus of prepro-orexin null mice. XXIX Kongres Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego, 21 – 23 września 2023, Łódź, Polska.
6. **Kieżun, M.**, Dobrzyń, K., Köker, O., Zaobidna, E., Kopij, G., Gudelska, M., Kisielewska, K., Zarzecka, B., Hilmutdinova, M., Smolińska, N., Kamiński, T. Omentin-1 modulates prostaglandin synthesis in the porcine endometrium; In vitro insights from early pregnancy and mid-luteal phase of the oestrous cycle. 19th International Scientific Conference Animal Physiology, 11 – 13 czerwca, 2024, Liptovsky Jan, Słowacja.
7. **Kieżun, M**., Dobrzyń, K., Kopij, G., Gudelska, M., Kisielewska, K., Dall'Aglio, C., Smolińska, N., Kamiński, T. Tracing omentin-1 in the porcine reproductive tract: from tissue localization to systemic and local levels. 56th Symposium of Polish Society for Histochemistry and Cytochemistry, 28 – 31 maja, 2025, Stare Jabłonki, Polska.
8. **Kieżun, M.**, Zaobidna, E., Dobrzyń, K., Gudelska, M., Kopij, G., Kisielewska, K., Smolińska, N., Kamiński, T. Adaptation of the porcine uterine luminal epithelial cells' proteomic profile to implantation. 28th Annual European Society for Domestic Animal Reproduction & 3rd European College of Animal Reproduction Summer School, 11 – 13 września, Albena Resort, Bułgaria.

3. Wykaz udziału w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych, z podaniem pełnionej funkcji.

1. **Członek Komitetu Organizacyjnego** - XI Konferencja Adeptów Fizjologii "Adepci Fizjologii – łączy nas pasja" 27 – 28 czerwca 2022, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie.
2. **Członek komitetu naukowo-organizacyjnego** – konferencja popularno-naukowa „O kształtowaniu się płci człowieka" organizowana przez Komisję Nauk o Życiu Oddziału Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie i w Białymstoku z siedzibą w Olsztynie, 7 – 8 października 2022.
3. **Członek komitetu organizacyjnego** – 56. Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików, 28 – 31 maja 2025, Stare Jabłonki.

4. Wykaz uczestnictwa w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji, oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach prac zespołów.

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

1. **Wykonawca** w projekcie „*Ekspresja oreksyn oraz ich receptorów w strukturach osi podwzgórze-przysadka-jajniki świń w czasie cyklu płciowego. Wpływ oreksyn na steroidogenezę jajnikową*" (MNiSW, NN308122134) – kierownik projektu prof. dr hab. Tadeusz Kamiński – projekt zakończony.
2. **Wykonawca** w projekcie „*Rola adiponektyny w kontroli osi podwzgórze-przysadka-jajniki świń w czasie cyklu rujowego*" (NCN, OPUS, nr 2011/01/B/NZ4/01596) – kierownik projektu prof. dr hab. Tadeusz Kamiński – projekt zakończony.
3. **Wykonawca** w projekcie „*Rola oreksyn i adiponektyny w kontroli funkcji macicy świń w okresie wczesnej ciąży*" (NCN, OPUS, nr 2011/03/B/NZ9/04187) – kierownik projektu prof. dr hab. Nina Smolińska – projekt zakończony.
4. **Wykonawca** w projekcie „*Ekspresja leptyny i oreksyn oraz ich receptorów w strukturach osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) i podwzgórze-przysadka-gonady (HPG) bobra europejskiego (Castor fiber)*" (NCN, OPUS, nr 2012/07/B/NZ9/01335) – kierownik projektu prof. dr hab. Tadeusz Kamiński – projekt zakończony.

Po uzyskaniu stopnia doktora:

1. **Główny wykonawca, post-doc** w projekcie „*Wpływ chemeryny na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-jajniki świń w czasie cyklu rujowego i wczesnej ciąży*” (NCN, OPUS, nr 2015/17/B/NZ9/03595) – kierownik projektu prof. dr hab. Tadeusz Kamiński – projekt zakończony.
2. **Główny wykonawca** w projekcie „*Rola chemeryny w macicy świni w okresie okołoimplantacyjnym*” (NCN, OPUS, nr 2017/25/B/NZ9/00040) – kierownik projektu prof. dr hab. Nina Smolińska – projekt zakończony.
3. **Główny wykonawca** w projekcie „*Chemeryna - nowy czynnik regulujący funkcjonowanie ciałka żółtego świni w czasie cyklu rujowego*” (NCN, PRELUDIUM, nr 2017/27/N/NZ9/00638) – kierownik projektu dr Edyta Rytelewska – projekt zakończony.
4. **Kierownik** w projekcie „*Określenie wpływu adiponektyny na profil proteomiczny komórek endometrium świni w czasie implantacji przy użyciu spektrometrii masowej (MS)*” (NCN, MINIATURA, nr 2017/01/X/NZ9/00484) – kierownik projektu dr Marta Kieżun – projekt zakończony.
5. **Główny wykonawca** w projekcie „*Wisfatyna nowym regulatorem rozrodu świń: ekspresja i rola w kontroli osi podwzgórze-przysadka-jajniki w czasie cyklu rujowego i wczesnej ciąży*” (NCN, OPUS, nr 2018/31/B/NZ9/00781) – kierownik projektu prof. dr hab. Tadeusz Kamiński – projekt zakończony.
6. **Główny wykonawca** w projekcie „*Analiza różnic profili transkryptomicznych oraz alternatywnych ścieżek regulacji transkrypcji w części gruczołowej przysadki świni domowej (Sus scrofa f. domestica L. 1758) w fazie środkowo-lutealnej cyklu rujowego i okresie implantacji zarodków*” (NCN, PRELUDIUM, nr 2018/31/N/NZ2/02655) – kierownik projektu dr Karol Makowczenko – projekt zakończony.
7. **Wykonawca** w projekcie „*Wpływ rezystyny na funkcjonowanie macicy świń w okresie okołoimplantacyjnym*” (NCN, PRELUDIUM, nr 2018/31/N/NZ9/00783) – kierownik projektu dr Marlena Gudelska – projekt zakończony.
8. **Wykonawca** w projekcie „*Wpływ apeliny na funkcje przysadki świni w czasie cyklu rujowego i wczesnej ciąży*” (NCN, PRELUDIUM, nr 2018/31/N/NZ9/00544) – kierownik projektu dr Katarzyna Kisielewska – projekt zakończony.
9. **Główny wykonawca** w projekcie „*Iryzyna nowym regulatorem rozrodu świń: ekspresja i rola w kontroli osi podwzgórze-przysadka-jajniki w czasie cyklu rujowego i wczesnej ciąży*” (NCN, OPUS, nr 2020/39/B/NZ9/01061) – kierownik projektu prof. dr hab. Nina Smolińska – projekt trwający.

10. **Kierownik** w projekcie „*Omentyna jako nowy regulator funkcjonowania macicy świni w okresie okołoimplantacyjnym*” (NCN, SONATA, nr 2020/39/D/NZ9/01009) – kierownik projektu dr Marta Kieżun – projekt trwający.
11. **Główny wykonawca** w projekcie „*Nesfatyna-1 nowym hormonem kontrolującym układ rozrodczy świń: badania transkryptomu, proteomu, metabolomu i funkcji hormonalnej osi regulacyjnej podwzgórze-przysadka-jajniki*” (NCN, OPUS, nr 2023/51/B/NZ9/00692) – kierownik projektu prof. dr hab. Tadeusz Kamiński – projekt trwający.

5. Wykaz członkostwa w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach.

1. Od 16.12.2015 – nadal – **Członek** Towarzystwa Biologii Rozrodu; w Oddziale Olsztyńskim pełniłam funkcję **skarbnika** w latach 2017–2021, a od 2023 r. pełnię funkcję **sekretarza**;
2. Od 01.05.2022 – nadal - **Członek** Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego; od 2023 r. **przewodnicząca Komisji Rewizyjnej** Oddziału Olsztyńskiego;
3. Od 09.03.2023 – nadal – **Członek** Komisji Nauk o Życiu, Oddział Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie i w Białymstoku z siedzibą w Olsztynie;
4. Od 5.09.2023 – nadal – **Członek** Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików;
5. Od 5.09.2023 – nadal – **Członek** International Federation of Societies of Histochemistry and Cytochemistry.
6. Od 01.05.2022 – nadal – **Członek** Federation of European Physiological Societies

6. Wykaz staży w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych, z podaniem miejsca, terminu, czasu trwania stażu i jego charakteru.

Przed uzyskanie stopnia doktora

1. **Staż naukowy** w Department of Physiology, Institute of Biomedicine, University of Turku, Finlandia, opiekun naukowy prof. Matti Poutanen, (4-15.07.2011 r., dwa tygodnie);
2. **Staż naukowy** w Katedrze Genetyki i Rozrodu Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, opiekun naukowy prof. Heliodor Wierzbicki, (25.03-7.04.2011 r., dwa tygodnie);
3. **Staż naukowy** w Karolinska Institutet, Department of Oncology-Pathology, Sztokholm, Swedish Institute Short Term Scholarship, opiekun naukowy prof. Serhiy Souchelnytskyi, (22.01.2012 – 19.02.2012, jeden miesiąc).

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. **Staż naukowy** w Department of Physiology Research Centre of Molecular Medicine and Chronic Diseases (CiMUS), University of Santiago de Compostela, Hiszpania, opiekun naukowy prof. Miguel Lopez, (1.09.2021 – 30.11.2021, trzy miesiące);
2. **Staż naukowy i wizyta konsultacyjna** w Department of Veterinary Medicine, Universita degli Studi di Perugia, Włochy, opiekun naukowy prof. Cecilia Dall'Aglio, (21.07.2022 – 03.08.2022, dwa tygodnie);
3. **Staż naukowy** w Instytucie Zoologii i Badań Biomedycznych Wydziału Biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, opiekun naukowy dr hab. Agnieszka Rak, prof. UJ (17.07.2023 – 21.07.2023, jeden tydzień);
4. **Staż naukowy** w Department of Histology and Embryology, University of Split, Chorwacja, opiekun naukowy dr Sandra Kostić, (23.09.2024 – 27.09.2024, jeden tydzień).

7. Wykaz członkostwa w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach (np. redaktora naczelnego, przewodniczącego rady naukowej, itp.).

1. 2022–2023 r. – Guest Editor wydania specjalnego „Adipokines: Hormones Integrating Energy Homeostasis and Reproduction", Animals (MDPI);
2. 2024–2025 r. – Guest Editor wydania specjalnego „New Insights into Exploring the Development of the Animal Uterus during Pregnancy", Animals (MDPI);
3. 2025–2026 r. – Guest Editor wydania specjalnego „Advances in Pig Reproductive Endocrinology", Animals (MDPI);
4. od 2026 r. – Guest Editor kolekcji tematycznej „Adipokines in Metabolic Control of Reproduction: From Central Regulation to Peripheral Tissue Function and Cellular Signaling", realizowanej w ramach ośmiu czasopism wydawnictwa MDPI;
5. od 2026 r. – członek rady redakcyjnej Middle East Fertility Society Journal (Springer Nature);
6. od 2026 r. – edytor kolekcji tematycznej artykułów naukowych i wideoartykułów „Emerging Methods and Experimental Advances in Animal Reproductive Biology", JoVE.

8. Wykaz recenzowanych prac naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych.

Recenzje w czasopismach międzynarodowych indeksowanych w bazie JCR (po uzyskaniu stopnia doktora), nazwa czasopisma, numer ISSN, liczba wykonanych recenzji:

1. *Animal Reproduction Science (ISSN 0378-4320) – 8;*
2. *International Journal of Endocrinology (ISSN 1687-8337) – 1;*
3. *Andrology (ISSN 2047-2919) – 2;*
4. *International Journal of Molecular Sciences (ISSN 1661-6596) – 15;*
5. *Animals (ISSN 2076-2615) – 10;*
6. *Cellular Signalling (ISSN 0898-6568) – 1;*
7. *Biomolecules (ISSN 2218-273X) – 1;*
8. *Frontiers in Pharmacology (ISSN 1663-9812) – 1;*
9. *Molecular Human Reproduction (ISSN 1360-9947) – 2;*
10. *Frontiers in Bioscience-Landmark (ISSN 1093-9946) – 1;*
11. *Frontiers in Immunology (ISSN 1664-3224) – 1;*
12. *Gene (ISSN 0378-1119) – 3;*
13. *Frontiers in Endocrinology (ISSN 1664-2392) – 1;*
14. *Biomedicines (ISSN 2227-9059) – 1;*
15. *Annals of Animal Science (ISSN 1642-3402) – 1;*
16. *Poultry Science (ISSN 0032-5791) – 2;*
17. *Cells (ISSN 2073-4409) – 2;*
18. *Life Sciences (ISSN 0024-3205) – 1;*
19. *Reproduction, Fertility and Development (ISSN 1031-3613) – 2;*
20. *Biology of Reproduction (ISSN 0006-3363) – 4;*
21. *PLoS ONE (ISSN 1932-6203) – 2*
22. *Pharmacological Reports (ISSN 1734-1140) – 1*
23. *Journal of Personalized Medicine (ISSN 2075-4426) – 1*
24. *Reproduction (ISSN 1470-1626) – 1*
25. *Journal of Animal Science and Biotechnology (ISSN 2049-1891) – 1*

Łącznie 66 recenzji prac naukowych w 25 różnych czasopismach na przełomie lat 2018 – 2026.

9. Wykaz uczestnictwa w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych.

Od 10.09.2025 – **Członek grupy roboczej** w ramach akcji **European Cooperation in Science and Technology (COST)** CA22114 „*Maternal Perinatal Stress and Adverse Outcomes in the Offspring: Maximising infants' development (TREASURE)*"

10. Wykaz udziału w zespołach badawczych, realizujących projekty inne niż określone w pkt. II.9. – brak
11. Wykaz uczestnictwa w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań, wnioski o przyznanie nagród naukowych, wnioski w innych konkursach mających charakter naukowy lub dydaktyczny.

1. Od 2021 roku współpracuję z francuskim instytutem **LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies**, prowadzącym program stypendialny na rzecz międzynarodowej wymiany akademickiej z francuskimi ośrodkami badawczymi. W ramach mojej współpracy z tą instytucją wykonałam dwie recenzje wniosków stypendialnych (2021, 2026 r.);
2. Od 2022 roku współpracuję z **Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, Research, Development and Youth of the Slovak Republic and the Slovak Academy of Sciences** (Vedecká grantová agentúra Ministerstva školstva, výskumu, vývoja a mládeže Slovenskej republiky a Slovenskej akadémie vied; VEGA). W ramach współpracy z tą agencją wykonałam recenzje projektów w schemacie VEGA w: 2022 r. (1 projekt), 2023 r. (2), 2024 r. (3) i 2025 r. (1);
3. Od 2025 roku współpracuję ze **Slovak Research and Development Agency** (Agentúra na podporu výskumu a vývoja – APVV) w zakresie recenzji projektów krajowych i bilateralnych: 2025 r. – 9 projektów krajowych (8 projektów w ramach schematu VV- Basic research, 1 projekt VV – Applied research) oraz 1 projekt bilateralny w ramach schematu SRB-SK; 2026 r. – 11 projektów krajowych (10 projektów w ramach schematu VV- Basic research, 1 projekt VV – Applied research).

III. WSPÓŁPRACA Z OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM

1. Wykaz dorobku technologicznego. - brak
2. Współpraca z sektorem gospodarczym. - brak
3. Wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym uzyskanych patentów krajowych lub międzynarodowych. - brak
4. Wykaz wdrożonych technologii. - brak
5. Wykaz wykonanych ekspertyz lub innych opracowań wykonanych na zamówienie instytucji publicznych lub przedsiębiorców. - brak
6. Wykaz udziału w zespołach eksperckich lub konkursowych. - brak

7. Wykaz projektów artystycznych realizowanych ze środowiskami pozaartystycznymi. – brak

IV. DANE NAUKOMETRYCZNE

1. Impact Factor (w dziedzinach i dyscyplinach, w których parametr ten jest powszechnie używany jako wskaźnik naukometryczny): **238,487** (na dzień 14 września 2026 r.)
2. Liczba cytowań publikacji wnioskodawcy, z oddzielnym uwzględnieniem autocytowań: wg WoS = **1219**, bez autocytowań = **726**; wg Scopus = **1281**, bez autocytowań = **784** (na dzień 14.09.2026 r.)
3. Indeks Hirscha: wg WoS = **21**; Scopus = **22**

Informacje zawarte w pkt. IV powinny wskazywać również na bazę danych, na podstawie której zostały podane.

Przy wyborze tej bazy należy zwracać uwagę na specyfikę dziedziny i dyscypliny naukowej, w której kandydat ubiega się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Rada Doskonałości Naukowej informuje, że podawanie danych naukometrycznych – w opinii Rady Doskonałości Naukowej – jest wskazane i zalecane, wynika to także ze stosowanej powszechnie praktyki przez samych kandydatów ubiegających się o awans naukowy. Należy jednak podkreślić, że podane we wnioskach o wszczęcie postępowania awansowego dane naukometryczne nie mogą stanowić kryterium oceny dorobku naukowego Kandydata dla podmiotów doktoryzujących, habilitujących oraz samej Rady Doskonałości Naukowej, organów prowadzących postępowania w sprawie nadania stopnia lub tytułu. Zadaniem tych organów jest przede wszystkim ocena ekspercka dorobku naukowego Kandydata ubiegającego się o awans naukowy, zaś decyzja o nadaniu stopnia lub tytułu nie powinna być uzależniona od podania tych danych.

……..…….

(podpis wnioskodawcy)