

Załącznik nr 2

Polska Akademia Nauk  
Instytut immunologii i Terapii Doświadczalnej  
im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu  
Zakład Antropologii

# **Stres u kobiet w procesie reprodukcyjnym**

Autoreferat

**dr n. med. Anna Ziomkiewicz-Wichary**  
Wrocław, 2017

## SPIS TREŚCI

AUTOREFERAT.....	2
1. Dane osobowe.....	2
2. Omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników.....	4
Wstęp.....	4
Stres i proces rozmnażania.....	5
Oddziaływanie stresu na wydzielanie hormonów cyklu menstruacyjnego.....	7
Stres psychospołeczny a wydzielanie hormonów cyklu menstruacyjnego.....	8
Różnice indywidualne w odpowiedzi na stres – rola temperamentu.....	12
Proces rozmnażania generuje stres.....	16
Podsumowanie.....	18
Wykaz literatury.....	19
3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo badawczych.....	26
SUMMARY OF PROFESIONAL ACCOMPLISHMENTS.....	30
1. Personal data.....	30
2. Description of scientific achievement.....	32
Introduction.....	32
Stress and reproductive process.....	33
Impact of stress on ovarian hormone production during the menstrual cycle.....	35
Psychosocial stress and ovarian hormone levels during the menstrual cycle.....	36
Individual variance in stress response – role of temperament.....	39
Reproduction generates stress in women.....	42
Summary.....	44
Literature cited.....	45
3. Description of other scientific achievements.....	52

# AUTOREFERAT

## kandydata do stopnia doktora habilitowanego

### 1. Dane osobowe

Imię i nazwisko:

Anna Ziomkiewicz-Wichary, nazwisko rodowe: Ziomkiewicz

Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:

Magisterium: 1999, biologia, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński

Promotor: dr hab. Henryk Głąb

Tytuł rozprawy: *Wpływ warunków środowiskowych na występowanie, regularność i synchronizację cykli menstruacyjnych u kobiet*

Doktorat: 2006, biologia medyczna, Wydział Ochrony Zdrowia, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński,

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Tadeusz Pająk

Recenzenci: prof. dr hab. Maria Kapiszewska, prof. dr hab. Anna Siniarska-Wolańska,

Tytuł rozprawy: *Antropometryczne korelaty poziomów stężeń progesteronu i  $\beta$ -estradiolu w cyklach menstruacyjnych kobiet w wieku 24-37 lat zamieszkujących na wsi i w mieście*

Szkolenia:

Zarządzanie Zespołem Naukowym, Projekt Skills, Fundacja na Rzecz Nauki Polskiej, luty 2015, Warszawa.

Upowszechnianie Nauki, Projekt Skills, Fundacja na Rzecz Nauki Polskiej, grudzień 2014, Warszawa.

Sztuka prezentacji, Szkoła Promocji Nauki, Uniwersytet Jagielloński, marzec 2013, Kraków.

Internet w promocji nauki, Szkoła Promocji Nauki, Uniwersytet Jagielloński, kwiecień 2013, Kraków.

35th International Teaching Seminar on Cardiovascular Epidemiology and Prevention, wrzesień, 2002, Kerala, Indie.

Certyfikaty:

Certyfikat w uznaniu zasług na rzecz promowania polskiej nauki i kultury oraz wzmacnianie przyjaźni między narodami Polski i Stanów Zjednoczonych poprzez uczestnictwo w programie Fulbright Senior Advanced Research Award 2013-2014

Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu:

2016 - obecnie

adiunkt, Polska Akademia Nauk Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu, Zakład Antropologii

2007-2016

adiunkt, Polska Akademia Nauk, Zakład Antropologii we Wrocławiu

2006-2007

asystent, Polska Akademia Nauk, Zakład Antropologii we Wrocławiu

2005-2006

asystent, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Instytut Zdrowia Publicznego

Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. 2016 r. poz. 1311):

**Cykl publikacji: *Stres u kobiet w procesie reprodukcyjnym***

1. **A. Ziomkiewicz**, P.T. Ellison, S.F. Lipson, I. Thune, G. Jasienska (2008) *Body fat, energy balance and estradiol levels: a study based on hormonal profiles from complete menstrual cycles*, Human Reproduction, 23(11), 2555-2563.

**IF 3.773, Pkt 32**

2. **A. Ziomkiewicz** (2011) *Stres psychospołeczny jako czynnik kształtujący zmienność w stężeniach steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego*, w Środowisko i gospodarka hormonalna kobiet. Przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych, M. Kapiszewska (ed.), Wydawnictwo AFM, Kraków.

**IF Brak, Pkt 4**

3. **A. Ziomkiewicz**, S. Wichary, D. Bochenek, B. Pawlowski, G. Jasienska (2012)

*Temperament and ovarian reproductive hormones in women: Evidence from a study during the entire menstrual cycle*, *Hormones & Behavior*, 61(4), 535–540.

**IF 3.735, Pkt 35**

4. **A. Ziomkiewicz**, S. Wichary, A. Gomula, B. Pawlowski (2015) *Trait anxiety moderates the association between estradiol and dominance in women*, *Physiology & Behavior*, 143 (1 maja), 97-103.

**IF 2.461, Pkt 30**

5. **A. Ziomkiewicz**, A. Sancilio, A. Galbarczyk, M. Klimek, G. Jasienska, R.G. Bribiescas (2016) *Evidence for the cost of reproduction in humans: high lifetime reproductive effort is associated with greater oxidative stress in post-menopausal women*, *PloS one*, 11(1), e0145753.

**IF 3.057, Pkt 40**

**Sumaryczny IF: 13.026**

**Suma Pkt MNiSW: 137.0**

## **2. Omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

### **Wstęp**

Zmiany w warunkach życia i zatrudnienia postępujące na świecie, a zwłaszcza w Europie, w ciągu ostatnich dziesięcioleci, generują zmiany w sile oddziaływania stresorów środowiskowych na zdrowie i funkcje organizmu człowieka. Z jednej strony, mechanizacja rolnictwa, zmniejszenie zatrudnienia w sektorze przemysłowym i jego automatyzacja spowodowały spadek znaczenia wysiłku fizycznego jako stresora środowiskowego. Z drugiej strony, wzrost zatrudnienia w sektorze usługowym, zmiany w strukturze i systemie zatrudnienia (od kontraktów stałych do czasowych) oraz światowy kryzys gospodarczy sprawiają, że coraz istotniejszym czynnikiem wpływającym na zdrowie staje się stres psychospołeczny. Według danych z raportu Europejskiej Agencji Bezpieczeństwa i Zdrowia w Pracy oraz Europejskiej Fundacji na

Rzecz Poprawy Warunków Życia i Pracy (Eurofound and EU-OSHA, 2014) codzienny stres w pracy i jego negatywne skutki zdrowotne dotyczą około 25% spośród ponad 200 mln zatrudnionych w Unii Europejskiej osób. Negatywne konsekwencje stresu dotyczą zdrowia człowieka w wielu jego aspektach. Jednym z nich jest zdrowie reprodukcyjne. Stres, jako czynnik wpływający na przebieg procesów rozmnażania ssaków w tym i człowieka pozostawał przedmiotem badań naukowych, co najmniej od momentu, kiedy w sposób wyraźny, po raz pierwszy sformułowano jego definicję. Za twórcę tej definicji uważa się Hansa Selye, który w swojej książce „*Stres życia*” (1956) określił go jako stan, w którym występuje szereg nieswoistych odpowiedzi organizmu powstających w procesie jego adaptacji do trudnych wyzwań.

Celem zaprezentowanego cyklu publikacji było **zbadanie udziału stresu w procesie rozmnażania u kobiet**. Ponieważ na rozmnażanie składają się różne zjawiska biologiczne - cykl menstruacyjny, ciąża i laktacja, a zbadanie i omówienie ich wszystkich przekracza zakres i możliwości pojedynczego badacza na tym etapie pracy, w niniejszym opracowaniu skupiłam się przede wszystkim na związku stresu z wybranymi aspektami rozmnażania – cyklem menstruacyjnym i produkcją jajnikowych hormonów cyklu 17 $\beta$ -estradiolu i progesteronu. Starłam się również wykazać w jaki sposób metabolicznie kosztowny proces rozmnażania u kobiet może przyczyniać się do generowania stresu oksydacyjnego. Stres ten, jak wykazują liczne doniesienia z literatury, ma negatywny wpływ na stan zdrowia i długość życia człowieka.

### **Stres i proces rozmnażania**

Tak jak w przypadku większości gatunków ssaków, u ludzi to kobieta w głównej mierze ponosi energetyczne koszty rodzicielstwa związane z ciążą i laktacją, dlatego jej organizm jest wrażliwy na wszelkie sygnały świadczące o ograniczonym dostępie do zasobów i niskim statusie energetycznym (Ellison, 2003). W odpowiedzi na wysoką aktywność fizyczną czy niedobór kalorii w diecie, które skutkują ujemnym bilansem energetycznym, następuje upośledzenie lub całkowita supresja funkcji reprodukcyjnych (Jasienska i Ellison, 2004; Jasińska, Ziomkiewicz i wsp., 2006; Ziomkiewicz i wsp., 2008). W przypadku człowieka sukces inwestycji reprodukcyjnej wydaje się być zależny nie tylko od zasobów energetycznych matki, ale również od statusu społecznego, który

determinuje zarówno dostęp do zasobów, jak i relacje z innymi (Wasser i Place, 2001). W porównaniu do potomstwa innych gatunków, dzieci pozostają zależne od swoich opiekunów wyjątkowo długo. Dla ich rozwoju i przetrwania niezbędne jest zapewnienie nie tylko pożywienia, ale również odpowiedniej ochrony i długotrwałej edukacji rozumianej, jako nabieranie wszelkich umiejętności niezbędnych do przetrwania. Matka nie może być, więc jedynym dostarczycielem zasobów. Poza nią, w procesie rozwoju i wychowania dziecka uczestniczy cała grupa dodatkowych opiekunów (*alloparents*), w której skład wchodzi zwykle biologiczny ojciec dziecka, krewni matki a nawet jej przyjaciele (Hrды, 2009). Pogarszający się status społeczny, którego sygnałem jest stres psychospołeczny, będzie negatywnie wpływał na sukces pojedynczej inwestycji reprodukcyjnej, a w dalszej perspektywie na ogólny sukces reprodukcyjny kobiety. Presja selekcyjna mogła, więc w procesie ewolucji wspierać powstanie mechanizmu fizjologicznego pozwalającego na supresję funkcji reprodukcyjnych w odpowiedzi na stres psychospołeczny (Wasser i Place, 2001). Badania prowadzone zarówno wśród zwierząt, jak i wśród ludzi potwierdzają istnienie takiego mechanizmu (Nepomnaschy i wsp., 2007).

Z punktu widzenia fizjologii stres utożsamiany jest najczęściej z ogólnym syndromem przystosowania a więc zespołem zmian parametrów biologicznych występujących w odpowiedzi na dowolny bodziec stresowy. Z punktu widzenia psychologii natomiast stres definiowany jest, jako rodzaj relacji pomiędzy jednostką a otoczeniem, który jest przez jednostkę oceniany, jako nadwyrężający lub przekraczający jej możliwości i zagrażający jej dobru (Lazarus i Folkman, 1984). Stres psychologiczny nie musi, więc stanowić realnego zagrożenia dla organizmu. Aby wywołać odpowiedź fizjologiczną wystarczy, że jest on postrzegany, jako potencjalnie szkodliwy. Te same wydarzenia mogą, więc dla różnych osób być stresujące bądź nie, w zależności od ich indywidualnych cech jak doświadczenie, osobowość lub temperament. W tej perspektywie indywidualne różnice w odpowiedzi na stres psychospołeczny mają podstawowe znaczenie dla wpływu, jaki wywiera on na zdrowie i funkcje reprodukcyjne.

Od momentu sformułowania definicji stresu zaobserwowano cały szereg efektów wpływu stresu na funkcje reprodukcyjne samic i samców różnych gatunków, w tym

kobiet i mężczyzn. Do najważniejszych w przypadku kobiet należą zaburzenia długości cyklu menstruacyjnego i występowanie dysmnoarii, czyli bolesnych miesiączek (Yao i wsp., 2009), przyspieszenie menarche (Hulanicka i wsp., 2001), zaburzenia wydzielania gonadotropin (Ciechanowska i wsp., 2010), spontaniczne aborcje (Nepomnaschy i wsp., 2006), komplikacje w przebiegu ciąży oraz przedwczesne porody (Hobel i Culhane, 2003). Stosunkowo najrzadziej obserwowanym i najslabiej rozumianym efektem działania stresu psychologicznego jest hamowanie wydzielania steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego:  $17\beta$ -estradiolu i progesteronu (Nepomnaschy i wsp., 2004; Yao i wsp., 2009).

### **Oddziaływanie stresu na wydzielanie hormonów cyklu menstruacyjnego**

Supresja funkcji reprodukcyjnych w odpowiedzi na przedłużający się stres środowiskowy i ujemny bilans energetyczny jest szczególnie korzystna w przypadku kobiet, które ponoszą wysokie koszty reprodukcyjne (Ellison, 2003). Ujemny bilans energetyczny objawiający się znaczącym spadkiem masy ciała lub utratą zasobów tkanki tłuszczowej sygnalizować może środowisko ubogie w energię, w którym rozwój ciąży i płodu jest zagrożony. Upośledzenie funkcji reprodukcyjnych na skutek stresu może się również odbywać gdy bilans energetyczny organizmu jest pozytywny. W odpowiedzi na przedłużający się stres, stężenia kortyzolu pozostają stale podwyższone co może prowadzić do „objadania się” jako biologicznej strategii radzenia sobie ze stresem i nadmiernego odkładania tkanki tłuszczowej. Nadmiar tkanki tłuszczowej może więc wpływać na wydzielanie estrogenów i progesteronu równie niekorzystnie co jej niedostatek. Efekt ten zademonstrowałam, badając grupę 141 kobiet w wieku 25-35 lat zamieszkujących na wsi i w mieście. Wyniki badania opublikowane zostały w artykule *Body fat, energy balance and estradiol levels: a study based on hormonal profiles from complete menstrual cycles* w czasopiśmie Human Reproduction (praca nr 1). Uczestniczki badania przez czas trwania jednego cyklu menstruacyjnego, codziennie rano pobierały próbki śliny. W próbkach tych zmierzono stężenie progesteronu i  $17\beta$ -estradiolu metodą radioimmunologiczną, wyznaczając w ten sposób profil wydzielania tych hormonów w trakcie całego cyklu menstruacyjnego. Na podstawie precyzyjnych pomiarów stężeń hormonów u kobiet tych udało się



wyznaczyć także dzień owulacji oraz folikularną i lutealną fazę cyklu. U kobiet dokonano pomiaru procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie metodą bioimpedancji. W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej stwierdziłam, że w porównaniu z kobietami o niskiej (powyżej 22% i poniżej 26%) i średniej (powyżej 26% i poniżej 31%) zawartości tkanki tłuszczowej, zarówno kobiety o bardzo niskiej (poniżej 22%) jak i wysokiej zawartości tkanki tłuszczowej (powyżej 31%) w organizmie charakteryzowało obniżone stężenie estradiolu w fazie folikularnej cyklu ( $F=3.22$ ,  $p<0.03$ ), oraz w okresie około-owulacyjnym ( $\pm 2$  dni przed- i po owulacji) ( $F=4.03$ ,  $p<0.01$ ). Wykazałam ponadto, że negatywny efekt znacząco obniżonej i podwyższonej zawartości tkanki tłuszczowej na wydzielanie estradiolu zaznacza się najmocniej u kobiet o pozytywnym bilansie energetycznym. Za jego wskaźnik przyjąłam dodatnią zmianę zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, zmierzonej na końcu i na początku badania. Wśród kobiet o pozytywnym bilansie energetycznym, bardzo niska i wysoka zawartość tkanki tłuszczowej związana była z obniżonym wydzielaniem estradiolu w trakcie całego cyklu menstruacyjnego ( $F=3.81$ ,  $p<0.05$ ).

Obniżone stężenia estradiolu w trakcie cyklu menstruacyjnego a zwłaszcza fazy folikularnej cyklu, związane są z obniżonym prawdopodobieństwem zajścia w ciążę zarówno podczas zapłodnienia naturalnego (Li i wsp., 2001; Lipson & Ellison, 1996; Lu i wsp., 1999; Venners et al., 2006), jak i w procedurze in-vitro (Chen i wsp., 2003; Blazar i wsp., 2004). Uzyskane przeze mnie wyniki świadczą więc o tym, że obniżona płodność potencjalna (*fecundity*) oraz obniżone prawdopodobieństwo zapłodnienia i zajścia w ciążę obserwowane u kobiet z niedowagą, nadwagą i otyłością (Gesink Law i wsp., 2006; Wang i wsp., 2000) mogą być spowodowane obniżoną jakością środowiska hormonalnego charakteryzującą te zaburzenia stanu odżywienia.

### **Stres psychospołeczny a wydzielanie hormonów cyklu menstruacyjnego - przegląd literatury**

Stres może oddziaływać na wydzielanie steroidów reprodukcyjnych na dwóch poziomach. Na poziomie centralnego układu nerwowego wpływać może na wydzielanie GnRH z podwzgórza i gonadotropin LH i FSH z przysadki mózgowej (Ciechanowska i wsp., 2010, Herod i wsp., 2011). Na poziomie jajnika wpływać może bezpośrednio na

wydzielanie estradiolu i progesteronu (Ferin, 1999). Zdecydowana większość badań poświęcona była do tej pory mechanizmom związanym z oddziaływaniem stresu na układ podwzgórzowo-przysadkowy (Wagenmaker i wsp., 2009, Herod i wsp., 2011) podczas gdy nieliczne badania poświęcone oddziaływaniu stresorów na wydzielanie hormonów jajnikowych przynoszą niejednoznaczne rezultaty.

Przeglądu wyników badań dotyczących wpływu stresu psychospołecznego na wydzielanie hormonów cyklu menstruacyjnego dokonałam w rozdziale pt. ***Stres psychospołeczny jako czynnik kształtujący zmienność w stężeniach steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego*** w książce pod redakcją prof. Marii Kapiszewskiej *Środowisko i gospodarka hormonalna kobiet* (praca nr 2). W przeglądzie tym podsumowałam wyniki ponad dwudziestu badań poświęconych zależności pomiędzy stresem ostrym i chronicznym a stężeniem hormonów płciowych u samic zwierząt i kobiet.

W wielu pracach teoretycznych i przeglądowych postulowany jest bezpośredni wpływ stresu psychospołecznego na wydzielanie estradiolu i progesteronu (Toufexis i wsp., 2014). Zależnością tą jednak zajmowano się bezpośrednio tylko w niewielu badaniach. Ich wyniki różnią się w zależności od rodzaju badania (obserwacyjne vs eksperymentalne), rodzaju zastosowanych bodźców stresowych (m.in. odosobnienie, unieruchomienie, przenoszenie z klatki do klatki w przypadku zwierząt, testy mentalne lub egzaminy w przypadku ludzi) i czasu ekspozycji (krótkotrwały stres ostry vs. stres przewlekły). Dodatkowo, w większości z nich problem indywidualnej reaktywności w odpowiedzi na stres nie jest podejmowany w ogóle. Badacze najczęściej zaniedbują istnienie ważnego czynnika, który może w rozmaity sposób kształtować opisywaną zależność. Trudno więc na podstawie tych badań dokonać jednoznacznych rozstrzygnięć na temat roli stresu jako czynnika kształtującego zmienność w stężeniach steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego. Na podstawie adaptacyjnych modeli oddziaływania stresu na funkcje reprodukcyjne opisanych w poprzednich paragrafach niniejszego opracowania można przewidywać, że stres ostry, działający w krótkim okresie nie powinien wywoływać zmian w wydzielaniu estradiolu i progesteronu lub pobudzać wydzielanie tych dwóch hormonów oraz, że stres przewlekły (chroniczny), działający

zwłaszcza w powiązaniu ze stresorami fizycznymi będzie hamował wydzielanie tych hormonów.

Badania nad wpływem krótkotrwałego stresu ostrego na sekrecję estrogenów i progesteronu nie przynoszą jednoznacznych rezultatów. W odpowiedzi na ostry stres krótkotrwały u samic laboratoryjnych gryzoni, owiec i małąp obserwowano zarówno wzmożoną (Purdy i wsp., 1991; Shors i wsp., 1999) jak i zahamowaną (Breen i Karsch, 2006; Donadio i wsp., 2007; Xiao i wsp., 2002) produkcję tych hormonów. Podobnie niejednoznaczne rezultaty uzyskano w przypadku kobiet. Tak na przykład, u młodych kobiet, które wykonywały skomplikowane zadania mentalne przed oceniającą komisją (test TSST - *Trier Social Stress Test*) nie wykazano żadnych zmian w stężeniach progesteronu i estradiolu w próbkach śliny pobranych 10 i 25 minut po wykonaniu zadania (Schoofs i Wolf, 2011). Ten sam test przeprowadzony w niewielkiej grupie dorosłych mężczyzn i kobiet powodował czasowe podwyższenie stężenia estradiolu, testosteronu i białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) oraz zwiększone stężenie kortyzolu w próbkach krwi pobranych przed, bezpośrednio po i po 30 minutach od testu (Lennartson i wsp., 2012). Z kolei w małej grupie kobiet, które przystępowały do egzaminu doktorskiego wykazano wzrost stężeń pochodnej progesteronu - allopregnanediolu w próbkach krwi pobranych w trakcie egzaminu (Droogleever Fortuyn i wsp., 2004).

Bardziej jednoznaczne wyniki badań u zwierząt i człowieka zaobserwowano natomiast w przypadku narażenia na stres przewlekły. Stres ten, zwłaszcza w połączeniu z innymi stresorami natury fizycznej lub niskim statusem w hierarchii społecznej powoduje zahamowanie prawidłowych cykli reprodukcyjnych i obniżenie stężeń estradiolu i progesteronu u małąp z rodzaju *Macaca* (Bethea i wsp., 2008; Kaplan i wsp., 2010; Xiao i Xia-Zhang, 2002) oraz u owiec (Breen i Karsch, 2006). Badania poświęcone temu zagadnieniu u kobiet wskazują również na negatywny wpływ stresu psychospołecznego na wydzielanie estradiolu i progesteronu. I tak na przykład Nepomnaschy i współpracownicy (2004) zademonstrowali podwyższone stężenia FSH i LH fazy lutealnej cyklu menstruacyjnego w odpowiedzi na podwyższone stężenia kortyzolu związane z codziennym stresem u kobiet wiejskich w populacji gwatemalskiej. W odpowiedzi na stres u kobiet tych zaobserwowano również obniżone stężenia

progesteronu w środkowej części fazy lutealnej i niezmienione stężenia estradiolu. Holsen i współpracownicy (2010) zademonstrowali znacząco obniżone stężenia estradiolu w folikularnej fazie cyklu u kobiet dotkniętych depresją dużą (*Major Depressive Disorder* wg amerykańskiej klasyfikacji DSM-IV) w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej. U kobiet tych zanotowano natomiast wyższe stężenia progesteronu. Podobne efekty obserwowano u chińskich pracownic tkalni. U kobiet narażonych na wyższy poziom stresu związanego z pracą obserwowano podwyższone stężenia FSH i obniżone stężenia estradiolu (Yao i wsp., 2009). Jedynie w badaniach Ellisona i współpracowników (2007) nie zaobserwowano związku pomiędzy codziennym stresem psychologicznym a wydzielaniem steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego. Stężenia tych hormonów mierzono w próbkach śliny pochodzących z jednego pełnego cyklu menstruacyjnego i porównywano w czterech grupach kobiet znacząco różniących się poziomem stanu lęku, który często uważany jest za wyznacznik subiektywnie odczuwanego stresu psychospołecznego.

Spośród kilku opublikowanych od momentu ukazania się rozdziału mojego autorstwa, warto przytoczyć dwie prace jednoznacznie dokumentujące ten sam, hamujący efekt chronicznego stresu psychospołecznego na funkcje wydzielnicze jajników (Roney i Simmons, 2015; Schliep i wsp., 2015). Roney i Simmons (2015) analizowali dane o natężeniu codziennego stresu, określonego na podstawie dwóch pytań z kwestionariusza, dla 36 młodych kobiet (średni wiek 18.7 lat) w trakcie jednego cyklu menstruacyjnego. U kobiet tych określono także codzienne stężenia estradiolu, progesteronu i testosteronu. Autorzy zademonstrowali negatywny wpływ odczuwanego stresu na wydzielanie estradiolu. Dni cyklu, w których deklarowane natężenie stresu było najwyższe charakteryzowały obniżone stężenia estradiolu w porównaniu do dni, w których deklarowane natężenie stresu było niższe. Negatywny efekt stresu zaznaczał się szczególnie intensywnie w okresie pięciu dni poprzedzających owulację. W tym czasie stężenia estradiolu u kobiet o deklarowanym wyższym natężeniu stresu były o 0.7 odchylenia standardowego niższe niż u kobiet o deklarowanym niższym natężeniu stresu.

Z kolei w badaniu Schliep i współpracowników (2015) wykorzystano dane 252 amerykańskich kobiet w wieku 18 - 44 lat, które codziennie, w trakcie trwania cyklu

menstruacyjnego określały poziom odczuwanego stresu oraz w wyznaczonych 8 dniach cyklu menstruacyjnego oddały próbki krwi celem pomiaru całkowitych stężeń estradiolu, progesteronu, stężeń LH (hormon luteotropowy), FSH (hormon folikulotropowy) i SHBG (białko wiążące hormony płciowe). W wyniku analizy danych badacze ustalili, że wysoki deklarowany stres codzienny związany był z obniżonym o około 10 do 15% średnim stężeniem wolnego estradiolu, progesteronu w fazie lutealnej i LH a także z podwyższonym o około 6% średnim stężeniem FSH. Zademonstrowano także liniowy spadek stężeń estradiolu i LH w fazie folikularnej oraz progesteronu w fazie lutealnej a także liniowy wzrost FSH w fazie lutealnej odpowiadający wzrostowi natężenia stresu psychospołecznego.

### **Różnice indywidualne w odpowiedzi na stres – rola temperamentu**

Uniwersalna z fizjologicznego punktu widzenia odpowiedź na stres wykazuje szeroki zakres zmienności osobniczej. Organizmy różnią się swoją reaktywnością tak, że u jednych stosunkowo niegroźne bodźce ze środowiska indukują masowy wyrzut kortykoidów do krwi, podczas gdy u innych nawet poważne zagrożenia powodują tylko nieznaczny wzrost ich produkcji. Można zatem spodziewać się, że te same bodźce stresowe będą wywierać różny wpływ na funkcje reprodukcyjne i wydzielanie steroidowych hormonów w zależności od indywidualnej reaktywności.

Różnice w odpowiedzi na bodźce stresowe udokumentowano w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych dojrzałych i młodych (Meaney, 2001) oraz wśród ludzi dorosłych (Cacioppo i wsp., 1998) i dzieci (Flinn, 2009). Obecnie większość badaczy zagadnienia zgodna jest co do tego, że zmienność ta powstała w procesie ewolucji i ma znaczenie adaptacyjne. Wariancja odpowiedzi stresowej kształtuje się jako wypadkowa zmienności genetycznej, wpływu warunków środowiskowych w trakcie rozwoju osobniczego oraz interakcji obu tych czynników (Ellis i wsp., 2006). Może być więc wynikiem zarówno fenotypowej plastyczności, która pozwala przystosować się organizmowi do określonych warunków środowiska jak i mutacji genów związanych z fizjologią odpowiedzi stresowej. W literaturze istnieje szereg dowodów na to, że oba mechanizmy mogą mieć istotny wpływ na kształtowanie się odpowiedzi stresowej

(Phillips i Jones, 2006; Phillips i wsp., 2000; Rautanen i wsp., 2006; Shamolina i wsp., 2010, Bremner i wsp., 2007).

Poza czynnikami biologicznymi ważną rolę w kształtowaniu indywidualnej odpowiedzi stresowej u człowieka odgrywają czynniki natury psychologicznej. Jednym z nich jest temperament, który może moderować zarówno subiektywnie odczuwany poziom stresu (Strelau, 2006) jak i fizjologiczną odpowiedź na niego. W badaniach związku pomiędzy temperamentem a kortyzolową odpowiedzią na bodziec stresowy wykazano, że osoby o wysoko nasilonej skłonności do unikania szkody oraz nisko nasilonej skłonności do poszukiwania nowości (według typologii Cloningera) charakteryzuje wysokie stężenie kortyzolu w odpowiedzi na stres (Tyrka i wsp., 2007). Podobne zależności obserwowano w przypadku cech neurotyzmu i ekstrawersji. Wysoko nasilony neurotyzm oraz nisko nasilona ekstrawersja związane są z podwyższonymi stężeniami kortyzolu w odpowiedzi na stres (Oswald i wsp., 2006). Temperament może również wpływać na strategie radzenia sobie ze stresem. Wykazano, że niektóre cechy temperamentalne, np. ekstrawersja i neurotyczność są związane z określonym stylem radzenia sobie ze stresem (Strelau, 2006). Jako tzw. temperamentalny czynnik ryzyka temperament predysponuje jednostki do patologicznych zmian w zachowaniu tak, że niekorzystne warunki środowiska prowadzą u tych osób do zaburzeń zachowania. Można zatem przypuszczać, że tylko u niektórych kobiet sytuacja stresowa, połączona z nieadekwatnym sposobem radzenia sobie, doprowadzi do wystąpienia stanu stresu i w konsekwencji, zaburzeń w wydzielaniu hormonów reprodukcyjnych. Hipotezę tę potwierdzają przeprowadzone przeze mnie badania i analizy statystyczne związku cech temperamentu z wydzielaniem hormonów jajnikowych cyklu menstruacyjnego (Ziomkiewicz i wsp., 2012; Ziomkiewicz i wsp., 2015). W badaniu pierwszym, którego wyniki opublikowałam wspólnie z zespołem, w artykule *Temperament and ovarian reproductive hormones in women: Evidence from a study during the entire menstrual cycle*, w czasopiśmie *Hormones and Behavior* (praca nr 3), wykorzystałam dane na temat cech temperamentu opisanych przy pomocy kwestionariusza FCZ-KT (*Formalna Charakterystyka Zachowania – Kwestionariusz Temperamentu*) autorstwa Strelaua i Zawadzkiego (1995), zebrane od 108 kobiet. Kobiety te przez czas trwania jednego cyklu menstruacyjnego, codziennie

rano pobierały próbkę moczu. W próbkach tych oznaczono stężenia metabolitu 17 $\beta$ -estradiolu (glukuronian estronu - E1G) i progesteronu (glukuronian pregnanediolu - PdG) metodą immunoenzymatyczną. Dane zebrane zostały w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego ***Stres psychologiczny a funkcje reprodukcyjne kobiet. Wpływ stresu psychologicznego na wydzielanie progesteronu i 17- $\beta$  estradiolu w cyklu menstruacyjnym.***

Trzy spośród sześciu, wyróżnionych i scharakteryzowanych przez autorów kwestionariusza cech temperamentu – aktywność, reaktywność emocjonalna oraz wytrzymałość – opisują energetyczny wymiar temperamentu oraz określają możliwości jednostki w zakresie przetwarzania stymulacji ze środowiska (Strelau 2008). Temperament o dużej możliwości przetwarzania stymulacji (HAPS – *High Ability to Process Stimulation*) charakteryzuje osoby o ponad przeciętnych wartościach cech wytrzymałość i aktywność oraz poniżej przeciętnej wartości cechy reaktywność emocjonalna. Temperament o małej możliwości przetwarzania stymulacji (LAPS – *Low Ability to Process Stimulation*), osoby o ponad przeciętnej wartości cechy reaktywność emocjonalna oraz poniżej przeciętnych wartości cech aktywność i wytrzymałość (Strelau, 2006).

Przeprowadzone w toku badań analizy wskazują na różnice w stężeniach 17 $\beta$ -estradiolu w cyklu menstruacyjnym pomiędzy kobietami z grup HAPS i LAPS. Kobiety o dużej możliwości przetwarzania stymulacji (HAPS) charakteryzowały niemal dwukrotnie wyższe średnie stężenia E1A w trakcie całego cyklu menstruacyjnego, jego fazy lutealnej oraz w okresie około-owulacyjnym, w porównaniu z kobietami o małej możliwości przetwarzania stymulacji ze środowiska (LAPS) ( $F=5.06$ ,  $p<0.05$ ). Wyniki te wskazują również na różnice pomiędzy grupami kobiet HAPS i LAPS w profilu wydzielaniu progesteronu w trakcie cyklu. Pomimo, iż nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w średnich stężeniach PdG w fazie lutealnej cyklu, kobiety o małej możliwości przetwarzania stymulacji wyróżniało niższe stężenie PdG w środkowej jej części oraz wyższe stężenie PdG w końcowej jej części, w porównaniu z kobietami o dużej możliwości przetwarzania stymulacji ( $F=3.21$ ,  $p<0.05$  dla interakcji pomiędzy grupą temperamentu i dniem cyklu). Różnice w stężeniach hormonów reprodukcyjnych

występujące pomiędzy grupami temperamentalnymi były niezależne od wpływu innych czynników takich jak wysiłek fizyczny i skład ciała.

Eksperymentalne badania psychologiczne wskazują na zdecydowaną różnicę w reaktywności na bodźce stresowe pomiędzy osobami z grup HAPS i LAPS. W szczególności, osoby z grupy LAPS charakteryzuje największa zaś HAPS najmniejsza, reaktywność na chroniczne i traumatyczne bodźce stresowe (Strelau, 2008). Można więc przypuszczać, że obserwowane w badaniu niższe stężenia metabolitów estradiolu w cyklu menstruacyjnym kobiet z grupy LAPS mogą być związane z ich większą reaktywnością na bodźce stresowe i hamowaniem funkcji osi podwzgórze-przysadka-gonady pod ich wpływem.

W drugim badaniu, którego wyniki opublikowałam wspólnie z zespołem w artykule pt *Trait anxiety moderates the association between estradiol and dominance in women* w czasopiśmie *Physiology and Behavior* (praca nr 4), dokonałam analizy zależności pomiędzy cechą temperamentu i osobowości dominacja, cechą lęku oraz stężeniem hormonów steroidowych  $17\beta$ -estradiolu, testosteronu i kortyzolu zmierzonych w próbkach krwi pochodzących od 92 kobiet w folikularnej fazie cyklu menstruacyjnego. Dominacja, obok przyjemności i aktywowalności, jest jedną z trzech stabilnych cech temperamentalnych wyróżnioną w koncepcji teorii temperamentu Alfreda Mehrabiana (Mehrabian, 1996). Cecha ta opisuje poczucie kontroli i wpływu jednostki na otoczenie oraz znajdujące się w nim inne osoby. Natężenie lęku jako cechy zmierzyłam przy pomocy polskiej adaptacji Inwentarza Stanu i Cechy Lęku autorstwa Spielbergera i wsp. (1987).

Analiza statystyczna zgromadzonych danych wykazała negatywną zależność pomiędzy natężeniem cechy dominacja a stężeniem wolnego estradiolu ( $r=-0.24$ ,  $p<0.05$ ) oraz stosunkiem stężenia estradiolu do testosteronu ( $r=-0.31$ ,  $p<0.01$ ). Otrzymane wyniki wskazują również na istotny udział cechy lęku w kształtowaniu zależności pomiędzy stężeniem estradiolu a cechą dominacji ( $B=-0.03$ ,  $p<0.05$  dla interakcji pomiędzy stężeniem estradiolu i cechą lęku). Sugerują, że kobiety dominujące, u których zaznacza się wysoki lęk reagować mogą supresją produkcji estradiolu w odpowiedzi na stres psychospołeczny.



## Proces rozmnażania generuje stres u kobiet

Niezwykle kosztowny, z punktu widzenia zainwestowanych zasobów energetycznych i czasowych, proces rozmnażania nie tylko podlega hamującemu wpływowi stresu fizjologicznego ale może również stres generować. Każdy z etapów tego procesu - cykl menstruacyjny, ciąża, okres laktacji - związany jest ze znaczącym wzrostem zapotrzebowania na energię (Butte i King, 2007). Poziom podstawowej przemiany materii wzrasta w lutealnej fazie cyklu menstruacyjnego w związku z intensywnym procesem przebudowy struktury tkanek macicy (Curtis i wsp., 1996, Strassmann, 1996). W trakcie ciąży, dodatkowy średni wydatek energetyczny rośnie z 90 do 470 kcal dziennie pomiędzy pierwszym a trzecim jej trymestrem, w związku z intensywnym rozwojem płodu. W okresie laktacji produkcja mleka podnosi zapotrzebowanie na energię o około 626 kcal dziennie (Butte i King, 2007).

Wzrost zapotrzebowania na energię w sposób nierozzerwalny wiąże się z intensyfikacją metabolizmu aerobowego, którego jednym z efektów jest produkcja reaktywnych form tlenu (ROS – ang. *Reactive Oxygene Species*) – wolnych rodników tlenowych. W prawidłowym stanie fizjologicznym wolne rodniki tlenowe, w trakcie kaskady przemian biochemicznych indukowanych przez antyoksydacyjne enzymy obronne takie jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT), oraz peroksydaza glutationowa (GTx), redukowane są do fizjologicznie obojętnych cząsteczek wody i tlenu. Nadprodukcja ROS lub obniżone wytwarzanie obronnych enzymów antyoksydacyjnych doprowadzić może do fizjologicznego stanu stresu oksydacyjnego, w którym reaktywne formy tlenu uszkadzają błony komórkowe, błony mitochondrialne oraz jądrowe i mitochondrialne DNA. Kumulacja negatywnych efektów oddziaływania ROS w postaci oksydacyjnych uszkodzeń DNA mitochondrialnego i jądrowego oraz oksydacji lipidów i białek błon komórkowych prowadzi może do przyspieszonego starzenia się organizmu (Harman, 1992). Stanowić więc może uniwersalny, fizjologiczny koszt funkcji reprodukcyjnych (Harshman i Zera, 2007).

Dotychczasowe badania nad związkiem procesu rozmnażania ze stresem oksydacyjnym dotyczyły głównie samic zwierząt (Dowling i Simons, 2009; Speakman i Garratt, 2014). W badaniach prowadzonych u kobiet, zgodnie z powyższą hipotezą obserwuje się podwyższone stężenia biomarkerów stresu oksydacyjnego w fazie

lutealnej w porównaniu z folikularną fazą cyklu menstruacyjnego (Karowicz- Bilinska i wsp., 2008; Wactawski-Wende i wsp., 2009) oraz zwiększone stężenie biomarkerów uszkodzeń oksydacyjnych w trakcie ciąży, w porównaniu z kobietami z grup kontrolnych (Hung i wsp., 2010; Idonije i wsp., 2011; Mutlu i wsp., 2012). Badania te nie mogą jednak dostarczyć informacji na temat długoterminowych efektów rozmnażania kobiet dla generowania stresu oksydacyjnego. Jako pierwszej, efekt ten udało mi się zaobserwować w badaniu próby 100 polskich kobiet wiejskich, pochodzących z górskich regionów, których tryb życia charakteryzowała zarówno wysoka aktywność fizyczna jak i wysoka całościowa dieta. Wyniki badań, przeprowadzonych wspólnie z profesorem Richardem Bribiescasem z Department of Anthropology Yale University, opublikowane zostały w artykule ***Evidence for the cost of reproduction in humans: high lifetime reproductive effort is associated with greater oxidative stress in post-menopausal women***, w czasopiśmie PloS One (praca nr 5). U badanych kobiet, w okresie po menopauzie zmierzono w próbkach moczu stężenia biomarkerów stresu oksydacyjnego: oksydacji DNA (8-OHdG, *8-oksy-2'deoksyguanozyna*), oksydacji lipidów (TBARS – ang. *thiobaturic acid reacting substances*) oraz stężenie cytoplazmatycznej dysmutazy ponadtlenu (Cu-Zn SOD). Stężenia biomarkerów analizowano pod względem ich związku z miernikami aktywności rozrodczej – liczbą urodzonych dzieci, liczbą ciąż, długością okresu karmienia piersią oraz estymowanym wydatkiem energetycznym związanym z ciążami oraz karmieniem piersią. W wyniku przeprowadzonej analizy zademonstrowano pozytywny liniowy związek pomiędzy stężeniami 8-OHdG i SOD a liczbą przeżytych ciąż ( $\beta=0.21$ ,  $p<0.05$  dla ln 8-OHdG,  $\beta=0.25$ ,  $p<0.02$  dla ln Cu-Zn SOD) Co więcej, w grupie kobiet o większej liczbie przeżytych ciąż (co najmniej 4) zaobserwowano o 20% wyższe stężenie 8-OHdG ( $F=5.14$ ,  $p<0.03$ ) oraz o 60% wyższe stężenie SOD ( $F=9.28$ ,  $p<0.01$ ) w porównaniu z grupą kobiet o mniejszej liczbie przeżytych ciąż (co najwyżej 3). Różnice te zaobserwowano niezależnie od stanu zdrowia badanych kobiet. Podwyższone stężenia biomarkerów stresu oksydacyjnego w grupie kobiet o większym wysiłku reprodukcyjnym można interpretować jako wskaźnik zakłóconej równowagi pomiędzy produkcją reaktywnych form tlenu a zdolnością organizmu do ich neutralizowania, a więc jako wskaźnik stresu oksydacyjnego. Z punktu widzenia nauk o zdrowiu odkrycie

to jest o tyle ważne, że stres oksydacyjny obserwuje się w etiologii wielu chorób takich jak: nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca oraz choroby degeneracyjne układu nerwowego. Może więc wskazywać na fizjologiczny proces mediujący negatywny efekt wysokiej diety na zdrowie kobiet obserwowany w wielu (choć nie we wszystkich) demograficznych badaniach populacji historycznych jak i epidemiologicznych badaniach populacji współczesnych.

### **Podsumowanie**

Na podstawie dokonanego przeze mnie i opublikowanego przeglądu badań poświęconych relacji pomiędzy stresem a procesem rozmnażania kobiet wykazałam, że chroniczny i długotrwały stres psychospołeczny obniżyć może szansę na zainicjowanie procesu rozmnażania poprzez swój negatywny wpływ na stężenia hormonów reprodukcyjnych  $17\beta$ -estradiolu i progesteronu produkowanych w trakcie cyklu menstruacyjnego. Hormony te warunkują ostateczny rozwój komórki jajowej, wystąpienie owulacji oraz implantację zapłodnionej komórki jajowej. Natomiast epizody ostrego stresu psychospołecznego nie są związane ze znaczącymi zmianami w stężeniach  $17\beta$ -estradiolu i progesteronu. Można zatem przypuszczać, że nie mają negatywnego wpływu na przebieg procesu rozmnażania.

Równocześnie przeprowadzone przeze mnie badania dowodzą, że różnice indywidualne w odpowiedzi na stres uwarunkowane przez cechy temperamentalne są istotnie związane z różnicami w stężeniach  $17\beta$ -estradiolu i progesteronu. Mogą więc predestynować do występowania zaburzeń w przebiegu procesu rozmnażania u kobiet. Podobnie, chroniczne zaburzenia stanu odżywienia związane ze stresem odżywienia i manifestujące się znacząco obniżoną lub podwyższoną zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie korelują z obniżonymi stężeniami  $17\beta$ -estradiolu i progesteronu. Mogą więc być również przyczyną zaburzeń procesu rozmnażania u kobiet. Związek stresu psychospołecznego oraz indywidualnej zmienności w odpowiedzi stresowej ze stężeniami hormonów reprodukcyjnych kobiet zaznacza się niezależnie od innych czynników determinujących, takich jak wysiłek fizyczny i zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie.

Wykazałam także, że proces rozmnażania kobiet nie tylko podlega negatywnemu

wpływowi stresu ale może stres generować. Liczba przebytych w trakcie okresu reprodukcyjnego kobiet cięż związana jest pozytywnie ze stężeniami biomarkerów stresu oksydacyjnego u kobiet po menopauzie.

#### **Wykaz literatury:**

Bethea, C. L., Centeno, M. L., Cameron, J. L. (2008). Neurobiology of stress-induced reproductive dysfunction in female macaques. *Mol Neurobiol*, 38, 199–230.

Blazar AS, Hogan JW, Frankfurter D, Hackett R, Keefe DL. (2004). Serum estradiol positively predicts outcomes in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004, 81, 1707–1709.

Breen, K. M., Karsch, F. J. (2006). New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression. *Front Neuroendocrinol*, 27, 233–245.

Bremner, D., Vermetten, E., Kelley, M. E. (2007). Cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol measured over 24 hours in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*, 195, 919–927.

Butte NF, King JC. (2007). Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr*. 8, 1010–1027.

Cacioppo, J. T., Berntson, G. G., Malarkey, W. B. i wsp. (1998). Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 664–673.

Chen CH, Zhang X, Barnes R, Confino E, Milad M, Puscheck E, Kazer RR. (2003). Relationship between peak serum estradiol levels and treatment outcome in vitro fertilization cycles after embryo transfer on day 3 or day 5. *Fertil Steril*, 80, 75–79.

Ciechanowska, M., Lapot, M., Mateusiak, K. i wsp. (2010). Neuroendocrine regulation of GnRH release and expression of GnRH and GnRH receptor genes in the hypothalamus-pituitary unit in different physiological states. *Reprod Biol*, 10, 85–124.

Curtis, V., Henry, C. J. K., Birch, E., & Ghusain-Choueiri, A. (1996). Intraindividual variation in the basal metabolic rate of women: Effect of the menstrual cycle. *Am J Hum Biol*, 631–639.

Donadio, M. V. F., Kunrath, A., Corezola, K. L. i wsp. (2007). Effects of acute stress on the day of proestrus on sexual behavior and ovulation in female rats: participation of the angiotensinergic system. *Physiol Behav*, 92, 591–600.

Dowling DK, Simmons LW. (2009). Reactive oxygen species as universal constraints in life-history evolution. *Proc Biol Sci*. 276, 1737–1745.

Droogleever Fortuyn, H. A, Broekhoven, F., van Span, P. N. i wsp. (2004). Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1341–1344

Eurofound and EU-OSHA (2014). Psychosocial risks in Europe: Prevalence and strategies for prevention, Publications Office of the European Union, Luxembourg.

Ellis, B., Jackson, J., Boyce, W. (2006). The stress response systems: Universality and adaptive individual differences. *Dev Rev*, 26, 175–212.

Ellison, P. T. (2003). Energetics and reproductive effort. *Am J Hum Biol*, 15, 342–351.

Ellison, P.T., Lipson, S. F., Jasienska, G. i wsp. (2007). Moderate anxiety, whether acute or chronic, is not associated with ovarian suppression in healthy, well-nourished, Western women. *Am J Phys Anthropol*, 134, 513–519.

Ferin, M. (1999). Stress and the Reproductive Cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1768–74.

Flinn, M. V. (2009). Are cortisol profiles a stable trait during child development? *Am J Hum Biol*, 21, 769–771.

Gesink Law, D.C., Maclehose, R.F., Longnecker, M.P. (2006). Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*, 22, 414–420.

Harman D. (1992). Free radical theory of aging. *Mutat Res*. 275, 257–266.

Harshman, L., & Zera, A. (2007). The cost of reproduction: the devil in the details. *TREE*, 22, 80–86.

Herod, S. M., Pohl, C. R., & Cameron, J. L. (2011). Treatment with a CRH-R1 antagonist prevents stress-induced suppression of the central neural drive to the reproductive axis in female macaques. *Am J Physiol*, 300, E19–27.

Holsen, L. M., Spaeth, S. B., Lee, J.-H. i wsp. (2011). Stress response circuitry hypo-activation related to hormonal dysfunction in women with major depression. *J Affect Disord*, 131, 379–387.

Hrdy, S. B. (2009). Meet the Alloparents. Mothers and others: the evolutionary origins of mutual understanding (175–208). Cambridge: Harvard University Press.

Hobel, C., & Culhane, J. (2003). Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J Nutr*, 133, 1709S-1717S.

Hulanicka, B., Gronkiewicz, L., Koniarek, J. (2001). Effect of familial distress on growth and maturation of girls: a longitudinal study. *Am J Hum Biol*, 13, 771–776.

Hung, T.H., Lo, L.M., Chiu, T.H., Li, M.J., Yeh, Y.L., Chen, S.F. (2010). A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation. *Reprod Sci*, 17, 401–409.

Idonije, O.B., Festus, O., Okhiai, O., Akpamu, U. A. (2011). Comparative Study of the Status of Oxidative Stress in Pregnant Nigerian Women. *Res J Obstet Gynecol*, 4, 28–36.

Jasienska, G., Ellison, P. T. (2004). Energetic factors and seasonal changes in ovarian function in women from rural Poland. *Am J Hum Biol*, 16, 563–580.

Jasienska, G., Ziomkiewicz, A., Ellison, P.T., Thune, I., Lipson, S.F. (2006) Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age. *Eur J Cancer Prev*, 15, 439-445.

Kaplan, J. R., Chen, H., Appt, S. E. i wsp. (2010). Impairment of ovarian function and associated health-related abnormalities are attributable to low social status in premenopausal monkeys and not mitigated by a high-isoflavone soy diet. *Hum Reprod*, 25, 3083-3094.

Karowicz-Bilinska A., Plodzydym, M., Krol, J., Lewinska, A., Bartosz, G. (2008). Changes of markers of oxidative stress during menstrual cycle. *Redox Rep*, 13, 237–240.

Lazarus, R. S., Folkman, S. (1984). *The Stress Concept in the Life Science. Stress, appraisal, and coping* (1–21). New York: Springer Publishing Company.

- Lennartsson, A. K., Kushnir, M. M., Bergquist, J., Billig, H., & Jonsdottir, I. H. (2012). Sex steroid levels temporarily increase in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Int J Psychophysiol*, 84, 246-253.
- Li, H., Nakajima, S.T., Chen, J., Todd, H.E., Overstreet, J.W., Lasley, B.L. (2001). Differences in hormonal characteristics of conceptive versus nonconceptive menstrual cycles. *Fertil Steril*, 75, 549-553.
- Lipson, S. F., & Ellison, P. T. (1996). Comparison of salivary steroid profiles in naturally occurring conception and non-conception cycles. *Hum Reprod*, 11, 2090-2096.
- Lu, Y., Bentley, G.R., Gann, P.H., Hodges, K.R., Chatterton, R.T. (1999). Salivary estradiol and progesterone levels in conception and nonconception cycles in women: evaluation of a new assay for salivary estradiol. *Fertil Steril*, 71, 863-868.
- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*, 24, 1161-1192.
- Mehrabian, A. (1996). Pleasure-arousal-dominance: A general framework for describing and measuring individual differences in temperament. *Cur Psychol*, 14, 261-292.
- Mutlu, B., Bas, A.Y., Aksoy, N., Taskin, A. (2012). The effect of maternal number of births on oxidative and antioxidant systems in cord blood. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 25, 802-805.
- Nepomnaschy, P.A., Welch, K., McConnell, D. i wsp. (2004). Stress and female reproductive function: a study of daily variations in cortisol, gonadotrophins, and gonadal steroids in a rural Mayan population. *Am J Hum Biol*, 16, 523-532.
- Nepomnaschy, P. A., Welch, K. B., McConnell, D. S. i wsp. (2006). Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 3938-3942.
- Nepomnaschy, P. A., Sheiner, E., Mastorakos, G. i wsp. (2007). Stress, immune function, and women's reproduction. *Ann N Y Acad Sci*, 1113, 350-364.
- Oswald, L. M., Zandi, P., Nestadt, G. i wsp. (2006). Relationship between cortisol responses to stress and personality. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1583-1591.

Phillips, D. I. W., Jones, A. (2006). Fetal programming of autonomic and HPA function: do people who were small babies have enhanced stress responses? *J Physiol (Lond)*, 572, 45–50.

Phillips, D. I., Walker, B. R., Reynolds, R. M. i wsp. (2000). Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension*, 35, 1301–1306.

Purdy, R. H., Morrow, A. L., Moore, P. H. i wsp. (1991). Stress-induced elevations of gamma-aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 4553–4557.

Rautanen, A., Eriksson, J. G., Kere, J. i wsp. (2006). Associations of body size at birth with late-life cortisol concentrations and glucose tolerance are modified by haplotypes of the glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4544–4551.

Roney, J. R., & Simmons, Z. L. (2015). Elevated Psychological Stress Predicts Reduced Estradiol Concentrations in Young Women. *Adapt Human Behav Physiol*, 1, 30-40.

Selye, H. (1956) *The stress of life*. New York: McGraw-Hill, 1956.

Schoofs, D., Wolf, O. T. (2011). Are salivary gonadal steroid concentrations influenced by acute psychosocial stress? A study using the Trier Social Stress Test (TSST). *Int J Psychophysiol.*, 80, 36–43.

Shamolina, T. S., Pivina, S. G., Ordyan, N. E. (2010). Changes in the activity of hypophyseal-adrenocortical and reproductive systems in prenatally stressed female rats during aging. *Neurosci Behav Physiol*, 40, 1017–1022.

Schliep, K. C., Mumford, S. L., Vladutiu, C. J., Ahrens, K. A., Perkins, N. J., i wsp. (2015). Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology*, 26, 177-184.

Shors, T. J., Pickett, J., Wood, G. i wsp. (1999). Acute stress persistently enhances estrogen levels in the female rat. *Stress*, 3, 163–171.

Speakman J. R., Garratt, M. (2014). Oxidative stress as a cost of reproduction: Beyond the simplistic trade-off model. *BioEssays*, 36, 93–106.



- Spielberger, C. D., Strelau, J., Tysarczyk, M., Wrześniewski, K. (1987) Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (ISCL). Pracownia Testów Psychologicznych, Warszawa 1987.
- Strassmann, B. I. (1996). The evolution of endometrial cycles and menstruation. *Quarterly Review of Biology*, 71, 181–220.
- Strelau, J. (2006). Temperament jako moderator zjawisk związanych ze stresem. Temperament jako regulator zachowania. Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, str. 150–175.
- Strelau, J. (2008). Temperament as a Regulator of Behavior: After Fifty Years of Research. Eliot Werner Publications, Clinton Corners, New York, str. 144–148.
- Strelau, J., Zawadzki, B. (1995). The Formal Characteristics of Behavior—Temperament Inventory (FCB-TI): Validity studies. *Eur. J. Pers.* 9, 207–229.
- Toufexis, D., Rivarola, M. A., Lara, H., & Viau, V. (2014). Stress and the reproductive axis. *J neuroendocrinology*, 26, 573-586.
- Tyrka, A. R., Wier, L. M., Anderson, G. M. i wsp. (2007). Temperament and response to the Trier Social Stress Test. *Acta Psychiatr Scand*, 115, 395–402.
- Venners, S. a, Liu, X., Perry, M. J., Korrick, S. a, Li, Z., i wsp. (2006). Urinary estrogen and progesterone metabolite concentrations in menstrual cycles of fertile women with non-conception, early pregnancy loss or clinical pregnancy. *Human Reproduction*, 21(9), 2272–80.
- Wactawski-Wende J, Schisterman EF, Hovey KM, Howards PP, Browne RW, et al. (2009). Bio- Cycle study: design of the longitudinal study of the oxidative stress and hormone variation during the menstrual cycle. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 23, 171–184.
- Wagenmaker, E. R., Breen, K. M., Oakley, A. E. i wsp. (2009). Psychosocial stress inhibits amplitude of gonadotropin-releasing hormone pulses independent of cortisol action on the type II glucocorticoid receptor. *Endocrinology*, 150, 762–769.
- Wang, J. X., Davies, M., Norman, R. J. (2000) Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ*, 321, 1320–1321.

Wasser, S. K., Place, N. (2001). Reproductive filtering and the social environment. P. Ellison, *Reproductive Ecology and Human Evolution*. Hawthorne: NY: Aldine de Gruyter, str. 137–51.

Xiao, E., Xia-Zhang, L, F. M. (2002). Inadequate Luteal Function Is the Initial Clinical Cyclic Defect in a 12-Day Stress Model that Includes a Psychogenic Component in the Rhesus Monkey. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2232–2237.

Yao, S. Q., Wu, Q. F., Yang, J. Y. i wsp. (2009). Effect of occupational stress on menses and sex hormones of female knitting workers. *Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*, 27, 716–720.

Ziomkiewicz, A. (2011) Stres psychospołeczny jako czynnik kształtujący zmienność w stężeniach steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego w Środowisko i gospodarka hormonalna kobiet. *Przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych*, M. Kapiszewska (ed.), Wydawnictwo AFM. str. 93-104.

Ziomkiewicz, A., Ellison, P T, Lipson, S. F. i wsp. (2008). Body fat, energy balance and estradiol levels: a study based on hormonal profiles from complete menstrual cycles. *Hum Reprod*, 23, 2555–2563.

Ziomkiewicz, A., Wichary, S., Bochenek, D., Pawlowski, B., & Jasienska, G. (2012). Temperament and ovarian reproductive hormones in women: evidence from a study during the entire menstrual cycle. *Hormones and behavior*, 61(4), 535-540.

Ziomkiewicz, A., Wichary, S., Gomula, A., & Pawlowski, B. (2015). Trait anxiety moderates the association between estradiol and dominance in women. *Physiology & behavior*, 143, 97-103.

Ziomkiewicz, A., Sancilio, A., Galbarczyk, A., Klimek, M., Jasienska, G., & Bribiescas, R. G. (2016). Evidence for the Cost of Reproduction in Humans: High Lifetime Reproductive Effort Is Associated with Greater Oxidative Stress in Post-Menopausal Women. *PLoS one*, 11(1).

### 3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

W trakcie mojej pracy naukowej w okresie zarówno przed jak i po doktoracie interesował mnie **związek pomiędzy fizjologicznym i psychologicznym stresem a funkcjami rozrodczymi kobiet**. W okresie pracy przed doktoratem zajmowałam się głównie wpływem stanu odżywienia kobiet oraz dystrybucją tkanki tłuszczowej na stężenie produkowanych w cyklu menstruacyjnym hormonów steroidowych: progesteronu oraz  $17\beta$ -estradiolu. Badałam również w jaki sposób aktywność fizyczna kobiet wpływa zarówno na stan odżywienia jak i na stężenia tych hormonów. Owocem tych prac była moja dysertacja doktorska: *Antropometryczne korelaty poziomów stężeń progesteronu i  $\beta$ -estradiolu w cyklach menstruacyjnych kobiet w wieku 24-37 lat zamieszkujących na wsi i w mieście* oraz artykuły:

- opublikowany w roku 2004, w Proceedings of the Royal Society of London "B" (271: 1213-1217) artykuł *Large breasts and narrow waists indicate high reproductive potential in women* mojego współautorstwa, w którym wykazano związek pomiędzy wartością współczynnika pas-biodra (WHR) oraz rozmiarem piersi u kobiet a stężeniem  $17\beta$ -estradiolu i progesteronu w cyklu menstruacyjnym kobiet
- opublikowany w roku 2006, w European Journal of Cancer prevention (15: 439-445) *Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age* mojego współautorstwa, w którym zademonstrowano negatywny związek pomiędzy umiarkowanym wysiłkiem fizycznym a stężeniem  $17\beta$ -estradiolu w cyklu menstruacyjnym.

Jednocześnie kontynuowałam pracę nad zagadnieniem występowania synchroniczności cykli menstruacyjnych u kobiet mieszkających w akademikach uniwersyteckich, którą rozpoczęłam jeszcze w okresie studiów magisterskich. W artykule *Menstrual synchrony - fact or artifact?* opublikowanym w czasopiśmie Human Nature (17: 419-432) starałam się wykazać, że synchroniczność cykli menstruacyjnych u kobiet zamieszkujących wspólnie jest raczej matematycznym artefaktem niż biologicznym fenomenem opartym na komunikacji feromonalnej.

Po otrzymaniu stopnia doktora rozpoczęłam samodzielne badania nad **związkiem stresu psychologicznego z funkcjami rozrodczymi kobiet**, które prowadzę do dnia dzisiejszego. Pracę umożliwiło mi uzyskanie grantu badawczego finansowanego z

funduszy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego a zatytułowanego: ***Stres psychologiczny a funkcje reprodukcyjne kobiet. Wpływ stresu psychologicznego na wydzielanie progesteronu i 17-β estradiolu w cyklu menstruacyjnym.*** W tym okresie, poza artykułami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego opisanego w pierwszej części autoreferatu opublikowałam również artykuł ***Higher luteal progesterone is associated with low levels of premenstrual aggressive behavior and fatigue*** w czasopiśmie *Biological Psychology* (91: 376-382) z 2012 r, w którym opisałam negatywną zależność pomiędzy nasileniem niekorzystnych objawów w zachowaniu kobiet, skojarzonych z syndromem napięcia przedmiesiączkowego, a stężeniem progesteronu w lutealnej fazie cyklu.

Jednocześnie wspólnie z zespołem profesor Grażyny Jasińskiej kontynuowałam pracę nad publikacjami dotyczącymi **parametrów biologicznych, które związane są ze stężeniami reprodukcyjnych hormonów cyklu menstruacyjnego.** W ramach tej pracy wykazaliśmy, że stężenia estradiolu i progesteronu korelują z:

- symetrią ciała określoną na podstawie pomiarów palców wskazującego i serdecznego lewej i prawej dłoni; publikacja z roku 2006 ***Symmetrical women have higher potential fertility*** w czasopiśmie *Evolution and Human Behavior* (27: 390-400);
- polimorfizmem genu CYP17 oraz genu ApoE; publikacje ***CYP17 genotypes differ in salivary 17-beta-estradiol levels: a study based on hormonal profiles from entire menstrual cycles*** opublikowane w *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* (15: 2131-2135) z 2006 r., oraz ***Apolipoprotein E (ApoE) polymorphism is related to differences in potential fertility in women: a case of antagonistic pleiotropy?*** w *Proceeding of the Royal Society of London "B"* (282: 20142395), z 2015 r.;
- stężeniem białka CRP oraz wiekiem pierwszej miesiączki u kobiet; publikacja ***Relationships between biomarkers of inflammation, ovarian steroids, and age at menarche in a rural Polish sample*** w *American Journal of Human Biology* (25: 389-398) z 2013 r.

Zademonstrowaliśmy również brak zależności pomiędzy stężeniami estradiolu i progesteronu w cyklu a antropometrycznym markerem płodowego środowiska hormonalnego - stosunkiem długości palców wskazującego i serdecznego (2D:4D). Wyniki tej pracy ukazały się w formie artykułu ***Digit ratio (2D: 4D) does not correlate***

*with daily 17 $\beta$ -estradiol and progesterone concentrations in healthy women of reproductive age* w American Journal of Human Biology (27: 667-673) z roku 2015.

W roku 2013 otrzymałam stypendium i nagrodę Komisji Fulbrighta na **badania nad stresem oksydacyjnym jako mechanizmem fizjologicznym leżącym u podstawy zależności pomiędzy rozmnażaniem się i starzeniem kobiet**. W ramach stypendium, które odbyłam w Stanach Zjednoczonych, na Uniwersytecie Yale, na Wydziale Antropologii, we współpracy z jego dyrektorem profesorem Richardem Bribiescasem badałam związek pomiędzy całozyciowym wysiłkiem reprodukcyjnym a stężeniem biomarkerów stresu oksydacyjnego u kobiet w okresie po menopauzie. Badania w tym zakresie kontynuuję również obecnie opierając się na danych amerykańskich, do których dostęp uzyskałam w trakcie stypendium na Yale University.

Moje zainteresowania zagadnieniem związku stresu psychologicznego z funkcjami rozrodczymi kobiet rozszerzyłam obecnie o **wpływ stresu doświadczanego przez kobiety po porodzie na proces karmienia piersią**. Zagadnienie to jest skomplikowane ze względu na liczne interakcje pomiędzy hormonami odpowiadającymi za proces laktacji (prolaktyna, oksytocyna, wazopresyna) a hormonami biorącymi udział w reakcji na stres (kortyzol). Z tego powodu jest stosunkowo słabo poznane. W ramach projektu planuję zbadanie związku pomiędzy stresem doświadczanym przez karmiącą matkę a częstością karmienia, składem ogólnym i szczegółowym mleka oraz rozwojem biologicznym i psychologicznym niemowlęcia. Badania nad tym zagadnieniem prowadzę w ramach projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki pt. **Stres i funkcje reprodukcyjne kobiet - wpływ stresu matki na skład mleka oraz temperament niemowlęcia i jego wybrane cechy biologiczne**, którego realizacja właśnie się rozpoczęła. W ramach pracy nad grantem dokonałam przeglądu literatury dotyczącej zawartości tłuszczów i kwasów tłuszczowych w mleku ludzkim. Przegląd ten zatytułowany **Tłuszcz mleka kobiecego-skład, synteza i funkcja kwasów tłuszczowych oraz pochodnych lipidów mleka** ukazał się drukiem w czasopiśmie *Pediatrics Polska* (91: 257-264) w roku 2016.

Łącznie na mój dorobek naukowy składają się 23 prace o sumarycznej punktacji 501 pkt MNiSW/KBN, w tym 18 artykułów w czasopismach z listy JCR o sumarycznym

wskaźniku oddziaływania  $IF=45.884$ . Jestem pierwszym/równorzędnym pierwszym autorem 8 prac oryginalnych oraz ostatnim autorem 3 prac oryginalnych. Liczba cytowań wszystkich moich prac, bez autocytowań, według bazy Web of Science Core Collection wynosi 357 a index Hirsha 9.

*Anna Kamińska - Wielka*

## SUMMARY OF PROFESIONAL ACCOMPLISHMENTS

### 1. Personal data

Name:

Anna Ziomkiewicz-Wichary, maiden name: Ziomkiewicz

Education:

MSc in biology: 1999, Faculty of Biology and Earth Sciences, Jagiellonian University

Supervisor: Dr. hab. Henry Głąb

Thesis title: *Influence of environmental conditions on the occurrence and synchronization of menstrual cycles in women*

PhD in medical biology: July 5, 2006, Department of Health Science, Jagiellonian University Medical College,

Supervisor: prof. dr hab. Andrzej Tadeusz Pajak

Reviewers: prof. dr hab. Maria Kapiszewska, prof. dr hab. Anna Siniarska-Wolańska,

Thesis title: *Anthropometric correlates of the concentration of progesterone and estradiol in menstrual cycles of women age 24–37 living in rural and urban area of Poland*

Trainings:

Scientific Team Management, Project Skills, the Foundation for Polish Science, February 2015, Warsaw.

Dissemination of Science, Project Skills, the Foundation for Polish Science, December 2014, Warsaw

The art of presentation, School of Science Promotion, Jagiellonian University, March 2013, Krakow

The Internet in the promotion of science, School of Science Promotion, Jagiellonian University, April 2013, Krakow

35th International Teaching Seminar on Cardiovascular Epidemiology and Prevention, September 2002, Kerala, India

Specialization:

None

Certificates:

Certificate in recognition of services for the promotion of Polish Science and Culture and strengthening of friendship between Poland and the United States through the participation in the Fulbright Senior Advanced Research Award 2013-2014

Current and previous position:

2016 – Assistant Professor, Ludwik Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences

2008-2016 – Assistant Professor, Department of Anthropology Polish Academy of Sciences

2006-2008 – Research Assistant, Department of Anthropology Polish Academy of Sciences

2005-2006 – Teaching Assistant, Institute of Public Health, Collegium Medicum, Jagiellonian University

**Indication of scientific achievement based on the Polish Law (art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. 2016 r. poz. 1311):**

**Collection of scientific papers entitled: *Stress in women during the reproductive process***

6. **A. Ziomkiewicz**, P.T. Ellison, S.F. Lipson, I. Thune, G. Jasienska (2008) *Body fat, energy balance and estradiol levels: a study based on hormonal profiles from complete menstrual cycles*, Human Reproduction, 23(11), 2555-2563.

**IF 3.773, Pkt 32**

7. **A. Ziomkiewicz** (2011) *Psychosocial stress as a factor affecting variation in steroid hormone levels during the menstrual cycle*, in Environment and hormone (im)balance in women. M. Kapiszewska (ed.), AFM Publishing House, Krakow.

**IF Brak, Pkt 4**

8. **A. Ziomkiewicz**, S. Wichary, D. Bochenek, B. Pawlowski, G. Jasienska (2012) *Temperament and ovarian reproductive hormones in women: Evidence from a study during the entire menstrual cycle*, Hormones & Behavior, 61(4), 535–540.



**IF 3.735, Pkt 35**

9. **A. Ziomkiewicz**, S. Wichary, A. Gomula, B. Pawlowski (2015) *Trait anxiety moderates the association between estradiol and dominance in women*, *Physiology & Behavior*, 143(1 maja), 97-103.

**IF 2.461, Pkt 30**

10. **A. Ziomkiewicz**, A. Sancilio, A. Galbarczyk, M. Klimek, G. Jasienska, R.G. Bribiescas (2016) *Evidence for the cost of reproduction in humans: high lifetime reproductive effort is associated with greater oxidative stress in post-menopausal women*, *PloS one*, 11(1), e0145753.

**IF 3.057, Pkt 40**

**Sumaryczny IF: 13.026**

**Suma Pkt MNiSW: 137.0**

**2. Description of scientific achievement****Introduction**

Dynamic changes in living and employment condition progressing during the recent decades in the world and especially in Europe generate changes in the pressure of environmental stressors affecting health and vital function of the human body. On the one hand, the mechanization in agriculture, reduction of the employment in the industrial sector and its automation cause a decline in the importance of physical activity as an environmental stressor. On the other hand, rapidly increasing employment in the service sector, changes in the structure and system of employment (from fixed to flexible contracts) and global economic crisis makes psychosocial stress an increasingly important factor affecting human health. According to the report of the European Agency for Safety and Health at Work and the European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions (Eurofound and EU-OSHA, 2014), daily work stress and its negative consequences for health affect about 25% of over than 200 million the European Union employees. The negative consequences of stress affect human health in many aspects. One of them is reproductive health. Stress, as a

determinant of reproductive processes in mammals, including humans, remained the subject of numerous studies, at least from the time when its definition was first formulated. Hans Selye in his book *The Stress of Life* described it as a condition in which number of non-specific responses caused by adaptation to the environmental challenges occurs in the body.

The aim of the presented series of publications was to investigate the effect of stress on the reproductive process in women. Because reproductive process includes various biological phenomena that include the menstrual cycle, pregnancy and lactation, and examining and discussing all of them is beyond the scope and capacity of any single researcher at this stage, in this series of studies I focused primarily on the relationship of stress with selected aspects of reproduction - menstrual cycle and production of ovarian hormones cycle -  $17\beta$ -estradiol and progesterone. Also, I sought to demonstrate how metabolically expensive reproductive process in women may contribute to the generation of oxidative stress. This stress, as shown by numerous reports in the literature, has a negative impact on human health and life expectancy.

### **Stress and reproductive process**

As with most other species of mammals, in humans it is largely the female that bears energy costs associated with pregnancy, lactation and further parenting. Because of that, the woman's body is extremely sensitive to any signs of limited access to nutritional resources and low energy status (Ellison, 2003). In response to the high physical activity and calorie deficiency in the diet that result in a negative energy balance, impairment or total suppression of reproductive function will most probably occur (Jasienska and Ellison, 2004, Jasienska, Ziomkiewicz et al., 2006, Ziomkiewicz et al., 2008). In the case of humans, success of the single reproductive investment depends not only on the mother's energy resources, but also on her social status that determines access to social resources and relationships with others (Wasser and Place, 2001). Compared to the offspring of other species, human children depend on their caregivers for a relatively long period. In addition to the adequate energy deliveries, essential for their physical development and survival is providing protection and long-term education in order to acquire the necessary social skills. Usually the mother is not the only provider of those

resources. Instead, the physical development and education of a child depends on a whole group of additional caregivers (alloparents), which consists of a biological father of the child, both parents' relatives and even their friends (Hrdy, 2009). Deteriorating social status, signaled by psychosocial stress, may thus negatively affect the success of a single reproductive investment, and by that the overall reproductive success of a woman. During the period of human evolution, selection pressure could thus work to promote a physiological mechanism that allows for the suppression of reproductive function in response to psychosocial stress (Wasser and Place, 2001). Studies conducted both in animals and in humans confirm the existence of such a mechanism (Nepomnaschy et al., 2007).

From the point of view of physiology, stress is the most frequently identified with the change in the range of biological parameters resulting from any kind of stress stimuli. However, from the point of view of psychology, stress is defined as a type of relationship between the individual and the environment perceived as exceeding capacities and threatening the wellbeing (Lazarus & Folkman, 1984). Thus, from the perspective of psychology, stress doesn't have to constitute a real threat to the body. It is enough for the particular event to be interpreted as harmful to evoke the physiological stress response. The same events may be thus stressful or not, depending on individual characteristics, such as life experience or temperament. In this perspective, individual differences in response to psychosocial stress are essential to the understanding of the impact of stress on the individual's health and reproductive function.

Number of negative effects of stress on reproductive function in male and female was observed in different mammal species, including men and women. The most significant for women includes acceleration in the age of menarche (Hulanicka et al, 2001), inhibition of the secretion of gonadotropins resulting in changes in the length of the menstrual cycle (polymenorrhea, oligomenorrhea or amenorrhea), dysmenorrhea (Yao et al, 2009), spontaneous abortions (Nepomnaschy et al, 2006), pregnancy complications and preterm birth (Hobel i Culhane, 2003). Less frequently observed effect of psychological stress is inhibition of steroid hormones of the menstrual cycle - 17 $\beta$ -estradiol and progesterone (Nepomnaschy et al, 2004; Yao et al, 2009).

### **Impact of stress on ovarian hormone production during the menstrual cycle**

Suppression of reproductive function in response to prolonged environmental stress and negative energy balance is particularly beneficial for women, who bear the high cost of reproduction (Ellison, 2003). Negative energy balance manifested by a decrease in body weight or loss of body fat depots may signal environmental shortage in energy. In such conditions, the development of the pregnancy and the fetus is endangered. However, reproductive dysfunction due to stress can also take place when the body energy balance is positive. In response to prolonged stress, cortisol levels remain persistently elevated which may lead to "binge eating" as a biological strategy for coping with stress and excessive accumulation of body fat. Excess body fat can therefore be as detrimental as its scarcity for the secretion of estrogen and progesterone. I have demonstrated this effect while studying group of 141 village and urban Polish women aged 25-35 years. The results of this study were published in the article *Body fat, energy balance and estradiol levels: a study based on hormonal profiles from complete menstrual cycles* in Human Reproduction (article 1). Participants of the study collected daily morning saliva sample for the duration of entire menstrual cycle. In these samples concentrations of progesterone and  $17\beta$ -estradiol were measured by radioimmunoassay. This allowed us to determine hormonal profiles throughout the menstrual cycle. Moreover, based on these precise measurements we were able to determine the day of ovulation and the follicular and luteal phase of the cycle. We also determined participants' body composition - the percentage of body fat and fat free mass by bioimpedance. Statistical analysis showed that compared with women with low (more than 22% and less than 26%) and the average (more than 26% and less than 31%) body fat, both women very low (below 22%) and high body fat content (above 31%) had reduced levels of estradiol in the follicular phase of the cycle ( $F = 3.22$ ,  $p < 0.03$ ) and during midcycle days ( $\pm 2$  days before and after ovulation) ( $F = 4.03$ ,  $p < 0.01$ ). Moreover, the strongest negative effect of reduced or significantly increased body fat was found in women with a positive energy balance. This was determined by positive change in body fat concentration between measurements at the end and at the beginning of the study. Among women with a positive energy balance, very low and a

high body fat was associated with decreased estradiol levels during the entire menstrual cycle ( $F = 3.81, p < 0.05$ ).

The reduced estradiol levels during the menstrual cycle, and in particular the follicular phase, are associated with reduced chances for pregnancy both in natural (Li et al., 2001; Lipson & Ellison, 1996; Lu et al., 1999; Venners et al., 2006) and in an in-vitro fertilization (Chen et al., 2003; Blazar et al., 2004). Therefore, results of our study suggest that decreased fecundity and probability of conception and pregnancy frequently observed in underweight, overweight and obese women (Gesink Law et al., 2006; Wang et al., 2000) may be due to unfavorable hormonal environment accompanying these nutritional status disorders.

### **Psychosocial stress and ovarian hormone levels during the menstrual cycle – review of the existing studies**

Stress can affect the reproductive ovarian steroid secretion at two levels. At the level of the central nervous system stress may influence the secretion of GnRH from the hypothalamus and gonadotropins (LH and FSH) from the pituitary via the inhibiting effect of glucocorticoids (Ciechanowska et al, 2010, Herod i wsp., 2011). At the level of the ovary, psychosocial stress may directly affect the secretion of estradiol and progesterone (Ferin, 1999). The vast majority of the research to date investigated the impact of stress on the hypothalamic-pituitary (Wagenmaker i wsp., 2009, Herod i wsp., 2011) while a few studies on the impact of stressors on the secretion of ovarian hormones tend to get inconclusive results.

I discussed the results of existing studies in this area in the chapter entitled *Psychosocial stress as a factor affecting variation in steroid hormone levels during the menstrual cycle* published in the book *Environment and hormone (im)balance in women* edited by professor Maria Kapiszewska (article 2). In this chapter, I reviewed and summarized the results of over 20 experimental and observational studies on the association between psychosocial stress and reproductive hormone levels conducted in both animals and humans.

Although many theoretical works postulated this pathway studies addressing the issue showed inconsistent results (Toufexis et al., 2014). These results varied depending

on the type of study (observational vs. experimental), the type of applied stress stimuli (for animals - isolation, immobilization, transfer from cage to cage, for human - mental tests or exams, significant life changes and threats) and exposure time (acute vs. chronic stress). In addition, in most of the studies the problem of the individual variance in stress reactivity is not considered at all. Researchers frequently neglect the existence of an important factor that can moderate the relationship between stress and ovarian hormone levels. Therefore, based on the results of existing study it is hard to draw unequivocal conclusion on the influence of stress on reproductive hormone production in women.

Based on adaptive models of the effects of psychosocial stress on reproductive function described in the previous paragraphs, one can expect that while acute, short term stress may not inhibit reproductive function, long term chronic stress, especially when operating in concert with other environmental stressors, should generate significant decrease in the ovarian steroid hormones and impairment of the reproductive process.

Indeed, studies on the effects of acute short-term stress on the secretion of estrogen and progesterone do not produce conclusive results. In response to short-term acute stress in female laboratory rodents, sheep, and monkeys both decreased (Breen and Karsch, 2006; Donadio et al, 2007; Xiao et al, 2002) and increased (Purdy et al, 1991; Shors et al, 1999) levels of estradiol and progesterone were observed. Similarly ambiguous results were noted in women. For example, young women who performed complex mental tasks in the presence of the evaluating judges during the Trier Social Stress Test (TSST) showed no changes in the levels of progesterone and estradiol analyzed in saliva samples collected 10 and 25 minutes after the task (Schoofs & Wolf, 2011). The same test conducted in the mixed group of men and women produced temporarily elevated levels of estradiol and sex hormone binding globulin along with increased parameters of stress reactivity in blood samples taken before, directly after and after 30 minutes of recovery (Lennartsson et al, 2012). Further, in the small group of women and men taking final PhD examination, increase in cortisol level was associated with increase in progesterone derivative - allopregnanediol in blood samples collected four times during the examination (Droogleever Fortuyn et al, 2004).

More conclusive results on the effect of psychosocial stress on reproductive steroids come from studies on animals and humans exposed to chronic stress. Prolonged period of stress associated with low social status in a group hierarchy resulted in the inhibition of estradiol and progesterone production in macaques (Bethea, et al., 2008, Kaplan et al., 2010, Xiao - Xia Zhang, 2002). Similar effect of decreased estradiol production during the follicular phase was observed in sheep exposed to prolong injection with cortisol levels comparable to that induced by psychosocial stressors (Breen and Karsch, 2006).

Studies in women point to the same direction of the association. In women of rural population of Guatemala, elevated levels of cortisol associated with daily stressors resulted in increased level of FSH and reduced levels of progesterone in the middle of the luteal phase and (Nepomnaschy et al, 2004). Similar effects of decreased surge of ovarian steroids were observed in Chinese weaving department workers. Women exposed to higher levels of professional work-related stressors had elevated levels of FSH and decreased level of estradiol during the menstrual cycle (Yao et al, 2009). Finally, significantly reduced levels of estradiol in the follicular phase of the menstrual cycle was also observed in women with Major Depressive Disorder that present abnormal HPA activation pattern, when compared to women in the control group (Holsen and colleagues, 2011). Inconclusive results were observed only in one study conducted on the group of young women preparing for the MCAT (Medical College Admission Test). These women collected their saliva samples daily during the two consecutive menstrual cycles in the period before and after taking the exam. Although levels of cortisol were positively associated with the perceived stress, no decrease in ovarian steroid production was observed (Ellison et al, 2007).

Among the few studies released after my chapter was published, it is worth noticing two papers that clearly document the same inhibitory effect of chronic psychosocial stress on the secretory functions of the ovaries (Roney and Simmons, 2015; Schliep et al., 2015). Roney and Simmons (2015) analyzed data about the intensity of daily stress, determined based on two questions from the questionnaire, collected for 36 young women (mean age 18.7 years) during entire menstrual cycle. In these women daily concentrations of estradiol, progesterone and testosterone were also determined from the collected saliva samples . The authors demonstrated the negative impact of

perceived stress on the levels of estradiol. Days of the cycle with the highest intensity of perceived stress were characterized by reduced estradiol levels as compared to the days when perceived stress was lower. The negative effect of stress was particularly marked during the five days preceding ovulation. During these days the concentration of estradiol in women who declared higher intensity of stress were 0.7 standard deviations lower than in women with a declared lower intensity of stress.

Schliep and colleagues (2015) used data collected in clinical settings from 252 American women, aged 18 - 44 years. During the entire menstrual cycle, participants determined the level of perceived everyday stress. They also have given blood samples on the eight specifically designated days of the menstrual cycle to measure the total estradiol, progesterone, LH concentrations (luteinizing hormone), FSH (follicle stimulating hormone) and SHBG (sex hormone-binding protein). Statistical analysis of the collected data showed that women who declared high daily-perceived stress had about 10 to 15% lower levels of average free estradiol, luteal progesterone and LH than women who declared low daily-perceived stress. Simultaneously, they had also about 6% higher level of the average FSH. Furthermore, they demonstrated a linear decrease in the average level of estradiol follicular LH and luteal progesterone and linear increase in FSH in the luteal phase that corresponded with increase in everyday psychosocial stress.

### **Individual variance in stress response - role of temperament**

Although universal from the physiological point of view, stress response has a wide range of variations. Individuals differ in their reactivity to stress, so that in some relatively minor external events induce massive cortisol response while in other even serious risks increase cortisol secretion only slightly. Consequently, it can be expected that the same stress stimuli will have different effects on reproductive function and secretion of sex steroid hormones depending on the individual differences in stress responsiveness.

Most researchers agree that variance in stress responsiveness was shaped in the process of evolution and should be considered adaptive. It results from the variation in the genetic design of individual, the impact of specific environmental conditions during



the course of individual development and the interaction of these two factors (Ellis et al., 2006). It may thus be the result of phenotypic plasticity, which allows the body to adapt to specific environmental conditions, as well as mutations of genes involved in stress response physiology. Growing body of evidence suggest that both mechanisms can have a significant impact on shaping individual stress responsiveness (Phillips and Jones, 2006; Phillips et al., 2000; Rautanen et al., 2006; Shamolina et al., 2010, Bremner et al., 2007).

Psychological factors may also have important role in shaping the stress response. Temperament or personality can moderate both perceived stress level (Strelau, 2006), as well as the physiological response to it. Study showed that people with high harm avoidance and low novelty seeking (according to the typology of Cloninger) are characterized by high levels of cortisol in response to stress (Tyrka et al., 2007). Similar association was observed for personality traits of neuroticism and extraversion. High neuroticism and low extroversion are both associated with elevated levels of cortisol in response to stress (Oswald et al, 2006). Temperament or personality can also influence the strategies of coping with stress. It has been demonstrated that certain personality traits, such as extraversion and neuroticism are associated with an inadequate stress coping style (Strelau, 2006). Thus temperamental risk factor may predispose individuals to pathological changes in behavior and consequently, threatening environmental conditions in these individuals lead to severe behavioral problems.

Therefore it can be assumed that only in some women psychosocial stress, combined with the temperamental risk factor and inadequate coping style, will invoke the intensive physiological stress response and in consequence inhibition of reproductive hormones. This assumption is confirmed by results of two studies conducted with my team (Ziomkiewicz et al., 2012; Ziomkiewicz et al., 2015). Results of the first study were published in the article *Temperament and ovarian reproductive hormones in women: Evidence from a study during the entire menstrual cycle*, in *Hormones and Behavior* (article 3). In this study, I analyzed data on temperament described based on FCB-TQ questionnaire (Formal Characteristics of Behavior - Temperament Questionnaire) by Strelau and Zawadzki (1995), collected from 108

urban women. During entire menstrual cycle, these women collected morning urine samples to analyze the concentrations of hormone metabolites -  $17\beta$ -estradiol (estrone-1-glucuronide - E1G) and progesterone (pregnanediol-3-glucuronide - PdG) by enzyme immunoassay. The data were collected under a grant of the Polish Ministry of Science and Higher Education *Psychological stress and reproductive function of women. The impact of psychological stress on the secretion of progesterone and  $17\beta$  estradiol during the menstrual cycle.*

Three out of six temperamental traits, distinguished and characterized by the authors of the questionnaire - activity, emotional reactivity and endurance - describe the energy dimension of temperament and determine the ability of the individual to process stimulation from the environment (Strelau, 2008). Based on these characteristics, the participants of the study were divided into two groups. High ability to process stimulation (HAPS) group was characterized by above-average values of endurance and activity, and below the average value of emotional reactivity. Low ability to process stimulation (LAPS) group was characterized by above the average value emotional reactivity and below the average value of the activity and endurance (Strelau, 2006).

Statistical analysis showed significant differences in the levels of  $17\beta$ -estradiol metabolite between women from HAPS and LAPS group. Women from HAPS group had almost twice the average concentration of E1A throughout the menstrual cycle, the luteal phase and during the midcycle, compared to women from LAPS group ( $F = 5.06$ ,  $p < 0.05$ ). The results also indicate differences between HAPS and LAPS group in the profile of progesterone secretion during the luteal phase of the cycle. Although no statistically significant difference in the average level of PdG was found, women from LAPS group had lower PdG level at midluteal and higher PdG level at the end of luteal phase than women from HAPS group ( $F = 3.21$ ,  $p < 0.05$  for interaction between the temperamental group and cycle day). Differences in the level of reproductive hormones between temperamental groups were independent from the influence of other factors such as physical activity and body composition.

Experimental psychological studies showed significant difference in reactivity to stressors among HAPS and LAPS individuals. In particular, LAPS have the largest and HAPS the smallest reactivity to chronic and traumatic stress stimuli (Strelau, 2008). It

can be thus assumed that the observed lower levels of estradiol metabolites in the menstrual cycle of women from LAPS group may be related to their higher reactivity to stress stimuli and inhibition of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis under their influence.

In the second study, published in the article entitled *Trait anxiety moderates the association between estradiol and dominance in women* in *Physiology and Behavior* (article 4), I analyzed the relationship between the temperamental and personality trait dominance, trait anxiety and levels of steroid hormones  $17\beta$ -estradiol, testosterone and cortisol. Levels of hormones were measured in blood samples taken from 92 women in the follicular phase of their menstrual cycle. Dominance, along with the pleasure and arousability is one of the three stable temperamental traits distinguished in the theory of temperament by Alfred Mehrabian (1996). This trait describes person's sense of control and influence on the environment and on the other individuals. Polish adaptation of the State and Trait Anxiety Inventory by Spielberger et al. (1987) was used to assess trait anxiety.

Statistical analysis of the collected data showed a negative correlation between dominance and the level of free estradiol ( $r = -0.24$ ,  $p < 0.05$ ) and the ratio of testosterone to estradiol ( $r = -0.31$ ,  $p < 0.01$ ). The results also indicate a modifying effect of anxiety trait on shaping the relationship between serum estradiol and dominance ( $B = -0.03$ ,  $p < 0.05$  for the interaction between estradiol and anxiety). Together, they suggest that dominant and highly anxious women may respond to psychosocial stress with the suppression of estradiol production in the ovary.

### **Reproduction generates stress in women**

Extremely expensive, in terms of invested time and metabolic energy, reproduction not only remains under the inhibitory effect of physiological stress but may also generate stress. Each step of the process - the menstrual cycle, pregnancy, lactation period - is associated with a significant increase in energy demand (Butte and King, 2007). The level of basal metabolic rate rises in the luteal phase of the menstrual cycle due to intensive process of uterine tissue remodeling (Curtis et al., 1996, Strassmann, 1996). During pregnancy, the average additional energy expenditure increases from 90 to 470

kcal per day between the first and the third trimester, due to the rapid development of the fetus. In the period of lactation milk production increases the energy demand by about 626 calories a day (Butte and King, 2007).

Growth in demand for energy is inextricably associated with the intensification of aerobic metabolism. One of the effects of this intensification is increase in the production of reactive oxygen species (ROS) or free radicals. In the normal physiological state free radicals, in the course of a cascade of biochemical changes induced by the antioxidant defense enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GTX) are reduced to a physiologically neutral water molecules and oxygen. Overproduction of ROS or decreased production of antioxidant enzymes can lead to the physiological condition of oxidative stress, when unutilized ROS cause damage to the cell membrane, mitochondrial membrane, and nuclear and mitochondrial DNA. The accumulation of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA, and oxidation of lipids and membrane protein may lead to accelerated aging (Harman, 1992). So it may be considered a universal, physiological cost of reproductive function (Harshman and Zera, 2007).

Previous research on the association between reproduction and oxidative stress was mainly conducted on animals (Dowling and Simons, 2009; Speakman and Garratt, 2014). The few studies conducted in women demonstrated elevated levels of biomarkers of oxidative stress in the luteal phase compared with the follicular phase of the menstrual cycle (Karowicz- Bilinska et al., 2008; Wactawski-Wende et al., 2009) and increased levels of biomarkers oxidative damage during pregnancy, compared with women in the control groups (Hung et al., 2010; Idonije et al., 2011; Mutlu et al., 2012). These studies, however, cannot provide information on the long-term effects of reproduction in women on the generation of oxidative stress.

For the first time I was able to demonstrate such a long-term effect of oxidative stress in the sample of 100 postmenopausal women, from the mountainous region of Poland, where the lifestyle is characterized by both high physical activity and high lifelong fertility. Results of the study, conducted in cooperation with Professor Richard Bribiescas from the Department of Anthropology at Yale University, were published in the article *Evidence for the cost of reproduction in humans: high lifetime*

*reproductive effort is associated with greater oxidative stress in post-menopausal women*, in PLoS One (article 5). We measured biomarkers of DNA oxidation 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), lipid oxidation thiobarbituric acid reacting substances (TBARS) and the superoxide dismutase (Cu-Zn SOD) in the samples of morning urine. We also collected information about measures of women reproductive activity during the lifetime - the number of births, number of pregnancies, the length of the period of breast-feeding and energy expenditure estimated based on the pregnancies and breastfeeding periods. The analysis demonstrated a positive linear relationship between the concentrations of 8-OHdG and SOD and the number of pregnancies ( $\beta = 0.21$ ,  $p < 0.05$  for ln 8-OHdG,  $\beta = 0.25$ ,  $p < 0.02$  for ln Cu-Zn SOD). Moreover, we observed 20% higher concentration of 8-OHdG ( $F = 5.14$ ,  $p < 0.03$ ) and 60% higher levels of SOD ( $F = 9.28$ ,  $p < 0.01$ ) in women with higher gravidity (at least 4 pregnancies) when compared with a group of women with a lower gravidity (up to 3 pregnancies). Significant differences in the levels of oxidative stress biomarkers were observed independently from the health status of the participants.

Increased levels of biomarkers of the oxidative stress in women of higher reproductive effort can be interpreted as an indicator of the disturbed balance between the production of reactive oxygen species and the ability of the body to neutralize them, and therefore as an indicator of oxidative stress. From the point of view of health sciences, this discovery is important, because the oxidative stress was observed in the etiology of many diseases such as cancer, cardiovascular diseases, diabetes and degenerative nervous system diseases. It may therefore indicate the basic physiological process that mediates the negative effects of high fertility on women's health and survival observed in many (although not all) historical demographic surveys and epidemiological studies of the contemporary population.

## **Summary**

Based on the review of existing literature on the relationship between stress and the process of reproduction in women, I have demonstrated that chronic and long-term psychosocial stress reduce the chances to initiate the process of reproduction through its negative impact on the levels of reproductive hormones -  $17\beta$ -estradiol and

progesterone produced during the menstrual cycle. These hormones determine the final development of the ovum, the occurrence of ovulation and implantation of a fertilized egg. In contrast, episodes of acute psychosocial stress are not associated with significant changes in the levels of  $17\beta$ -estradiol and progesterone. It can therefore be assumed that they have no negative impact on the process of reproduction.

Furthermore, based on my own ecological studies I was able to show that individual differences in reactivity to stress conditioned by the temperamental traits are significantly related to differences in concentrations of  $17\beta$ -estradiol and progesterone. So they can predetermine the occurrence of disturbances in the process of reproduction in women. Moreover, the effect of psychosocial stress and the individual variance in stress reactivity on the levels of reproductive hormones in women is independent from other determinants hormone levels, such as physical activity and body fat. I also demonstrated that chronic disorders of nutritional status (nutritional stress) manifesting in markedly reduced or increased concentration of body fat are associated with reduced concentrations of  $17\beta$ -estradiol and progesterone. Thus they may impair reproductive process in women.

Furthermore I showed that reproduction in women not only remains under the inhibitory effect of physiological stress but may also generate this stress. Lifetime reproductive effort indicated by the number of pregnancies is associated positively with the levels of biomarkers of oxidative stress in postmenopausal women.

#### **Literature cited:**

Bethea, C. L., Centeno, M. L., Cameron, J. L. (2008). Neurobiology of stress-induced reproductive dysfunction in female macaques. *Mol Neurobiol*, 38, 199–230.

Blazar AS, Hogan JW, Frankfurter D, Hackett R, Keefe DL. (2004). Serum estradiol positively predicts outcomes in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004, 81, 1707–1709.

Breen, K. M., Karsch, F. J. (2006). New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression. *Front Neuroendocrinol*, 27, 233–245.

- Bremner, D., Vermetten, E., Kelley, M. E. (2007). Cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol measured over 24 hours in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*, 195, 919–927.
- Butte NF, King JC. (2007). Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr*. 8, 1010–1027.
- Cacioppo, J. T., Berntson, G. G., Malarkey, W. B. i wsp. (1998). Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 664–673.
- Chen CH, Zhang X, Barnes R, Confino E, Milad M, Puscheck E, Kazer RR. (2003). Relationship between peak serum estradiol levels and treatment outcome in vitro fertilization cycles after embryo transfer on day 3 or day 5. *Fertil Steril*, 80, 75–79.
- Ciechanowska, M., Lapot, M., Mateusiak, K. i wsp. (2010). Neuroendocrine regulation of GnRH release and expression of GnRH and GnRH receptor genes in the hypothalamus-pituitary unit in different physiological states. *Reprod Biol*, 10, 85–124.
- Curtis, V., Henry, C. J. K., Birch, E., & Ghusain-Choueiri, A. (1996). Intraindividual variation in the basal metabolic rate of women: Effect of the menstrual cycle. *Am J Hum Biol*, 631–639.
- Donadio, M. V. F., Kunrath, A., Corezola, K. L. i wsp. (2007). Effects of acute stress on the day of proestrus on sexual behavior and ovulation in female rats: participation of the angiotensinergic system. *Physiol Behav*, 92, 591–600.
- Dowling DK, Simmons LW. (2009). Reactive oxygen species as universal constraints in life-history evolution. *Proc Biol Sci*. 276, 1737–1745.
- Droogleever Fortuyn, H. A, Broekhoven, F., van Span, P. N. i wsp. (2004). Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1341–1344
- Eurofound and EU-OSHA (2014). Psychosocial risks in Europe: Prevalence and strategies for prevention, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Ellis, B., Jackson, J., Boyce, W. (2006). The stress response systems: Universality and adaptive individual differences. *Dev Rev*, 26, 175–212.

- Ellison, P. T. (2003). Energetics and reproductive effort. *Am J Hum Biol*, 15, 342–351.
- Ellison, P.T., Lipson, S. F., Jasienska, G. i wsp. (2007). Moderate anxiety, whether acute or chronic, is not associated with ovarian suppression in healthy, well-nourished, Western women. *Am J Phys Anthropol*, 134, 513–519.
- Ferin, M. (1999). Stress and the Reproductive Cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1768–74.
- Flinn, M. V. (2009). Are cortisol profiles a stable trait during child development? *Am J Hum Biol*, 21, 769–771.
- Gesink Law, D.C., Maclehose, R.F., Longnecker, M.P. (2006). Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*, 22, 414–420.
- Harman D. (1992). Free radical theory of aging. *Mutat Res*. 275, 257–266.
- Harshman, L., & Zera, A. (2007). The cost of reproduction: the devil in the details. *TREE*, 22, 80–86.
- Herod, S. M., Pohl, C. R., & Cameron, J. L. (2011). Treatment with a CRH-R1 antagonist prevents stress-induced suppression of the central neural drive to the reproductive axis in female macaques. *Am J Physiol*, 300, E19–27.
- Holsen, L. M., Spaeth, S. B., Lee, J.-H. i wsp. (2011). Stress response circuitry hypoactivation related to hormonal dysfunction in women with major depression. *J Affect Disord*, 131, 379–387.
- Hrды, S. B. (2009). *Meet the Alloparents. Mothers and others: the evolutionary origins of mutual understanding (175–208)*. Cambridge: Harvard University Press.
- Hobel, C., & Culhane, J. (2003). Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J Nutr*, 133, 1709S-1717S.
- Hulanicka, B., Gronkiewicz, L., Koniarek, J. (2001). Effect of familial distress on growth and maturation of girls: a longitudinal study. *Am J Hum Biol*, 13, 771–776.
- Hung, T.H., Lo, L.M., Chiu, T.H., Li, M.J., Yeh, Y.L., Chen, S.F. (2010). A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation. *Reprod Sci*, 17, 401–409.



Idonije, O.B., Festus, O., Okhiai, O., Akpamu, U. A. (2011). Comparative Study of the Status of Oxidative Stress in Pregnant Nigerian Women. *Res J Obstet Gynecol*, 4, 28–36.

Jasienska, G., Ellison, P. T. (2004). Energetic factors and seasonal changes in ovarian function in women from rural Poland. *Am J Hum Biol*, 16, 563–580.

Jasienska, G., Ziolkiewicz, A., Ellison, P.T., Thune, I., Lipson, S.F. (2006) Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age. *Eur J Cancer Prev*, 15, 439-445.

Kaplan, J. R., Chen, H., Appt, S. E. i wsp. (2010). Impairment of ovarian function and associated health-related abnormalities are attributable to low social status in premenopausal monkeys and not mitigated by a high-isoflavone soy diet. *Hum Reprod*, 25, 3083-3094.

Karowicz-Bilinska A., Plodzidym, M., Krol, J., Lewinska, A., Bartosz, G. (2008). Changes of markers of oxidative stress during menstrual cycle. *Redox Rep*, 13, 237–240.

Lazarus, R. S., Folkman, S. (1984). *The Stress Concept in the Life Science. Stress, appraisal, and coping* (1–21). New York: Springer Publishing Company.

Lennartsson, A. K., Kushnir, M. M., Bergquist, J., Billig, H., & Jonsdottir, I. H. (2012). Sex steroid levels temporarily increase in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Int J Psychophysiol*, 84, 246-253.

Li, H., Nakajima, S.T., Chen, J., Todd, H.E., Overstreet, J.W., Lasley, B.L. (2001). Differences in hormonal characteristics of conceptive versus nonconceptive menstrual cycles. *Fertil Steril*, 75, 549–553.

Lipson, S. F., & Ellison, P. T. (1996). Comparison of salivary steroid profiles in naturally occurring conception and non-conception cycles. *Hum Reprod*, 11, 2090–2096.

Lu, Y., Bentley, G.R., Gann, P.H., Hodges, K.R., Chatterton, R.T. (1999). Salivary estradiol and progesterone levels in conception and nonconception cycles in women: evaluation of a new assay for salivary estradiol. *Fertil Steril*, 71, 863–868.

Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*, 24, 1161–1192.

- Mehrabian, A. (1996). Pleasure-arousal-dominance: A general framework for describing and measuring individual differences in temperament. *Cur Psychol*, 14, 261-292.
- Mutlu, B., Bas, A.Y., Aksoy, N., Taskin, A. (2012). The effect of maternal number of births on oxidative and antioxidant systems in cord blood. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 25, 802-805.
- Nepomnaschy, P.A., Welch, K., McConnell, D. i wsp. (2004). Stress and female reproductive function: a study of daily variations in cortisol, gonadotrophins, and gonadal steroids in a rural Mayan population. *Am J Hum Biol*, 16, 523-532.
- Nepomnaschy, P. A., Welch, K. B., McConnell, D. S. i wsp. (2006). Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 3938-3942.
- Nepomnaschy, P. A., Sheiner, E., Mastorakos, G. i wsp. (2007). Stress, immune function, and women's reproduction. *Ann N Y Acad Sci*, 1113, 350-364.
- Oswald, L. M., Zandi, P., Nestadt, G. i wsp. (2006). Relationship between cortisol responses to stress and personality. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1583-1591.
- Phillips, D. I. W., Jones, A. (2006). Fetal programming of autonomic and HPA function: do people who were small babies have enhanced stress responses? *J Physiol (Lond)*, 572, 45-50.
- Phillips, D. I., Walker, B. R., Reynolds, R. M. i wsp. (2000). Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension*, 35, 1301-1306.
- Purdy, R. H., Morrow, A. L., Moore, P. H. i wsp. (1991). Stress-induced elevations of gamma-aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 4553-4557.
- Rautanen, A., Eriksson, J. G., Kere, J. i wsp. (2006). Associations of body size at birth with late-life cortisol concentrations and glucose tolerance are modified by haplotypes of the glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4544-4551.
- Roney, J. R., & Simmons, Z. L. (2015). Elevated Psychological Stress Predicts Reduced Estradiol Concentrations in Young Women. *Adapt Human Behav Physiol*, 1, 30-40.

- Selye, H. (1956) *The stress of life*. New York: McGraw-Hill, 1956.
- Schoofs, D., Wolf, O. T. (2011). Are salivary gonadal steroid concentrations influenced by acute psychosocial stress? A study using the Trier Social Stress Test (TSST). *Int J Psychophysiol*, 80, 36–43.
- Shamolina, T. S., Pivina, S. G., Ordyan, N. E. (2010). Changes in the activity of hypophyseal-adrenocortical and reproductive systems in prenatally stressed female rats during aging. *Neurosci Behav Physiol*, 40, 1017–1022.
- Schliep, K. C., Mumford, S. L., Vladutiu, C. J., Ahrens, K. A., Perkins, N. J., i wsp. (2015). Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology*, 26, 177-184.
- Shors, T. J., Pickett, J., Wood, G. i wsp. (1999). Acute stress persistently enhances estrogen levels in the female rat. *Stress*, 3, 163–171.
- Speakman J. R., Garratt, M. (2014). Oxidative stress as a cost of reproduction: Beyond the simplistic trade-off model. *BioEssays*, 36, 93–106.
- Spielberger, C. D., Strelau, J., Tysarczyk, M., Wrześniewski, K. (1987) *Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (ISCL)*. Pracownia Testów Psychologicznych, Warszawa 1987.
- Strassmann, B. I. (1996). The evolution of endometrial cycles and menstruation. *Quarterly Review of Biology*, 71, 181–220.
- Strelau, J. (2006). Temperament jako moderator zjawisk związanych ze stresem. *Temperament jako regulator zachowania*. Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, str. 150–175.
- Strelau, J. (2008). *Temperament as a Regulator of Behavior: After Fifty Years of Research*. Eliot Werner Publications, Clinton Corners, New York, str. 144–148.
- Strelau, J., Zawadzki, B. (1995). The Formal Characteristics of Behavior—Temperament Inventory (FCB-TI): Validity studies. *Eur. J. Pers.* 9, 207–229.
- Toufexis, D., Rivarola, M. A., Lara, H., & Viau, V. (2014). Stress and the reproductive axis. *J neuroendocrinology*, 26, 573-586.
- Tyrka, A. R., Wier, L. M., Anderson, G. M. i wsp. (2007). Temperament and response to the Trier Social Stress Test. *Acta Psychiatr Scand*, 115, 395–402.

Venners, S. a, Liu, X., Perry, M. J., Korrick, S. a, Li, Z., i wsp. (2006). Urinary estrogen and progesterone metabolite concentrations in menstrual cycles of fertile women with non-conception, early pregnancy loss or clinical pregnancy. *Human Reproduction*, 21(9), 2272–80.

Wactawski-Wende J, Schisterman EF, Hovey KM, Howards PP, Browne RW, et al. (2009). Bio- Cycle study: design of the longitudinal study of the oxidative stress and hormone variation during the menstrual cycle. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 23, 171–184.

Wagenmaker, E. R., Breen, K. M., Oakley, A. E. i wsp. (2009). Psychosocial stress inhibits amplitude of gonadotropin-releasing hormone pulses independent of cortisol action on the type II glucocorticoid receptor. *Endocrinology*, 150, 762–769.

Wang, J. X., Davies, M., Norman, R. J. (2000) Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ*, 321, 1320–1321.

Wasser, S. K., Place, N. (2001). Reproductive filtering and the social environment. P. Ellison, *Reproductive Ecology and Human Evolution*. Hawthorne: NY: Aldine de Gruyter, str. 137–51.

Xiao, E., Xia-Zhang, L, F. M. (2002). Inadequate Luteal Function Is the Initial Clinical Cyclic Defect in a 12-Day Stress Model that Includes a Psychogenic Component in the Rhesus Monkey. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2232–2237.

Yao, S. Q., Wu, Q. F., Yang, J. Y. i wsp. (2009). Effect of occupational stress on menses and sex hormones of female knitting workers. *Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*, 27, 716–720.

Ziomkiewicz, A. (2011) Stres psychospołeczny jako czynnik kształtujący zmienność w stężeniach steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego w Środowisko i gospodarka hormonalna kobiet. Przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych, M. Kapiszewska (ed.), Wydawnictwo AFM. str. 93-104.

Ziomkiewicz, A., Ellison, P T, Lipson, S. F. i wsp. (2008). Body fat, energy balance and estradiol levels: a study based on hormonal profiles from complete menstrual cycles. *Hum Reprod*, 23, 2555–2563.

Ziomkiewicz, A., Wichary, S., Bochenek, D., Pawlowski, B., & Jasienska, G. (2012). Temperament and ovarian reproductive hormones in women: evidence from a study during the entire menstrual cycle. *Hormones and behavior*, 61(4), 535-540.

Ziomkiewicz, A., Wichary, S., Gomula, A., & Pawlowski, B. (2015). Trait anxiety moderates the association between estradiol and dominance in women. *Physiology & behavior*, 143, 97-103.

Ziomkiewicz, A., Sancilio, A., Galbarczyk, A., Klimek, M., Jasienska, G., & Bribiescas, R. G. (2016). Evidence for the Cost of Reproduction in Humans: High Lifetime Reproductive Effort Is Associated with Greater Oxidative Stress in Post-Menopausal Women. *PloS one*, 11(1).

### **3. Description of other scientific achievements**

During the course of my research in the period both before and after achieving PhD, I've been interested in the relationship between the physiological and psychological stress and the reproductive function in women. During the pre-doctoral period, my work mainly concentrated on the influence of nutritional status and the distribution of adipose tissue on the level of ovarian steroid hormones: progesterone and 17- $\beta$ -estradiol during the menstrual cycle. Together with a team of researchers, I examined how physical activity affects both women's nutritional status and the level of reproductive hormones. This work resulted in my doctoral dissertation: *Anthropometric correlates of the concentration of progesterone and estradiol in menstrual cycles of women age 24–37 living in rural and urban area of Poland* and articles:

- published in 2004, in the Proceedings of the Royal Society of London "B" (271: 1213-1217) *Large breasts and narrow waists indicate high reproductive potential in women* demonstrating the association between waist-to-hip ratio (WHR) and breast size and levels of 17 $\beta$ -estradiol and progesterone during the menstrual cycle;
- published in 2006, in the European Journal of Cancer Prevention (15: 439-445) *Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age* demonstrating the negative association between moderate intensity, habitual physical

activity and 17 $\beta$ -estradiol concentrations in the menstrual cycle, was published in 2006 in.

Simultaneously, I continued my research on menstrual synchrony, the topic I started to examine during the course of my master studies. In the article *Menstrual synchrony - fact or artifact?* published in *Human Nature* (17: 419-432) I argued that synchronization in the occurrence of the menstrual cycles among women living together in close proximity is a mathematical artifact rather than a biological phenomenon based on pheromonal communication.

After receiving the PhD, I started my independent research on the relationship between psychosocial stress and ovarian reproductive hormones in women. This research was supported by the grant from Polish Ministry of Science and Higher Education entitled: *Psychological stress and reproductive function of women. The impact of psychological stress on the secretion of progesterone and 17- $\beta$  estradiol menstrual cycle.* During this period, in addition to articles belonging to the scientific achievements described in the first part of this summary I published the article *Higher luteal progesterone is associated with low levels of premenstrual aggressive behavior and fatigue* in *Biological Psychology*. In this paper I described a negative relationship between the intensity of adverse behavioral symptoms associated with premenstrual syndrome, and the level of progesterone during the luteal phase of the cycle.

Simultaneously, together with a team of Professor Grazyna Jasieńska, I have continued to work on the series of publications on biological parameters associated with the level of ovarian reproductive hormones. In the course of this work, we have been able to show that levels of estradiol and progesterone are related to the following biological parameters:

- Body symmetry as determined based on measurements of finger length in left and right hand – article: *Symmetrical women have higher potential fertility* published in *Evolution and Human Behavior*;
- Polymorphism of CYP17 and ApoE gene - articles: *CYP17 genotypes differ in salivary 17-beta-estradiol levels: a study based on hormonal profiles from entire menstrual cycles* published in *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* and

***Apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphism is related to differences in potential fertility in women: a case of antagonistic pleiotropy*** in the Proceeding of the Royal Society of London "B";

-Age of menarche and level of C-reactive protein – article: *Relationships between biomarkers of inflammation, ovarian steroids, and age at menarche in a rural Polish sample* published in American Journal of Human Biology.

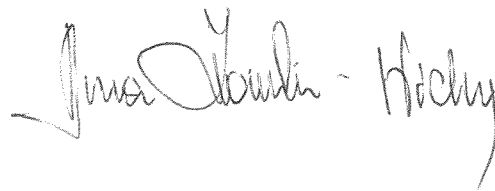
We also demonstrated lack of the association between levels of estradiol and progesterone during the cycle and anthropometric marker of fetal hormonal environment - the ratio of the length of index and ring finger (2D: 4D). Results of this study were published in the paper ***Digit ratio (2D: 4D) does not correlate with daily 17 $\beta$ -estradiol and progesterone concentrations in healthy women of reproductive age*** in American Journal of Human Biology.

In 2013 I received a scholarship and the award from the Fulbright Commission to study oxidative stress as a physiological mechanism underlying the trade-off between reproduction and aging in women. The project, conducted in the collaboration with Professor Richard Bribiescas from the Department of Anthropology, Yale University, investigated the relationship between lifetime reproductive effort and biomarkers of oxidative stress in postmenopausal women. I have demonstrated that the lifetime number of pregnancies positively predicted the level of biomarkers of oxidative damage to cellular DNA, and the level of antioxidative enzymes responsible for the utilization of free radicals. Results of the study were published in PLoS One as a paper entitled ***Evidence for the cost of reproduction in humans: high lifetime reproductive effort is associated with greater oxidative stress in post-menopausal women.***

My interest in the area of the effect of psychosocial stress on reproductive function in women has expanded now to the impact of stress experienced by women after giving birth to the process of breastfeeding. The issue is complicated by the numerous interactions between hormones responsible for lactation (prolactin, oxytocin and vasopressin), and hormones involved in the stress response (cortisol and prolactin). For this reason, this topic is relatively poorly understood. During the currently running project, I'm investigating the relationship between the stress experienced by the nursing mother and the frequency of infant breastfeeding, general and detailed composition of

milk and biological and psychological development of the infant. The research is founded by the National Science Centre under the framework of the project: ***Stress and reproductive function in women - the influence of mother's stress on her breast milk composition, infant temperament and selected biological traits***. As part of the work on the grant, I reviewed the literature on fats and fatty acids content in human milk. This review, entitled ***Human milk lipids - composition, synthesis and function of fatty acids and other lipids*** was published in the journal *Pediatrics Polska* (91: 257-264) in 2016.

Total of my scientific achievements consists of 23 works with total score of 501 points of the Ministry of Science and Higher Education. These include 18 articles in JCR journals with total impact factor IF = 45.884. I am the first / equal first author of 8 original works and the last author of 3 original works. The number of citations of all my work, according to the Web of Science Core Collection is 357 and Hirsh Index is 9.

A handwritten signature in black ink, reading "Anna Stankiewicz-Hickly". The signature is written in a cursive style with a large initial 'A'.