



JAGIELLONIAN UNIVERSITY
IN KRAKÓW

Dr hab. Agnieszka Rak, prof. JU
Department of Physiology and Toxicology of Reproduction
Institute of Zoology and Biomedical Research
Faculty of Biology
Gronostajowa 9, str
30-387 Cracow
Phone: 012 664 50 03
agnieszka.rak@uj.edu.pl

Cracow, July 29, 2021

REVIEW OF THE DOCTORAL DISSERTATION OF MGR ENG. KAROLINA WOŁODKO

"The impact of maternal obesity on leptin signalling in the ovary and effects on oocyte and cumulus cells regulation in mice".

The review was prepared at the request of the Faculty of Medicine with the Department of Dentistry and the Department of English Language Education of the Medical University of Białystok, in accordance with the requirements of Art. 87 of the Act of July 20, 2018, Law on Higher Education and Science (i.e. Journal of Laws of 2021, item 478).

The doctoral dissertation submitted for evaluation was conducted under the scientific supervision of dr hab. vet. Antonio Galvão at the Institute of Animal Reproduction and Food Research of the Polish Academy of Sciences in Olsztyn in international cooperation with Gavin Kelsey, PhD from the Babraham Institute and the University of Cambridge, UK. The basis of the doctoral dissertation is two thematically consistent scientific publications, one original and one review, which appeared in 2020–2021 in prestigious, peer-reviewed international journals from the Journal Citation Reports list: *Cellular Physiology and Biochemistry* (IF₂₀₂₁ 5.14) and *International Journal of Molecular Sciences* (IF₂₀₂₁ 5.923). These journals are also included in the Ministry of Education's List of Scientific Journals and Science (09/02/2021) with 140 points each. The total Impact Factor of the journals which are the basis for applying for the doctoral degree is 10.358, and the sum of MEiN points is 280. In both publications, Karolina Wołodko is the first author, and her contribution to the production of these works is significant: 45% in the original research paper including, inter alia, data acquisition, preparation and interpretation of results and preparation of the manuscript for printing, and 60% in the review work including the concept and plan of the review work, its preparation and the development of diagrams. The presented papers are accompanied by a 34-page study, which consists of: table of contents, information on published papers constituting the basis of the doctorate, information on other publications and conference abstracts, abstract in Polish and English, introduction, research hypotheses, materials and methods, results, discussion, summary, conclusions, 4 figures and 50 literature items. Research for the doctoral dissertation was carried out on the basis of financial resources from the National Science

Centre, projects SONATA 8 No. 2014/15/D/NZ4/01152 and OPUS 12 No. 2016/23/B/NZ4/03737 led by dr hab. vet. Antonio Galvão.

The subject of the doctoral dissertation concerns the characterization of the leptin signalling pathway in the ovary during the development of obesity and studying the effect of leptin on the functioning of granulosa cells and theca cells. The author chose the mouse models of obesity induced by high-fat diet (HFD) and pharmacological hyperleptinaemia as the research model. The author is interested in the adipose tissue hormone leptin, the product of the obesity (Ob) gene, a high concentration of which is observed in obesity, which in turn leads to the occurrence of leptin resistance in many organs, but so far this phenomenon has not been investigated in ovarian cells. For many years, research has been conducted on the influence of leptin on the regulation of the reproductive function of both women and many species of animals. In genetically obese and sterile (ob/ob) mice, exogenous leptin restores female fertility. In adult rats, leptin stimulates the release of both gonadoliberein from the hypothalamus and luteinizing hormone (LH) from the pituitary gland. The role of leptin during sexual maturation and when the amount of energy supplied to the body is insufficient, and the release of gonadotropins from the pituitary gland are also very well described. In addition to acting on the hypothalamic–pituitary system, leptin also directly affects the function of the ovaries. So far, the participation of leptin in the development of ovarian follicle cells, oocyte maturation, ovulation and the formation of the corpus luteum has been demonstrated. The available literature data also indicate a direct influence of leptin on the regulation of expression of the genes involved in the processes of ovarian proliferation, apoptosis and steroidogenesis. Hence, I emphasize the topicality of the research topic undertaken in the doctoral dissertation, taking into account the characteristics of the ovarian leptin signalling pathway during the development of obesity and the influence of leptin on the global transcript (2026 genes) of cumulus cells. The research by M.Sc. Wołodko, as part of a global campaign referring to the search for solutions necessary for the prevention, diagnosis and treatment of fertility disorders related to with obesity, is innovative, extremely interesting and relevant.

The assessed doctoral dissertation is a study, the main part of which consists of two publications: one original and one review, which have already been thoroughly assessed by at least four reviewers and two editors of international journals; therefore, my role is to discuss the general assumptions of the doctoral dissertation submitted for review and any comments or discussions with the author about the importance of the works.

I rate the cognitive value of the results obtained by Ms Karolina Wołodko very highly, as evidenced by the fact that two articles were published in journals on the subject of animal reproductive physiology and endocrinology. The works are thematically consistent and as a whole they provide important knowledge on the occurrence of leptin resistance in the ovary of obese mice and the characteristics of transcriptome changes in cumulus cells during the development of obesity, and constitute a response to the research goals set by the PhD student. The papers are written comprehensively, with clearly defined goals and a properly conducted discussion. The documentation of the results in the form of tables and figures is clear and legible. In my opinion, the entire doctoral dissertation is a well-thought-out, consistently implemented research idea of high cognitive value.

In the original research work by Wołodko K *et al.* (2020), *Leptin Resistance in the Ovary of Obese Mice is Associated with Profound Changes in the Transcriptome of Cumulus Cells*, published in the journal Cellular Physiology and Biochemistry, the PhD student focused on determining changes in the leptin signalling pathway during progressive obesity in mice that after long-term exposure to an HFD lead to the development of leptin resistance at the ovarian level. In the initial period after 4 weeks of treatment, HFD mice showed hyperactivation of the ovarian leptin signalling pathway, which was manifested by an increase in phosphorylation of tyrosine 985 of the leptin receptor and the SOCS3 pathway inhibitor.

The presence of leptin resistance was confirmed by the results obtained after 16 weeks of HFD use, where the author observed inhibition of the leptin signalling pathway, a decrease in pJAK2 kinase phosphorylation and an increase in SOCS3. Moreover, the PhD student showed that the transcripts of cumulus cells are correlated with female body weight, and for the first time showed their changes during the development of obesity. Interestingly, in early obesity (4 weeks of HFD), she observed that an increase in activation of the leptin signalling pathway stimulates changes in the expression of genes related to glucose metabolism but inhibits the expression of genes related to epigenetic regulation and cell cytoskeleton organization, whereas in late obesity (16 weeks of HFD) there is an increase in the expression of factors related to inflammation and morphological changes of the cell. Undoubtedly, the results of this work may contribute to elucidating the mechanisms that lead to infertility during the development of obesity, as well as to determining the markers of pathology development in the ovarian cells during obesity. After reading the thesis, a few questions and comments come to my mind:

- on the basis of what preliminary studies or available literature did the PhD student determine the dose of leptin to be administered? Did she take into account the changing levels of leptin in the blood serum and in the follicular fluid during the oestrous cycle?
- did the PhD student perform specificity tests of the antibodies used during the Western blot analysis?
- did the PhD student observe changes in regulation of the oestrous cycle or female fertility, or changes in the level of oestradiol in the blood or main fertility genes at ovary level (steroid synthesis, proliferation apoptosis, angiogenesis...) of obese mice with leptin resistance in the ovary?
- taking into account the obtained research results, can we suggest the existence of resistance to other adipokines, e.g. adiponectin or resistin in ovarian cells?

In the second review, Wołodko K *et al.* (2021), *Revisiting the Impact of Local Leptin Signaling in Folliculogenesis and Oocyte Maturation in Obese Mothers*, the PhD student attempted to discuss the impact of maternal obesity and local changes in the leptin signalling pathway on the process of folliculogenesis and gamete maturation. Ms Wołodko begins her review by describing the negative impact of obesity on the functioning of ovarian cells, then describes in detail leptin, signalling pathways and leptin's role in the ovary', ending this chapter with the characteristics of other adipokines in the ovary during obesity. Then, she presents in great detail the morphological changes of the folliculogenesis process. The next two chapters are devoted to the analysis of molecular pathways, including the leptin signalling pathway, in the regulation of folliculogenesis. The final chapter of the review is devoted to the description of oocyte maturation and its regulation as well as the role of leptin in oocyte maturation and early embryonic development. The study concludes that decreased activity of the leptin signalling pathway during obesity may contribute to accelerated loss of ovarian follicles, impaired formation of antral follicles or abnormal oocyte maturation. In my opinion, the preparation and publication of the review work by the PhD student required a lot of knowledge and the ability to discuss the obtained results in the light of the current literature. The number of works read, as many as 146 literature items, is also impressive. The preparation of this study required the PhD student to have a high degree of scientific maturity.

Noteworthy are the clear and carefully prepared diagrams prepared by the PhD student, which facilitate understanding of the research topic and summarize the obtained results and their further interpretation. I would like to express my appreciation to the author of the work for the insightful and exemplary discussions in the published works, which testify to her extensive knowledge and skills in using literature. The discussion was probably a big challenge because many very interesting results were

obtained. I am convinced that during the discussion of the results, new ideas for further research were also born, aimed at explaining the problems of infertility in obese women. Does the PhD student intend to continue the research topic she undertook?

The specific achievements of the work under evaluation include:

- obtaining pioneering results of research with a significant contribution to science, as evidenced by the publication of two papers of high scientific level, constituting a doctoral dissertation in very good world scientific journals from the Journal Citation Reports list;
- demonstration of leptin resistance in ovarian cells of obese mice;
- study of global changes in the transcriptome of obese mouse cumulus cells in international collaboration with a group led by dr Gavin Kelsey;
- description of the effects of maternal obesity and local changes in the leptin signalling pathway on folliculogenesis and oocyte maturation;
- ability to synthetically and comprehensively describe the obtained research results together with the ability to conduct a scientific discussion.

Ms Karolina Wołodko's doctoral dissertation presented for review is a valuable, original scientific work, containing innovative results that expand knowledge on the regulation of ovarian function in obesity. The author has demonstrated excellent skills in planning and conducting research, drawing conclusions based on the obtained results and extensive knowledge, allowing for a substantive discussion with the reviewers of the works. The conducted research required excellent substantive and workshop preparation. The remarks, questions or comments contained in this review do not diminish the substantive value of the doctoral dissertation being assessed but are an incentive for scientific discussion.

Summing up, I can state that the assessed thesis fully meets the requirements for doctoral dissertations specified in Art. 87 of the Act of July 20, 2018, Law on Higher Education and Science (i.e. Journal of Laws of 2021, item 478) to candidates applying for a doctoral degree. Therefore, I am submitting an application to the Senate of the Medical University of Bialystok for the admission of Ms Karolina Wołodko to further stages of the doctoral dissertation. Considering the scope and high scientific level of the analyses carried out and their publication in prestigious international journals, I also request the award of PhD dissertation.

Yours sincerely



Cracow, July 29, 2021

dr hab. Agnieszka Rak, prof. JU

Dr hab. Agnieszka Rak, prof. UJ
Pracownia Fizjologii i Toksykologii Rozrodu
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych
Wydział Biologii
Ul. Gronostajowa 9
30-387 Kraków
Tel. 012 664 50 03
agnieszka.rak@uj.edu.pl

Kraków, dn.29.07.2021 r.

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ MGR INŻ. KAROLINY WOŁODKO

pt. „*The impact of maternal obesity on leptin signalling in the ovary and effects on oocyte and cumulus cells regulation in mice*”.

Recenzja została przygotowana na wniosek Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, zgodnie z wymaganiami art. 87 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j Dz. U. z 2021 r., poz. 478).

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została wykonana pod opieką naukową Pana dr hab. lek. wet. Antonio Galvão w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie we współpracy międzynarodowej z Gavinem Kelsey, PhD z Instytutu Babraham i Uniwersytetu Cambridge w Wielkiej Brytanii. Podstawą rozprawy doktorskiej są dwie spójnie tematycznie publikacje naukowe, jedna oryginalna i jedna przeglądowa, które ukazały w się 2020 - 2021 roku w prestiżowych, recenzowanych, międzynarodowych czasopismach z listy *Journal Citation Reports: Cellular Physiology and Biochemistry (IF₂₀₂₁ 5,14)* oraz *International Journal of Molecular Sciences (IF₂₀₂₁ 5,923)*. Czasopisma te znajdują się również w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) (09.02.2021) z przyznanymi punktami po 140. łączny IF czasopism stanowiących podstawę do ubiegania się o nadania stopnia doktora wynosi 10,358, a suma punktów MEiN to 280. W obu publikacjach Pani mgr Karolina Wołodko jest pierwszym autorem, a Jej wkład w powstanie tych prac, jest znaczący: 45 % w oryginalnej pracy badawczej i obejmuje m.in. pozyskiwanie danych, opracowanie i interpretacja wyników oraz przygotowanie manuskryptu do druku oraz 60 % w pracy przeglądowej obejmując koncepcję i plan pracy przeglądowej, jej przygotowanie oraz opracowanie schematów. Przedstawione prace zostały opatrzone 34 stronicowym opracowaniem, na które składają się: spis treści, informacja o opublikowanych pracach stanowiący podstawę doktoratu, informacja o pozostałych publikacjach i streszczeniach konferencyjnych, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, hipotezy badawcze, materiały i metody, wyniki, dyskusja, podsumowanie, wnioski, cztery figury oraz 50 pozycji literatury. Badania do pracy doktorskiej wykonano w oparciu o środki finansowe pochodzące z Narodowego Centrum Nauki, projekty SONATA 8 nr 2014/15/D/NZ4/01152 oraz OPUS 12 nr 2016/23/B/NZ4/03737 kierowanymi przez Pana dr hab. lek. wet. Antonio Galvão.

Tematyka rozprawy doktorskiej dotyczy scharakteryzowania szlaku sygnałowego leptyny w jajniku podczas rozwoju otyłości oraz zbadania wpływu leptyny na funkcjonowanie komórek ziarnistych oraz komórek otoczki. Autorka jako model prowadzonych badań wybrała mysie modele otyłości indukowanej dietą wysokotłuszczową (HFD, *high fat diet*) oraz farmakologiczną hiperleptynemią. Przedmiotem zainteresowania Autorki jest leptyna, produkt genu otyłości (Ob), hormon tkanki tłuszczowej, którego wysokie stężenie obserwujemy w otyłości, co w konsekwencji prowadzi do występowania leptynooporności w wielu narządach, jednak do tej pory nie zbadano tego zjawiska w komórkach jajnikach. Od wielu lat prowadzone są badania nad wpływem leptyny na regulację funkcji rozrodczej zarówno kobiet jak i wielu gatunków zwierząt. U genetycznie otyłych i bezpłodnych myszy (ob/ob) egzogenna leptyna przywraca płodność samic. U dorosłych szczurów leptyna stymuluje zarówno uwalnianie gonadoliberyny z podwzgórza, jak i hormonu luteinizującego (LH) z przysadki. Bardzo dobrze opisano także udział leptyny w czasie dojrzalości płciowej oraz kiedy ilość dostarczanej do organizmu energii jest niewystarczająca i zahamowane jest uwalnianie gonadotropin z przysadki. Oprócz działania na układ podwzgorzowo-przysadkowy, leptyna wpływa również bezpośrednio na czynność jajników. Dotychczas wykazano udział leptyny w rozwoju komórek pęcherzyka jajnikowego, dojrzewaniu oocytu, owulacji i tworzenia ciała żółtego. Dostępne dane literaturowe wskazują również na bezpośredni wpływ leptyny na regulację ekspresji genów zaangażowanych w procesy proliferacji, apoptozy czy steroidogenezy jajnikowej. Stąd, podkreślam aktualność tematyki badawczej podjętej w pracy doktorskiej uwzględniającej charakterystykę szlaku sygnałowego leptyny w jajniku podczas rozwoju otyłości oraz wpływ leptyny na globalny transkryptom (2026 genów) komórek kumulusa. Badania Pani magister Wołodko wpisując się w ogólnoswiatową kampanię nawiązującą do poszukiwania rozwiązań niezbędnych do zapobiegania, diagnostyki i leczenia zaburzeń płodności związanych z otyłością są nowatorskie, niezwykle interesujące i trafne.

Oceniana rozprawa doktorska ma charakter opracowania, której zasadniczą część stanowią dwie publikacje: oryginalna oraz przeglądowa, które zostały już poddane wnikliwej ocenie minimum przez czterech recenzentów i dwóch edytorów czasopism o zasięgu międzynarodowym, zatem moja rola sprowadza się do omówienia ogólnych założeń przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej oraz ewentualnych uwag czy dyskusji z Autorką o wadze prac.

Wartość poznawczą wyników otrzymanych przez Panią Karolinę Wołodko oceniam bardzo wysoko, o czym świadczy fakt opublikowania dwóch artykułów w czasopismach o tematyce obejmującej fizjologię i endokrynologię rozrodu zwierząt. Prace są spójne tematycznie a jako całość dostarczają istotnej wiedzy z zakresu występowania leptynooporności w jajniku otyłych myszy oraz charakterystyki zmian transkryptomu w komórkach kumulusa w czasie rozwoju otyłości i stanowią odpowiedź na założone przez Doktorantkę cele badawcze. Prace napisane są zrozumiale, z jasno sprecyzowanymi celami i prawidłowo przeprowadzoną dyskusją. Dokumentacja wyników w postaci tabel i figur jest jasna i czytelna. W mojej opinii cała rozprawa doktorska jest przemyślanym, konsekwentnie realizowanym pomysłem badawczym, o dużej wartości poznawczej.

W oryginalnej pracy badawczej Wołodko K i współ. (2020), *Leptin Resistance in the Ovary of Obese Mice is Associated with Profound Changes in the Transcriptome of Cumulus Cells*, opublikowanej w prestiżowym czasopiśmie *Cellular Physiology and Biochemistry*, Doktorantka skupiła się na określeniu zmian w szlaku sygnałowym leptyny podczas postępującej otyłości u myszy, które po długotrwałej ekspozycji na dietę wysokotłuszczową prowadzą do rozwoju leptynooporności na poziomie jajnika. W początkowym okresie po 4 tyg stosowania HFD wykazała hiperaktywację szlaku sygnałowego leptyny

w jajniku, co objawiło się zwiększoną fosforylacją tyrozyny 985 receptora leptyny oraz inhibitora szlaku SOCS3. Potwierdzeniem wystąpienia leptynooporności były wyniki uzyskane po 16 tyg stosowania HFD, gdzie Autorka obserwowała zahamowanie szlaku sygnałowego leptyny, spadek fosforylacji kinazy pJAK2 oraz wzrost SOCS3. Ponadto, Doktorantka wykazała, że transkryptom komórek kumulusa skorelowany jest z masą ciała samicy, a także po raz pierwszy wykazała jego zmiany w czasie rozwoju otyłości. Co ciekawe, we wczesnej otyłości (4 tyg HFD) zaobserwowała, iż wzrost aktywacji szlaku sygnałowego leptyny wpływa stymulująco na zmiany w ekspresji genów związanych z metabolizmem glukozy, lecz hamuje ekspresję genów związanych z regulacjami epigenetycznymi oraz organizacją cytoszkieletu komórki. Podczas gdy w późnej otyłości (16 tyg HFD) dochodzi do wzrostu ekspresji czynników związanych ze stanem zapalnym i zmianami morfologicznymi komórki. Niewątpliwie wyniki tej pracy mogą przyczynić się do wyjaśnienia mechanizmów, które prowadzą do niepłodności podczas rozwoju otyłości, a także do określenia markerów rozwoju patologii w komórkach jajnika podczas otyłości. Po przeczytaniu pracy nasuwa mi się kilka pytań i uwag:

- na podstawie jakich wstępnych badań czy dostępnej literatury Doktorantka ustaliła dawkę leptyny do podań? Czy brała pod uwagę zmieniające się w trakcie cyklu estralnego stężenie leptyny w surowicy krwi i płynie pęcherzykowym?
- czy w trakcie analizy Western blot Doktorantka wykonywała testy specyficzności użytych przeciwciał?
- czy Doktorantka obserwowała zmiany w regulacji cyklu estralnego, płodności samic czy zmiany poziomu estradiolu w krwi lub głównych genów procesów warunkujących płodność na poziomie jajnika (steroidogeneza, proliferacja, apoptoza, angiogeneza...) otyłych myszy z leptynoopornością w jajniku?
- biorąc pod uwagę otrzymane wyniki badań, czy możemy sugerować istnienie lokalnej oporności innych adipokin np. adiponektyny czy rezystyny w komórkach jajnika?

W drugiej pracy przeglądowej Wołodko K i współ. (2021), *Revisiting the Impact of Local Leptin Signaling in Folliculogenesis and Oocyte Maturation in Obese Mothers*, Doktorantka podjęła próbę dyskusji wpływu otyłości matczynej i lokalnych zmian w szlaku sygnałowym leptyny na proces folikulogenezy i dojrzewania gamet. Pracę przeglądową Pani Wołodko rozpoczyna od opisanego negatywnego wpływu otyłości na funkcjonowanie komórek jajnika, następnie szczegółowo opisuje leptynę, szlaki sygnalizujące oraz jej rolę w tym narządzie, kończąc ten rozdział charakterystyką innych adipokin w jajniku podczas otyłości. Następnie, bardzo szczegółowo przedstawia morfologiczne zmiany procesu folikulogenezy. Kolejne dwa rozdziały poświęca analizie szlaków molekularnych, włączając szlak sygnałowy leptyny, w regulacji procesu folikulogenezy. Ostatni rozdział pracy przeglądowej poświęcony jest opisaniu dojrzewania oocyty i jego regulacji, jak również roli leptyny w procesie dojrzewania oocyty i rozwoju wczesnozarodkowego. Pracę podsumowuje, że obniżona aktywność szlaku sygnałowego leptyny podczas otyłości może przyczyniać się do przyspieszonej utraty pęcherzyków jajnikowych, zaburzonego formowania pęcherzyków antralnych czy nieprawidłowego dojrzewania oocyty. W mojej opinii przygotowanie i opublikowanie pracy przeglądowej przez Doktorantkę wymagało dużej wiedzy i umiejętności dyskusji otrzymanych wyników w świetle obecnej literatury. Imponująca jest też ilość przeczytanych prac, aż 146 pozycji literatury. Przygotowanie tego opracowania wymagało dużej dojrzałości naukowej Doktorantki.

Na uwagę zasługują przygotowane przez Doktorantkę czytelne i starannie przygotowane schematy ułatwiające zrozumienie podjętej tematyki badań i podsumowujące otrzymane wyniki oraz ich dalszą interpretację. Chciałabym wyrazić uznanie dla Autorki pracy za wnikliwe i wzorowo przeprowadzone dyskusje w opublikowanych pracach, które świadczą o Jej dużej wiedzy i umiejętności

postępowania się literaturą. Dyskusja była zapewne dużym wyzwaniem ponieważ uzyskano dużo niezwykle ciekawych wyników. Jestem przekonana, że w trakcie dyskusji wyników zrodziły się również nowe pomysły dalszych badań zmierzających do wyjaśnienia problemów bezpłodności kobiet otyłych. Czy Doktorantka zamierza dalej kontynuować podjętą tematykę badań?

Do szczególnych osiągnięć ocenianej pracy zaliczam:

- uzyskanie pionierskich wyników badań wnoszących istotny wkład w naukę, czego dowodem jest opublikowanie dwóch prac o wysokim poziomie naukowym stanowiących rozprawę doktorską w bardzo dobrych, światowych czasopismach naukowych z listy *Journal Citation Reports*;
- wykazanie leptynooporności w komórkach jajnika otyłych myszy;
- zbadanie globalnych zmian w transkryptomie komórek kumulusa otyłych myszy we współpracy międzynarodowej z grupą kierowaną przez dr Gavina Kelsey;
- opisanie wpływu matczynej otyłości i lokalnych zmian w szlaku sygnałowym leptyny na folikulogenezę i dojrzewanie oocytu;
- zdolność do syntetycznego i zrozumiałego opisu uzyskanych wyników badań wraz z umiejętnością prowadzenia dyskusji naukowej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani Karoliny Wołodko jest wartościowym, oryginalnym dziełem naukowym, zawierającym nowatorskie wyniki, które poszerzają wiedzę z zakresu regulacji funkcji jajnika w otyłości. Autorka wykazała się doskonałymi umiejętnościami w planowaniu i prowadzeniu badań, wnioskowaniu w oparciu o uzyskane wyniki oraz dużą wiedzą pozwalającą na rzeczową dyskusję z recenzentami prac. Przeprowadzone badania wymagały znakomitego przygotowania merytorycznego i warsztatowego. Zawarte w niniejszej recenzji uwagi, pytania czy komentarze nie umniejszają wartości merytorycznej ocenianej pracy doktorskiej lecz są zachętą do naukowej dyskusji.

Reasumując stwierdzam, że oceniona praca w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim określonym art. 87 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r., poz. 478) stawianym kandydatom ubiegającym się o uzyskanie stopnia naukowego doktora. W związku z powyższym przekładam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani Karoliny Wołodko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę zakres i wysoki poziom naukowy przeprowadzonych analiz oraz ich publikację w prestiżowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym wnoszę również o wyróżnienie dysertacji.

Z poważaniem



Kraków, 29 lipca 2021 roku

dr hab. Agnieszka Rak, prof. UJ