Lublin, dn. 23.09.2026r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Aleksandry Stankiewicz

pt. „Superparamagnetyczne nanocząstki jako środki kontrastujące nowej generacji"

wykonanej pod kierunkiem Pani Promotor prof. dr hab. Danuty Teresy Kruk, z Katedry Fizyki i Biofizyki, Wydziału Nauki o Żywności Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Dobór i znaczenie tematu oraz cel pracy

Rozprawa doktorska mgr inż. Aleksandry Stankiewicz pt. „Superparamagnetyczne nanocząstki jako środki kontrastujące nowej generacji" została przygotowana w formie cyklu trzech powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w latach 2024–2025 w The Journal of Physical Chemistry B. Wszystkie prace ukazały się w czasopiśmie o IF = 3,5 iwartości 140 punktów MNiSW. Według informacji podanych w rozprawie łączny IF cyklu wynosi 10,5, a suma punktów MNiSW – 420. W rozprawie zawarto także oświadczenia współautorów, które wyraźnie wskazują na rzeczywisty wkład Doktorantki w powstanie wybranych do cyklu publikacji.

Cykl obejmuje następujące prace:

A. Stankiewicz i wsp., Diffusion of Water Molecules on the Surface of Silica Nanoparticles – Insights from Nuclear Magnetic Resonance Relaxometry, J. Phys. Chem. B 2024, DOI: 10.1021/acs.jpcb.3c06451;

A. Stankiewicz i wsp., ^{1}H Spin-Lattice Relaxation Processes in Solutions of H_2N-Fe_3O_4 Nanoparticles: Insights from NMR Relaxometry, J. Phys. Chem. B 2024, DOI: 10.1021/acs.jpcb.3c07617;

A. Kasparek, A. Stankiewicz i wsp., ^{1}H Spin-lattice superparamagnetic relaxation enhancement over a wide range of magnetic fields – theory validation, J. Phys. Chem. B 2025, DOI: 10.1021/acs.jpcb.5c00712.

W mojej ocenie wskazane artykuły tworzą spójny logicznie i tematycznie dorobek publikacyjny. Jego wspólnym problemem badawczym jest wykorzystanie relaksometrii NMR do analizy dynamiki cząsteczek wody znajdujących się w pobliżu powierzchni nanocząstek oraz eksperymentalna weryfikacja modeli opisujących superparamagnetyczne wzmocnienie relaksacji.

Jak wskazuje Autorka, przesłanką do podjęcia prezentowanej tematyki badawczej były szerokie możliwości zastosowania nanocząstek superparamagnetycznych w biologii i medycynie, między innymi w sterowanym dostarczaniu leków, separacji komórek oraz biosensoryce. Możliwość funkcjonalizacji ich powierzchni odpowiednimi ligandami pozwala ponadto na selektywne znakowanie komórek nowotworowych, białek lub kwasów nukleinowych, co ma istotne znaczenie dla fizycznech metod diagnostyki medycznej oraz biologii komórki.

W mojej ocenie główny cel rozprawy został sformułowany jasno, zamierzone cele zostały osiągnięte, a przedstawione publikacje stanowią ich udokumentowanie. Autorka zamierzała przede wszystkim skonfrontować przewidywania teoretycznych modeli superparamagnetycznego zwiększenia szybkości relaksacji z wynikami eksperymentalnymi. Szczególnie istotne jest podkreślenie, że wiarygodna walidacja takich modeli wymaga prowadzenia pomiarów w szerokim zakresie pól magnetycznych, ponieważ względny udział poszczególnych mechanizmów relaksacji zależy od wartości pola magnetycznego.

Ocena formalna i merytoryczna pracy

Doktorantka sformułowała trzy cele szczegółowe oraz cztery hipotezy badawcze (str. 19). Dotyczą one mechanizmu dyfuzji wody przy powierzchni nanocząstek, weryfikacji modelu SPRE (superparamagnetic relaxation enhancement) dla H_2N-Fe_3O_4 (aminofunkcjonalizowane nanocząstki magnetytu), określenia granic stosowalności modeli oraz wpływu organicznej otoczki nanocząstek na szybkość relaksacji protonowej. Cele te uważam za merytorycznie uzasadnione i wystarczająco ambitne dla rozprawy doktorskiej.

Część teoretyczna rozprawy obejmuje podstawy relaksacji NMR, charakterystykę procesów spin–sieć i spin–spin, koncepcję kontrastu MRI, teorię SPRE oraz modele dyfuzji translacyjnej. Doktorantka wyraźnie zaznaczyła, że nie jest Autorką wykorzystanego opisu teoretycznego, lecz zastosowała go do analizy uzyskanych przez siebie danych eksperymentalnych. Uważam takie przedstawienie zagadnienia za właściwe, ponieważ pozwala jednoznacznie określić rzeczywisty charakter oryginalnego wkładu Doktorantki.

Za wartościowe uważam powiązanie zakresu częstotliwości pomiarowej ze skalami czasowymi dynamiki molekularnej. Autorka wyjaśnia we Wstępie, że wraz ze zmniejszaniem pola magnetycznego wzrasta znaczenie wolniejszych procesów dynamicznych, dzięki czemu szerokozakresowa relaksometria umożliwia badanie dynamiki molekularnej w szerokim zakresie skal czasowych – od nanosekund do milisekund.

Autorka przedstawiła również argumentację uzasadniającą zastosowanie superparamagnetycznych nanocząstek Fe_3O_4 jako potencjalnych środków kontrastujących oraz zwróciła uwagę na znaczenie funkcjonalizacji ich powierzchni. Omówiła ponadto podstawy modelu SPRE. Część teoretyczna jest wystarczająca do zrozumienia dalszych części rozprawy.

Metodologię przeprowadzonych badań oceniam jako właściwą. W pierwszej publikacji zastosowano funkcjonalizowane nanocząstki SiO_2 o średnicach 25 i 45 nm. Pomiary relaksometryczne prowadzono w zakresie od 10 kHz do 10 MHz i w temperaturach 263–313 K (str. 20). W drugim artykule wykorzystano nanocząstki H_2N-Fe_3O_4 o średnicy (6,8 ± 1,1) nm oraz wykonano pomiary dla szeregu stężeń i układów woda oraz woda–glicerol, również w zakresie 10 kHz–10 MHz.

Szczególnie interesujący pod względem metodologicznym jest trzeci artykuł. Dla nanocząstek Fe_3O_4 funkcjonalizowanych CA i PEG połączono pomiary FFC (Field-Cycling) w zakresie 10 kHz–10 MHz z pomiarami wysokopolowymi sięgającymi 500 MHz, wykonanymi za pomocą aparatury NMR firmy Bruker dostępnej w Instituto Superior Técnico w Lizbonie. Dodatkowo wykonano pomiary współczynników dyfuzji (str. 21). Tak szeroki zakres częstotliwości należy uznać za istotny atut rozprawy.

Uwagi i pytania merytoryczne

Tytuł rozprawy brzmi: „Superparamagnetyczne nanocząstki jako środki kontrastujące nowej generacji". Tymczasem główny cel pracy, określony na str. 18–19, dotyczy przede wszystkim walidacji modeli SPRE, a nie opracowania nowego środka kontrastowego. W rozprawie nie przedstawiono – przynajmniej w części syntetycznej stanowiącej przedmiot niniejszej recenzji – badań MRI *in vivo* ani bezpośredniej oceny skuteczności diagnostycznej badanego kontrastu. Sama Autorka przechodzi do biologicznego znaczenia wyników przede wszystkim w końcowej części dyskusji, wskazując na możliwość tworzenia „korony białkowej", funkcjonalizację aminową oraz

znaczenie PEG (str. 36). Nie traktuję tego jako zasadniczej wady rozprawy, jednak uważam, że jej tytuł jest szerszy niż bezpośredni zakres przeprowadzonych badań eksperymentalnych.

Pytanie 1. Które wyniki przedstawione w rozprawie pozwalają, zdaniem Doktorantki, uznać badane nanocząstki za „środki kontrastujące nowej generacji", a nie przede wszystkim za modelowe układy służące eksperymentalnej walidacji teorii SPRE?

Na str. 22 rozprawy Autorka stwierdza, że mechanizm dwuwymiarowej dyfuzji translacyjnej wody przy powierzchni nanocząstek został „jednoznacznie potwierdzony". Argumentem jest charakterystyczna zależność dyspersji relaksacyjnej od częstotliwości.

Na str. 23 przedstawiono wyznaczone parametry. Dla nanocząstek o średnicy 25 nm uzyskano translacyjny czas korelacji wskazujący na dynamikę około pięciu rzędów wielkości wolniejszą niż w przypadku swobodnych molekuł wody. Dla cząstek 45 nm translacyjny czas korelacji był nieco dłuższy i wykazywał niewielką zależność temperaturową.

Mam drobne zastrzeżenie do sformułowania „mechanizm ten został jednoznacznie potwierdzony". Eksperyment relaksometryczny może dostarczyć bardzo silnych argumentów na rzecz określonego mechanizmu dynamicznego, jednak określenie „jednoznacznie potwierdzony" wydaje mi się zbyt kategoryczne. Sama część teoretyczna pokazuje bowiem, że interpretacja opiera się na określonej funkcji gęstości spektralnej oraz założeniach dotyczących między innymi czasu rezydencji i czasu korelacji. Autorka zaznacza ponadto, że liczba molekuł należących do frakcji wykonującej dyfuzję powierzchniową jest w praktyce nieznana (str. 16). Bardziej ostrożne byłoby zatem stwierdzenie, że „wyniki stanowią silny argument za występowaniem dwuwymiarowego mechanizmu dyfuzji" lub że „wyniki są zgodne z modelem dwuwymiarowej dyfuzji powierzchniowej".

Na str. 25 Autorka stwierdza, że liniowa zależność szybkości relaksacji od stężenia wskazuje, iż „nie występują istotne efekty agregacji czy oddziaływań międzycząsteczkowych wpływających na procesy relaksacji". Należy jednak rozróżnić brak obserwowalnego wpływu agregacji na proces relaksacji od wykazania braku agregacji jako zjawiska fizykochemicznego.

Pytanie 2. Czy stan agregacji nanocząstek był niezależnie kontrolowany za pomocą innych metod eksperymentalnych? Jeżeli nie, w jakim stopniu liniowa zależność szybkości relaksacji od stężenia pozwala wykluczyć agregację nanocząstek?

Na str. 35 rozprawy znajduje się bardzo interesujący wniosek, zgodnie z którym nanocząstki funkcjonalizowane PEG charakteryzowały się wyższymi wartościami efektywnego spinu elektronowego (S) oraz większą szybkością relaksacji protonowej niż nanocząstki funkcjonalizowane kwasem karboksylowym. Wynik ten odpowiada Hipotezie 4 ze str. 19, według której otoczka organiczna wpływa na relaksację poprzez zmianę właściwości magnetycznych nanocząstek. Należy jednak zauważyć, że parametr (S) jest uzyskiwany w wyniku modelowania. Powstaje zatem pytanie, czy zmiana jego wartości rzeczywiście oznacza zmianę właściwości magnetycznych rdzenia, czy też parametr ten może częściowo kompensować wpływ innych parametrów modelu.

Pytanie 3. Jaki mechanizm fizyczny mógłby odpowiadać za zmianę efektywnego spinu elektronowego Fe_3O_4 wskutek funkcjonalizacji powierzchni PEG? Czy różnice wartości (S) zostały potwierdzone niezależnymi pomiarami właściwości magnetycznych nanocząstek?

Na str. 36 Autorka trafnie zauważa, że w środowisku biologicznym nanocząstki będą oddziaływały z białkami, lipidami, błonami komórkowymi i makrocząsteczkami, a powstająca korona białkowa może zmieniać zarówno ich właściwości dyfuzyjne, jak i magnetyczne. Uważam tę uwagę za bardzo istotną z punktu widzenia potencjalnych zastosowań badanych układów.

Pytanie 4. W jakim zakresie model SPRE zweryfikowany w wodzie i mieszaninach woda–glicerol można przenieść na tak złożone układy, jak osocze lub tkanki biologiczne, w których występują białka i inne makrocząsteczki, ograniczenie dyfuzji oraz wiele populacji wody o różnych czasach korelacji?

Uwagi redakcyjne i terminologiczne

Praca w części opisowej jest czytelna, jednak wymagałaby dodatkowej korekty językowej i redakcyjnej. Przykładowo już w streszczeniu pojawia się powtórzenie: „szerokie zastosowania nanocząstek superparamagnetycznych - szerokie zastosowanie…" (str. 3 rozprawy).

Na str. 19 występują również drobne błędy językowe, takie jak „Odziaływania", „umożliwiają odtworzeni**u**", a także problemy fleksyjne w sformułowaniu celu 2. Są to jednak uchybienia o charakterze redakcyjnym, które nie wpływają na wartość naukową rozprawy.

Najważniejsze osiągnięcia przedstawione w rozprawie

Za najistotniejsze osiągnięcia naukowe rozprawy uznaję:

1. uzyskanie wyników relaksometrycznych wskazujących na cechy charakterystyczne dla dwuwymiarowej dyfuzji wody w warstwie powierzchniowej nanocząstek SiO_2;
2. ilościowe określenie znacznego spowolnienia dynamiki wody w pobliżu powierzchni nanocząstek;
3. eksperymentalną walidację modelu SPRE dla H_2N-Fe_3O_4 w szerokim zakresie częstotliwości;
4. rozszerzenie walidacji modelu do 500 MHz dla Fe_3O_4 funkcjonalizowanego CA i PEG;
5. wskazanie ograniczeń modeli SPRE, szczególnie związanych z założeniem niezależności relaksacji elektronowej od pola magnetycznego;
6. wykazanie istotnego wpływu funkcjonalizacji powierzchni na właściwości relaksacyjne nanocząstek.

Istotne jest, że Doktorantka nie przypisuje sobie autorstwa zastosowanego modelu teoretycznego. Oryginalny wkład Autorki polega przede wszystkim na jego systematycznej weryfikacji eksperymentalnej, rozszerzeniu zakresu walidacji oraz identyfikacji warunków, w których przewidywania modelu zaczynają wykazywać odchylenia od wyników eksperymentalnych.

Szczególnie wartościowe jest rozszerzenie zakresu pomiarowego do 500 MHz. Autorka wskazuje, że ograniczenie analizy wyłącznie do wysokich pól nie pozwala uchwycić pełnej złożoności procesów SPRE.

W mojej ocenie przedstawione wyniki zawierają oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i stanowią wartościowy wkład w badania nad mechanizmami relaksacji protonowej w układach zawierających nanocząstki superparamagnetyczne.

Wnioski końcowe

Rozprawa doktorska mgr inż. Aleksandry Stankiewicz stanowi wartościowe opracowanie poświęcone mechanizmom relaksacji protonowej w obecności nanocząstek oraz eksperymentalnej weryfikacji modeli superparamagnetycznego wzmocnienia relaksacji.

Na podstawie przedstawionego materiału rozprawę oceniam bardzo dobrze. Tworzący ją cykl publikacji jest spójny tematycznie, dokumentuje konsekwentnie realizowany program badawczy i zawiera oryginalne wyniki dotyczące dynamiki cząsteczek wody w otoczeniu nanocząstek, a także zakresu stosowalności modeli superparamagnetycznego wzmocnienia relaksacji.

Przedstawione w recenzji uwagi i pytania mają przede wszystkim charakter interpretacyjny oraz dyskusyjny. Nie podważają one wartości naukowej rozprawy ani znaczenia uzyskanych wyników. Dotyczą głównie zakresu, w jakim parametrom wyznaczonym na podstawie modelowania można przypisać bezpośrednie znaczenie fizyczne, oraz możliwości przenoszenia wniosków uzyskanych dla układów modelowych na bardziej złożone środowisko biologiczne.

W toku oceny dorobku naukowego zwróciłem się do Pani mgr inż. Aleksandry Stankiewicz z prośbą o przedstawienie życiorysu naukowego i zawodowego. Na szczególne podkreślenie zasługuje interdyscyplinarna droga rozwoju naukowego Doktorantki. Autorka rozprawy jest z wykształcenia biotechnologiem, a równocześnie zdobyła zaawansowane kompetencje w zakresie fizyki nanocząstek, magnetyzmu, relaksometrii magnetycznego rezonansu jądrowego oraz analizy procesów dyfuzyjnych. Opanowanie tego aparatu badawczego wymagało nie tylko poznania specjalistycznych metod eksperymentalnych, lecz także przyswojenia podstaw fizycznych i modeli teoretycznych wykraczających poza zakres jej pierwotnego wykształcenia.

Osiągnięcie to zasługuje na szczególnie wysoką ocenę również dlatego, że przez znaczną część okresu realizacji doktoratu Doktorantka łączyła działalność naukową z pracą zawodową w Zakładzie Patomorfologii Szpitala Klinicznego. Osobiście przeszedłem podobną drogę kariery i wiem z jakim wyzwaniem łączy się praca w służbie zdrowia.

Reasumując, przebieg rozwoju naukowego Doktorantki świadczy o ponadprzeciętnej zdolności integrowania wiedzy biologicznej, medycznej i fizycznej, dużej samodzielności poznawczej oraz konsekwencji w realizacji złożonych zadań badawczych.

Wobec powyższego stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr inż. Aleksandry Stankiewicz spełnia wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2024 r. poz. 1571, z późn. zm.), i wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Aleksandry Stankiewicz do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Jednocześnie, uwzględniając wysoki poziom naukowy rozprawy, jej publikacyjny charakter, oryginalność uzyskanych wyników, istotny wkład własny Autorki oraz jej ponadprzeciętny, interdyscyplinarny rozwój naukowy chciałbym rekomendować Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr inż. Aleksandry Stankiewicz.

Mariusz Gagoś

prof. dr hab. Mariusz Gagoś