



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki

prof. dr hab. Urszula Foryś
kierownik Zakładu Biomatematyki i Teorii Gier
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki
Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki
Uniwersytetu Warszawskiego
Banacha 2, 02-097 Warszawa

Święcice, 21.12.2025

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy: Struktury sterowania i wrażliwość wybranych modeli układów biomedycznych

Autor rozprawy: mgr inż. Artur Wyciśłok

Promotor rozprawy: prof. dr hab. inż. Jarosław Śmieja

Recenzja została sporządzona w związku z powołaniem mnie przez Radę Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna Politechniki Śląskiej w dniu 16.10.2025 roku do pełnienia funkcji recenzenta w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora nauk inżynieryjno-technicznych w dyscyplinie *Inżynieria Biomedyczna* panu mgr. inż. Arturowi Wyciśłokowi. Celem recenzji jest ocena spełnienia przez rozprawę doktorską mgr. inż. Artura Wyciśłoka warunków określonych w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571, z późn. zm.).

Rozprawa doktorska „Struktury sterowania i wrażliwość wybranych modeli układów biomedycznych” dotyczy połączenia metod matematycznego modelowania wybranych zagadnień biomedycznych z metodami inżynierskimi, w szczególności układami regulacji bazującymi na teorii sterowania. Takie podejście bardzo dobrze wpisuje się w dyscyplinę *Inżynieria Biomedyczna*. Tematyka rozprawy związana jest z następującymi publikacjami naukowymi, których współautorem jest doktorant:

- A. Wyciśłok, J. Śmieja: Robustness of closed-loop glucose control systems, *Archives of Control Sciences* **33**(LXIX) 2023, 681 – 705.
- A. Wyciśłok, J. Śmieja: Wysiłek fizyczny i szумы pomiarowe w układzie sztucznej trzustki – analiza rozwiązań, w *Automatyzacja procesów dyskretnych. Teoria i zastosowania. T. 2*, A. Świerniak, J. Krystek (wyd.), Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, 2022, Gliwice.
- J. Śmieja, A. Wyciśłok: Two-Dimensional vs. Scalar Control of Blood Glucose Level in Diabetic Patients, in: *Pietka, E., Badura, P., Kawa, J., Wieclawek, W. (eds) Information Technology in Biomedicine. ITIB 2022*, pp. 510 – 521, Advances in Intelligent Systems and Computing, vol 1429, Springer.
- A. Wyciśłok, J. Śmieja: Metastasis Modelling Approaches—Comparison of Ideas, in: *Strumillo, P., Klepaczek, A., Strzelecki, M., Bociągga, D. (eds) The Latest Developments and*

1. Tematyka rozprawy doktorskiej

Tematyka rozprawy doktorskiej została uwidoczniiona w jej tytule. Autor analizuje trzy zagadnienia biomedyczne: układ glukoza-insulina, tworzenie się przerzutów nowotworowych z wykorzystaniem danych od pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc oraz mechanizm przemian epitelialno-mezenchymalnych, które stanowią odpowiednio przykłady zjawisk na poziomie makro (poziom fizjologiczny), mezo (poziom populacji komórkowych) i mikro (wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe). Do badania tych zagadnień wykorzystuje znane modele matematyczne, które następnie poddaje analizie w wykorzystaniem narzędzi inżynierskich, implementując odpowiednie narzędzia informatyczne do badania struktur sterowania czy wrażliwości modelu na odchylenia parametrów.

Badane procesy są ważne z medycznego punktu widzenia (poszukiwanie najlepszych rozwiązań dla pacjentów z cukrzycą, analizowanie wpływu różnych czynników na tworzenie się przerzutów nowotworowych, badanie, w którym miejscu szlaku sygnałowego EMT należy ingerować, by zmniejszać ryzyko powstawania przerzutów), a jednocześnie wykorzystują z jednej strony modelowanie matematyczne, a z drugiej narzędzia inżynierskie, co stanowi o kompleksowości prezentowanego podejścia. W związku z tym uważam, że podjęta tematyka jest zarówno ważna jak i aktualna, a przeprowadzone badania wnoszą istotny wkład w dyscyplinę *Inżynieria Biomedyczna*.

2. Cele badawcze

Zarówno cele badawcze jak i hipotezy badane w rozprawie zostały jasno sformułowane i zaprezentowane na początku rozprawy w rozdziale 1.2 „Cel pracy i hipotezy badawcze”, jak również w streszczeniu. Jako główny cel rozprawy doktorant wskazał poszukiwanie analogii między strukturami technicznych układów regulacji a strukturami występującymi w naturze lub w medycznych procedurach związanych z procesami chorobowymi i leczeniem pacjentów. Odnalezienie takich analogii ma na celu usprawnienie analizy badanych układów biomedycznych. W kontekście przeprowadzonych badań wyróżnione zostały następujące hipotezy, w kolejności poszczególnych analizowanych poziomów od makro do mikro.

1. W układzie „sztucznej trzustki” (rozumianym jako model oddziaływań w układzie insulina-glukoza) poprawę jakości regulacji można uzyskać nie tylko poprzez modyfikacje struktury regulacji oraz algorytmu, ale także przez zmiany wartości referencyjnej poziomu glukozy (wartość zadana w kontekście struktury regulacji).
2. Zgodność jakościowa wyników modelu z danymi rzeczywistymi dotyczącymi analizy przeżycia w istotny sposób zależy od sposobu generowania wirtualnej kohorty pacjentów, w szczególności od uwzględnienia rozkładów parametrów klinicznych.
3. Istnienie w modelu struktur sterowania ze sprzężeniem wprzód pozwala ograniczyć liczbę parametrów branych pod uwagę w analizie wrażliwości.

W mojej ocenie postawione cele badawcze są ważne, nietrywialne, a użyta metodologia właściwa i aktualna, tym samym więc spełniają wymagania stawiane przed pracami doktorskimi. Wskazane cele zostały zrealizowane, a sformułowane hipotezy poparte solidnymi badaniami. Z jednej strony – podziwiam nakład pracy doktoranta, by zrealizować zadane cele i wykazać postawione hipotezy. Z drugiej strony – zastanawiam się, czy nie można było pokusić się o bardziej spójne dobranie zagadnień na poszczególnych poziomach, bo w obecnej postaci wydaje się, że te „poziomy” zostały dobrane w sposób nieco sztuczny, by posłużyć właśnie do uspoijnienia badań, które były prowadzone oddzielnie. Nie umniejsza to jednak wartości pracy.

3. Organizacja, zawartość i strona redakcyjna rozprawy

Recenzowana rozprawa doktorska liczy 184 strony łącznie ze streszczeniami (w języku polskim i angielskim), prócz stron tytułowych, dedykacji oraz spisów treści, rysunków i tabel. Została podzielona na 5 rozdziałów, w tym trzy główne rozdziały zawierające wyniki analiz dotyczące po-

szczególnych poziomów makro, mezo i mikro. W pracy zawarto obszerną bibliografię, która liczy 273 pozycje.

Rozdział 1 pt. „Wstęp” składa się z trzech podrozdziałów, które w jednoznaczny sposób identyfikują zawartość: „Tło pracy”, „Cel pracy i hipotezy badawcze” oraz „Struktura pracy”. W szczególności Autor wskazuje na modelowanie matematyczne i teorię sterowania jako na dwa użyteczne narzędzia, które wspomagają z jednej strony decyzje terapeutyczne, a z drugiej działanie różnych przemysłowych linii technologicznych.

Rozdział 2, zatytułowany „Poziom fizjologiczny”, opisuje badania związane z układem tzw. sztucznej trzustki. Omówione zostały metody leczenia cukrzycy. Wskazany został obiekt podlegający sterowaniu, czyli układ glukoza-insulina. Układ ten zamodelowano za pomocą układu równań różniczkowych. Następnie opisana została struktura układu regulacji i wybrane odpowiednie algorytmy sterowania (PID i MPC). Jednym z istotnych zagadnień badanych w ramach pracy jest wpływ wysiłku na zmiany poziomu glukozy i insuliny w oparciu o wybrany model. W tym celu równanie na zmienną G zostało odpowiednio zmodyfikowane, a do tego zaproponowano odpowiednio zmodyfikowany układ regulacji (sprzężenie zwrotne ze sprzężeniem w przód). W podrozdziale „Metodyka prowadzonych badań” przedstawione zostały parametry modelu wybrane do analizy oraz testowane scenariusze. Przeprowadzone zostały testy symulacyjne dla pojedynczego pacjenta i dla kohorty pacjentów (populacyjne). Jakość wyników była oceniana przy użyciu wskaźników jakości wyszczególnionych w tabeli 2.3. Wyniki zostały przedstawione na wykresach. W testach dla pojedynczego pacjenta widzimy porównanie działania dwóch wybranych algorytmów przy (a) nieograniczonym sygnale sterującym i (b) przy ograniczonym sygnale oraz zmieniających się wybranych parametrach. W testach populacyjnych przedstawione zostały histogramy czasów trwania hipoglikemii i hiperglikemii w różnych scenariuszach testowych, w szczególności w przypadku występowania dodatkowego wysiłku. Sprawdzono, że oba typy regulatorów mogą być stosowane bez konieczności precyzyjnego indywidualnego dostrajania. Istotny wpływ na działanie regulatora ma ustalenie wartości zadanej, czyli poziomu glukozy, do którego powinien dążyć układ.

Rozdział 3 pt. „Poziom populacji komórkowych” dotyczy modelowania wystąpienia przerzutów w oparciu o dane kliniczne od pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. We wprowadzeniu Autor nakreśla tło zagadnienia – diagnostykę, leczenie, modelowanie wzrostu nowotworów i interpretację planowania terapii jako zagadnienia sterowania w postaci otwartej pętli. Następnie przedstawia uzasadnienie dla modelu ODE, w oparciu o który prowadzone były badania, w szczególności analizuje zasadność przybliżenia równań różniczkowych cząstkowych równaniami zwyczajnymi. W kolejnym kroku przedstawione zostały dane kliniczne, na których testowany był model w różnych wersjach – różnice dotyczyły sposobu generacji wirtualnej kohorty oraz różnych scenariuszy terapeutycznych: chemioterapia, radioterapia oraz terapia łączona. Pierwsze wyniki obrazują histogramy dotyczące porównania kohort klinicznej i wirtualnej w różnych wersjach. Następnie analizowane są krzywe przeżycia w różnych testowanych scenariuszach versus dane kliniczne wraz z odpowiadającymi poszczególnym scenariuszom wynikami testu log-rank. W kolejnym kroku porównywane były krzywe przeżycia wolnego od przerzutu. W podsumowaniu Autor zauważa, że planowanie terapii jako problem sterowania zależy w dużym stopniu od jakości wybranego modelu. Przedyskutowane zostały także możliwe modyfikacje wraz z przykładowymi krzywymi przeżycia.

Rozdział 4, „Poziom wewnątrzkomórkowy”, związany jest ze szlakiem sygnałowym przejść epitelialno-mezenchymalnych, przy czym obecnie uważa się te przejścia za bezpośrednio odpowiedzialne za powstawanie przerzutów nowotworowych. Do analizy wybrany został model opisujący interakcje między sześcioma zmiennymi: białkami Snail i Zeb, ich mRNA i odpowiednimi mikroRNA. Analiza dotyczy poszukiwania sprzężenia zwrotnego ze sprzężeniem wprzód od sygnału wejściowego. Sprzężenie takie można odzwierciedlić za pomocą odpowiedniego grafu. Poszukiwanie odpowiednich struktur zaczyna się od wytypowania kandydatów w oparciu o graf oddziaływań, a następnie sprawdza strukturę równań. Przedstawione zostały pseudokody obrazujące działanie algorytmu na poszczególnych etapach. Następnie algorytm został zweryfikowany w oparciu o znane modele i znane struktury w nich występujące, by na koniec przeanalizować za jego pomocą model szlaku sygnałowego EMT/MET. Wykonana została także analiza wrażliwości w oparciu o dwie me-

tody (częstotliwościową i całkowanie sygnału czasowego), by dodatkowo zweryfikować wyszukane struktury. Analiza wrażliwości w trzech wariantach (wokół nominalnych wartości parametrów i ze znacznym zmniejszeniem lub zwiększeniem tych wartości) zilustrowana została na wykresach przedstawiających wartości średniej i wariancji odpowiedniego indeksu wrażliwości oraz w tabelach przedstawiających wartości liczbowe lub porównanie kolorystyczne (zielony vs. czerwony kolor). Co istotne, w przypadku wszystkich pozytywnych weryfikacji kandydatów, każdorazowo rola regulatora była przypisana do miRNA, co zgadza się z badaniami wskazującymi taką rolę miRNA.

Rozdział 5 to „Podsumowanie”, omawiające sterowanie w otwartej pętli (planowanie terapii nowotworowej), w zamkniętej pętli (sprzężenie zwrotne w układzie glukoza-insulina) wraz z dodatkowym sprzężeniem wprzód (model szlaku sygnałowego EMT/MET).

Rozprawa została w przygotowana po polsku, jednak zawiera „Summary”, czyli streszczenie po angielsku. Od strony edytorskiej mam sporo uwag. Po pierwsze, można znaleźć drobne błędy językowe, jak np. stosowanie wielkiej litery w zwrotach typu: „w Równaniu 2.1”, „na Rysunku 2.4” itp. Jest to poprawny zapis w języku angielskim, ale w języku polskim powinno się pisać równanie 2.1, rysunek 2.4, itp. Choć nie jest wykluczone, że w najbliższym czasie zasada ta zostanie zmieniona. Kolejny anglicyzm pojawia się w zwrotach typu „można opisać za [272]”, co stanowi bezpośrednie tłumaczenie zwrotu „following [272]”. Po polsku należałoby jednak napisać np. „w oparciu o”. Podobnie w języku polskim nie piszemy „1.5 godziny” tylko „1,5 godziny”, tzn. części dziesiętne liczby zapisujemy po przecinku (nie po kropce). Dodatkowo, Autor w większości stosuje bezosobowy sposób narracji, by w niektórych fragmentach przejść na osobowy – zwykle w pracach naukowych stosuje się jednolity sposób narracji. Pojawił się też dość zabawny błąd w tytule paragrafu „Określenie tempa opóźniania (zamiast opróżniania) żołądka”. Można znaleźć też trochę błędów interpunkcyjnych, w szczególności należy też zwrócić uwagę, że wzory i równania matematyczne stanowią część zdania, więc do nich również stosujemy zasady interpunkcji, czego w pracy albo nie ma, albo znaki interpunkcyjne użyte są niewłaściwie (np. przecinek pojawia się na początku kolejnej linii zamiast po wycelowanym wzorze). Znalazłam też błędy typograficzne, jak np. użycie krótkiej kreski zamiast myślnika, zostawione na końcu linii pojedyncze litery (tzw. sierotki) czy różne zapisy typów cukrzycy (1/2 vs. I/II). Jednak najgorsze wrażenie sprawia sposób przygotowania bibliografii. Choć cytowane pozycje są zestawione alfabetycznie, to początkowo trudno mi się było zorientować, że tak jest. Imiona i nazwiska autorów są pisane na różne sposoby: raz pełne imiona, raz inicjały, raz pełne pierwsze imię i inicjał drugiego, raz przed nazwiskiem, raz po nazwisku, w większości tylko pierwsza litera jest wielka, ale bywa, że wszystkie. Znalazłam pozycję bibliografii, gdzie lista autorów zajmuje 7 stron! W takim przypadku typowo wymieniamy pierwszego autora z dodatkiem „i in.”. Podsumowując – szkoda, że praca nie została staranniej zredagowana.

4. Osiągnięcia naukowe

Główne osiągnięcia naukowe, na podstawie których wnioskuję poniżej o dopuszczenie do obrony, to:

- zweryfikowanie działania regulatorów PID i MPC w kontekście modelowania układu glukoza-insulina;
- zbadanie wpływu dodatkowego wysiłku na poprawność działania regulatora;
- wskazanie na istotność wartości zadanej poziomu glukozy w kontekście działania regulatora;
- przeprowadzenie analizy porównawczej dotyczącej stosowalności do badania przerzutów nowotworowych modelu opartego o równania różniczkowe zwyczajne w porównaniu do równań różniczkowych cząstkowych;
- zbadanie wpływu sposobu generowania wirtualnej kohorty pacjentów na wyniki modelowania i porównanie tych wyników z danymi klinicznymi;
- zaproponowanie i zweryfikowanie działania algorytmu wyszukującego pętle sprzężenia zwrotnego ze sprzężeniem wprzód w modelach szlaków sygnałowych;

- zastosowanie zaproponowanego algorytmu do szlaku związanego z przejściem epitelialno-mezenchymalnym;
- zaproponowanie metod weryfikacji kandydatów na sprzężenie przy użyciu analizy wrażliwości;
- zastosowanie analizy wrażliwości do badania, które parametry modelu są najbardziej wrażliwe na większe zmiany (poszukiwanie potencjalnych celów terapeutycznych).

5. Uwagi krytyczne i dyskusyjne

Powyżej przedstawiłam już szereg uwag krytycznych dotyczących redakcyjnej strony rozprawy. Poniżej przedstawiam dodatkowe uwagi szczegółowe, głównie merytoryczne.

Uwagi szczegółowe:

1. Trudno doczytać się w rozprawie, które wyniki zostały wcześniej opublikowane, a jeśli tak, to gdzie. Moim zdaniem należało to podkreślić we wstępie do rozprawy.
2. W rozdziale 2:
 - nie całkiem rozumiem, w jakim celu bazowa wartość dodatkowej zmiennej P^* w równaniu (2.8) nie została ustalona na poziomie 1, jak wynika z wyjściowego równania (2.1);
 - na str. 22 pojawia się (po raz pierwszy) określenie *uchyb regulacji* bez zdefiniowania tej wielkości, a cały podrozdział został napisany językiem zrozumiałym dla inżyniera, ale nie np. dla medyka;
 - nie znalazłam informacji na temat sposobu implementacji regulatora PID, choć jest analogiczna informacja dotycząca regulatora MPC;
 - na str. 31 opisane są testy symulacyjne, przy czym dla testów populacyjnych parametry były losowane z pewnego rozkładu, ale nie wiadomo z jakiego – należało dokładniej opisać, w jaki sposób powstaje kohorta wirtualna;
 - wykresy i histogramy obrazujące wyniki w rozdziale 2 są mało czytelne – przede wszystkim można je było powiększyć, ale też tam, gdzie na osi pionowej mamy duży zakres wartości (różnice kilku rzędów, szczególnie dla insuliny), można było pomyśleć o zastosowaniu np. skali logarytmicznej, dla zwiększenia czytelności;
 - na str. 44 czytamy „Histogramy dla regulatorów z ograniczeniem pokazują, że wprowadzone ograniczenie utrzymuje ilość podawanej insuliny znacznie poniżej dawki maksymalnej.” – czy można uzasadnić, z czego to wynika?
 - na str. 67 Autor stwierdza, że w pracy [273] przedstawił pewną modyfikację regulatora wraz z odpowiednimi symulacjami – szkoda, że w ramach pracy nie został przedstawiony żaden przykład dotyczący tej modyfikacji, jak to zostało zrobione w kolejnym rozdziale.
3. W rozdziale 3:
 - na str. 77 Autor przechodzi od równania (3.10) do (3.11) pisząc, że „można zapisać równanie w postaci” – kiedy (założenia) tak można zrobić?
 - na str. 80 po równaniu (3.19) czytamy „równanie jest prawdziwe jedynie dla $N_0(t) > 0...$ ” – należałoby dokładniej skomentować dodatniość rozwiązań dla dodatniego warunku początkowego;
 - na str. 81 w równaniu (3.22) nie bardzo wiadomo, co jest podnoszone do potęgi a przy takim sposobie zapisu;
 - na str. 82 Autor zupełnie niepotrzebnie przedstawia równanie (3.24) zamiast w odpowiedni sposób zmodyfikować równanie (3.25), by prawa strona była poprawnie zdefiniowana także dla $N_{met}(t) = 0$;
 - na str. 83 przedstawiony został warunek śmierci zaproponowany przez Autora – zastanawiam się, czy nie należałoby dodać jeszcze warunku na sumę wielkości guza pierwotnego i przerzutu;
 - w tabelach 3.1 i 3.2 nie wszystko sumuje się do 100%, jak powinno;
 - w tabeli 3.3 brakuje wartości parametru λ ;

- w tabeli 3.4 podane zostały rozkłady dla poszczególnych parametrów (część ze wskazaniem źródła, część została założona) – przydałoby się wyjaśnić, dlaczego takie rozkłady (różne dla różnych parametrów) zostały wybrane, przynajmniej te, które zostały założone w pracy;
- porównanie na wykresach kohort klinicznej i wirtualnych w różnych wersjach nasuwa pytanie, czy nie dało się wygenerować kohorty wirtualnej dokładnie odzwierciedlającej dane kliniczne?
- na wykresach 3.10 – 3.12 trudno jest porównywać przedziały ufności dla poszczególnych wariantów i krzywej klinicznej, bo się mocno ze sobą zlewają;
- nie zostało podane przy użyciu jakiego narzędzia liczone były wartości testu log-rank;

4. Rozdział 4:

- na str. 116 mamy powtórzenie tego, co już było omówione w rozdziale 1;
- z tego, co wiem, to marker fenotypu epitelialnego nazywamy E-kadheryną (nie E-kadhedryną);
- na str. 120 wzory (4.8)-(4.10) są identyczne z dokładnością do parametru, więc nie widzę powodu, by ten sam wzór powtarzać trzykrotnie;
- na str. 125 zdanie „Założenie to wynika z” nie ma końca;
- we wzorze (4.13) mamy w górnej granicy sumowanie do $M + 1 = \log_2 N$ – jak można sumować do liczby rzeczywistej?
- wykresy obrazujące wyniki w tym rozdziale są znów mało czytelne – lepsze byłyby słupki zamiast kropek;
- wydaje się, że grafy powiązań dla układu 6 zmiennych można było narysować na podstawie równań i zweryfikować w ten sposób działanie algorytmu – automatyzacja wydaje się istotna przy dużej liczbie zmiennych.

6. Konkluzja

W mojej ocenie rozprawa doktorska mgr. inż. Artura Wyciśłoka zawiera bardzo wartościowe wyniki, zarówno w kontekście chorób nowotworowych jak i sztucznej trzustki. Według mnie każde z trzech rozpatrywanych zagadnień mogłoby samo w sobie, oczywiście po pewnych uzupełnieniach i rozbudowaniu przeprowadzonej analizy, stanowić podstawę rozprawy doktorskiej.

Dorobek publikacyjny Autora jest wystarczający w świetle obowiązujących przepisów.

W związku z powyższym, rozprawa ta spełnia warunki Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz.U. z 2024 r. poz. 1571, z późn. zm.) i może być przedmiotem publicznej obrony w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych w dyscyplinie *Inżynieria Biomedyczna*. Wniosuję o dopuszczenie rozprawy doktorskiej pana mgr. inż. Artura Wyciśłoka do publicznej obrony.

prof. dr hab. Urszula Forys