

АНОТАЦІЯ

Булаєвська М. О. Біотехнології штучного магнітомічення та природне магнітомічення клітин тварин. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 162 «Біотехнології та біоінженерія». – Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, 2021.

Робота виконана на кафедрі біоінформатики КПІ ім. Ігоря Сікорського.

На сьогодні біогенні магнітні наночастинки (БМН) виявлено у представників усіх трьох надцарств живих організмів: Прокаріоти, Археї та Еукаріоти. У більшості філогенетичних груп тварин, які належать до багатоклітинних еукаріотичних організмів, визначено біомінералізовані БМН, зокрема у комах, амфібій та рептилій, птахів, а також ссавців. Біогенні магнітні наночастинки знайдено також у нормальних тканинах мозку, печінки, серця, селезінки, надниркових залоз та решітчастої кістки людини.

Наявність БМН вивчали, в основному, з точки зору орієнтації організмів в зовнішньому магнітному полі Землі. Ідея про магнітотаксис була дуже прогресивною і сприяла тому, що в багатьох наукових центрах світу розпочалися інтенсивні дослідження цього явища в різних мікроорганізмах. Зокрема дослідження самого процесу створення таких природних магнітів, у тому числі на генетичному рівні.

Після того ж, як БМН було виявлено в багатоклітинних організмах, ідею про магнітотаксис, як основну їх функцію, було трансформовано в ідею про важливу роль БМН у магніторецепції (відчутті організмами магнітних полів, у тому числі магнітного поля Землі). Ідею магніторецепції глибоко вивчали і продовжують вивчати, але однозначного експериментального підтвердження знайдено не було – навіть під час дослідження орієнтації перелітних птахів у геомагнітному полі, не кажучи вже про людину.

На цей час залишається відкритим питання, які ще біологічні функції, крім навігації та магніторецепції, можуть мати БМН як у магнітотаксисних бактерій, так і у інших організмів.

Вже понад 30 років увагу дослідників привертає фізіологічне походження БМН в органах та тканинах тварин. Ця проблема є дуже важливою, оскільки, наприклад, підвищений рівень БМН пов'язаний із низкою захворювань людини.

Дослідження механізмів синтезу БМН у різних організмах має важливе фундаментальне значення для визначення ролі БМН в патогенезі захворювань людини, які супроводжуються підвищенням їх вмісту. В свою чергу, магнітомічені клітини використовують у дослідженнях цілеспрямованої доставки лікарських препаратів та як біосорбенти.

На даний час є докладні дослідження біомінералізації БМН мікроорганізмами, але що стосується багатоклітинних організмів, то наявні лише фрагментарні дослідження біомінералізації біогенних магнітних наночастинок.

Магнітні наночастинок знаходять все ширше біомедичне застосування: від контрастних агентів для магнітної резонансної томографії (МРТ) до досліджень знищення ракових клітин за допомогою лікування гіпертермією. Більшість з цих перспективних програм вимагає чітко визначених і керованих взаємодій між магнітними наночастинками і живими клітинами.

В зв'язку з цим актуальною задачею є дослідження наноструктурної локалізації БМН, їх морфології та кількості в різних органах та тканинах тварин, а також дослідження накопичення штучних магнітних наночастинок.

Мета роботи – теоретичне обґрунтування та експериментальне дослідження біотехнології штучного магнітомічення та природного магнітомічення клітин тварин.

Для досягнення мети роботи були поставлені такі *завдання*.

1. Виявити можливих продуцентів БМН серед немігруючих риб, використовуючи методи порівняльної геноміки.

2. Встановити наявність БМН в органах та тканинах миші *Mus musculus*, свині *Sus domestica*, коропа *Cyprinus carpio* та даніо *Danio rerio*.

3. Визначити основні закономірності просторово-морфологічних властивостей БМН у різних тканинах і органах тварин та встановити відповідність з рослинами й грибами.

4. Провести дослідження накопичення магнітних наночастинок в органах данію реріо *Danio rerio* в процесі штучного магнітомічення.

5. Розробити технологію виділення клітин з природними та штучними пара-, фери-, або феромагнітними властивостями.

6. Розрахувати сили взаємодії між біогенними магнітними наночастинками та штучними магнітними наночастинками.

Об'єкт дослідження – біотехнології штучного магнітомічення та природне магнітомічення клітин у тварин, геноми та протеоми тварин в базі даних GenBank, органи та тканини тварин, біомаса магнітомічених клітин органів тварин.

Предмет дослідження – закономірності природного та штучного магнітомічення клітин тварин.

Методи дослідження: біоінформатичні (методи порівняльної геноміки), фізико-хімічні (світлова мікроскопія, електронний парамагнітний резонанс, скануюча зондова мікроскопія, методи виготовлення магнітних наноміток, рН-метрія, термометрія), біологічні (цитологічні методи, гістологічні методи), математичні (математична статистика, математичне моделювання).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше за допомогою біоінформатичних методів показано, що немігруючі риби можуть бути продуцентами біогенних магнітних наночастинок. Вперше методами електронного парамагнітного резонансу та магнітно-силової мікроскопії продемонстровано наявність біогенних магнітних наночастинок в органах та тканинах як мігруючих, так і немігруючих риб. Вперше показано, що БМН в органах та тканинах тварин локалізовані в провідних тканинах, так само, як у рослин та грибів. Вперше продемонстровано накопичення магнітних наночастинок в мозку, серці, печінці й нирках риб *Danio rerio* за умови штучного магнітомічення, та лише часткове їх виведення.

Практичне значення отриманих результатів. Показане у роботі накопичення штучних магнітних наночастинок у різних органах тварин важливо враховувати у разі діагностики за допомогою МРТ з використанням контрастних речовин та у разі цілеспрямованої доставки лікарських препаратів за допомогою векторів, що містять магнітні наночастинок. Показано можливість застосування системи двох постійних магнітів зі щілиною для детекції та виділення клітин з природними та штучними пара-, фери-, або феромагнітними властивостями.

Результати роботи впроваджено у навчальний процес у КПІ ім. Ігоря Сікорського, а саме: у викладання дисципліни «Основи біоінформатики» для студентів спеціальності 133 – Галузеве машинобудування та дисципліни «Науково-практичні основи біоінформатики» для студентів спеціальності 162 – Біотехнології та біоінженерія на кафедрі біоінформатики.

За допомогою біоінформатичних методів в роботі показано, що серед немігруючих риб продуцентами БМН можуть бути короп звичайний (*Cyprinus carpio*) та щука звичайна (*Esox lucius*).

Досліджено органи та тканини лосося атлантичного *Salmo salar* та товстолобика звичайного *Hypophthalmichthys molitrix* на предмет наявності БМН. В результаті аналізу спектрів магнітного резонансу показано, що ширина спектру сигналу решітчастої кістки товстолобика звичайного та решітчастої кістки лосося атлантичного є однаковою. Ширина сигналу магнітного резонансу характеризує типи взаємодій, які існують між феримагнітними частинками та їх оточенням. Отже, однакова ширина піків спектрів магнітного резонансу свідчить про те, що у складі решітчастої кістки товстолобика звичайного та решітчастої кістки лосося атлантичного наявні БМН. Максимальний розмір БМН у решітчастих кістках досліджуваних риб має однаковий порядок величини. Так само і кількість магнітних наночастинок у ланцюжках. В середньому ланцюжки БМН, які були детектовані за допомогою магнітно-силової мікроскопії, в решітчастих кістках риб, містять по 6 ± 1 магнітних наночастинок.

Визначено основні закономірності просторово-морфологічних властивостей БМН у різних тканинах та органах миші *Mus musculus*, свині *Sus domestica*, коропа *Cyprinus carpio* та показано, що:

- БМН в досліджуваних органах багатоклітинних організмів утворюють ланцюжки;
- БМН в багатоклітинних організмах входять до складу їх провідної системи.

Так, БМН у тварин розміщені в стінках капілярів (всі досліджені органи і тканини, окрім решітчастої кістки) або в околі капілярів (решітчаста кістка). БМН у рослин розміщені в стінці провідної тканини, а саме в стінці ситовидних трубок флоєми. БМН в грибах розташовані в стінці провідної тканини, а саме в стінках судиноподібних гіфів. Така локалізація БМН свідчить на користь ідеї, що ланцюжки БМН можуть бути задіяні в трофічних процесах.

Досліджено процес штучного магнітомічення клітин тварин та встановлено поступове збільшення кількості структурних елементів, які дають позитивну реакцію Перлса, на 1 добу, 7 добу, 14 добу та 28 добу експерименту в мозку, серці, печінці та нирках, що свідчить про накопичення екзогенних магнітних наночастинок переважно в тих органах, в яких показано наявність біогенних магнітних наночастинок. Через 28 діб після завершення введення штучних магнітних наночастинок *Danio rerio*, на 56 добу експерименту, кількість структурних елементів в досліджуваних органах, які дають позитивну реакцію Перлса було дещо меншою, ніж на 7, 14 та 28 добу експерименту, проте вищою у порівнянні з контролем.

Аналогічні результати отримано під час визначення магнітофоретичної рухливості. На 1 добу, 7 добу, 14 добу, 28 добу спостерігалось зростання магнітофоретичної рухливості кластерів клітин усіх досліджуваних органів *Danio rerio*. На 56 добу експерименту, через 28 діб після завершення перорального введення магнітних наночастинок, спостерігалось незначне зменшення магнітофоретичної рухливості кластерів клітин мозку, серця, печінки та нирок, яке однак не досягало контрольного рівня. Отже, відбувалося лише часткове виведення штучно введених ззовні магнітних наночастинок з досліджуваних органів. Отримані дані слід враховувати у разі використання екзогенних магнітних наночастинок з діагностичною та лікувальною метою.

Запропоновано спосіб виділення клітин з природними та штучними магнітними властивостями, який дає змогу зменшити витрати часу на виявлення

та виділення клітин з природними та штучними пара-, фери-, або феромагнітними властивостями за рахунок використання системи магнітів зі щільною, яка має більш просту конструкцію порівняно з аналогами. Такий спосіб дає змогу працювати як з сухою біомасою клітин, так і з суспензією, що є важливим для застосувань в біонанотехнологіях.

Розраховано сили магнітодипольної взаємодії, що виникають між біогенними магнітними наночастинками органів риб та екзогенними магнітними наночастинками, які знаходяться в діапазоні від 10^{-11} Н до 10^{-10} Н. Завдяки магнітодипольній взаємодії відбувається накопичення введених магнітних наночастинок в мозку, серці, печінці та нирках риб, що може зумовлювати зміни метаболічних процесів в них.

Особистий внесок здобувача. Результати наукової роботи, які викладено в дисертації, одержані автором особисто або за його безпосередньої участі. Планування експериментальної роботи проведено спільно із науковим керівником. Дослідження біологічних зразків із застосуванням магніторезонансної спектроскопії проводили спільно з д. ф.-м. н., с. н. с. В. О. Голубом. Дослідження біологічних зразків із застосуванням атомно-силової мікроскопії та магнітно-силової мікроскопії проводили спільно з к. т. н. І. В. Шарай. Розрахунки сили магніто-дипольної взаємодії між біогенними магнітними наночастинками та штучно введеними магнітними наночастинками здійснювали спільно з д. ф.-м. н., проф. О. Ю. Горобець. Особисто автором описано результати досліджень, проведено їх аналіз та обговорення. Спільно із науковим керівником сформульовано висновки.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 29 наукових праць: 1 стаття у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, 3 статті у виданнях, які цитуються у науково-метричній базі SCOPUS; 2 статті у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 23 тез доповідей.

Ключові слова: біогенні магнітні наночастинки, біотехнологія штучного магнітомічення, магнетит, магнітна сепарація, феримагнітні органели, атомно-силова мікроскопія, магнітно-силова мікроскопія, електронний парамагнітний резонанс, наноструктурна локалізація, біоінформатичний аналіз.

SUMMARY

Bulaievska M. Biotechnology of artificial magnetic labeling and natural magnetic labeling of animal cells. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for candidate of Doctor of Philosophy the degree in the specialty 162 Biotechnology and Bioengineering. – National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2021.

The work was done at the Department of Bioinformatics Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute.

To date, biogenic magnetic nanoparticles (BMNs) have been found in representatives of all three superkingdoms of living organisms: Prokaryotes, Archaea, and Eukaryotes. Most phylogenetic groups of animals belonging to multicellular eukaryotic organisms are capable of biomineralization of BMNs, including insects, amphibians and reptiles, birds, and mammals. Biogenic magnetic nanoparticles have also been found in normal tissues of the brain, liver, heart, spleen, adrenal glands, and human ethmoid bone.

The presence of BMNs was studied mainly in terms of the orientation of organisms in the Earth's external magnetic field. The idea of magnetotaxis was very progressive and contributed to the fact that in many scientific centers around the world began intensive research into this phenomenon in various microorganisms. In particular, the study of the process of creating such natural magnets, including at the genetic level.

After BMNs was discovered in multicellular organisms, the idea of magnetotaxis as their main function was transformed into the idea of the important role of BMNs in magnetoreception (organisms' perception of magnetic fields, including the Earth's magnetic field). The idea of magnetoreception has been deeply studied and continues to be studied, but no unequivocal experimental confirmation has been found – even in the study of the orientation of migratory birds in the geomagnetic field, let alone humans.

Today, the question remains as to what other biological functions, in addition to navigation and magnetoreception, have BMNs in both magnetotactic bacteria and other organisms.

For more than 30 years, researchers have been attracted by the physiological origin of BMNs in the organs and tissues of animals. This problem is very important because, for example, elevated BMN levels are associated with a number of human diseases.

The study of the mechanisms of BMN synthesis in different organisms is of fundamental importance for determining the role of BMNs in the pathogenesis of human diseases, which are accompanied by an increase in their content. In turn, magnetic labeled cells are used for targeted drug delivery and as biosorbents.

Currently, there are detailed studies of the biomineralization of BMNs by microorganisms, but for multicellular organisms, there are only fragmentary studies of the biomineralization of biogenic magnetic nanoparticles.

Magnetic nanoparticles are increasingly used in biomedical applications, from contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI) to the destruction of cancer cells through treatment with hyperthermia. Most of these promising programs require well-defined and controlled interactions between magnetic nanoparticles and living cells.

In this regard, the urgent task is to study the nanostructural localization of BMNs, their morphology and quantity in various organs and tissues of animals, as well as to study the accumulation of artificial magnetic nanoparticles.

The purpose of the work is theoretical substantiation and experimental research of biotechnology of artificial magnetic labeling and natural magnetic labeling of animal cells.

To achieve the goal of the work, the following *tasks* were set.

1. To identify possible producers of BMNs among animals, namely non-migratory fishes, using methods of comparative genomics.

2. To establish the presence of BMNs in the organs and tissues of the mouse *Mus musculus*, pig *Sus domestica*, carp *Cyprinus carpio* and zebrafish *Danio rerio*.

3. To determine the basic patterns of spatial and morphological properties of BMNs in various tissues and organs of animals and to establish compliance with plants and fungi.

4. To study the accumulation of magnetic nanoparticles in the organs of *Danio rerio* in the process of artificial magnetic labeling.

5. To develop technology for isolating cells with natural and artificial para-, ferri-, or ferromagnetic properties.

6. To calculate the forces of interaction between biogenic magnetic nanoparticles and artificial magnetic nanoparticles.

The object of research is biotechnologies of artificial magnetic labeling and natural magnetic labeling of cells in animals, genomes and proteomes of animals in the GenBank database, organs and tissues of animals, biomass of magnetic labeled cells of animal organs.

The subject of research is the laws of natural and artificial magnetic labeling of animal cells.

Research methods: bioinformatics (methods of comparative genomics), physicochemical (light microscopy, electron paramagnetic resonance, scanning probe microscopy, methods of making magnetic nanolabels, pH metry, thermometry), biological methods (cytological methods, histological methods), mathematical (mathematical statistics, mathematical modeling).

Scientific novelty of the obtained results. It was first shown by bioinformatics methods that non-migratory fishes are producers of biogenic magnetic nanoparticles. For the first time, the presence of biogenic magnetic nanoparticles in the organs and tissues of both migratory and non-migratory fishes was demonstrated by the methods of electron paramagnetic resonance and magnetic force microscopy. For the first time it was shown that BMNs in organs and tissues of animals are localized in conductive tissues, as well as in plants and fungi. For the first time, the accumulation of magnetic nanoparticles in the brain, heart, liver and kidneys of fish *Danio rerio* has been demonstrated under the condition of artificial magnetic labeling, and only their partial excretion.

The practical significance of the results. It is important to take into account the accumulation of artificial magnetic nanoparticles in various organs of animals in the case of diagnosis by MRI using contrast agents and in the case of targeted drug delivery using vectors containing magnetic nanoparticles. The possibility of using a system of two permanent magnets with a slit for detection and isolation of cells with natural and artificial para-, ferri-, or ferromagnetic properties is shown.

The results of the work are implemented in the educational process of Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, namely: in teaching the course «Fundamentals of Bioinformatics» for students in specialty 133 – Industrial Engineering and the course «Scientific and Practical Fundamentals of Bioinformatics» for students in specialty 162 – Biotechnology and Bioengineering at the Department of Bioinformatics.

Using bioinformatics methods, it was shown that among animals, namely non-migratory fishes, the producers of BMNs are common carp (*Cyprinus carpio*) and northern pike (*Esox lucius*).

Organs and tissues of Atlantic salmon (*Salmo salar*) and silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) were examined for the presence of BMNs. The analysis of MR spectra showed that the width of the peaks of the ethmoid bone of silver carp and the ethmoid bone of Atlantic salmon is the same. The signal width characterizes the types of interactions that exist between ferrimagnetic particles and their environment. Thus, the same width of the peaks of the MR spectra indicates that the ethmoid bone of silver carp and the ethmoid bone of Atlantic salmon contain BMNs. The maximum size of BMNs in the ethmoid bones of the studied fishes is of the same order of magnitude. So is the number of magnetic nanoparticles in the chains. On average, in the chains of BMNs, which were detected by magnetic force microscopy, in the ethmoid bones of fishes, 6 ± 1 magnetic nanoparticles.

The main regularities of spatial and morphological properties of BMNs in different tissues and organs of animals are determined and it is shown that:

- BMNs in the organs of multicellular organisms form chains;
- BMNs in multicellular organisms are part of the transport system.

Thus, BMNs in animals are located in the walls of capillaries (all studied organs and tissues except the ethmoid bone) or in the vicinity of capillaries (ethmoid bone).

BMNs in plants are located in the wall of the conductive tissue, namely in the wall of the sieve-like tubes of the phloem. BMNs in fungi are located in the wall of the conductive tissue, namely in the walls of vascular hyphae. This localization of BMNs suggests the idea that BMNs chains are directly involved in metabolic processes and perform vital functions.

The process of artificial magnetic labeling of animal cells was studied and a gradual increase in the number of structural elements that give a positive Perls Prussian blue reaction on day 1, day 7, day 14 and day 28 of the experiment in the brain, heart, liver and kidneys, indicating the accumulation of exogenous magnetic nanoparticles in those organs in which the presence of biogenic magnetic nanoparticles is shown. 28 days after the end of the administration of *Danio rerio* artificial magnetic nanoparticles, on the 56th day of the experiment, the number of structural elements in the studied organs that give a positive Perls Prussian blue reaction is slightly less than on the 7th, 14th and 28th day of the experiment, but remains higher than control.

Similar results were obtained when determining the magnetophoretic mobility. On day 1, day 7, day 14, and day 28, an increase in the magnetophoretic mobility of cell clusters of all *Danio rerio* organs was observed. On day 56 of the experiment, 28 days after completion of oral administration of magnetic nanoparticles, there was a slight decrease in the magnetophoretic mobility of clusters of brain, heart, liver and kidney cells, which, however, did not reach the control level. Thus, there was only a partial removal of artificially introduced from the outside magnetic nanoparticles from the studied organs. The obtained data should be taken into account in the case of using exogenous magnetic nanoparticles for diagnostic and therapeutic purposes.

A method for detecting and isolating cells with natural and artificial magnetic properties is proposed, which reduces the time spent on detecting and isolating cells with natural and artificial para-, ferri-, or ferromagnetic properties by using a system of magnets with a slit that has a simpler design in comparable to analogues. It is also possible to work with both dry cell biomass and suspension, which is important for applications in bionanotechnology.

The forces of magnetodipole interaction arising between biogenic magnetic nanoparticles of fish organs and exogenous magnetic nanoparticles, which are in the

range from 10^{-11} N to 10^{-10} N, are calculated. Due to the magnetodipole interaction, the introduced magnetic nanoparticles accumulate in the brain, heart, liver and kidneys of fishes, which can cause changes in metabolic processes in them.

Personal contribution of the applicant. The results of scientific work, which are presented in the thesis, obtained by the author personally or with her scientific advisor participation. The planning of the experimental work was carried out jointly with the supervisors. Studies of biological samples using magnetic resonance spectroscopy were performed in conjunction with V. Golub. Studies of biological samples using atomic force microscopy and magnetic force microscopy were performed in conjunction with I. Sharay. Calculations of the strength of the magnetic dipole-dipole interaction between BMNs and artificially introduced magnetic nanoparticles were carried out jointly with O. Gorobets. The author personally describes the results of research, conducted their analysis and discussion. Conclusions are formulated together with the scientific advisor.

29 scientific works were published on the topic of the dissertation: 1 article in a periodical scientific publication of the state, which is a member of the Organization for Economic Cooperation and Development and the European Union, 3 articles in publications cited in the scientific-metric database SCOPUS; 2 articles in scientific publications included in the list of scientific professional publications of Ukraine, 23 theses reports at national and international conferences.

Key words: biogenic magnetic nanoparticles, biotechnology of artificial magnetic labeling, magnetism, magnetite, magnetic separation, ferrimagnetic organelles, atomic force microscopy, magnetic force microscopy, electron paramagnetic resonance, nanostructured localization, bioinformatics analysis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Кігель Н. Ф., Горобець С. В., Булаєвська М. О., Гнатюк А. О., Голуб В. О. Метод детекції біогенних магнітних наночастинок у біологічному матеріалі різної природи // Продовольчі ресурси: зб. наук. пр. / НААН України; Ін-т прод. ресурсів НААН України. – К.: ННЦ «ІАЕ», 2016. – № 7, С. 33–37. *(Особистий внесок здобувача: брала участь в аналізі наукової літератури, плануванні та проведенні експериментів, обробці отриманих результатів, підготовці статті до друку)*
2. Горобець С. В., Кравченко О. В., Булаєвська М. О., Панченко О. С. Потенційні продуценти біогенних магнітних наночастинок серед залізо- та марганецьокиснюючих бактерій // Innovative Biosystems and Bioengineering, 2018. – Vol.2. – № 2. – Р. 27–35. DOI: 10.20535/ibb.2018.2.2.124256 *(Особистий внесок здобувача: брала участь в аналізі наукової літератури, проведенні біоінформатичного аналізу, обробці результатів, підготовці статті до друку)*

Статті у наукових виданнях інших держав

3. Gorobets S., Gorobets O., Bulaievskia M., Sharay I. Detection of Biogenic Magnetic Nanoparticles in Ethmoid Bones of Migratory and Non-migratory Fishes // SN Applied Sciences. – 2019. – 1: 63. <https://doi.org/10.1007/s42452-018-0072-1> (Switzerland, ISSN 2523-3971) *(Особистий внесок здобувача: брала участь в аналізі наукової літератури, плануванні та проведенні експериментів, обробці отриманих результатів, підготовці статті до друку)*

Статті у закордонних виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus

4. Gorobets S., Gorobets O., Golub V., Gromnadska M. Ferromagnetic resonance in the ethmoid bones of salmon and silver carp // IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series. – 2017. – Vol. 903. – 012001. DOI: 10.1088/1742-6596/903/1/012001 (United Kingdom, ISSN: 1742-6596) *(Особистий внесок здобувача: брала участь в аналізі наукової літератури, плануванні та проведенні експериментів)*

експериментів, обробці отриманих результатів, підготовці статті до друку)

5. Gorobets S., Gorobets O., **Bulaievskia M.**, Sharau I. Magnetic force microscopy of the ethmoid bones of migratory and non-migratory fishes // Acta Physica Polonica A. – 2018. – No. 3. – Vol. 133. – P. 734-737. DOI: 10.12693/APhysPolA.133.734 (Poland, ISSN 05874246) *(Особистий внесок здобувача: брала участь в аналізі наукової літератури, плануванні та проведенні експериментів, обробці отриманих результатів, підготовці статті до друку)*
6. Gorobets S., Gorobets O., Gorobets Yu., **Bulaievskia M.** Ferrimagnetic organelles in multicellular organisms. arXiv:1811.06717 [q-bio.TO] – Bioelectromagnetics. – 2021. *(Особистий внесок здобувача: брала участь в аналізі наукової літератури, плануванні та проведенні експериментів, обробці отриманих результатів, підготовці статті до друку)*

Тези доповідей

7. **Громнадська М. О.**, Горобець С. В., Голуб В. О. ФМР спектр решітчастих кісток мігруючих та немігруючих риб // X Всеукраїнська науково-практична конференція «Біотехнологія XXI століття» присвячена 135-й річниці від дня народження Олександра Флемінга, 22 квітня 2016, Київ. – С. 121. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту, обробці отриманих результатів та написанні тез)*
8. Gorobets S. V., Gorobets O. Yu., Golub V. O., **Gromnadska M.** Ferromagnetic resonance in the ethmoid bones of salmon and silver carp // Joint European Magnetic Symposia (JEMS), 21-26 August 2016, Glasgow, UK. Poster Session B. Nanoparticles and interfaces, nanomaterials and molecular magnetism. – PS.2.043. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
9. **Булаєвська М. О.**, Гетманенко К. А., Мікешина Г. І., Шарай І. В. Детекція біогенних магнітних наночастинок в грибах *Agaricus bisporus var. bisporus* // XI Всеукраїнська науково-практична конференція «Біотехнологія XXI століття», 21 квітня 2017, Київ. – С. 89. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*

10. Булаєвська М. О., Горобець О. Ю., Шарай І. В. Магнітна силова мікроскопія решітчастих кісток мігруючих та немігруючих риб // XI Всеукраїнська науково-практична конференція «Біотехнологія XXI століття», 21 квітня 2017, Київ. – С. 90. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
11. Gorobets S., Gorobets O., **Bulaevska M.**, Sharau I. Magnetic force microscopy of the ethmoid bones of migratory and non-migratory fishes // Sol-SkyMag International Conference, 19-23 June 2017, San Sebastian (Gipuzkoa), Spain. Poster Session (17:15-19:30, June 20, 2017). – Poster 8. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту, обробці отриманих результатів та написанні тез)*
12. Gorobets S., Gorobets O., **Bulaievska M.**, Sharau I. Magnetic force microscopy of the ethmoid bones of migratory and non-migratory fishes // PHYSICS OF MAGNETISM 2017 (PM'17), 26-30 June 2017, Poznan, Poland. – P-8-08. – P. 228. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
13. Gorobets S., Gorobets O., **Bulaievska M.**, Valverde V. M., Hetmanenko K., Sharay I. Biogenic magnetic nanoparticles in representatives of kingdom Fungi // IEEE AIM 2018, February 4 - 7, 2018, La Thuile, Italy. Posters (Tuesday February 6 th, 2018, 13:45-16:00). – P16. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
14. Gorobets S., Gorobets O., Duduk A., **Bulaievska M.**, Sharay I. Comparative characteristics of biogenic magnetic nanoparticles in plant, fungi and animal organisms // IEEE AIM 2018, February 4 - 7, 2018, La Thuile, Italy. Posters (Tuesday February 6 th, 2018, 13:45-16:00). – P17. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту, обробці отриманих результатів та написанні тез)*
15. Горобець О. Ю., Булаєвська М. О. Аналіз наявності біогенних магнітних наночастинок в органах та тканинах тварин та, зокрема, людини // XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Біотехнологія XXI століття» присвячена 100-річчю Артура Корнберга, 20 квітня 2018, Київ. – С. 80.

(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)

16. Горобець С. В., **Булаєвська М. О.**, Медведєв О. В., Шарай І. В. Біогенні магнітні наночастинки в різних органах тварин // XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Біотехнологія ХХІ століття» присвячена 100-річчю Артура Корнберга, 20 квітня 2018, Київ. – С. 81. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
17. Горобець С. В., Дудук А. В., **Булаєвська М. О.** Порівняльна характеристика біогенних магнітних наночастинок у рослин, грибів і тварин // XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Біотехнологія ХХІ століття» присвячена 100-річчю Артура Корнберга, 20 квітня 2018, Київ. – С. 82. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
18. Gorobets S., Gorobets O., **Bulaievska M.**, Sharay I. Detection of Biogenic Magnetic Nanoparticles in Ethmoid Bones of Migratory and Non-migratory Fishes // ICSM2018, 29 April – 04 May, 2018, Beldibi/Antalya, Turkey. – Abs. ID 3416/- Board ID TUE-C7 (Tuesday, 01.05.2018). *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
19. Горобець С. В., **Булаєвська М. О.**, Зелінська О. М. Метод детекції біогенних магнітних наночастинок у представників царства рослин // Збірник наукових праць IV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Проблеми та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії». – Переяслав-Хмельницький, 2018 р. – С. 21-24. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
20. Gorobets S., Gorobets O., **Bulaievska M.** Analysis of the presence of biogenic magnetic nanoparticles in organs and tissues of animals and humans // 9th Joint European Magnetic Symposia (JEMS) Conference 2018, 3 - 7 September 2018, Mainz, Germany. – A-1938. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
21. Kalmykova T. V., Tarapov S. I., Gorobets S. V., Gorobets O. Y., **Bulaievska M. O.**, Getmanenko K. A. Electronic Spin Resonance in oyster mushroom *Pleurotus*

ostreatus, grown on a substrate with the addition of magnetite // 3rd International School on Magnonics 2018 (IASM'2018), Kyiv, Ukraine, September 17-21, 2018. (Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)

22. Gorobets S., Gorobets O., **Bulaievska M.** The presence of biogenic magnetic nanoparticles in organs and tissues of animals and humans // Materials II International Scientific and Practical Internet-conference «BIOTECHNOLOGY: EXPERIENCE, TRADITIONS AND INNOVATIONS». – Nov. 15, 2018. – Kyiv, Ukraine. – p. 88. (Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)
23. **Булаєвська М. О.**, Шарай І. В. Аналіз наявності біогенних магнітних наночастинок в м'язах мігруючих та немігруючих риб // «Біотехнологія XXI століття»: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Київ, 19 квітня 2019) / Міністерство освіти і науки України, КПІ ім. Ігоря Сікорського, Національна академія наук України, Інститут клітинної біології та генетичної інженерії – Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2019. – С. 85. (Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)
24. Горобець О. Ю., **Булаєвська М. О.**, Гетманенко К. А. Пошук потенційних продуцентів біогенних магнітних наночастинок серед тварин із блакитною кров'ю // «Біотехнологія XXI століття»: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції, Київ, 19 квітня 2019. – Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2019. – С. 89. (Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)
25. Gorobets S. V., Gorobets O. Y., **Bulaevskaya M. O.**, Darmenko Y. A., Aznakaeva D. E. AFM and MFM of biogenic magnetic nanoparticles in human organ in norm and pathology // SPIE Optics + Photonics 2019, San Diego, California, United States, 11-15 August 2019. (Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту, обробці отриманих результатів та написанні тез)

26. **Bulaievska M. O.** Research advisor: Gorobets S. V. Detection of biogenic magnetic nanoparticles in muscles of migratory and non-migratory fishes // VIII Міжнародна науково-практична онлайн конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «БІОТЕХНОЛОГІЯ: ЗВЕРШЕННЯ ТА НАДІЇ», Київ, Україна, 15 листопада 2019. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
27. **Bulaievska M. O.** Research advisor: Gorobets S. V. Producers of biogenic magnetic nanoparticles among animals with blue blood // Сьогодення біологічної науки: матеріали III Міжнародної наукової конференції, Суми, Україна, 15-19 листопада 2019. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні біоінформатичного аналізу, обробці отриманих результатів та написанні тез)*
28. **Булаєвська М. О.** Науковий керівник: Горобець С. В. Розподіл штучно введених магнітних наночастинок в організмі тварин // «Біотехнологія XXI століття»: матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції, Київ, 24 квітня 2020. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*
29. Горобець С. В., Горобець О. Ю., **Булаєвська М. О.** Вплив штучно введених магнітних наночастинок на метаболізм тварин // «Біотехнологія XXI століття»: матеріали XV Всеукраїнської науково-практичної конференції, Київ, 23 квітня 2021. – С. 122. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у проведенні експерименту та написанні тез)*

Патенти

30. Патент 125378 UA, МПК В03С 1/00 (2017.01). Спосіб детекції та виділення клітин з природними та штучними магнітними властивостями / С. В. Горобець, О. Ю. Горобець, **М. О. Булаєвська.** (Україна); заявник та патентовласник Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; заявл. 24.11.2017. *(Особистий внесок здобувача: брала участь у складанні та поданні заявки на корисну модель).*