

Załącznik 3 AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko.

Anita Szwed

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

1995 – magister biologii, Wydział Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Promotor pracy: prof. dr hab. Joachim Cieślik.

2001 – doktor nauk biologicznych w zakresie biologii - antropologia, stopień uzyskany na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, na podstawie rozprawy doktorskiej: „Biologiczne i kulturowe uwarunkowania klimakterium u kobiet”. Promotor pracy: prof. dr hab. Maria Kaczmarek, recenzenci: prof. dr hab. Joachim Cieślik, prof. dr hab. Andrzej Malinowski.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Od 1 października 2001 roku: adiunkt w Zakładzie Biologii Rozwoju Człowieka, Instytut Antropologii, Wydział Biologii UAM

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Od menarche do menopauzy – rodzinne zależności wyznaczników okresu rozrodczego kobiet

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

Moje osiągnięcie naukowe zostało przedstawione w postaci monografii:

Anita Szwed, From menarche to menopause – family conditioning of the determinants of a woman's reproductive period, Poznań 2015, Wydawnictwo Naukowe UAM, ISBN: 978-83-232-2852-9; ISSN: 0137-1460, s. 150

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Menarche i menopauza stanowią kluczowe momenty w biologii rozrodu kobiety, ponieważ zapoczątkowują i kończą jej okres reprodukcyjny. Czas wystąpienia tych

zjawisk charakteryzuje duża zmienność międzyosobnicza. Badacze wskazują, że na wiek menarche oraz menopauzy mają wpływ zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe. Wpływ czynników środowiskowych na wiek menarche jest dobrze udokumentowany, a przeprowadzone do tej pory badania pokazują, że istotny wpływ na wiek wystąpienia pierwszej miesiączki mają takie czynniki jak: parametry urodzeniowe, poziom hormonów, masa ciała, stan odżywienia, liczba dzieci w rodzinie, status społeczno-ekonomiczny, stopień zurbanizowania miejsca zamieszkania, styl życia, aktywność fizyczna oraz czynniki klimatyczne [m. in.: Bielicki i in. 1986; Kirchengast, Hartman 1994; Chavarro i in. 2004; Wronka, Pawlińska-Chmara 2005a,b; Adair 2008; Louis i in. 2008; Lehmann i in. 2010; Matusik i in. 2011; Opore-Addo i in. 2012; Szwed, Kosińska 2012; Szwed i in. 2013]. W przypadku badań dotyczących wieku wystąpienia menopauzy wskazuje się natomiast na udział takich czynników jak: poziom hormonów, regularność i przebieg cykli miesięczkowych, liczba przeżytych ciąż, stopień zurbanizowania miejsca zamieszkania, status społeczno-ekonomiczny, palenie tytoniu, aktywność fizyczna, przebyte choroby, stres, dieta oraz czynniki klimatyczne [m. in.: Brambilla, McKinlay 1989; Thomas i in. 2001; Kaczmarek 2007; Henderson i in. 2008; Pawlińska-Chmara, Szwed 2008; Phipps i in. 2010; Morris i in. 2012; Stepaniak i in. 2013]. Niemniej jednak poza paleniem tytoniu, które przyspiesza wystąpienie menopauzy o 1,5-2 lat, udział pozostałych czynników w pojawieniu się ostatniej miesiączki nadal jest niejednoznaczny.

Bardzo istotne jest badanie czasu pojawienia się menarche oraz menopauzy, ponieważ oba zjawiska mogą być ważnymi modulatorami ryzyka wystąpienia niektórych chorób. Z szeregu badań wynika, że wczesna menarche i późna menopauza, a zatem długi okres rozrodczy kobiet, związane są ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób, w tym raka piersi, raka jajnika, raka endometrium oraz otyłości [Apter, Vihko 1983; Riss 1995; Titus-Ernstoff i in. 2001; Remsberg i in. 2005; Karapanou, Papadimitriou 2010, Britt 2012; Pierce i in. 2012], podczas gdy późna menarche i wczesna menopauza zwiększają ryzyko wystąpienia osteoporozy oraz depresji [Fox i in. 1993, Karapanou, Papadimitriou 2010; Baccaro i in. 2013]. Wystąpienie u kobiet zarówno wczesnej menarche i wczesnej menopauzy zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [Riss 1995; Remsberg i in. 2005; Atsma i in. 2006; Feng i in. 2008]. Wiek wystąpienia menopauzy jest również markerem starzenia się układu rozrodczego kobiet, wskazującym na obniżanie się ich zdolności rozrodczych, co w konsekwencji prowadzi do zakończenia płodności, które ma miejsce na około 5-10 lat przed wystąpieniem menopauzy [te Velde i in. 1998; de Bruin i in. 2001].

Czynniki środowiskowe wyjaśniają jedynie niewielką część zróżnicowania wieku wystąpienia menarche i menopauzy. Zjawiska te są w znacznej mierze warunkowane współdziałaniem wielu genów, których zidentyfikowanie oraz zbadanie ich wpływu na długość, przebieg i jakość okresu reprodukcyjnego kobiet, nadal pozostaje do zbadania. Choć badania dotyczące tego niezwykle ważnego okresu w życiu każdej kobiety podejmowane są od lat, to do tej pory nie podjęto próby usystematyzowania i kompleksowego opracowania tego okresu jako całości. Wiek wystąpienia menarche

i menopauzy jest wynikiem kompleksowego współdziałania zarówno czynników genetycznych jak i środowiskowych, dlatego też niezwykle istotne są badania rodzinne.

Przeprowadzone do tej pory badania bliźniąt, sióstr pochodzących z różnych porodów oraz matek i ich córek, ograniczają się jedynie do oszacowania wpływu czynników genetycznych za pomocą współczynnika odziedziczalności. Wskazują na jego bardzo szeroki zakres, który dla wieku menarche waha się od 45-80% [Kaprio i in. 1995; Chie i in. 1997, Palmert, Hirschhorn 2003; Eaves i in. 2004], podczas gdy dla wieku menopauzy wynosi od 30 do 85% [Snieder i in. 1998, van Asselt i in. 2006]. Odziedziczalność definiowana jest jako stosunek wariancji fenotypowej danej populacji wyjaśnianej zmiennością genetyczną [Szwed 2006]. Im wyższa wartość określająca procent odziedziczalności badanej cechy, tym mniejszy wpływ na nią mają czynniki środowiskowe. Należy pamiętać, że dotyczy ona jedynie populacji, dla której została obliczona i nie może być uogólniana na jednostkę czy inną populację.

Należy podkreślić, że poza badaniami wieku menarche u bliźniąt, badania rodzinne dotyczące wyznaczników okresu reprodukcyjnego nie były dotąd w Polsce podejmowane.

Celem badań, zaprezentowanych w postaci dzieła opublikowanego w całości - monografii stanowiącej osiągnięcie habilitacyjne, była **ocena udziału komponentów genetycznego i środowiskowego w kształtowaniu zjawisk biologicznych jakimi są menarche i menopauza**. Główny cel badań zrealizowano poprzez wykonanie następujących zadań badawczych:

1. Określenie współzależności rodzinnych wieku wystąpienia menarche w układach: matka - córka oraz siostra – siostra.
2. Określenie współzależności rodzinnych wieku wystąpienia menopauzy w układach: matka - córka oraz siostra – siostra.
3. Analiza okresu reprodukcyjnego kobiet i wskazanie udziału komponentów genetycznego i środowiskowego w kształtowaniu zjawisk biologicznych jakimi są menarche i menopauza.

W tym miejscu pragnę podkreślić, że wybór monografii jako sposobu przedstawienia uzyskanych wyników badań naukowych nie jest przypadkowy. W tradycji dyscyplin stanowiących nauki podstawowe, monografia była i jest częstą formą przedstawiania szerokiego opracowania uzyskanych wyników i problemów badawczych. W sytuacji, kiedy zaplanowane badania są rozciągnięte w czasie, obejmują bogaty ilościowo materiał badawczy oraz szeroki zakres poruszanych zagadnień, taki sposób prezentacji umożliwia wszechstronny opis oraz szczegółową analizę z zastosowaniem wielowymiarowych metod statystycznych i kompleksowe opracowanie wyników. W dobie internetu i dynamicznego rozwoju nauki, kiedy liczy się szybki przepływ informacji, praktyczniejszą formą przedstawiania wyników wydaje się być publikacja w postaci oryginalnego artykułu naukowego. Rzeczywiście jest to znacznie wygodniejszy kanał upowszechniania wiedzy, ale narzuca duże uproszczenia. W monografii można zawrzeć zdecydowanie więcej informacji, szczegółowo je opisać, gruntownie przeanalizować i dokładniej omówić. Taki rodzaj

publikacji umożliwia również wnikliwy i wszechstronny przegląd teoretycznych przesłanek podjętych badań, rzetelny, a nie skrótowy opis metod badawczych. Opracowanie monograficzne stanowi cenne źródło dostępu do danych, które z pewnością mogą być wykorzystane, a w przypadku moich badań przekonana jestem, że tak będzie, przez innych antropologów i badaczy wszystkich pokrewnych dyscyplin. Z tego względu postanowiłam wyniki swoich badań, wynikających z długoletnich zainteresowań problematyką okresu reprodukcyjnego kobiet, przedstawić w formie obszernej monografii. Opublikowanie wyników badań w języku angielskim umożliwia upowszechnienie ich nie tylko w kraju, ale przede wszystkim za granicą.

Rozdział pierwszy przedstawia nie podręcznikowe, lecz szczegółowe omówienie biologicznych mechanizmów sterujących okresem rozrodczym kobiet. Jest to rozdział prezentujący teoretyczne przesłanki omawianych zagadnień i oparty jest na przeglądzie piśmiennictwa dotyczącego genetycznych i hormonalnych uwarunkowań okresu reprodukcyjnego kobiet. Wykorzystując najnowsze doniesienia z literatury przedmiotu, poglądy i hipotezy badaczy, wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych, jak również własne przemyślenia, opisałam w sposób wszechstronny, kompetentny i systematyczny zagadnienia dotyczące płodności kobiet i hormonalnych mechanizmów regulacji okresu rozrodczego kobiet.

Za niezwykle ważne uważam szczegółowe omówienie genetycznego podłoża okresu reprodukcyjnego kobiet, gdzie przeanalizowałam i opisałam:

- a) geny (*FIGLA*, *NOBOX*, *LHX8*, *NANOS*, *BAX*) zaangażowane w powstawanie pęcherzyków jajnikowych, które odpowiedzialne są za tworzenie komórek zarodkowych oraz wpływają na liczbę pęcherzyków jajnikowych, z którymi dziewczyna wkracza w okres dojrzewania. Mając na uwadze, że wielkość pierwotnej puli pęcherzyków utworzona w okresie perinatalnym oraz szybkość wyczerpywania pęcherzyków po urodzeniu określają czas trwania zdolności rozrodczych kobiety, zaprezentowana grupa genów wydaje się mieć istotny wpływ na zróżnicowanie długości okresu reprodukcyjnego u kobiet.
- b) geny sterujące początkiem okresu dojrzewania dziewcząt (między innymi: *LIN28B*, *LEP*, *LEPR*, *KISS1*, *GPR54*). Dojrzewanie pojawia się po reaktywacji w podwzgórzu hormonu uwalniającego gonadotropiny. Jest to proces skomplikowany, kontrolowany przez złożoną sieć neuronów oraz regulowany przez wiele genów. Kilka genów zostało już zidentyfikowanych, lecz jest wielce prawdopodobne, że o wiele więcej nie zostało jeszcze odkrytych. Jak wykazałam, kluczową rolę w zapoczątkowaniu pokwitania i reprodukcji wydaje się odgrywać gen *KISS1*, produkujący kisspeptynę oraz gen jej receptora *GPR54*.
- c) geny wpływające na przebieg okresu reprodukcyjnego poprzez efekty hormonalne (m. in. *FSH*, *FSHR*, *LH*, *LHR*, *Era*, *CYP17* oraz *CYP19*). Funkcje rozrodcze są realizowane przy sprawnie działającej osi podwzgórze - przysadka - gonady. Zaburzenia wydzielania hormonów *FSH*, *LH* czy estrogenów, jak również nieprawidłowe wytwarzanie receptorów dla tych

hormonów oraz polimorfizm genów kodujących białka uczestniczące w szlaku syntezy hormonów płciowych, prowadzą do zaburzeń w przebiegu okresu reprodukcyjnego u kobiet, a tym samym wpływają na przebieg oraz długość jego trwania.

- d) geny determinujące liczbę oraz tempo rekrutowanych pęcherzyków jajnikowych przeznaczonych do dojrzewania i owulacji (*BMP15*, *GDF9*, *AMHR2*, *GPR3* oraz *FOXL2*). Wielkość pierwotnej puli pęcherzyków utworzona w okresie prenatalnym oraz szybkość wyczerpywania pęcherzyków jajnikowych po urodzeniu, określają czas trwania możliwości rozrodczych kobiety. Analiza genów kandydujących wykazała, że ustanie funkcji jajników może wynikać zarówno z mniejszej początkowej liczby pęcherzyków powstających podczas rozwoju, ze zwiększonej ich atrezji, jak i wrażliwości pęcherzyków jajnikowych na gonadotropiny. Mutacje prowadzące do tego stanu mogą wynikać ze zmian zachodzących w samym oocyte lub w komórkach otaczających pęcherzyk jajnikowy. Stąd przedstawiona grupa genów, determinująca liczbę oraz tempo rekrutowanych pęcherzyków jajnikowych przeznaczonych do dojrzewania i owulacji, również wydaje się mieć kluczowe znaczenie w sterowaniu okresem reprodukcyjnym kobiet.
- e) oraz inne geny zaangażowane w sterowanie okresem reprodukcyjnym.

Tempo i dynamika procesów składających się na okres reprodukcyjny kobiet, jak każde zjawisko w rozwoju ontogenetycznym, są uwarunkowane splotem wielu czynników, których udział wielokrotnie próbowano wyjaśnić. Wskazany przeze mnie najbardziej prawdopodobny mechanizm sterujący biologią rozrodu kobiety wynika z współdziałania zróżnicowanych uwarunkowań genetycznych, hormonalnych, enzymatycznych oraz całej gamy czynników środowiskowych, które działają z różnym nasileniem, w różnym czasie i to nie tylko w okresie rozrodczym, ale również w fazach go poprzedzających. Zwróciłam również uwagę na fakt, że okres reprodukcyjny kobiet jest zjawiskiem biologicznym rozciągniętym w czasie, uwarunkowanym działaniem wielu genów o różnorodnych mechanizmach działania, a odkryte dotychczas geny zaangażowane w jego sterowanie, nie wyjaśniają w pełni całokształtu zagadnienia. Nadal pozostaje duża grupa genów, których związek z przebiegiem okresu rozrodczego nie został jeszcze zidentyfikowany. Dodatkowo należy przyjąć, że różnicowanie długości trwania tego okresu może być następstwem kilku genetycznych mechanizmów, spośród których nie wszystkie zostały w pełni poznane. Niektóre czynniki genetyczne mogą działać zgodnie z mendlowskim sposobem dziedziczenia, jednak większość efektów genetycznych będzie najprawdopodobniej wynikiem współdziałania wielu genów o charakterze kumulatywnym, co dodatkowo utrudnia prowadzenie badań, wnioskowanie i wyjaśnianie mechanizmów sterujących płodnością kobiet.

Część teoretyczna ukazuje również, że wiek wystąpienia menarche i menopauzy nie może być warunkowany wyłącznie przez działanie pojedynczych genów, czy nawet zespołowego wpływu grupy genów o charakterze kumulatywnym. Wystąpienie

menarche, jak i menopauzy wyznaczają okres zdolności rozrodczych kobiety, które wspólnie są częścią okresu reprodukcyjnego, sterowanego kompleksem genów zajmujących różne loci w różnych chromosomach. Zatem menarche, jak i menopauza powinny być uznane za takie cechy ilościowe, w ujawnienie się których zaangażowanych jest wiele genów.

Bardzo obszerny rozdział pierwszy uważam za niezwykle cenny, bowiem po raz pierwszy podjęto próbę usystematyzowania informacji dotyczących biologicznych mechanizmów sterujących okresem reprodukcyjnym kobiet, jak również kompleksowego opracowania tego okresu jako całości. Rozdział ten stanowi ważne źródło wiedzy dotyczące genów sterujących cyklem płciowym kobiety.

Metodyka i organizacja badań oraz kryteria doboru próby zostały bardzo szczegółowo opisane w rozdziale drugim. W omawianym osiągnięciu wykorzystano dane zebrane podczas badań przekrojowych, prowadzonych w latach 2006-2012 w dwóch niezależnych od siebie grupach kobiet, zamieszkujących Wielkopolskę. Pierwszą grupę stanowiły matki i ich córki, natomiast drugą parę sióstr. Za ważną zaletę materiału badawczego uważam ich rodzinny charakter. Badania rodzinne nie należą do łatwych, ani do często podejmowanych przez badaczy. Dają jednak unikatowy rodzaj informacji, umożliwiając badanie i wnioskowanie nie tylko o wpływie czynników środowiskowych, lecz również o udziale czynników genetycznych w kształtowaniu analizowanego zjawiska biologicznego.

Podstawowe narzędzie badawcze stanowił kwestionariusz ankietowy, pozwalający na ocenę wyznaczników okresu reprodukcyjnego - menarche i menopauzy w badaniach rodzinnych. Oceny badanych zjawisk dokonywano metodą retrospektywną.

Na potrzeby badań skonstruowano dwa autorskie kwestionariusze ankietowe. Pierwszy dotyczył rozpoczęcia okresu reprodukcyjnego i zawierał pytania o datę wystąpienia pierwszej miesiączki, urodzeniową masę ciała, przebyte choroby, zaburzenia hormonalne, aktywność fizyczną, wykształcenie rodziców, miejsce zamieszkania badanej i jej rodziców oraz liczbę dzieci w rodzinie. Natomiast drugi, kierowany do kobiet znajdujących się w okresie pomenopauzalnym, zawierał pytania dotyczące między innymi: historii okresu reprodukcyjnego w tym czasie wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki, statusu społeczno-ekonomicznego, stylu życia, stosowania terapii hormonalnej oraz przebytych chorób.

Ze względu na rodzinny charakter badań każda z ankiet składała się z dwóch części: pierwszej skierowanej do matek oraz drugiej skierowanej do ich córek lub pierwszej skierowanej do siostry starszej i drugiej do siostry młodszej. Aby nie wpływać na swoje odpowiedzi pary matka-córka i siostra-siostra oddzielnie wypełniały ankietę. Ankietę zostały przygotowane w sposób umożliwiający samodzielne wypełnienie. Do każdej ankiety dołączono instrukcję w jaki sposób należy ją wypełnić, podstawowe informacje na temat badań oraz wyjaśniono pojęcia, ze zrozumieniem których kobiety mogły mieć problem. Ze względu na ochronę danych osobowych od każdej badanej uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu, jednocześnie zapewniając

anonimowość badań i wykorzystanie uzyskanych wyników jedynie do celów naukowych.

Ankiety rozdano wśród par matka–córka oraz siostra-siostra, które wyraziły zgodę na udział w badaniu i spełniały następujące kryteria: 1) dane dotyczące wieku menarche i/lub menopauzy były dostępne dla obu kobiet stanowiących parę; 2) brak stwierdzonych zaburzeń genetycznych oraz hormonalnych, jak również schorzeń wpływających na zdolności reprodukcyjne badanych; 3) w celu uzyskania zbliżonych warunków życia, maksymalna różnica wieku między siostrami wynosiła 5 lat; 4) dla kobiet po menopauzie - naturalne wystąpienie menopauzy, przy czym status menopauzalny kobiet określono zgodnie z zaleceniami WHO [1981], gdzie menopauza naturalna oznacza ostatnią w życiu kobiety miesiączkę, po której upłynęło 12 kolejnych miesięcy bez krwawień miesięczkowych, a miesiączkowanie ustało na skutek fizjologicznej utraty aktywności folikularnej jajników. Kobiety z menopauzą sztuczną (operacyjne usunięcie macicy i/lub jajników), stosujące hormonalną terapię zastępczą oraz podlegające radioterapii lub chemioterapii zostały wykluczone z badań.

Zbadano 1145 matek i ich córek oraz 898 par sióstr. Z bazy danych wykluczono 118 par matka-córka oraz 62 pary siostra-siostra, które nie spełniały kryteriów doboru próby, stąd analizowaną próbę stanowiło 1027 par matka-córka i 836 par siostra-siostra. Taką liczebność badanego materiału, zbadanie rzetelności oraz skrupulatną metodykę badań, uważam za niezwykle cenną, bowiem z powodu rodzinnego charakteru badań, istniała trudność związana z koniecznością dotarcia do obu badanych, stanowiących parę.

Podjmując badania rodzinne okresu reprodukcyjnego kobiet, opis wyznaczników tego okresu oparto na wieku menarche i menopauzy. Wiek wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki ustalono metodą retrospektywną. Wiek menarche obliczono na podstawie dokładnej daty pierwszej miesiączki oraz daty urodzenia. Natomiast wiek menopauzy naturalnej ustalono na podstawie ostatniej miesiączki, po której krwawienia miesięczkowe nie występowały od co najmniej 12 miesięcy oraz daty urodzenia. W przypadku, kiedy zamiast dokładnej daty, badane podawały jedynie miesiąc i rok, 15 dzień z wskazanego miesiąca został wykorzystany do obliczenia wieku menarche lub menopauzy.

W celu określenia współzależności między wiekiem menarche i menopauzy w grupach matka-córka oraz siostra-siostra wykorzystano korelację Pearsona. Zależności między kategoriami wieku pierwszej i ostatniej miesiączki w analizowanych grupach, oceniano za pomocą testu chi-kwadrat, korelacji rang Spearmana oraz wielowymiarowej analizy korespondencji na podstawie tablic Burta.

W celu określenia ryzyka wystąpienia wczesnej i późnej menarche lub menopauzy, w przypadku gdy starsza krewna (matka lub siostra) również odnotowała wczesną lub późną menarche czy menopauzę, dla par matka-córka oraz siostra-siostra zastosowano analizę regresji logistycznej, obliczając iloraz szans, zwany inaczej współczynnikiem ryzyka – OR (z ang. odds ratio).

Test Kruskala-Wallisa oraz test mediany zastosowano w celu wskazania czynników w sposób istotny wpływających na zróżnicowanie wieku menarche i menopauzy.

Mając na uwadze wzajemne relacje pomiędzy czynnikami wpływającymi na wiek menarche lub menopauzy, analizy jednoczynnikowe poszerzono o procedury statystyczne umożliwiające wykazanie interakcyjnego charakteru ich wpływu oraz opisanie hierarchicznej struktury ich działania [Kosińska 2011]. W tym celu zastosowano metodę drzew klasyfikacyjnych, która polega na podziale badanej próby na podzbiory (klasy) obserwacji o podobnych właściwościach na podstawie pomiarów jednej lub większej liczby zmiennych objaśniających (predyktorów). Podstawową właściwością drzew klasyfikacyjnych jest ich hierarchiczna struktura oznaczająca, że wszystkie kolejne podziały są w pełni zależne od podziałów wcześniejszych. Począwszy od podziału przy węźle źródłowym, następują kolejno podziały wynikowych węzłów-potomków, aż do momentu, kiedy dzielenie zostanie przerwane. Węzły, które nie zostaną podzielone stają się węzłami końcowymi.

Zaletą drzew klasyfikacyjnych jest ich elastyczność, czyli możliwość badania wpływu zmiennych objaśniających pojedynczo, a nie wszystkich naraz. Na uwagę zasługuje również fakt, że metoda drzew klasyfikacyjnych nie wymaga spełnienia jakichkolwiek założeń wstępnych dotyczących normalności rozkładów badanych zmiennych i jednorodności wariancji w poszczególnych podgrupach. Uwzględniając charakter zmiennych objaśniających do konstrukcji drzew klasyfikacyjnych, wybrano metodę C&RT (ang. Classification and Regression Trees) wyczerpującego poszukiwania podziałów jednowymiarowych z opcjami jednakowego kosztu błędnej klasyfikacji. Metoda C&RT, opisana przez Breimana i in. [1998], polega na sprawdzaniu wszystkich możliwych podziałów dla każdej zmiennej objaśniającej w celu znalezienia najlepszego podziału, przy którym następuje największa poprawa dobroci dopasowania. Po uzyskaniu podziałów jednowymiarowych, metodą C&RT, utworzono ranking ważności predyktorów, który umożliwia uszeregowanie zmiennych predykcyjnych w skali od 0 (niska ważność) do 100 (wysoka ważność), w zależności od tego na ile są ważne, jeśli chodzi o ich wpływ na wartości zmiennej zależnej [StatSoft 2006].

Chcąc zrealizować główny cel pracy, którym była ocena udziału komponentów genetycznego i środowiskowego w kształtowaniu zjawisk biologicznych jakimi są menarche i menopauza, wykorzystując metodę drzew klasyfikacyjnych, określono współzależność i strukturę hierarchiczną zmiennych, które wyjaśniają: 1) wiek wystąpienia pierwszej miesiączki u córek, 2) wiek menarche siostr, 3) wiek menopauzy naturalnej u córek oraz 4) wiek menopauzy naturalnej siostr. Zmienne objaśniające wybrano ze zbioru predyktorów wpływających na opisywane zjawiska na podstawie testu Kruskala-Wallisa oraz testu mediany ($p < 0,05$).

Wszystkie obliczenia wykonano w pakiecie programów statystycznych Statistica 10.0 [StatSoft. 2011]. Procedury statystyczne zastosowane w opracowaniu wykorzystano zgodnie z ich założeniami. **Niewątpliwą zaletą opracowania danych jest zastosowanie nowoczesnej i dotąd rzadko stosowanej metody drzew klasyfikacyjnych w wersji C&RT.**

Wyniki badań zaprezentowałam w czterech podrozdziałach, dotyczących badań rodzinnych: 1) wieku menarche w układzie matka-córka; 2) wieku menarche w układzie siostra-siostra; 3) wieku menopauzy w układzie matka-córka oraz 4) wieku menopauzy w układzie siostra-siostra. W każdym podrozdziale zastosowano taki sam układ prezentacji wyników z wykorzystaniem tych samych metod statystycznych. Taki sposób prezentacji wyników podyktowany był dużą liczbą analiz, umożliwiającą przejrzystą dokumentację analizy danych, dzięki której Czytelnik otrzymuje klarowny obraz uzyskanych wyników.

W pierwszym etapie analizy danych wyznaczono przeciętny wiek menarche oraz menopauzy dla wszystkich par matka-córka oraz siostra-siostra. **Zgodnie z oczekiwaniami, wiek menarche i menopauzy u sióstr nie różnił się istotnie statystycznie, podczas gdy u córek odnotowano istotnie statystycznie niższy wiek pierwszej miesiączki (12,88 lat vs 13,49 lat; $p < 0,001$) oraz późniejsze wystąpienie menopauzy (50,14 lat vs 49,45 lat; $p < 0,001$) w porównaniu z matkami.** Uzyskane zależności potwierdzają wcześniej prowadzone badania [Torgerson i in. 1997; Peccei 1999; van Asselt i in. 2004; Morris i in. 2011b; Russo i in. 2012; Dólleman i in. 2014] i mogą wskazywać na istnienie zmian czasowych, zarówno wieku menarche, jak i menopauzy.

Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że mimo obniżania się wieku menarche, granice minimalnego (9 lat) oraz maksymalnego (18 lat) fizjologicznego czasu wystąpienia pierwszej miesiączki nie zostały przekroczone w żadnym z prezentowanych badań. Może to wskazywać na silną genetyczną determinację granic pojawienia się pierwszej miesiączki.

Udział czynników genetycznych w kształtowaniu wieku wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki **wykazano stwierdzając istnienie istotnej statystycznie, dodatniej korelacji w każdej z rozpatrywanych grup (menarche matka-córka: $r = 0,32$, $p < 0,001$, menarche siostra-siostra: $r = 0,38$, $p < 0,001$, menopauza matka-córka: $r = 0,37$, $p < 0,001$; menopauza siostra-siostra: $r = 0,42$, $p < 0,001$).** Wykazana wysoka zgodność między kategorią wieku menarche matki i córki oraz siostry starszej i młodszej (odpowiednio: $\chi^2 = 75,22$; $df = 4$; $p < 0,001$ i $r = 0,32$; $p < 0,001$ oraz $\chi^2 = 292,42$; $df = 4$; $p < 0,001$ i $r = 0,49$; $p < 0,001$), świadczy o istnieniu genetycznych mechanizmów sterujących wystąpieniem badanego zjawiska. Dziewczęta, które wcześniej rozpoczynają dojrzewanie mają matki i/lub siostry, które również odnotowują wczesną menarche. Podobnie, matki lub starsze siostry, które późno rozpoczęły miesiączkowanie posiadają córki lub siostry młodsze z późną menarche. Analizując zróżnicowanie kategorii wieku menarche w parach matka-córka oraz siostra-siostra **zaobserwowano, że w przypadku istnienia różnic w obrębie badanej pary, córki lub siostry młodsze wykazywały tendencję do wcześniejszego dojrzewania.** Takiej analizy dokonano po raz pierwszy, a uzyskany niezwykle istotny wynik, wyjaśnia najczęściej spotykane w literaturze przedmiotu tłumaczenie obniżenia przeciętnego wieku menarche, **poprawą warunków życia** [m. in. Łaska-Mierzejewska i in. 1982; Bielicki i in. 1986; Cichocka, Żarów 2002; Matusik i in. 2011; Szwed i in. 2013].

Wykazano również, że **matki z wczesną menopauzą posiadają córki, które kończą swój okres zdolności rozrodczych również wcześnie, to jest wieku lat 45 i wcześniej. Natomiast matki, u których menopauza wystąpiła powyżej 52 roku życia mają córki, które również późno osiągały ostatnią w życiu miesiączkę ($\chi^2=120,02$; $df=4$; $p<0,001$ i $r=0,32$; $p<0,001$).** Identycznie sytuacja przedstawia się u sióstr, bowiem **wczesne wystąpienie menopauzy u siostry starszej związane jest z wystąpieniem menopauzy w tym samym przedziale czasowym u jej siostry młodszej. Analogicznie, późna menopauza (> 52 lata) u jednej siostry związana jest z późnym wystąpieniem menopauzy u siostry drugiej ($\chi^2=135,67$; $df=4$; $p<0,001$ i $r=0,41$; $p<0,001$).** Analizując zróżnicowanie kategorii wieku menopauzy w parach matka-córka oraz siostra-siostra zaobserwowano, że w przypadku istnienia różnic w obrębie badanej pary, córki lub siostry młodsze wykazywały tendencję do późniejszego osiągnięcia menopauzy.

Zastosowanie regresji logistycznej umożliwiło ocenę ryzyka wystąpienia wczesnej i późnej menarche i menopauzy u badanych córek i sióstr młodszych. Uzyskane wyniki wykazały, że **ryzyko wystąpienia wczesnej menarche u badanej dziewczyny było dwukrotnie wyższe, jeśli jej matka miała wczesną menarche (OR = 2,01; $p=0,005$; 95% CI: 1,23-3,84) oraz prawie czterokrotnie wyższe w sytuacji, gdy u jej starszej siostry pierwsza miesiączka również wystąpiła wcześnie (OR = 3,81; $p<0,001$; 95% CI: 2,36-6,15).** Natomiast analizując późne pojawienie się menarche, wykazano **ponad trzykrotnie wyższe i prawie sześciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia pierwszej miesiączki, jeśli odpowiednio matki (OR = 3,44; $p<0,001$; 95% CI: 1,94-8,11) i starsze siostry (OR = 5,98; $p<0,001$, 95% CI: 3,66-9,75) również późno rozpoczęły miesiączkowanie.** Dowiedziono również, że **kobiety były ponad pięć razy bardziej narażone na wystąpienie wczesnej menopauzy (≤ 45 lat) jeśli ich matki miały wczesną menopauzę, niż kiedy jej nie miały (OR = 5,43; $p<0,001$; CI: 2,59-11,35) oraz miały sześciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia wczesnej menopauzy, jeśli ich starsza siostra również odnotowała takową (OR = 6,09; $p<0,001$; CI: 3,08-12,06).** Z kolei **ryzyko pojawienia się późnej menopauzy (>52 lata) wzrastało prawie dwukrotnie, jeśli matka badanej miała późną menopauzę (OR = 1,87; $p=0,017$; CI: 1,12-3,14) oraz ponad trzykrotnie jeśli u jej starszej siostry menopauza wystąpiła później niż w 52 roku życia (OR = 3,62; $p<0,001$; CI: 2,09-6,29).** Warto zwrócić uwagę na fakt, iż menopauza stanowi istotny aspekt płodności, ponieważ zdolność kobiety do wydania na świat potomstwa kończy się około 10 lat przed jej wystąpieniem. **Z tego względu, badania dotyczące uwarunkowań wieku, w którym kobieta traci tę możliwość są niezwykle istotne. Rodzinne predyspozycje do wystąpienia menopauzy w określonym wieku są jednym z elementów, które wkrótce mogą umożliwić przewidywanie, kiedy u córki czy siostry spada płodność.**

Kolejnym krokiem przeprowadzonych analiz było wskazanie czynników, które w sposób istotny wpływają na wiek wystąpienia menarche oraz menopauzy u badanych córek i sióstr. Wyniki testu Kruskala-Wallisa oraz testu mediany

wykazały różnicowanie wieku menarche córek oraz sióstr młodszych w zależności od stopnia zurbanizowania miejsca zamieszkania, wykształcenia matki i ojca oraz liczby dzieci w rodzinie. Uzyskane wyniki dowiodły, że im lepsze warunki życia posiadają dziewczęta (wyższe wykształcenie matki i ojca, wyższy stopień zurbanizowania miejsca zamieszkania, mniejsza liczba dzieci w rodzinie), tym wcześniej zaczynają miesiączkować. Zależności te potwierdziły prowadzone wcześniej badania [Chavarro i in. 2004; Wronka, Pawlińska-Chmara 2005a; Adair 2008; Łaska- Mierzejewska, Olszewska 2006].

Natomiast w odniesieniu do wieku wystąpienia menopauzy naturalnej badanych córek i sióstr, **wykazano różnicowanie ze względu na palenie tytoniu, liczbę przebytych ciąż oraz wykształcenie badanych.** Zgodnie z wynikami uzyskanymi przez innych autorów [m. in.: Parazzini i in. 1992; Luoto i in. 1994; Lawlor i in. 2003; Sievert, Hautaniemi 2003; Kaczmarek 2007; Santoro i in. 2007], **udowodniono, że kobiety z wyższym wykształceniem później osiągają menopauzę w porównaniu z kobietami o wykształceniu średnim, podstawowym lub zawodowym. Kobiety które nałogowo paliły papierosy o około rok wcześniej odnotowywały wystąpienie ostatniej w ich życiu miesiączki.** Również zgodnie z wyżej cytowanymi wynikami badań wykazano, że **średni wiek menopauzy był niższy u kobiet z mniejszą liczbą przebytych ciąż.** Ponadto u badanych córek **wykazano, że wczesna menarche wpływa na wystąpienie wczesnej menopauzy, podczas gdy późna menarche opóźnia zakończenie okresu reprodukcyjnego kobiet.**

Biorąc pod uwagę złożoność interakcji występujących pomiędzy poszczególnymi zmiennymi, w toku dalszej procedury badawczej, wykorzystano metodę drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych. Przeprowadzono weryfikację i hierarchizację zmiennych, których istotny wpływ na wiek menarche lub menopauzy wykazano za pomocą analiz jednowymiarowych. **Zastosowanie metody drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych oraz wyniki uzyskane z jej wykorzystaniem uważam za najważniejsze osiągnięcie moich badań. Uzasadniając oryginalność moich wyników oraz nowatorskie podejście badawcze** pragnę podkreślić, że najczęściej prezentowane przez badaczy wyniki dotyczą jedynie wskazania udziału określonej zmiennej w kształtowaniu badanego zjawiska i ograniczają się do stwierdzenia istnienia różnicowania, bądź braku różnic w wieku pojawienia się menarche lub menopauzy w zależności od działania określonego czynnika środowiskowego. Jednakże analizowanie pojedynczych zmiennych i badanie ich wpływ na określone zdarzenie może prowadzić do błędnych wniosków, bowiem wzajemnie powiązane zmienne mogą w określonym zestawieniu w odmienny sposób wpływać na badane zjawisko. Pojedynczy czynnik z reguły nie działa samodzielnie i bezpośrednio, a jedynie w sposób pośredni uruchamia lub stanowi ogniwo kaskady zdarzeń przyczyniających się do wywołania określonego efektu fenotypowego. Jak już wyżej wspomniałam, **niewątpliwym sukcesem omawianego osiągnięcia są wyniki uzyskane metodą drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych, które wykazały znaczący udział komponentu genetycznego w kształtowaniu czasu wystąpienia**

pierwszej i ostatniej miesiączki, zarówno w parach matka-córka jak i siostra-siostra. Wyniki jednoznacznie potwierdziły występowanie interakcji pomiędzy badanymi zmiennymi, ich hierarchiczną strukturę działania oraz zajmowaną pozycję w rankingu ważności predyktorów. **Przede wszystkim jednak, ujawniły wyraźny udział komponentu genetycznego w kształtowaniu wieku menarche badanych córek i sióstr, albowiem wiek menarche matki oraz siostry starszej zostały wskazane jako najważniejsza zmienna w rankingu analizowanych predyktorów, a ponadto stanowiły warunek pierwszego podziału drzewa klasyfikacyjnego.** Nie bez znaczenia jest również fakt, że w przypadku analiz dokonywanych w parach siostra-siostra, kategoria wieku menarche siostry starszej stanowiła jedyny warunek podziału drzewa. Wynik ujawniający w obu przypadkach (badania matka-córka oraz siostra-siostra), że węzeł trzeci (W3), powstały w wyniku pierwszego podziału drzewa klasyfikacyjnego, jest węzłem końcowym i zawiera głównie dziewczęta późno dojrzewające, których matki lub siostry również późno (>14 lat) odnotowały menarche. Świadczy to o dużej wadze tego predyktora, a tym samym potwierdza silną determinację genetyczną wieku menarche. Dalej analizując uwarunkowania wieku wystąpienia pierwszej miesiączki badanych córek wykazano, że kolejną pod względem ważności zmienną, okazała się, często podkreślana w literaturze przedmiotu, liczba dzieci w rodzinie [między innymi: Dann, Roberts 1984; Cameron, Nagdee 1996; Durda 2011; Matusik i in. 2011; Szwed i in. 2013]. Wyniki uzyskane w toku analizy metodą drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych potwierdziły występowanie wcześniejszej menarche u dziewcząt z rodzin o mniejszej liczbie dzieci. Choć w przypadku badań sióstr wpływ liczby dzieci w rodzinie ujawnił się dopiero w późniejszych podziałach drzewa, po wyeliminowaniu zmiennej wskazującej na działanie czynników genetycznych, a więc kategorii wieku menarche jej starszej siostry. **Hierarchizacja analizowanych zmiennych wyraźnie uszeregowwała na pierwszym miejscu czynniki genetyczne, a dopiero na kolejnych zmienne społeczno-ekonomiczne.** Warto zwrócić uwagę na fakt, iż zmienne społeczno-ekonomiczne posiadają zdecydowanie niższą wartość predykcyjną, co jest najbardziej widoczne w przypadku analiz dotyczących sióstr. Świadczy to o ich niższej ważności, a zatem mniejszym udziale tych zmiennych w kształtowaniu wieku wystąpienia menarche.

Podobnie w przypadku analiz umożliwiających wskazanie, które z testowanych zmiennych mają największy udział w kształtowaniu wieku wystąpienia ostatniej miesiączki u kobiet **wykazano, że najważniejszym czynnikiem warunkującym wystąpienie menopauzy badanych kobiet jest kategoria wieku menopauzy u ich matki lub starszej siostry.** Hierarchizacja badanych zmiennych wyraźnie ulokowała czynniki genetyczne na pierwszym miejscu, a dopiero na kolejnych pozostałe zmienne środowiskowe. Uwidoczniono również, że czynniki środowiskowe mają znacznie niższą rangę w kształtowaniu wieku wystąpienia menopauzy, co jest bardziej widoczne w przypadku analiz dotyczących sióstr, niż matek i ich córek. **Czynnikami środowiskowymi silnie wpływającymi na wcześniejsze wystąpienie menopauzy okazały się te zmienne, o których wiadomo, że wpływają na szybsze wytracanie pęcherzyków jajnikowych.**

Niezwykłe interesującą interakcję pomiędzy zmiennymi zaobserwowano u sióstr. Czynniki silnie wpływającymi na wiek menopauzy okazały się wykształcenie badanych oraz palenie tytoniu. Oba czynniki pozostają ze sobą w interakcji, bowiem wśród kobiet palących przeważały te, które posiadały wykształcenie podstawowe oraz zawodowe. Tak silny związek obu zmiennych, uwidocznił się po wyeliminowaniu kategorii wieku menopauzy starszej siostry, zapewne był przyczyną sklasyfikowania wykształcenia kobiet na pierwszym miejscu w kolejnym rankingu predyktorów. Zaprezentowane po raz pierwszy w taki sposób, wyniki badań potwierdziły również, że sprzyjające warunki środowiskowe (brak nałogu palenia, posiadanie potomstwa oraz wyższe wykształcenie) są czynnikami przyczyniającymi się do późniejszego wystąpienia menopauzy, a tym samym wydłużającymi czas zdolności rozrodczych kobiety. Uzyskane rezultaty udowodniły, że określone warunki środowiskowe są czynnikami umożliwiającymi lepsze lub gorsze wykorzystanie zadanego genetycznie potencjału i ukształtowanie fenotypu adekwatnego do warunków życia danej kobiety.

Wiadomo, że wiek kobiety determinuje szansę na zajście w ciążę i urodzenie zdrowego dziecka, a jak pokazują badania pomiędzy kobietami istnieje wielka różnica w szybkości starzenia się jajników [Kirkwood 1998; te Velde i in. 1998; te Velde, Pearson 2002; Kok i in. 2003]. **Z tego względu analiza uwarunkowań związanych z wiekiem menopauzy zaprezentowana w omawianym osiągnięciu, potencjalnie otwiera drogę do identyfikacji, które kobiety narażone są na przedwczesne starzenie się jajników, a które mogą sobie pozwolić na opóźnienie posiadania potomstwa bez obawy o wystąpienie niepłodności.**

Uzyskane przeze mnie wyniki badań rodzinnych pozwoliły na bardziej szczegółową analizę podobieństw i różnic czasu wystąpienia menarche i menopauzy jako wyznaczników okresu reprodukcyjnego. W szczególności pozwoliły ocenić czy analizowane podobieństwa i różnice są wynikiem działania wspólnych genów, podobnych lub nawet identycznych warunków życia badanych, czy też są wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych oraz jaki jest udział poszczególnych komponentów w kształtowaniu okresu reprodukcyjnego kobiet. Prezentowane w piśmiennictwie wyniki badań dotyczą jedynie pojedynczych prób określenia współzależności rodzinnych odnoszących się do wieku menarche, albo do wieku menopauzy. **Do tej pory nie analizowano tych zjawisk wspólnie, stąd badania zaprezentowane przeze mnie w postaci syntetycznej monografii nabierają dodatkowej wartości.**

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że w ostatnich dekadach nastąpiło podwyższenie średniego wieku, w którym kobieta decyduje się na urodzenie pierwszego dziecka. W Europie w 1980 roku średni wiek kobiet rodzących dziecko wynosił 26,9 lat, w roku 1990 - 27,8 lat, w 2000 – 29,1 lat, natomiast w 2012 roku już 30,1 lat [Eurostat 2006, Eurostat 2012]. W Polsce sytuacja przedstawia się podobnie. Średni wiek kobiet w momencie urodzenia dziecka wzrósł z 26,5 lat w 1980 roku do 28,9 lat w 2012 roku [Eurostat 2006, Eurostat 2012]. Biorąc zatem pod uwagę opóźnianie wieku urodzenia dziecka oraz fakt, że płodność kobiety maleje wraz z wiekiem [Baird i in. 2005; Schmidt i in. 2012], należy spodziewać się

zwiększającego się odsetka kobiet z problemami rozrodczymi. **Z tego względu, oprócz znaczenia poznawczego, uzyskane przeze mnie wyniki mogą posłużyć do opracowania modeli umożliwiających indywidualne prognozowanie przebiegu oraz długości trwania okresu płodności kobiet.**

Przedstawione analizy, uwzględniające zarówno wpływ czynników genetycznych, jak i środowiskowych na wiek wystąpienia menarche i menopauzy ujawniły, że czynniki genetyczne odgrywają rolę pierwszorzędową. Z kolei czynniki środowiskowe modyfikują wiek menarche oraz menopauzy. W sprzyjających warunkach wpływają na obniżenie wieku pierwszej miesiączki (mniejsza liczba dzieci w rodzinie, wyższe wykształcenie rodziców, zamieszkiwanie dużych miast) oraz opóźnienie wystąpienia menopauzy (u kobiet niepalących, posiadających potomstwo oraz wyższe wykształcenie). Zastosowanie metody drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych ujawniło występowanie licznych interakcji pomiędzy badanymi zmiennymi, wskazując hierarchiczną strukturę ich działania. Jednocześnie należy pamiętać, że nawet jeśli poznamy wszystkie czynniki kształtujące wiek wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki i tak będą istniały nieskończone możliwości interakcji pomiędzy nimi. Ten sam czynnik działający w określonym układzie zmiennych współdziałających może wywierać pozytywny, a w innym zestawieniu negatywny efekt na wystąpienie danego zjawiska. Ten fakt, w sposób wyraźny, potwierdziła zmienna pozycja hierarchiczna czynników uwzględnianych w rankingu predyktorów. Ponadto, czynniki środowiskowe mogą czasami wywoływać zmiany w aktywności konkretnych genów i poprzez efekty epigenetyczne wpływać na działanie złożonych mechanizmów sterujących biologią rozrodu kobiety.

Oczywiście w interpretacji uzyskanych wyników, należy mieć na uwadze, że wiek menarche czy menopauzy matki lub siostry jedynie w sposób pośredni świadczy o udziale czynników genetycznych i nie należy go utożsamiać wprost. Badając uwarunkowania rodzinne, trzeba pamiętać o tym, że uzyskane podobieństwa fenotypowe mogą wynikać nie tylko z wspólnych genów, efektów epigenetycznych, ale również z podobnego środowiska życia, codziennych zwyczajów, nawyków żywieniowych, stylu życia itp. Mimo, iż wielu badaczy [Towne i in. 2005; Anderson i in. 2007; Morris i in. 2011a; Morris i in. 2011b] nie wykazało znaczącego wpływu wspólnego środowiska i stylu życia na odziedziczalność, czy rodzinne podobieństwo wieku wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki, to jednak nie można takiego oddziaływania wykluczyć i należy pamiętać, że czasami można błędnie przypisywać uzyskany efekt czynnikom genetycznym, które w rzeczywistości są następstwem działania wspólnych dla rodziny warunków życia.

Holistyczne podejście do analizowanego problemu pozwoliło spojrzeć na okres reprodukcyjny z nowej, o wiele szerszej perspektywy, traktując go jako ciąg następujących po sobie oraz powiązanych ze sobą wydarzeń w życiu kobiety. **Kompleksowe ujęcie badanego zjawiska umożliwiło sformułowanie następujących wniosków końcowych:**

1. Nadrzędną rolę w kształtowaniu zjawisk biologicznych będących wyznacznikami okresu reprodukcyjnego kobiet pełnią czynniki genetyczne.

2. Czynniki genetyczne w interakcji z czynnikami środowiskowymi kształtują czas wystąpienia menarche oraz menopauzy.
3. Sprzyjające czynniki środowiskowe wpływają na wcześniejsze wystąpienie menarche oraz późniejsze wystąpienie menopauzy, co z kolei powoduje wydłużenie okresu reprodukcyjnego kobiet.

Analizując wystąpienie jakiegokolwiek zjawiska biologicznego należy zawsze mieć na uwadze, że geny dają jedynie pewien zakres możliwości wystąpienia tego zjawiska, którego granic nie można przekroczyć. Jedynie w sprzyjających warunkach środowiskowych geny ujawniają maksimum swoich możliwości. Należy zatem stwierdzić, że określone środowisko życia pozwala wykorzystać genetycznie zadany potencjał lub zupełnie go zaprzepaścić.

Przedstawione osiągnięcie stanowi kolejny, niezwykle istotny krok umożliwiający rozwikłanie mechanizmów sterujących biologią rozrodu kobiety. Zważywszy na konsekwencje zdrowotne wynikające z wczesnej lub późnej menarche czy menopauzy, wiek jej wystąpienia u matki lub siostry staje się ważnym predyktorem dla czasu wystąpienia tego zjawiska u córki czy młodszej siostry. Geny, które predysponują do wczesnej lub późnej menarche i menopauzy mogą powodować zmiany metaboliczne i endokrynologiczne, które prowadzą do zwiększenia ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia, osteoporozy i nowotworów narządów rodnych kobiety. Z tego względu wyniki badań rzucają nowe światło na zjawiska związane z rozrodczością kobiet. Z praktycznego punktu widzenia, informacje na temat wczesnej menopauzy u innych członków rodziny mogą mieć konsekwencje w decyzjach dotyczących planowania rodziny, histerektomii czy stosowania HTZ.

Podsumowując, wyniki prezentowane jako osiągnięcie habilitacyjne w znaczący sposób poszerzyły wiedzę na temat genetycznego podłoża okresu reprodukcyjnego kobiet, a tym samym mechanizmów sterujących biologią rozrodu kobiety. Są punktem wyjścia do dalszych badań, które pozwolą na przewidywanie czasu wystąpienia menarche, co umożliwi odpowiednio wczesną edukację dziewcząt oraz terminu (wieku) pojawienia się menopauzy, co z kolei umożliwi kobietom podejmowanie świadomych decyzji reprodukcyjnych.

Piśmiennictwo:

1. Adair LS. 2008. Child and adolescent obesity: Epidemiology and developmental perspectives. *Physiol Behav* 94: 8-16.
2. Anderson CA, Duffy DL, Martin NG, Visscher PM. 2007. Estimation of variance components for age at menarche in twin families. *Behaviour Genetics* 37: 668-677.
3. Apter D, Vihko R. 1983. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 82-86.
4. Atsma F, Bartelink M-LEL, Grobbee DE, van der Schouw YT. 2006. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: A meta-analysis. *Menopause* 13: 265-279.

5. Baccaro LF, de Souza Santos Machado V, Costa-Paiva L, Sousa MH, Osis MJ, Pinto-Neto AM. 2013. Factors associated with osteoporosis in Brazilian women: a population-based household survey. *Archives of Osteoporosis* 8: 1-9.
6. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, Sunde A, Templeton A, Van Steirteghem A, Cohen J, Crosignani PG, Devroey P, Diedrich K, Fauser BCJM, Fraser L, Glasier A, Liebaers I, Mautone G, Penney G, Tarlatzis B. 2005. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update* 11: 261-276.
7. Bielicki T, Waliszko A, Hulanicka B, Kotlarz K. 1986. Social-class gradients in menarcheal age in Poland. *Ann Hum Biol* 13: 1-11.
8. Brambilla DJ, McKinlay SM. 1989. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 42: 1031-1039.
9. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. 1998. *Classification and Regression Trees*. Chapman @ Hall/CRC. Boca Raton, London-New York, Washington, D.C.
10. Britt K. 2012. Menarche, menopause, and breast cancer risk. *The Lancet Oncology* 13: 1071-1072.
11. Cameron N, Nagdee I. 1996. Menarcheal age in two generations of South African Indians. *Ann Hum Biol* 23: 113-119.
12. Chavarro J, Villamor E, Narvaez J, Hoyos A. 2004. Socio-demographic predictors of age at menarche in a group of Colombian university women. *Ann Hum Biol* 31: 245-257.
13. Chie WC, Liu YH, Chi J, Wu V, Chen A. 1997. Predictive factors for early menarche in Taiwan. *Journal of Formosan Medical Association*, 96, 446-450.
14. Cichocka B, Żarów R. 2002. Zmiany sekularne wieku menarche u dziewcząt z Krakowa, Warszawy i Wrocławia w latach 1965–2000 a sytuacja psychosocjalna. *Pediatrics Polska* 4: 317-322.
15. de Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PA, Pearson PL, van Arendonk JA, te Velde ER, Kuurman WW, Dorland M. 2001. The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod* 16: 2014-2018.
16. Dann TC, Roberts DF. 1984. Menarcheal age in university of Warwick students. *J Bios Sci* 16: 511-519.
17. Dólleman M, Depmann M, Eijkemans MJC, Heimensem J, Broer SL, van der Stroom EM, Laven JSE, Van Rooij IAJ, Scheffer GJ, Peeters PHM, van der SchouwYT, Lambalk CB, Broekmans FJM. 2014. Anti-Müllerian hormone is a more accurate predictor of individual time to menopause than mother's age at menopause. *Human Reproduction* 29: 584-591.
18. Durda M. 2011. Biological status of adolescents in relation to their lifestyle behaviours and family's socioeconomic status. in: *Health and Well-Being in Adolescence. Part one Physical Health and Subjective Well-Being*, Kaczmarek M. [ed.] Bogucki Wydawnictwo Naukowe Poznań, 111-137.
19. Eaves L, Silberg J, Foley D, Bulik C, Maes H, Erkanli A, Angold A, Costello EJ, Worthman C. 2004. Genetic and environmental influences on the relative timing of pubertal change. *Twin Res* 7: 471-481.
20. Eurostat. 2006. Populations and social condition. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>
21. Eurostat. 2012. Mean age of women at childbirth. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>
22. Feng Y, Hong X, Wilker E, Li Z, Zhang W, Jin D, Liu X, Zang T, Xu X, Xu X. 2008. Effects of age at menarche, reproductive years and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* 196: 590-597.
23. Fox KM, Magaziner J, Sherwin R, Scott JC, Plato CC, Nevitt M, Cummings S. 1993. Reproductive correlates of bone mass in elderly women. Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *J Bone Miner Res* 8: 901-908.
24. Henderson KD, Bernstein L, Henderson B, Kolonel I, Pike MC. 2008. Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 167: 1287-1294.
25. Kaczmarek M. 2007. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas* 57: 139-153.

26. Kaprio J, Rimpela A, Winter T, Viken RJ, Rimpela M, Rose RJ. 1995. Common genetic influences on BMI and age at menarche, *Human Biology* 67: 739–753.
27. Karapanou O, Papadimitriou A. 2010. Determinants of menarche. *Reprod Biol Endocrinol* 8: 115.
28. Kirchengast S, Hartmann B. 1994. The impact of the age at menarche on body build and sex hormone levels in healthy adult women from Vienna, Austria. *Anthropologie* XXX: 205-214.
29. Kirkwood TBL. 1998. Ovarian ageing and the general biology of senescence. *Maturitas* 30: 105-111.
30. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, Grobbee DE, te Velde ER, Pearson PL, Peeters PHM. 2003. Subfertility reflects accelerated ovarian ageing. *Hum Reprod* 18: 644-648.
31. Kosińska M. 2011. Stan okołourodzeniowy potomstwa jako efekt interakcji układu płód-matka-środowisko. Wydawnictwo Naukowe UAM Poznań.
32. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. 2003. The association of socio-economic position across the life course and age at menopause: the British Women's Heart and Health Study. *Br J Obstet Gynecol* 110: 1078-1087.
33. Lehmann A, Scheffler C, Hermanussen M. 2010. The variation in age at menarche: an indicator of historic developmental tempo. *Anthropol Anz* 68: 85-99.
34. Louis GMB, Gray LE, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, Sippell W, Abbott DH, Soto A, Tyl RW, Bourguignon J-P, Skakkebaek NE, Swan SH, Golub MS, Wabitsch M, Toppari J, Euling SY. 2008. Environmental factors and puberty timing: Expert panel research needs. *Pediatrics* 121 (S3): 192-207.
35. Luoto R, Kaprio J, Uutela A. 1994. Age at natural menopause and socio-demographic status in Finland. *Am J Epidemiol* 139: 64-76.
36. Łaska-Mierzejewska T, Milicerowa H, Piechaczek H. 1982. Age at menarche and its secular trend in urban and rural girls in Poland. *Ann Hum Biol* 9: 227-233.
37. Łaska-Mierzejewska T, Olszewska E. 2006. Changes in biological status of Polish girls from a rural region associated with economic and political processes in the period 1967-2001. *J Bio SCI* 38: 187-202.
38. Matusik S, Łaska-Mierzejewska T, Chrzanowska M. 2011. Socioeconomic determinants of menarche in rural Polish girls using the decision trees method. *J Biosoc Sci* 43: 257-269.
39. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. 2011a. Familial concordance for age at menarche: analyses from the Breakthrough Generations Study. *Paedi Perinat Epidemiol* 25: 306-311.
40. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. 2011b. Familial concordance for age at menopause: results from the Breakthrough Generations Study. *Menopause* 18: 956-961.
41. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. 2012. Body mass index, exercise, and other lifestyle factors in relation to age at natural menopause: Analyses from the breakthrough generations study. *Am J Epidemiol* 175: 998-1005.
42. Opare-Addo PM, Stowe M, Ankobea-Kokroe F, Zheng T. 2012. Menarcheal and pubertal development and determining factors among schoolgirls in Kumasi, Ghana. *J Obstet Gynecol* 32: 159-165.
43. Palmert MR, Hirschhorn JN. 2003. Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Mol Genet Metab* 80: 1-10.
44. Parazzini F, Negri E, Vecchia C. 1992. Reproductive and general lifestyle determinants of age at menopause. *Maturitas* 15: 141-149.
45. Pawlińska-Chmara R, Szwed A. 2008. Cigarette smoking and age at natural menopause of women in Poland. *The Internet Journal of Biological Anthropology* Vol. 2 No. 1.
46. Peccei JS. 1999. First Estimates of Heritability in the Age of Menopause. *Current Anthropology* 40: 553-558.
47. Phipps AI, Ichikawa L, Bowles EJ, Carney PA, Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DS. 2010. Defining menopausal status in epidemiologic studies: A comparison of multiple approaches and their effects on breast cancer rates. *Maturitas* 67: 60-66.

48. Pierce MB, Kuh D, Hardy R. 2012. The role of BMI across the life course in the relationship between age at menarche and diabetes, in a British Birth Cohort. *Diabet Med* 29: 600-603.
49. Report of a WHO Scientific Group. 1981. Research on the menopause. WHO technical report series 670. Geneva:World Health Organisation.
50. Remsberg KE, Demerath EW, Schubert CM, Chumlea WC, Sun SS, Siervogel RM. 2005. Early Menarche and the Development of Cardiovascular Disease Risk Factors in Adolescent Girls: The Fels Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2718-2724.
51. Rees M. 1995. The age of menarche. *ORGYN* 4: 2-4.
52. Russo G, Brambilla P, Della Beffa F, Ferrario M, Pitea M, Mastropietro T, Marinello R, Picca M, Nizzoli G, Chiumello G. 2012. Early onset of puberty in young girls: an Italian cross-sectional study. *J Endocrinol Invest* 35: 804-808.
53. Santoro N, Brockwell S, Johnston J, Crawford SL, Gold EB, Harlow SD, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. 2007. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 14: 415-424
54. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. 2012. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update* 18: 29-43.
55. Sievert LL, Hautaniemi SI. 2003. Age at menopause in Puebla, Mexico. *Hum Biol* 75: 205-226.
56. Snieder H, Macgregor AJ, Spector TD. 1998. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 1875-1880
57. StatSoft 2006. Elektroniczny Podręcznik Statystyki PL, Krakow, web: <http://www.statsoft.pl/textbook/stathome.html>.
58. Statsoft.Inc. 2011. STATISTICA (data analysis software system) wersion 10.0 www.statsoft.com
59. Stepaniak U, Szafraniec K, Kubinova R, Malyutina S, Peasey A, Pikhart H, Paják A, Bobak M. 2013. Age at natural menopause in three Central and Eastern European urban populations: The HAPIEE study. *Maturitas* 75: 87-93.
60. Szwed A. 2006. Age at menopause in family links. *Gemellological Review* 7: 60-65.
61. Szwed A, Kosińska M. 2012. Biological maturity at birth, the course of the subsequent ontogenetic stages and age at menarche. *HOMO J Comp Hum Biol* 63: 292-300.
62. Szwed A, John A, Czaplą Z, Kosińska M. 2013. Influence of socioeconomic factors on age at menarche of Polish girls. *Anthropologischer Anzeiger* 70: 455-470.
63. te Velde ER, Dorland M, Broekmans FJ. 1998. Age at menopause as a marker of reproductive ageing. *Maturitas* 30: 119-125.
64. te Velde ER, Pearson PL. 2002. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8: 141-154.
65. Thomas F, Renaud F, Benefice E, de Meeüs T, Guegan JF. 2001. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants. *Hum Biol* 73: 271-290.
66. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. 2001. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 84: 714-721.
67. Torgerson DJ, Thomas RE, Reid DM. 1997. Mothers and daughters menopausal ages: is there a link? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 74: 63-66.
68. Towne B, Czerwinski SA, Demerath EW, Blangero J, Roche AF, Siervogel RM. 2005. Heritability of age at menarche in girls from the Fels Longitudinal Study. *Am J Phys Anthropol* 128: 210-219.
69. Wronka I, Pawlińska-Chmara R. 2005. Menarcheal age and socioeconomic factor in Poland, *Ann Hum Biol* 32: 630-638.
70. van Asselt KM, Kok HS, Pearson PL, Dubas JS, Peeters PHM, te Velde ER, van Noord PAH. 2004. Heritability of menopausal age in mothers and daughters. *Fertil Steril* 82: 1348-1351.
71. van Asselt KM, Kok HS, van der Schouw YT, Peeters PHM, Pearson PL, Grobbee DE. 2006. Role of Genetic Analyses in Cardiology. Part II: Heritability Estimation for Gene Searching in Multifactorial Diseases, *Circulation*, 113, 1136-1139
72. Wronka I, Pawlińska-Chmara R. 2005a. Menarcheal age and socioeconomic factor in Poland, *Ann Hum Biol* 32: 630-638.

73. Wronka I, Pawlińska-Chmara R. 2005b. Wpływ tempa dojrzewania na kształtowanie się dorosłych proporcji wagowo-wzrostowych u dziewcząt. *Wiad Lek* 58: 513-517.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

Na mój dorobek naukowy, poza monografią zaprezentowaną jako osiągnięcie naukowe wykazane w punkcie 4b i c Autoreferatu, składa się 41 prac, w tym 12 opublikowanych w czasopiśmie znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (Lista A MNiSW), 8 prac z listy B MNiSW, 5 publikacji anglojęzycznych w recenzowanym czasopiśmie spoza w/w baz, 1 monografia w języku polskim, 1 redakcja naukowa monografii w języku polskim, 2 rozdziały w monografii w języku angielskim, 10 rozdziałów w monografii w języku polskim oraz 2 publikacje popularnonaukowe w języku polskim (zał. 5. p. II A-E).

Główny nurt mojej pracy naukowej do doktoratu dotyczył badań nad **biologicznymi i kulturowymi uwarunkowaniami klimakterium u kobiet**. W ramach prowadzonych badań określiłam stopień indywidualnego zróżnicowania długości okresu reprodukcyjnego kobiet. Wyznaczyłam przeciętny wiek menopauzy naturalnej u kobiet w Polsce. Dokonałam oceny zróżnicowania międzyosobniczego wieku menopauzy w zależności od wpływu czynników biologicznych i środowiskowych. Poza tym oceniłam stopień nasilenia symptomów klimakterium w zależności od charakteru menopauzy, wybranych parametrów morfologicznych i fizjologicznych, stanu zdrowia oraz stylu życia. Pragnę zaznaczyć, że prowadzone przeze mnie badania były pierwszymi w Polsce, tak obszernie omawiającymi zagadnienia związane z uwarunkowaniami wieku menopauzy oraz przebiegiem klimakterium.

Ponadto moje zainteresowania badawcze dotyczyły również **morfologii i fizjologii procesu starzenia się człowieka**. W ramach tej tematyki wraz prof. dr hab. Marią Kaczmarek w 4 publikacjach (zał. 5. p. II B, pozycje 13-15 oraz p. II E pozycja 40) opisałam koncepcje wyjaśniające źródła i przyczyny starzenia się organizmów w ujęciu antropologicznym oraz koncepcję oceny wieku biologicznego w inwolucyjnej fazie ontogenezy człowieka.

Jeszcze w czasie studiów doktoranckich rozpoczęłam współpracę z School of Biological Sciences, University of Liverpool w projekcie „Research on the relationship between developmental stability and fertility in humans”, którym kierował prof. John T. Manning. W ramach tego projektu prowadziłam badania dotyczące **dymorfizmu płciowego wskaźnika 2D:4D** na terenie Polski oraz w 1998 roku odbyłam krótkoterminowy staż naukowy w School of Biological Sciences, University of Liverpool. Moja współpraca z zaowocowała 2 publikacjami (zał. 5. p. II A, pozycje 1 i 3). W ramach kontynuowanej współpracy z prof. J.T. Manningiem obecnie rozpoczęłam drugą serię badań, która ma na celu ocenę związku wskaźnika 2D:4D z wiekiem wystąpienia menarche u dziewcząt.

Najważniejszy nurt moich badań po uzyskaniu stopnia doktora skupiał się wokół tematyki dotyczącej okresu reprodukcyjnego kobiet. W ramach prowadzonych badań kontynuowałam tematykę rozpoczętą w ramach studiów doktoranckich, dotyczącą **uwarunkowań wieku wystąpienia menopauzy oraz**

przebiegu klimakterium u kobiet. Opisałam zróżnicowanie wieku wystąpienia menopauzy naturalnej w zależności od stylu życia, historii cyklu płciowego oraz aktywności rozrodczej kobiet (zał. 5. p. II B, pozycje 16-18).

Mając na uwadze postulowany w piśmiennictwie niejednoznaczny wpływ palenia tytoniu na wiek menopauzy, podjęłam badania, które w sposób jednoznaczny udowodniły, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia wcześniejszej menopauzy. Kobiety niepalące, średnio o dwa lata później przechodzą menopauzę niż kobiety nałogowo palące papierosy. Również ilość wypalanych dziennie papierosów różnicowała wiek wystąpienia menopauzy, przyspieszając ją u kobiet palących więcej niż pięć papierosów dziennie (zał. 5. p. II B, pozycje 20-21, 24 oraz C pozycja 36).

Poza badaniami dotyczącymi zróżnicowania wieku menopauzy naturalnej kobiet, uczestniczyłam w projekcie badawczym mającym na celu ocenę zmienności wskaźnika BMI oraz wybranych parametrów fizjologicznych u kobiet przed menopauzą i po menopauzie oraz w grupach kobiet z menopauzą: naturalną, kontrolowaną hormonalnie i sztuczną. W opublikowanych pracach wraz z współautorami wykazałam, że zachodzące w okresie klimakterium zmiany hormonalne powodują wzrost wartości wskaźnika BMI WHR, WHt oraz poziomu cholesterolu całkowitego we krwi. Zaobserwowaliśmy, że u kobiet, które w okresie okołomenopauzalnym poddały się hormonalnej terapii zastępczej, zmiany poszczególnych parametrów fizjologicznych oraz badanych wskaźników przebiegały łagodniej (zał. 5. p. II A pozycja 2 i 5 p. II B, pozycje 25 i 27).

Drugim problemem badawczym realizowanym przeze mnie w ramach zainteresowań skupiających się wokół okresu reprodukcyjnego kobiet był **wpływ dojrzałości biologicznej w momencie urodzenia oraz czynników środowiskowych na wiek menarche.** Wyniki prowadzonych badań potwierdziły, że czynniki społeczno-ekonomiczne statystycznie istotnie wpływają na wiek wystąpienia pierwszej miesiączki. Najpóźniej dojrzewają dziewczęta, których rodzice mieszkają na obszarach wiejskich. Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym wieku menarche jest liczba dzieci w rodzinie, bowiem dziewczęta z rodzin wielodzietnych jako ostatnie przekraczają próg dojrzałości biologicznej, wyznaczony wystąpieniem pierwszej miesiączki (zał. 5. p. II A pozycje 7-9; p. II B, pozycje 32, 34).

Zwieńczeniem pracy naukowej koncentrującej się wokół badań dotyczących okresu reprodukcyjnego kobiet jest monografia zaprezentowana jako osiągnięcie naukowe wykazane w punkcie 4b i c Autoreferatu.

Kolejnym nurtem badawczym, który realizowałam w ramach badań naukowych była **ocena rozwoju biologicznego człowieka w zdrowiu i chorobie.** W ramach tej szerokiej problematyki realizowałam badania dotyczące:

1) **oceny rozwoju fizycznego oraz stopnia odżywienia osób chorych na mukowiscydozę,** a wyniki badań ujawniające zły stan odżywienia chorych oraz znaczne odstępstwa rozwoju fizycznego od przyjętych norm zostały opublikowane w 4 artykułach (zał. 5. p. II A pozycja 6; p. II B, pozycje 14, 19 i 23) i zainicjowały tę problematykę badawczą na gruncie antropologii fizycznej;

2) **przeprowadzenia badań antropometrycznych dzieci szkolnych.** Badania te prowadziłam w ramach projektu badawczego „Poznańskie Badania Długofalowe”, kierowanego przez prof. dr hab. Marię Kaczmarek oraz w ramach międzynarodowego projektu badawczego realizowanego we współpracy z Mongolią pt: „The study of physical growth and development of urban and rural Mongolian children” (zał. 5 p. II H pozycja 1);

3) **związku występowania nadwagi i otyłości u chłopców z ADHD** (zał. 5. p. II A pozycje 10 i 12);

4) **oceny stopnia zaburzeń procesów poznawczych, sprawności funkcjonowania oraz stanu emocjonalnego wśród pacjentów z chorobą Alzheimera w odniesieniu do ich stylu życia w okresie poprzedzającym rozpoznanie choroby** (zał. 5. p. II A pozycja 4);

5) **problemu nadwagi i otyłości u kobiet z wyrównaną niedoczynnością tarczycy** (zał. 5. p. II B, pozycja 33) oraz

6) **wzrastania i stanu odżywienia dzieci z rodzin dysfunkcyjnych z problemem alkoholowym** (zał. 5. p. II A pozycja 11). Powyższe badania realizowałam we współpracy z następującymi ośrodkami naukowymi: 1) Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; 2) National Mongolian University; National Academy of Science (Ulan-Bator); 3) Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży oraz Zakład Genetyki w Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny; 4) Zakład Wirusologii Molekularnej UAM; Katedra Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; 5) Katedra Biologii Eksperymentalnej i Molekularnej, Uniwersytet Opolski; Oddział Chorób Układu Krążenia i Endokrynologii z Poradnią Endokrynologiczną, Szpital Wojewódzki w Opolu.

W ramach realizowanej problematyki badawczej zajmowałam się również **zastosowaniem metod statystycznych do opisu procesów wzrastania i oceny rozwoju biologicznego człowieka** (zał. 5. p. II B, pozycje 23 i 37; D pozycje 38-39). Wielokrotnie (zał. 5. p. III A) prezentowałam wyniki swoich badań na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Dwukrotnie zostałam nagrodzona za najlepiej zaprezentowaną podczas konferencji pracę naukową (zał. 5. p. II I, pozycje 1 i 2). Za osiągnięcia naukowe zostałam dwukrotnie wyróżniona nagrodą zespołową JM Rektora UAM (zał. 5, p. II I, pozycje 3 i 4).

6 Omówienie najważniejszych osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych

Realizując wyżej zaprezentowaną tematykę badawczą **wypromowałam 42 licencjuszy, 7 magistrantów oraz opiekowałam się 26 magistrantami.**

Poza badaniami naukowymi angażowałam się w działania mające na celu popularyzację nauki. Uczestniczyłam w Festiwalach Nauki, Nocach Naukowców oraz Nocach Biologów organizowanych na Wydziale Biologii. Za tę działalność zostałam wyróżniona Nagrodą Dziekana Wydziału Biologii UAM (zał. 5, p. III C, pozycja 2). Począwszy od studiów doktoranckich jestem bardzo aktywnym członkiem Polskiego

Towarzystwa Antropologicznego (PTA). Pełniłam funkcję sekretarza, a następnie przewodniczącej Oddziału PTA w Poznaniu. Od 2007 roku do chwili obecnej jestem sekretarzem generalnym Polskiego Towarzystwa Antropologicznego. W ramach tej działalności organizowałam seminaria naukowe, warsztaty oraz 2 Ogólnopolskie Konferencje Naukowe. Jako wymierny efekt organizowanego przeze mnie cyklu spotkań naukowych powstała książka pt.: „Między antropologią a medycyną. Koncepcje teoretyczne i implikacje praktyczne” (zał. 5, p. II B, pozycja 29). Dwukrotnie zostałam uhonorowana Nagrodą Polskiego Towarzystwa Antropologicznego przyznaną za działalność na rzecz PTA oraz popularyzację nauki (zał. 5, p. III C, pozycja 3).

Poznań: 9.06.2015r. Anita Jurek