



**ŚLĄSKI  
UNIwersYTET  
MEDYCZNY  
W KATOWICACH**

Zabrze 30.12.2025 r.

dr hab. n med. **Zbigniew Nawrat**

Zakład Biofizyki Katedry Biofizyki

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

41-808 Zabrze, ul. H.Jordana 19

#### **RECENZJA**

**rozprawy doktorskiej Pana mgra inż. Artura Wyciśłoka**

**pt. „Struktury sterowania i wrażliwość wybranych modeli układów biomedycznych”  
(Politechnika Śląska, 2025)**

**wykonanej pod opieką promotora prof. dr hab. inż. Jarosława Śmiei**

Uchwałą Rady Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna Politechniki Śląskiej w dn.16.X,2925r. zostałem powołany na recenzenta w przewodzie doktorskim Pana mgr. inż. Artura Wyciśłoka

#### **1. Wprowadzenie**

Symulacje numeryczne mają szczególne znaczenie w medycynie oraz kosmologii, ponieważ w obu dziedzinach uzyskanie bezpośrednich dowodów eksperymentalnych bywa ograniczone (w medycynie - względami etycznymi, kosztowymi i czasowymi, a w kosmologii - niemożnością prowadzenia kontrolowanych eksperymentów na badanym obiekcie), przez co modele stają się ważnym narzędziem wnioskowania i predykcji.

Jeżeli celem jest projektowanie elementów funkcjonalnie zespolonych z organizmem - takich jak implanty, urządzenia wszczepialne, leki czy biomateriały - to metody modelowania, identyfikacji i sterowania stają się niezbędne na wszystkich etapach procesu projektowego: od koncepcji i doboru mechanizmu działania, przez symulacyjne testowanie bezpieczeństwa i skuteczności w warunkach

zmienności osobniczej oraz zakłóceń, po strojenie parametrów i weryfikację działania w środowisku klinicznym; w praktyce oznacza to traktowanie układu „wyrób medyczny - organizm” jako złożonego układu dynamicznego, w którym kluczowe są stabilność, odporność i przewidywalność odpowiedzi.

Dotyczy to również czynników bioaktywnych oraz leków, które – jako celowe sygnały wejściowe oddziałujące na szlaki regulacyjne - wymagają projektowania dawkowania, kinetyki uwalniania i profilu działania w taki sposób, aby w warunkach niepewności parametrów i sprzężeń biologicznych uzyskać pożądaną odpowiedź układu przy minimalizacji działań niepożądanych.

W wielu przypadkach da się „zrozumieć” działanie układów biologicznych przez analogię do inżynierskich systemów sterowania, zwłaszcza gdy interesuje nas struktura regulacji (sprzężenie zwrotne, w przód, stabilizacja, tłumienie zakłóceń, adaptacja/kompensacja).

W podejściu biocybernetycznym i w biologii systemów przyjmuje się, że wiele zjawisk fizjologicznych można opisać w kategoriach układów dynamicznych z przepływem informacji: istnieją mierzalne sygnały wejściowe (np. posiłek, wysiłek fizyczny, podaż leku/hormonu, zmiany rytmu dobowego) oraz sygnały wyjściowe (np. glikemia, ciśnienie tętnicze, markery aktywności szlaków sygnałowych). Taki opis stanowi narzędzie pozwalające rozumieć działanie organizmu przez analogię struktur regulacji (sprzężenia zwrotnego, sprzężenia w przód, adaptacji) oraz własności dynamicznych (stabilność, tłumienie zakłóceń, odporność na niepewność parametrów). Klasyczne przykłady, w których język sterowania porządkuje interpretację fizjologii, obejmują m.in. barorefleks jako ujemne sprzężenie zwrotne stabilizujące ciśnienie tętnicze oraz chemotaksję bakterii, gdzie zjawisko „doskonałej adaptacji” ma formalny związek z integralnym sprzężeniem zwrotnym (odpowiednikiem członu całującego w regulatorach).

W tym sensie sukces modelowania i symulacji oznacza, że relacje wejście - wyjście oraz dynamika stanów są odtworzone na tyle wiernie, iż model staje się narzędziem predykcji zachowania układu „w naturze” (np. przewidywania trendu i zakresu zmian glikemii po zakłóceniach oraz oceny ryzyka stanów niepożądanych). W sztucznej trzustce (układzie zamkniętej pętli) ta idea ma wyjątkowo czytelne przełożenie praktyczne: wejściami są m.in. dawki insuliny, posiłki i aktywność fizyczna, wyjściem - glikemia (z CGM), a „regulator” stanowi algorytm wyznaczający sterowanie przy uwzględnieniu opóźnień, ograniczeń i niepewności parametrów pacjenta. Wartość predykcyjna modelu przekłada się na bezpieczeństwo i jakość regulacji.

Jednocześnie trzeba zaznaczyć granice analogii: układy biologiczne są zwykle wielopętlowe, rozproszone, nieliniowe, z dużymi opóźnieniami, ograniczeniami wykonawczymi i zmiennością osobniczą; cele regulacji bywają „wielokryterialne” (bezpieczeństwo, ekonomia energetyczna, przeżycie), a nie pojedyncze optimum jak w wielu zadaniach przemysłowych. Dlatego analogia jest najbardziej użyteczna na poziomie motywów regulacyjnych i własności dynamicznych.

## 2. Informacje ogólne i przedmiot rozprawy

Rozprawa mgr inż. Artura Wyciśłoka pt. *„Struktury sterowania i wrażliwość wybranych modeli układów biomedycznych”* (Politechnika Śląska, 2025) dotyczy analizy modeli matematycznych układów biologicznych/medycznych przez wykorzystanie struktur sterowania znanych z praktyki inżynierskiej. Autor stawia sobie cel „zbudowania pomostu” pomiędzy teorią sterowania a rozumieniem mechanizmów biologicznych, a następnie użycia tego podejścia do analiz na trzech poziomach skali: fizjologicznym, populacji komórkowych oraz wewnątrzkomórkowym.

W szczególności Doktorant wykonał:

- analizę regulacji glikemii (sztuczna trzustka) jako przykładu układu zamkniętego ze sprzężeniem zwrotnym i rozważanym sprzężeniem w przód,
- problem terapii onkologicznej jako sterowania w torze otwartym i wpływu heterogeniczności pacjentów na wyniki symulacji przeżycia,
- identyfikację struktur typu feedback-feedforward w modelach szlaków sygnałowych oraz wykorzystanie tej wiedzy do redukcji liczby parametrów rozpatrywanych w analizie wrażliwości.

### **3. Cel pracy i tezy**

Cel rozprawy został sformułowany jako wskazanie analogii między strukturami regulacji w układach technicznych a strukturami obecnymi w biologii i medycynie oraz ich wykorzystanie w analizie modeli biomedycznych. Doktorant formułuje trzy tezy dotyczące: (1) wpływu wartości zadanej w sztucznej trzustce, (2) znaczenia rozkładów parametrów klinicznych w generowaniu kohorty wirtualnej dla analizy przeżycia, (3) wykorzystania informacji o sprzężeniach w przód do ograniczenia liczby parametrów w analizie wrażliwości.

### **4. Ocena struktury rozprawy**

Rozprawa została przygotowana w klasycznej, przejrzystej formie i liczy 241 stron.

Na początku umieszczono Streszczenie w języku polskim oraz Summary w języku angielskim, a następnie zasadniczą część pracy podzieloną na 5 rozdziałów.

Układ rozdziałów jest logiczny i czytelny: rozdział 1 (Wstęp) wprowadza w temat, zawiera określenie celu oraz tez pracy i objaśnia przyjętą organizację treści. Kluczowe treści merytoryczne zebrano w rozdziałach 2 - 4, konsekwentnie uporządkowanych według skali analizowanych zjawisk: poziom fizjologiczny (rozdz. 2; od s. 13), poziom populacji komórkowych (rozdz. 3; od s. 69) oraz poziom wewnątrzkomórkowy (rozdz. 4; od s. 115). Rozdział 5 (Podsumowanie; od s. 177) syntetyzuje wyniki z wszystkich poziomów i porządkuje je w kontekście rozpatrywanych struktur sterowania.

Na uwagę zasługuje spójna kompozycja rozdziałów 2 - 4: w każdym Doktorant wyróżnia wstęp, następnie określenie modelu matematycznego, metodykę/plan eksperymentów numerycznych, prezentację wyników oraz podsumowanie z dyskusją. Taka powtarzalna struktura ułatwia porównywanie wniosków między poziomami oraz śledzenie związku między modelem, eksperymentem symulacyjnym i interpretacją rezultatów.

Część zasadniczą zamyka bibliografia, a następnie – zgodnie z regułami prac doktorskich - zamieszczono spis rysunków i spis tabel, co porządkuje materiał ilustracyjny i ułatwia korzystanie z pracy jako opracowania referencyjnego.

## 5. Ocena merytoryczna (treść i metody)

### 5.1 Strategia rozprawy

Obrano strategię polegającą na konsekwentnym zastosowaniu perspektywy inżynierskiej do modeli biomedycznych w trzech skalach opisu: zjawisk zachodzących na poziomie całego organizmu (poziom fizjologiczny), populacji komórkowych (poziom populacyjny) oraz pojedynczej komórki (poziom wewnątrzkomórkowy). Takie ujęcie jest szczególnie wartościowe, ponieważ pozwala badać, jak struktury regulacji (sprzężenie zwrotne, sprzężenie w przód, sterowanie w torze otwartym) ujawniają się w różnych domenach medycyny - od regulacji glikemii, przez terapie nowotworowe, po sieci sygnałowe wewnątrz komórki - i jak wpływają na interpretację dynamiki oraz wiarygodność wnioskowania z modeli.

W tym kontekście Doktorant trafnie eksponuje problem praktyczny: analiza wrażliwości modeli biologicznych, zwłaszcza modeli ścieżek sygnałowych używanych m.in. do poszukiwania potencjalnych celów leków, bywa bardzo czasochłonna z uwagi na dużą liczbę parametrów. Rozprawa proponuje podejście redukujące złożoność tego zadania poprzez wykorzystanie wiedzy inżynierskiej o własnościach układów sterowania: rozpoznanie, czy w modelu występują struktury analogiczne do sprzężeń (w szczególności feedforward), a następnie skierowanie uwagi w pierwszej kolejności na parametry związane z procesami zaangażowanymi w te struktury. Warto podkreślić, że jest to sposób myślenia zgodny z klasycznym podejściem systemowym: jeśli potrafimy poprawnie uchwycić relacje wejście - wyjście i dynamikę stanów oraz wskazać elementy odpowiedzialne za kompensację zakłóceń, adaptację lub stabilizację, wówczas model staje się narzędziem nie tylko opisowym, ale również predykcyjnym (pozwala przewidywać zachowanie układu i priorytetyzować parametry/oddziaływania o największym znaczeniu). Takie „strukturalne” porządkowanie przestrzeni parametrów jest szczególnie cenne w zadaniach, w których pełna analiza wrażliwości (sprawdzanie wpływu każdego z wielu parametru (albo ich kombinacji) na wynik) jest obliczeniowo nieefektywna lub wręcz niewykonalna. „Strukturalne porządkowanie przestrzeni parametrów” oznacza, że zamiast traktować wszystkie parametry jednakowo, najpierw patrzymy na strukturę modelu (np. czy są pętle sprzężenia zwrotnego, ścieżki feedforward, które procesy wpływają bezpośrednio na wyjście), i na tej podstawie wybieramy parametry najbardziej „podejrzane” o duży wpływ.

Na szczególne podkreślenie zasługuje wieloskalowy dobór studiów przypadku, który pozwala Doktorantowi pokazać, że „język” struktur sterowania jest użyteczny zarówno w makroskali fizjologii, jak i w mezoskali populacji komórkowych oraz w mikroskali procesów wewnątrzkomórkowych. Na poziomie fizjologicznym naturalnym punktem odniesienia jest klasyczne sterowanie ze sprzężeniem zwrotnym, gdzie wielkość regulowana (np. glikemia) jest stabilizowana mimo zakłóceń takich jak posiłek czy wysiłek, a jakość regulacji zależy od algorytmu, ograniczeń aktuatora i doboru wartości zadanej. Na poziomie populacyjnym, w modelach terapii przeciwnowotworowych, dominującą cechą jest z kolei sterowanie w torze otwartym, podatne na niepewność parametrów i zakłócenia - co praktycznie wymusza myślenie o heterogeniczności pacjentów i o tym, jak generować reprezentatywne „kohorty wirtualne”, by wyniki predykcji (np. czasu przeżycia) były jakościowo zgodne z danymi klinicznymi. Wreszcie na poziomie wewnątrzkomórkowym Doktorant przechodzi do sieci sygnałowych, gdzie sterowanie jest rozproszone i wielopętlowe; w takim otoczeniu szczególnie cenna jest możliwość rozpoznawania struktur feedback - feedforward oraz wykorzystania tej wiedzy do priorytetyzacji parametrów w analizie wrażliwości. Wspólnym mianownikiem wszystkich trzech poziomów jest podejście systemowe: identyfikacja relacji wejście - wyjście (bodźce, terapie, zakłócenia i odpowiedzi układu) oraz elementów odpowiedzialnych za stabilizację i kompensację zakłóceń

przekłada się na praktyczny „sukces modelowania”, rozumiany jako zdolność do predykcji zachowania układu oraz do wskazania parametrów i procesów najbardziej istotnych dla obserwowanych stanów – co ma bezpośrednie znaczenie zarówno dla projektowania strategii regulacji, jak i dla efektywnej analizy wrażliwości w modelach biomedycznych.

## 5.2 Poziom fizjologiczny - regulacja glikemii (rozdział 2)

Rozdział 2 stanowi studium przypadku z poziomu fizjologicznego i dotyczy regulacji glikemii u osób z cukrzycą typu 1 w kontekście układu sztucznej trzustki. Do analiz Doktorant wybiera prosty model Bergmana (model minimalny glukoza - insulina), który następnie rozszerza o elementy zwiększające realizm symulacji: opis przenikania glukozy po posiłku, dynamikę opróżniania żołądka oraz wpływ wysiłku fizycznego na gospodarkę glukozowo-insulinową. Na tak zdefiniowanym obiekcie projektowane są dwa algorytmy regulacji: klasyczny regulator PID (z członem proporcjonalnym, całkującym i różniczkującym, oparty na uchybie względem wartości zadanej) oraz regulator predykcyjny MPC, który wykorzystuje model obiektu do prognozowania przyszłego przebiegu glikemii i minimalizacji wskaźnika jakości z uwzględnieniem ograniczeń.

W celu oceny zachowania układów regulacji dla różnych „pacjentów” i posiłków Doktorant wybiera cztery parametry modelu reprezentujące różne aspekty dynamiki: wpływ insuliny na glikemię, komponent związany z wysiłkiem fizycznym, wchłanianie glukozy z posiłku oraz charakter posiłku (np. Indeks glikemiczny). Symulacje wykonano w środowisku Matlab w trzech scenariuszach testowych różniących się występowaniem i intensywnością wysiłku: (1) dzień bez wysiłku, (2) wysiłki o różnej intensywności po pierwszym i trzecim posiłku, (3) wysiłki o jednakowej, wyższej intensywności po pierwszym i trzecim posiłku. Dla PID i MPC przeprowadzono eksperymenty dla dwóch wartości zadanych, zarówno bez wysiłku, jak i z wysiłkiem.

Kluczowym elementem rozdziału jest następnie modyfikacja struktury sterowania: Autor proponuje wprowadzenie sprzężenia w przód od planowanego wysiłku fizycznego, aby ograniczyć negatywne skutki aktywności obserwowane w symulacjach, po czym powtarza badania dla tak rozszerzonej architektury. Oceny działania obu algorytmów (PID i MPC), obu struktur (bez i z feedforward) oraz wpływu zmiany wartości zadanej dokonuje na podstawie rozkładów wskaźników/parametrów klinicznych uzyskanych w 1000 symulacjach.

Wspólny wniosek dla obu podejść regulacyjnych jest jednoznaczny: bez dodatkowego elementu strukturalnego radzenie sobie z zakłóceniem, jakim jest wysiłek fizyczny, jest bardzo trudne, a „tłumienie” hipoglikemii indukowanej wysiłkiem przez samo strojenie regulatora odbywa się kosztem wyraźnego pogorszenia kontroli hiperglikemii. W konsekwencji rozdział wskazuje, że poprawa jakości regulacji w sztucznej trzustce wynika nie tylko z doboru algorytmu, lecz także z właściwej struktury (np. toru wyprzedzającego) oraz doboru wartości zadanej w zależności od kontekstu (aktywność fizyczna).

Podsumowując: Doktorant omawia problem terapii cukrzycy typu 1 w języku układów sterowania: czujnik (CGM), element wykonawczy (pompa) i algorytm regulacji. Następnie wykorzystuje prostszy model dynamiki glukoza-insulina (model minimalny) i analizuje działanie regulatorów (PID/MPC), a także wpływ wysiłku i modyfikacji struktury (sprzężenie w przód) oraz wartości zadanej na jakość regulacji.

Mocną stroną tej części jest konsekwentne podejście „inżynierskie”: jakość regulacji oceniana jest na podstawie wskaźników i testów symulacyjnych w scenariuszach, w tym rozpatrzenie wpływu ograniczeń sterowania i zmian rozkładów czasów hipo/hiperglikemii.

**Uwagi:** w części fizjologicznej Doktorant sam wskazuje wybór modelu prostszego (zrozumiały z powodów praktycznych), jednak z perspektywy „transferu do praktyki klinicznej” warto byłoby mocniej podkreślić ograniczenia takiej uproszczonej dynamiki oraz zakres wnioskowania (tzn. na ile wnioski o strukturze sterowania i doborze wartości zadanej są odporne na zmianę modelu). W samym tekście widać świadomość doboru modelu jako kompromisu, ale w recenzowanej wersji przydałoby się mocniejsze zebranie tych ograniczeń w jednym miejscu.

### **5.3 Poziom populacji komórkowych – terapia nowotworu i analiza przeżycia (rozdział 3)**

Rozdział 3 dotyczy poziomu populacji komórkowych, rozumianego jako skala opisu, w której obiektem analizy jest zbiorowość komórek traktowana jako układ dynamiczny (a nie pojedyncza komórka czy mechanizmy wewnątrzkomórkowe). Doktorant podkreśla, że takie ujęcie pozwala badać zjawiska emergentne populacji (wzrost, migracja, współpraca/konkurencja subpopulacji) oraz ich zależność od oddziaływań zewnętrznych, w tym terapii. Jednocześnie „populacyjność” odnosi również do populacji pacjentów, gdzie porównywanie przebiegów choroby i odpowiedzi na leczenie umożliwia identyfikację uogólnionych wzorców dynamiki.

Jako studium przypadku Doktorant wybiera wzrost guzów litych i proces przerzutowania, traktując planowanie leczenia jako problem sterowania, przy czym akcentuje, że w realiach klinicznych mamy w praktyce do czynienia głównie ze sterowaniem w torze otwartym (brak ciągłej, pełnej informacji zwrotnej o stanie układu i ograniczona możliwość bieżącej korekty sterowania), co czyni terapię podatną na zakłócenia i zmienność parametrów.

W części modelowej Doktorant:

- przedstawia klasyfikację modeli wzrostu nowotworów (ODE, PDE, agent-based),
- wybiera do analiz model kompartmentalny ODE rozwoju guza litych z pojedynczym „kompartementem przerzutowym” (uproszczona agregacja miejsc przerzutowania) oraz z uwzględnieniem standardowych terapii: chemioterapii i radioterapii,
- odnosi ten model do podejścia PDE (model Iwaty) opisującego emisję komórek nowotworowych i kolonizację nowych ognisk, a następnie przeprowadza testy symulacyjne sprawdzające, jak modyfikacje parametrów kompartmentu przerzutowego mogą przybliżyć dynamikę znaną z modelu PDE w horyzontach 1, 3 i 5 lat.

Doktorant wprowadza również warunek śmierci organizmu przy zbyt zaawansowanym rozwoju choroby, modelując go poprzez przekroczenie krytycznego rozmiaru guza (zdefiniowanego w oparciu o literaturę jako odpowiadającego kuli o średnicy 13 cm).

Ważną częścią rozdziału jest weryfikacja modelu danymi klinicznymi pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) leczonych w NIO-PIB w Gliwicach. Analizowane są dwie miary przeżycia: OS (overall survival) oraz MFS (metastasis-free survival). Dane obejmują 657 pacjentów, a podstawową charakterystyką jest klasyfikacja TNM w momencie diagnozy oraz informacja o zastosowanej terapii.

Metodycznie Doktorant koncentruje się na problemie budowy kohorty wirtualnej i pokazuje, że zgodność wyników symulacji z danymi klinicznymi zależy istotnie od tego, czy podczas generowania kohorty uwzględnia się informacje dostępne w danych rzeczywistych. Porównania wykonuje z użyciem krzywych Kaplana - Meiera oraz testu log-rank. Najpierw ocenia dopasowanie dla całej kohorty (co pozwala wykazać znaczenie takich czynników jak stadium początkowe i rodzaj terapii), a następnie przechodzi do bardziej szczegółowej analizy w podgrupach (podział wg stadium T). Ta analiza ujawnia,

że w części podgrup (w tym dla silnie reprezentowanego stadium T4) istotne różnice utrzymują się, jeśli nie uwzględni się bardziej szczegółowych cech: m.in. początkowego rozmiaru przerzutu oraz zależności między stadium przy diagnozie a decyzją terapeutyczną. Po uwzględnieniu tych założeń Autor uzyskuje kohortę symulacyjną, dla której nie stwierdza statystycznie istotnych różnic względem danych klinicznych zarówno dla OS, jak i MFS.

W końcowej części rozdziału Doktorant komentuje możliwość wprowadzenia do modelu bardziej „biologicznego” mechanizmu inicjacji przerzutu poprzez wykorzystanie modelu przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT) zamiast arbitralnego progu rozmiaru guza: podejście to jest interpretowalne biologicznie i może dawać podobne krzywe przeżycia, ale kosztem istotnego zwiększenia złożoności i liczby parametrów do identyfikacji.

**Podsumowując:** Doktorant rozważa planowanie terapii przeciwnowotworowej jako **sterowanie w torze otwartym**, z silną podatnością na zakłócenia i zmienność parametrów. Kluczowym wkładem tej części jest procedura budowania kohorty wirtualnej w parciu o informacje z danych klinicznych oraz ocena dopasowania wyników symulacji do danych rzeczywistych krzywymi Kaplana - Meiera i testem log-rank. Mocnym elementem jest jasno pokazana teza, że źródłem rozbieżności model - rzeczywistość może być nie tylko sam model, ale i nieadekwatna struktura kohorty wirtualnej, a doprecyzowanie rozkładów/udziałów terapii oraz warunków początkowych może jakościowo poprawić zgodność.

Uwagi: wnioski są przekonujące na poziomie jakościowym (co Doktorant akcentuje), natomiast, jeśli można, chciałbym zapytać o: (a) stabilność wyników względem wyboru metody losowania parametrów i liczebności kohorty, (b) ryzyko „przestrojenia” kohorty pod konkretne dane (overfitting), (c) konsekwencje niepewności danych klinicznych i brakujących zmiennych klinicznych.

#### 5.4 Poziom wewnątrzkomórkowy - EMT i struktury feedback -feedforward (rozdział 4)

Rozdział 4 dotyczy poziomu wewnątrzkomórkowego i koncentruje się na tym, jak w modelach matematycznych szlaków sygnałowych rozpoznawać struktury regulacji analogiczne do tych znanych z inżynierii sterowania — w szczególności układ sprzężenia zwrotnego ze sprzężeniem w przód (feedback - feedforward). Doktorant uzasadnia wybór obszaru badań rolą szlaków sygnałowych w przetwarzaniu informacji w komórce i ich znaczeniem dla odpowiedzi na bodźce środowiskowe, a jako przykład wybiera szlak przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT), spójny tematycznie z rozdziałem 3 (przerzutowanie nowotworów) i obiecujący pod kątem poszukiwania struktur sterowania.

Architektura feedback-feedforward w której: pętla feedback koryguje błędy i stabilizuje układ, a tor feedforward uprzedza skutki znanych zakłóceń/zmian i odciąża pętlę zwrotną jest pożądana w biologii. W biologii, często w sieciach regulacyjnych spotyka się układy, gdzie ten sam sygnał działa dwiema ścieżkami: jedna szybka „wyprzedzająca” (feedforward), druga wolniejsza w pętli korekcyjnej (feedback) - co daje jednocześnie szybkość i odporność.

Jako obiekt analiz Autor przyjmuje model EMT, który mimo relatywnie niewielkiego rozmiaru jest dobrze ugruntowany w literaturze i wystarczająco złożony, by zawierać istotne pętle regulacyjne. Model obejmuje 6 zmiennych (białka Snail i Zeb, ich mRNA oraz mikroRNA miR-34 i miR-200) oraz zewnętrzny sygnał wejściowy reprezentujący bodźce takie jak TGF- $\beta$ /HGF/NF- $\kappa$ B; fenotyp komórki jest wnioskowany pośrednio na podstawie poziomów tych cząsteczek.

W rozdziale zaproponowano metodykę wieloetapowego wykrywania i weryfikacji struktur feedback - feedforward w modelach ODE. Doktorant opracowuje narzędzie w języku Python, które (po dostarczeniu równań w określonym, jednoznacznej formacie) automatycznie: (1) buduje skierowany graf oddziaływań między zmiennymi, (2) wyznacza kandydatów na poszukiwane struktury jako zbiory

wierzchołków spełniające kryteria podobieństwa strukturalnego, (3) weryfikuje kandydatów na podstawie postaci równań, w tym obecności kluczowych „węzłów sumacyjnych” w odpowiednich miejscach.

Wyniki pokazują, że sama zgodność strukturalna nie gwarantuje zgodności funkcjonalnej: algorytm wytypował wstępnie 6 kandydatów (zbudowanych na trzech pętlach sprzężenia zwrotnego, w konfiguracjach obejmujących białko – mRNA – miRNA), jednak dopiero analiza wrażliwości ujawniła, że jedynie część z nich zachowuje się jak oczekiwany układ feedback – feedforward. Odrzucone przypadki wynikały głównie z istnienia dodatkowych powiązań pomiędzy elementami pętli, które zaburzają „idealną” strukturę znaną z inżynierii i mogą marginalizować główną pętlę sprzężenia zwrotnego (zależnie od przypisania roli regulatora do mRNA lub miRNA). W efekcie Doktorant traktuje wyniki narzędzia jako punkt wyjścia do pogłębionej analizy.

Ważną obserwacją (poboczną, ale interesującą biologicznie) jest to, że we wszystkich strukturach, które przeszły pełną weryfikację, rola regulatora przypadła na miRNA, co jest spójne z ich znaną funkcją regulacyjną – mimo że ta wiedza nie była wprost zaszyta w algorytmie.

Rozdział kończy się wnioskiem aplikacyjnym zgodnym z główną ideą pracy: identyfikacja struktur feedback – feedforward w modelach szlaków sygnałowych może stanowić praktyczny mechanizm redukcji złożoności analiz wrażliwości, ponieważ pozwala priorytetyzować parametry związane ze ścieżką sprzężenia w przód (gdzie w typowej strukturze oczekuje się większej wrażliwości wyjścia), a potencjalnie odsunąć na dalszy etap parametry z pętli sprzężenia zwrotnego. Doktorant wskazuje też ograniczenia i kierunki rozwoju: rozszerzenie wykrywania na dłuższe pętle sprzężenia zwrotnego (więcej wierzchołków) oraz na inne struktury sterowania (np. kaskadową), a także zauważa, że dla części modeli testowych nie znaleziono kandydatów lub nie przeszły one weryfikacji, co pokazuje zarówno selektywność metody, jak i różnicowanie struktur w różnych sieciach biologicznych.

**Podsumowując:** ta część ma wyraźny charakter metodologiczny: Doktorant proponuje algorytmiczne wyszukiwanie struktur regulacyjnych w modelach szlaków sygnałowych poprzez analizę grafu zależności, następnie weryfikację kandydatów w oparciu o strukturę równań (węzły sumacyjne), a finalnie użycie analizy wrażliwości do oceny „funkcjonalnego podobieństwa” do układów feedback – feedforward. Za istotną zaletę uznaje stosowanie procedury wykrywania i weryfikacji sprzężenia oraz jasne wskazanie ograniczeń metody (np. wykrywanie prostych pętli między dwiema zmiennymi). Uzyskano praktyczny cel w postaci redukcji liczby parametrów w analizie wrażliwości dzięki identyfikacji ścieżek feedforward. Wynik, w którym z 6 kandydatów strukturalnych jedynie 3 spełniają kryteria wrażliwości „w stopniu wystarczającym” do uznania ich za funkcjonalne odpowiedniki, dobrze pokazuje dojrzałe podejście: sama struktura grafu nie gwarantuje zachowania układu.

**Uwagi:** Doktorant sam zaznacza, że wyniki odnoszą się do jednego (relatywnie niewielkiego) modelu EMT. Naturalnym krokiem dalszym byłaby walidacja na większych modelach, w tym budowanych automatycznie, oraz rozszerzenie wykrywania na sprzężenia obejmujące więcej niż dwa elementy (co Doktorant identyfikuje jako ograniczenie).

## 5.4 Podsumowanie (rozdz. 5)

Rozdział 5 pełni funkcję syntetyzującego podsumowania całej rozprawy i porządkuje uzyskane wyniki według dwóch osi: (1) trzech skal zjawisk biologicznych (fizjologicznej, populacyjnej i wewnątrzkomórkowej) oraz (2) struktur sterowania obecnych w analizowanych modelach (układ otwarty, układ zamknięty, układ zamknięty ze sprzężeniem w przód). Doktorant podkreśla, że

przedstawiony zestaw analiz nie ma charakteru wyczerpującego – kluczowa jest różnorodność dobranych przykładów i to, że każdy z nich ma potencjalne znaczenie medyczne (cukrzyca typu 1, nowotwór i przerzutowanie, szlak EMT).

W części 5.1 (sterowanie w układzie otwartym) Doktorant interpretuje terapię przeciwnowotworową jako sterowanie bez sprzężenia zwrotnego, a więc szczególnie wrażliwe na niezgodność model - rzeczywistość. Wskazuje przy tym, że źródłem rozbieżności między symulacją a danymi klinicznymi może być nie tylko sam model matematyczny, ale też nieodpowiedni skład kohorty wirtualnej. Pokazuje, że stopniowe uwzględnianie kolejnych cech kohorty rzeczywistej (m.in. zależności warunków początkowych od stadium T, proporcji terapii globalnie i w podgrupach, minimalnej wykrywalności przerzutów) prowadzi do jakościowej poprawy zgodności krzywych przeżycia (Kaplan–Meier) oraz wyników testu log-rank, co wprost wspiera tezę 2.

W części 5.2 (sterowanie w układzie zamkniętym) Doktorant omawia pętle sprzężenia zwrotnego jako naturalnie bardziej odporne na niepewność modelu. Rozróżnia pętle „naturalne” (w szlakach sygnałowych) i „sztuczne” (np. sztuczna trzustka), podkreślając różnice w możliwości ingerencji. W odniesieniu do sztucznej trzustki syntetyzuje wyniki rozdziału 2: porównanie PID i MPC oraz dwa poziomy wartości zadanej (agresywny i konserwatywny) pokazują przewidywalny kompromis hiper/hipoglikemia, a zmiana wartości zadanej pozwala istotnie ograniczać hipoglikemię bez konieczności modyfikowania samego regulatora, co potwierdza tezę 1. Jednocześnie podkreśla znaczenie ograniczeń sygnału sterującego (dawki insuliny) oraz wskazuje, że sama pętla zwrotna jest zbyt wolna wobec szybkozmiennego zakłócenia, jakim jest wysiłek, i nie ma elementu wykonawczego (aktuatora) podnoszącego glikemię, co wyjaśnia trudność reakcji na hipoglikemię.

W części 5.3 (sterowanie w układzie zamkniętym z dodatkowym sprzężeniem w przód) Doktorant pokazuje, że łączenie pętli zwrotnej z torem wyprzedzającym pozwala połączyć szybkość reakcji (układ otwarty/feedforward) z odpornością (feedback), ale wymaga starannego projektu, bo błędy w torze wyprzedzającym mogą generować dodatkowe zaburzenia. Jako przykład feedforward „od zakłócenia” przywołuje modyfikację sztucznej trzustki o informację o planowanym wysiłku (reakcja przed ujawnieniem skutków w wyjściu). Jako przykład feedforward „od wartości zadanej” omawia przypadki z rozdziału 4 (EMT), gdzie algorytmicznie wykryto struktury podobne do feedback -feedforward, a analiza wrażliwości pokazała, że tylko część kandydatów spełnia również kryterium podobieństwa funkcjonalnego (ze względu na dodatkowe połączenia i nieliniowości). Wniosek podsumowujący jest praktyczny: jeśli potwierdzimy istnienie i działanie toru feedforward, można priorytetyzować parametry z tego toru i tym samym ograniczać liczbę parametrów rozpatrywanych w analizie wrażliwości, co stanowi potwierdzenie tezy 3.

## 6. Wkład własny i oryginalność

Za wkład własny, na podstawie treści rozprawy, należy uznać:

1. ujęcie trzech klas problemów biomedycznych w jednolitym języku struktur sterowania (układ zamknięty, otwarty, z feedforward) i porównanie konsekwencji tej struktury dla wrażliwości/odporności,
2. w obszarze sztucznej trzustki - pokazanie, że poprawa jakości regulacji wynika nie tylko z doboru regulatora/struktury, ale również z doboru wartości zadanej w kontekście zakłóceń (wysiłek), co jest spójne z tezą 1,
3. w obszarze onkologicznym - analiza wpływu informacji klinicznej na generowanie kohorty wirtualnej i jakościowe dopasowanie krzywych przeżycia, potwierdzające tezę 2,

4. w obszarze szlaków sygnałowych - zaproponowanie i implementacja podejścia do automatycznego wyszukiwania struktur feedback - feedforward oraz pokazanie, jak wykorzystać je do wstępnej selekcji parametrów w analizie wrażliwości (teza 3).

## **7. Uwagi dotyczące poprawności językowej i redakcyjnej**

Język pracy jest zasadniczo poprawny, styl naukowy utrzymany, a wywód zwykle klarowny. Jednocześnie w tekście pojawiają się drobne kwestie redakcyjne wymagające korekty przed wersją finalną, np. literówka/inconsistency typu „PIC” zamiast „PID” w podsumowaniu rozdziału 2. (str. 61)

Sugerowałbym także (jako uwagi edytorskie typowe dla rozpraw tej objętości): przegląd konsekwencji zapisu symboli i jednostek (np. mg/dl, mmol/l) i ujednolicenie nazewnictwa struktur sterowania (sprzężenie „w przód” vs „feedforward”) i konsekwentne stosowanie jednego standardu w całej pracy.

Uwaga podstawowa do rozprawy jest następująca: nie mogę oprzeć się wrażeniu - od tytułu, poprzez sformułowane hipotezy, aż po lekturę całości - że praca stanowi zbiór ambitnych i wartościowych opracowań cząstkowych, jednak bez wystarczająco wyraźnej myśli przewodniej i wynikającej z niej konsekwencji narracyjnej. W rozprawach doktorskich szczególnie cenna bywa skromniejsza, lecz dogłębnie przepracowana problematyka; w tym przypadku zakres tematyczny jest szeroki i ogólny, a poszczególne osiągnięcia - mimo ich jakości - nie zostały osadzone w dostatecznie spójnej logice wywodu.

Jako recenzent poszukuję jasno zdefiniowanych celów oraz konsekwentnie przeprowadzonej argumentacji prowadzącej do ich weryfikacji. W ocenianej pracy cele i sposób ich realizacji są wprowadzone obecne, jednak miejscami „giną” w rozbudowanych partiach opisowych. Również stopień ich osiągnięcia mógłby zostać mocniej zaakcentowany - zarówno poprzez wyraźniejsze wyodrębnienie w tekście (np. syntetyczne podsumowania, wyraźne odniesienia do tez), jak i poprzez bardziej zdecydowane podporządkowanie struktury rozdziałów logice weryfikacji celów.

Nie zmienia to faktu, że Doktorant wykonał pracę rzetelnie, a podjęte problemy są istotne zarówno metodologicznie, jak i aplikacyjnie. Wrażenie „trzech doktoratów w jednym” wynika przede wszystkim z rozległości ujęcia i różnorodności analiz, a nie z braku wartości naukowej poszczególnych części. Mam również nadzieję, że doświadczenie zdobyte podczas realizacji tej rozprawy przełoży się na dalszą, bardziej skoncentrowaną działalność naukową Doktoranta - ukierunkowaną na własne, jasno wyznaczone cele oraz rozwijaną w partnerstwie z przedstawicielami medycyny, co pozwoli w pełni wykorzystać potencjał aplikacyjny i wdrożeniowy podejmowanych badań.

## **8. Pytania / zagadnienia do dyskusji na obronie (propozycje)**

1. **Poziom fizjologiczny:** Jak Autor uzasadnia przenoszalność wniosków o wpływie wartości zadanej na jakość regulacji na bardziej złożone modele glukoza - insulina (np. z większą liczbą kompartmentów)? Jakie elementy wniosków są „strukturalne” (odporne na model), a jakie modelozależne?
2. **Poziom populacyjny:** Jak Autor ocenia ryzyko „dopasowania” kohorty wirtualnej do konkretnego zbioru klinicznego i jakie mechanizmy walidacji krzyżowej byłyby właściwe dla takiego zadania?

3. **Poziom wewnątrzkomórkowy:** Jakie są główne przyczyny, że część kandydatów spełniających kryteria strukturalne nie spełnia kryteriów funkcjonalnych? Jak Autor widzi formalizację tego etapu weryfikacji (aby ograniczyć ręczną analizę)?
4. Jak Autor rozumie granice analogii „układ biologiczny jako układ sterowania”: gdzie ta analogia daje realne korzyści (np. selekcja parametrów), a gdzie może prowadzić do uproszczeń interpretacyjnych?

#### **9. Podsumowanie i wnioski recenzenta**

Bardzo dziękuję za zaproszenie do recenzowania niniejszej rozprawy. Miałem co prawda - być może nieco złudną - nadzieję, że w większym stopniu będę mógł odwołać się do własnych doświadczeń z pracy sprzed lat w zespole prof. Zbigniewa Religi, gdzie - jako fizyk - odpowiadałem za proces modelowania, testowania i symulacji w projektach związanych z rozwojem sztucznego serca, protez zastawek, robotów chirurgicznych, planowaniem operacji oraz programami wspomagania decyzji w kardiochirurgii. Tym wyraźniej dostrzegam jednak, że w ocenianej pracy zrealizowano kluczowy cel doktoratu: Promotor ukształtował w pełni samodzielnego pracownika naukowego w ważnym obszarze inżynierii biomedycznej.

Proces dojrzewania naukowego Doktoranta, zapisany w formie rozprawy, jest dla mnie czytelny i zasługuje na uznanie. Z tego względu składam gratulacje zarówno Promotorowi, jak i Doktorantowi. Doktorant podołał zadaniu trudnemu i wymagającemu, podejmując złożone problemy na styku teorii sterowania, modelowania matematycznego i zastosowań medycznych.

Wymienione w recenzji uwagi nie pomniejszają rezultatu osiągniętego i przedstawionego w pracy. Analiza przedłożonego tekstu pozwala na sformułowanie wniosków, że Doktorant wykazał się odpowiednim poziomem samodzielności, praca stanowi oryginalne, wartościowe dzieło i oceniam ją wysoko.

Na podstawie przedstawionej rozprawy stwierdzam, że Doktorant podjął temat istotny poznawczo i aplikacyjnie, łącząc teorię sterowania z analizą modeli biomedycznych w trzech skalach opisu. Praca ma spójną strukturę, poprawnie zdefiniowany cel oraz jasno sformułowane tezy, które są następnie weryfikowane na dobranych przykładach. Szczególnie wartościowa jest część dotycząca algorytmicznej identyfikacji struktur feedback - feedforward w modelach szlaków sygnałowych oraz propozycja wykorzystania tej wiedzy do ograniczenia złożoności analiz wrażliwości.

W mojej ocenie rozprawa spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w dyscyplinie Inżynieria Biomedyczna określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz. U. z 2024 r. poz. 1571, z późn. zm.), w związku z czym wnoszę do Rady Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna Politechniki Śląskiej o dopuszczenie mgr inż. Artura Wyciśłoka do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Wysoko oceniam wykonaną pracę, więc proponuję ją i jej autora do wyróżnienia.

Podpisał  
dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat  
(podpis odręczny)

