



CENTRUM MEDYCZNE  
KSZTAŁCENIA  
PODYPLOMOWEGO

CENTRUM MEDYCZNE  
KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO  
II Klinika Położnictwa i Ginekologii  
SPZOZ Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki  
w lokalizacji  
ul. Inflancka 6, 01-189 Warszawa  
tel. 22 697 31 10 fax. 22 697 31 11  
www.cmkp.edu.pl

Dr hab. n. med. Michał Ciebiera, Prof. CMKP

Warszawa 31.03.2023

p.o. Kierownika

II Klinika Położnictwa i Ginekologii

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Doroty Jankowskiej zatytułowanej  
„Wzorce czasów pierwszych podziałów rozwijających się zarodków w kontekście ich  
potencjału rozwojowego”**

Rozprawa napisana pod kierownictwem Promotora dr hab. n. med. Roberta Milewskiego  
z Zakładu Biostatystyki i Informatyki Medycznej  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Problem niepłodności jest jednym z ważniejszych problemów cywilizacyjnych. Doskonale wiemy, jak wiele par potrzebuje pomocy medycznej po to by osiągnąć upragniony cel jakim jest potomstwo. Współczesna medycyna rozrodu rozwija się w zaskakującym tempie i dzięki coraz większej wiedzy z zakresu nowoczesnej embriologii w dzisiejszych czasach mamy możliwość uzyskiwania coraz lepszych wyników w procedurach wspomaganego rozrodu. Odpowiednie rekomendacje i bazujące na nich zasady funkcjonowania laboratoriów embriologicznych pozwalają na optymalizację procesów a także na zwiększanie bezpieczeństwa pacjentki. Coraz nowsze testy i procedury, które wynikają ze skoku technologicznego pozwalają na zaawansowaną diagnostykę i odkrywanie tajemnic dotyczących procesów nawet na poziomie molekularnym. Czynimy postępy w szeroko pojętej endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości nadal jednak duża część zagadnień stanowi wyzwanie, gdyż mimo bardziej precyzyjnych narzędzi diagnostycznych nie opracowano dotychczas algorytmów i procedur, które byłyby odpowiedzią na wszystkie nurtujące nas pytania.

Rozprawa doktorska mgr Doroty Jankowskiej doskonale wpasowuje się w obszar poszukiwań optymalnych rozwiązań zwiększających skuteczność zapłodnienia



pozaustrojowego. Opracowanie to skoncentrowało się na próbie ustalenia jakie parametry wynikające z zastosowania embrioskopu mogą przysłużyć się do lepszej oceny potencjału rozwijającego się zarodka. W recenzowanej pracy Doktorantka postanowiła wykorzystać w tym celu bardzo zaawansowane metody analizy statystycznej.

Oceniana praca obejmuje 145 stron dopracowanego wydruku komputerowego i składa się z klasycznych części: wstępu wprowadzającego czytelnika w temat, celów pracy, przedstawienia materiału, metodyki, wyników, dyskusji, a także wniosków. Doktorantka przedstawiła 108 pozycji piśmiennictwa, które pomagało w przygotowaniu tego opracowania. Piśmiennictwo zostało starannie dobrane spośród najnowszych publikacji w temacie. Uzupełnienie tej pracy jest imponujące, składa się ono aż z 45 tabel i 28 rycin. Całość pracy jest przygotowana logicznie i przejrzysto.

We wstępie Doktorantka omawia w przystępny sposób tematykę niepłodności, rozwoju zarodkowego człowieka, spermatogenezy, oogenezy, zapłodnienia i implantacji. Kolejno przechodzi do wprowadzenia do technik wspomaganego rozrodu, zastosowania embrioskopu, po czym wyczerpująco omawia zagadnienia zaawansowanej analizy statystycznej bazującej na analizie koszykowej, analizie skupień, drzewach klasyfikacyjnych oraz sztucznych sieciach neuronowych.

Założenia i cele pracy w mojej opinii są sformułowane w sposób bardzo czytelny i uzasadniają celowość przeprowadzonych badań. Doktorantka w swojej pracy podjęła się poszukiwania wzorców podziałowych rozwijających się zarodków z użyciem zaawansowanych metod analizy statystycznej typu data mining, czy algorytmów sztucznej inteligencji. Cele szczegółowe zakładały ustalenie, które z parametrów morfokinetycznych opisujących rozwój zarodków mają istotny wpływ na uzyskanie stadium blastocysty przez zarodek, przygotowanie reguł dynamiki podziałów komórkowych, identyfikację klas zarodków o zbliżonych wzorcach podziałowych, ocenę skupień zarodków pod względem potencjału rozwojowego oraz ustalenie struktury podobieństwa skupień pod względem właściwości morfokinetycznych.

Materiałem dla pracy doktorskiej jest grupa 4050 zapłodnionych komórek jajowych pochodzących z ośrodka rozrodu wspomaganego i obserwowanych z użyciem embrioskopu w latach 2012-2015. Omówienie wyników pracy jest bardzo obszerne,



zajmuje kilkadziesiąt stron opracowania i jest przeplatane licznymi rycinami i tabelami. Mimo swojej objętości jest ono dobrze zorganizowane i logiczne. Analiza statystyczna tej pracy jest przeprowadzona na bardzo zaawansowanym poziomie, sama w sobie mogłaby być wręcz osobnym opracowaniem.

Rozprawa prezentuje uporządkowany, logiczny i spójny ciąg kolejnych analiz „od ogółu do szczegółu”. W pierwszej części zaprezentowane są statystyki opisowe, wspomóżone wizualizacją na wykresach słupkowych, ułatwiającą orientację w temacie pracy. W dalszej części zaprezentowano statystyki opisowe zmiennych ilościowych, które zawierają także informacje o wartości minimalnej oraz maksymalnej. Uważam jednak, że pomocne byłoby umieszczenie nazwy zastosowanego testu statystycznego nie tylko w sekcji materiały i metody, ale także w opisach tabel, prezentujących wyniki. Dodatkowo w przypadku pomijania pewnych danych w kolejnych wyliczeniach powinno się zaznaczyć ile danych pominięto i z jakiego powodu, a tego tu brakuje. W dalszej części pracy Doktorantka podejmuje się oceny cech predysponujących do niepowodzenia rozwoju zarodka, stosując w tym celu elementy uczenia maszynowego. Zastosowanie analizy koszykowej pozwala na wyodrębnienie reguł rządzących rozwojem blastocysty. W kolejnym etapie wyodrębniono przy pomocy analizy skupień metodą grupowania hierarchicznego, a następnie metodą K-średnich, co pozwoliło na wyodrębnienie skupień przeanalizowanych następnie pod kątem parametrów morfokinetycznych. Same cechy morfokinetyczne zostały zaś użyte do zbudowania drzew klasyfikacyjnych klasyfikujących zarodki pod względem potencjału rozwoju do stadium blastocysty. Zwieńczeniem analizy było przygotowanie sieci neuronowej do wykrycia wzorców podziałowych rozwijających się zarodków.

Opisana powyżej analiza statystyczna stanowi bardzo ciekawe i odkrywcze narzędzie, mogące dostarczyć wniosków nieosiągalnych przy zastosowaniu metod statystyki klasycznej i świadczy o doskonałym zorientowaniu badacza w tematyce metod analizy danych. Zastosowanie metod uczenia maszynowego jest mocną stroną pracy, dostarczającą cennych informacji na temat badanego procesu. Wyodrębnienie przy pomocy metod uczenia maszynowego cech morfokinetycznych oraz cech predysponujących do niepowodzenia rozwoju zarodka może w przyszłości przyczynić się



do zmiany odsetka powodzeń w zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego dzięki poprawie jakości selekcji zarodków. Wymaga to oczywiście dalszych badań.

Dyskusja w rozprawie poprowadzona jest rzeczowo i obiektywnie. Doktorantka ostrożnie i krytycznie interpretuje wyniki i odnosi je do aktualnego, wysokiej jakości piśmiennictwa. Czytając z ciekawością każdą część tej rozprawy można absolutnie potwierdzić, że Doktorantka posiada umiejętność do planowania badania, analizowania wyników i określania jakie mają znaczenie poznawcze i wartość kliniczną. Opracowanie wyników jest bardzo wnikliwe. W mojej opinii cele pracy zostały zrealizowane, a manuskrypt spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Dzięki tej rozprawie wydaje się, że zastosowanie metody analizy statystycznej data mining może dać szersze spektrum możliwości niż metody klasycznie stosowane. Przykładowo analiza koszykowa może pozwolić na wskazanie w jakim stopniu poszczególne własności rozwijającego się zarodka implikują jego sukces rozwojowy czy też porażkę w formowaniu blastocysty. Dzięki przygotowanym drzewom klasyfikacyjnym możliwe jest sformułowanie konkretnych reguł – sekwencji zasad, których spełnienie z wysokim prawdopodobieństwem prowadzi do uzyskania postaci blastocysty bądź do zatrzymania rozwoju zarodka. Metody budowania skupień mogą pomóc w wykryciu grup zarodków o zbliżonych schematach podziałów komórkowych. Uzyskane wyniki stanowią ważny wkład w zagadnienie poszukiwania powtarzalnych i skutecznych kryteriów, pozwalających przewidywać sukces w formowaniu się blastocysty. Pomimo, że aktualne piśmiennictwo różnie odnosi się do metody time-lapse to być może właśnie zaawansowana analiza statystyczna może być w tym przypadku tematem bardziej rozwojowym i to też sugerują wnioski z rozprawy. Nie mogę się zgodzić jedynie z wnioskiem nr 8 w takim brzmieniu. Różne ośrodki mogą mieć nieco inne wyniki i wskazanie optymalnych wartości można w tym przypadku odnieść tylko do konkretnego ośrodka, zaś wniosek brzmi jakby były to optymalne wartości dla ogółu.

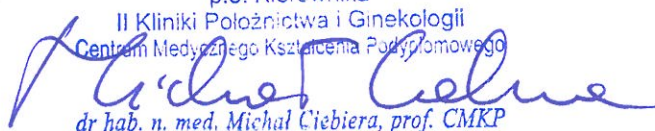
Niezależnie od mocnych stron tej rozprawy znajdują się drobne niedociągnięcia i w tym miejscu chciałbym wymienić moje uwagi. Po pierwsze w wielu miejscach rozprawy, a nawet całych akapitach, brakuje cytacji. Nie przeszkadza to bardzo, bo rozprawa jest dość czytelna, ale dla kompletnej przejrzystości proponuję aby w kolejnych



opracowaniach zwracać na to większą uwagę. Druga kwestia również dotyczy cytacji, w przypadku cytowań z książek Doktorantka podaje jako źródła całe opracowania bez wydzielenia jakie rozdziały czy strony obejmują omawiane zagadnienie. W mojej opinii taka praktyka może utrudniać czytelnikowi zagłębienie się w temacie i analizowanie tekstu. Trzecią z większych uwag jest stosowanie przez Doktorantkę swoistych skrótów myślowych lub bardziej potocznych określeń w kwestiach fizjologii i patofizjologii rozrodu, mam na myśli przykładowo stymulację jajników zamiast stymulacji owulacji, zaliczenie do wad w budowie macicy polipów czy endometriozy, użycie terminu „porażka” w przypadku procesu zapłodnienia, itp. Do uwag należy też dodać, bardzo sporadyczne błędy interpunkcyjne, stylistyczne lub gramatyczne. Doktorantka ma też tendencję do używania wielkich liter tam gdzie nie jest to wymagane, np. w przypadku embrioskopu, folikulotropiny, albo przytaczania słów z języka angielskiego. Wszystkie powyższe to jednak uwagi bardziej kosmetyczne, które wpływają na wrażenie wizualne, ale nie zmieniają w żadnym stopniu całościowej oceny rozprawy.

Podsumowując powyższe, pracę oceniam bardzo pozytywnie. Doktorantka wykazała się głęboką znajomością tematu stanowiącego przedmiot rozprawy, zabrała wartościowy materiał kliniczny i wykazała się umiejętnością zaawansowanej analizy statystycznej oraz wyciągania interesujących wniosków. Dokumentuje to w mojej opinii fakt, że Doktorantka jest dobrze przygotowana do prowadzenia dalszych prac badawczych.

Stwierdzam na tej podstawie, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Doroty Jankowskiej pt. „Wzorce czasów pierwszych podziałów rozwijających się zarodków w kontekście ich potencjału rozwojowego” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określonym w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z tym mam wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Doroty Jankowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy ze względu na jej nowatorstwo i bardzo wysoki poziom zastosowanych rozwiązań.

p.o. Kierownika  
II Kliniki Położnictwa i Ginekologii  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego  
  
dr hab. n. med. Michał Ciebiera, prof. CMKP