



<http://doi.org/10.35596/2522-9613-2022-28-1-71-81>

*Оригинальная статья*  
*Original paper*

УДК 004.41, 616.9; 338:364

## АЛГОРИТМЫ ОБРАБОТКИ ГЕНОМОВ КОРОНАВИРУСА ДЛЯ ЦЕЛЕЙ И ЗАДАЧ СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОИНФОРМАТИКИ, ВАКЦИНОМИКИ И ВИРУСОЛОГИИ

М.В. СПРИНДЖУК, А.С. ВЛАДЫКО, Л.П. ТИТОВ, ЛУ ЧЖОЧЖУАН, В.И. БЕРНИК

*Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (г. Минск, Республика Беларусь)*

*Поступила в редакцию 20 апреля 2022*

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2022

**Аннотация.** Пандемия нового коронавируса стала причиной стимуляции научной активности вирусологии и междисциплинарных наук, таких как медицинская кибернетика и биоинформатика. Статья сфокусирована на вопросах изучения алгоритмов обработки биоинформационных данных геномной природы для целей преимущественно иммуноинформатики и вычислительной вакцинологии. Приводятся разработанные авторами схемы алгоритмов анализа биоинформационных данных. Алгоритмы, разработанные авторами на основе анализа доступной литературы и многолетнего опыта вычислительных и лабораторных экспериментов для обработки геномной информации, можно применять не только для дизайна и анализа компонентов эпитопных вакцин, но и для других задач вычислительной вирусологии и микробиологии. *In silico* эксперименты по анализу биоинформационных данных относительно малозатратны и многоинформативны, но требуют от ученого высокой квалификации, длительного опыта и, соответственно, широкого спектра знаний и навыков. Однако для полноценного анализа и внедрения, к примеру, эпитопных вакцин, требуется последующая валидация лабораторными и *in vivo* экспериментами.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирус, пандемия, автоматизированные системы обработки данных, медицинская кибернетика, геномика, системы медицинского назначения, иммуноинформатика.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования.** Спринджук М.В., Владыко А.С., Титов Л.П., Чжочжуан Лу, Берник В.И. Алгоритмы обработки геномов коронавируса для целей и задач современной иммуноинформатики, вакциномии и вирусологии. Цифровая трансформация. 2022; 28(1): 71-81.

# ALGORITHMS FOR PROCESSING CORONAVIRUS GENOMES FOR THE GOALS AND OBJECTIVES OF MODERN IMMUNOINFORMATICS, VACCINOMICS AND VIROLOGY

MATVEY V. SPRINDZUK, ALEXANDER S. VLADYKO, LEONID P. TITOV,  
LU ZHUOZHANG, VASSILII I. BERNIK

*United Institute for Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus  
(Minsk, Republic of Belarus)*

*Submitted 20 April 2022*

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2022

**Abstract.** The novel coronavirus pandemic has stimulated the scientific activity of virology and interdisciplinary sciences: medical cybernetics and bioinformatics. The article is focused on the study of algorithms for processing bioinformatic data of genomic origin predominantly for the purposes of predominantly immunoinformatics and computational vaccinology. The schemes of algorithms developed by the authors for the analysis of bioinformatic data are presented. The algorithms for processing genomic information developed by the authors based on the analysis of the available literature and many years of experience in computational and laboratory experiments can be used not only for the design and analysis of epitope vaccine components, but also for the other tasks of computational virology and microbiology. In silico experiments on the analysis of bioinformatic data are relatively low-cost and multi-informative, but they require highly qualified scientists with extensive experience, interdisciplinary training, and, accordingly, a wide range of knowledge and skills. However, for the complete analysis and implementation of, for example, the epitope vaccines, subsequent validation by the laboratory and in vivo experiments are required.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, epidemic, pandemic, automated data processing systems, software, medical cybernetics, genomics, transcriptomics, medical systems, immunoinformatics.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**For citation.** Sprindzuk M.V., Vladyko A.S., Titov L.P., Zhuozhuang Lu, Bernik V.I. Algorithms for Processing Coronavirus Genomes for the Goals and Objectives of Modern Immunoinformatics, Vaccinomics, and Virology. Digital Transformation. 2022; 28(1): 71-81.

## Введение

Вопросы разработки алгоритмов обработки данных геномов особо опасных вирусов уже частично освещены в научных публикациях авторов из крупнейших научно-исследовательских центров вирусологии и тропических инфекций [1].

В нескольких источниках представлены алгоритмы анализа геномных текстов вируса Зика [2, 3], лихорадки Западного Нила [4], Чикунгуни [5], Нипа [6], Эболы [7, 8], африканской чумы свиней [9], MERS (ближневосточный респираторный синдром, БВРС) [10–12], SARS (тяжелый острый респираторный синдром, ТОРС) [13], предшествующих современной пандемии COVID-19 (Coronavirus disease 2019, коронавирусная болезнь 2019).

Недавно в печати появились статьи и главы монографий по теме алгоритмов обработки данных геномов для разработки рационального дизайна антиковидной пептидной вакцины [14]. Также имеются сообщения об успешности антигерпесной и антименингококковой эпитопных вакцин [15–17].

## Практические задачи биоинформационного анализа геномов нового коронавируса и алгоритмы обработки данных

В рамках текущего научного проекта в сотрудничестве с Китаем были поставлены следующие биоинформационные задачи, с учетом которых были разработаны алгоритмы обработки коронавирусных геномных данных для проектирования и реализации конечной цели производства антиковидной векторной эпитопной пептидной вакцины (рис. 1–4).

1. Выполнение сравнения структурного сходства генов различных штаммов и образцов коронавирусов.

Данная задача может решаться с помощью *аннотирования* (в русскоязычной литературе встречается также термин *аннотация* как перевод с англ. *annotation*) исходных геномных текстов программным обеспечением BLAST, Prokka [18] и InterProScan, путем выравнивания контигов на ссылочный геном или множественным выравниванием коронавирусных геномов. Недавно появились новые алгоритмы сравнения и поиска строк нуклеотидов и аминокислот без выравнивания и картирования с применением технологии анализа k-меров и молекулярных мотивов [19].

Если имеются исходные FASTQ-данные (короткие от Illumina, IonTorrent или длинные от секвенаторов Oxford Nanopore, PacBio), то выполняется так называемая *de novo* сборка (рис. 5, 6). Считается, что короткие прочтения имеют меньше ошибок, но не могут отобразить весь геномный материал в его единстве, как стало возможно благодаря технологиям получения длинных прочтений.

2. Филогенетический и филодинамический эволюционный кластерный анализ белорусских геномных образцов патогенных коронавирусов человека (рис. 7, 8). Алгоритм имеет общие шаги с алгоритмами вычисления мутационного профиля и аннотирования.

3. Оценка варибельности и стабильности участков геномов. Эти две задачи решаются применением программного обеспечения для множественного выравнивания контигов и кластеризацией, нормализацией, трансформацией, визуализацией полученных результатов (рис. 8).

4. Формирование списка потенциальных эпитопов. Задача может решаться применением комплексного программного обеспечения Vaxign [16, 17] в связке с IEDB (The Immune Epitope Database) [20] или кастомными скриптами и отдельными компьютерными программами, реализующими алгоритмы различных нейронных сетей, гибридных моделей машинного обучения, Байесова анализа, марковских моделей, вычисления схожести и различий по метрикам расстояний, энтропии, нечеткой логики.

5. Отбор и анализ (оценка иммуногенности, аллергенности, сродства к клеточным рецепторам организма-хозяина) эпитопов для моделирования вакцины *in silico*. Две эти задачи решаются путем отбора и агрегации исходных геномных текстов и их сканирования через конвейер программного обеспечения для вычисления потенциальной иммуногенности, поверхностного расположения, вакцинопригодности и токсичности/аллергенности активности с рецепторами организма-реципиента (рис. 2, 3).

6. Важное значение также имеет изучение метагеномов из посевов и биоптатов пациентов COVID-19, а также из окружающей среды (рис. 9). Научное обоснование представленных в статье алгоритмов – это экспертное мнение его авторов, основанное на 13-летнем личном опыте обработки и анализа геномов микобактерии туберкулеза [21], синегнойной палочки и менингококков, транскриптомов растений [22, 23], элементов генома человека [24, 25], на опыте вирусологических [26–29] и иммунологических исследований [30], а также связаны с наработанными навыками и знаниями разработки программного обеспечения автоматизации анализа биоинформационных данных геномной природы. В ряде приведенных публикаций детально рассмотрены определения предметной области, методики анализа данных, обоснование выбора программного обеспечения и вопросы иммунологии и эпидемиологии особо опасных инфекций. Общим для всех разработанных алгоритмов является, то, что входные данные представлены геномными текстами, над которыми в ходе выполнения алгоритма совершается множество вычислительных операций, и на выходе генерируется отчетная информация в виде таблиц и графиков, представляющих описательную информацию математической, биофизической и биохимической природы.

## Ограничения и проблемы *in silico* биоинформационного анализа геномов вирусов и выводы

Решающее значение для *in silico* биоинформационного анализа геномов имеет качество исходных данных. Ошибки в референсных базах данных могут привести к неправильным заменам аминокислот, что в результате закончится синтезированием неэффективного иммуногена, неспособного связывать антигены и производить достаточно сильный противовирусный иммунный ответ. Большое значение также имеет рациональный подход к выбору параметров настройки каждого звена конвейера обработки данных (рис. 3). Есть также доказательство, что разные сборщики геномов приводят к различным результатам реорганизации исходного геномного материала, а в итоге – к различиям в аннотировании генов [31]. Наиболее верными показателями качества и эффективности полученных эпитопов и их организованного ансамбля в дизайне вакцины могут быть только *in vitro* и *in vivo* эксперименты, точнее их серии.

Для синтеза искусственных пептидов-иммуногенов могут быть применены не только вычисленные и обоснованные эпитопы, но и проаннотированные регионы геномного текста, которые имеют определенный патогенетический смысл, например, гипотетически обуславливают связывание с рецепторами пациента [32].

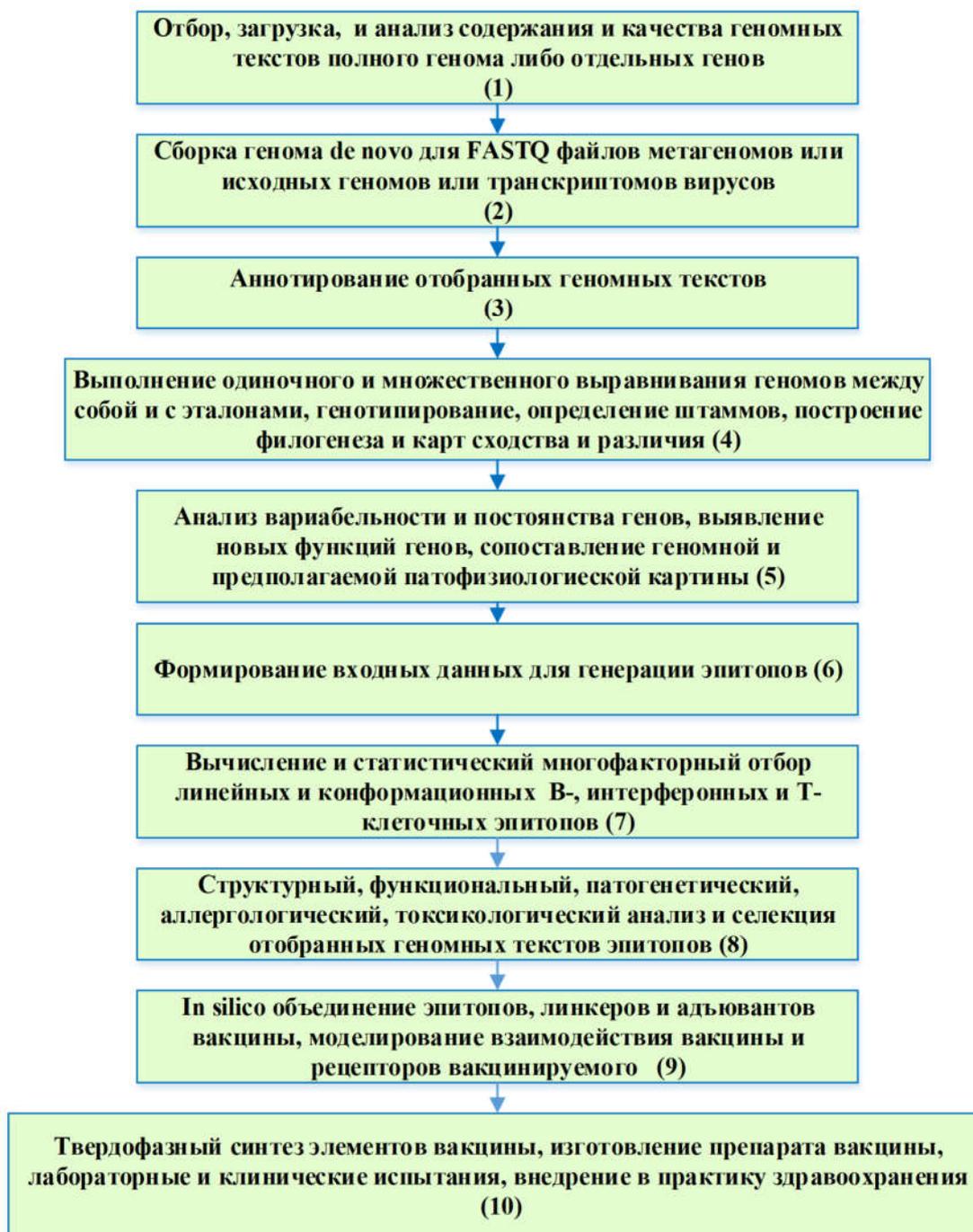
Современная отечественная вычислительная вирусология нуждается в усовершенствовании, оптимизации и адаптации методологии, алгоритмов, моделей и методик анализа биоинформационных данных геномной природы. Междисциплинарность биоинформационных теоретических научных исследований и практических вычислительных экспериментов усложняет процесс подготовки специалистов широкого профиля, способных эффективно решать новые задачи, которые появляются по причине роста заболеваемости и смертности от вирусной патологии неясного патогенеза (рис. 1–3).



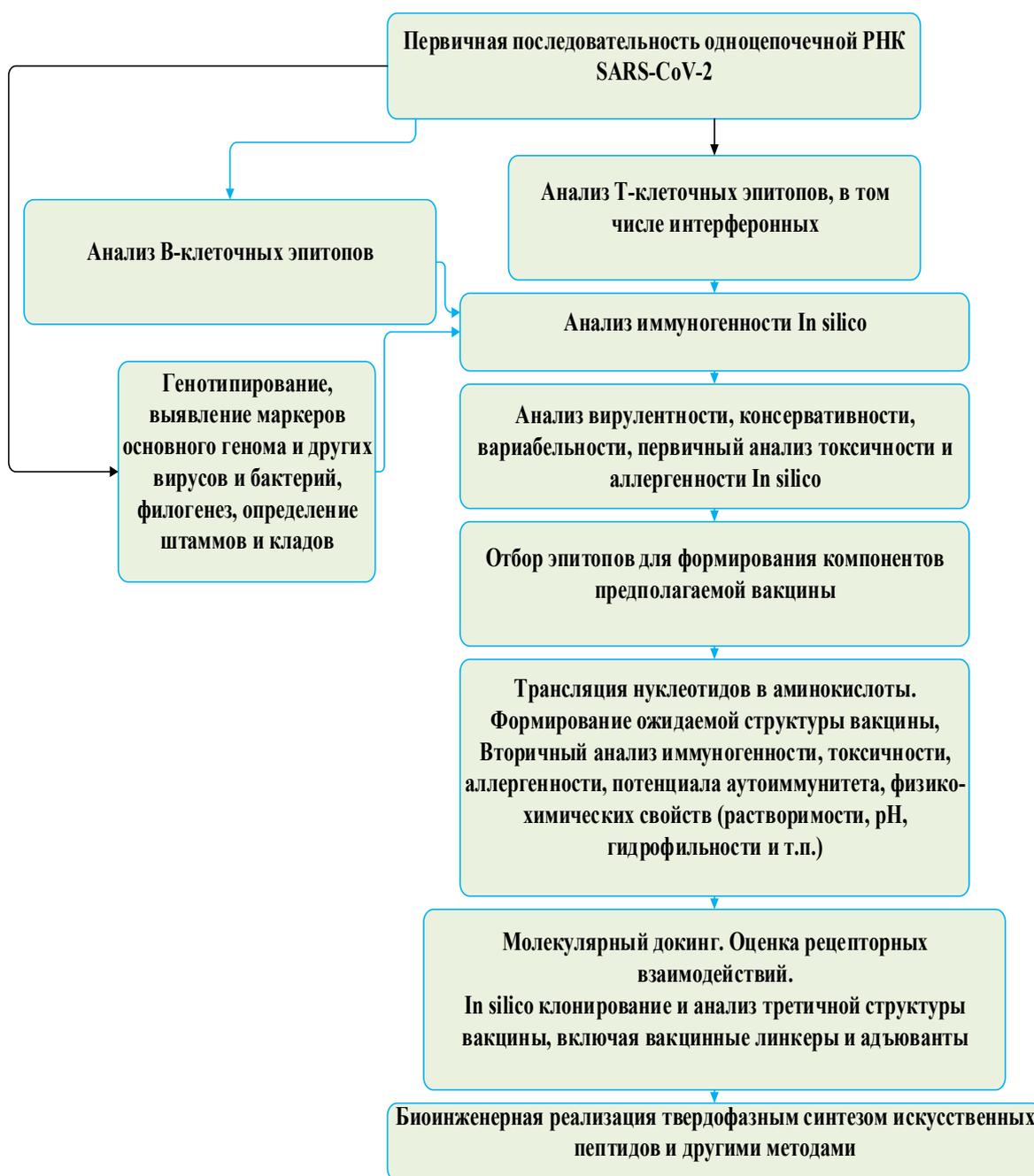
**Рис. 1.** Схема междисциплинарного представления алгоритмов обработки биоинформационных данных геномов

**Fig. 1.** Scheme of interdisciplinary presentation of algorithms for processing bioinformatic data of genomes

В статье представлены алгоритмы обработки биоинформационных геномных данных на примере нового коронавируса. Данные алгоритмы представляют собой квинтэссенцию современной практической биоинформатики в предметной области вычислительной вирусологии и иммунологии и могут быть полезны широкому кругу исследователей: биоинформатикам, программистам, геномикам, биохимикам, медикам и биологам для решения различных фундаментальных и прикладных задач современной науки, в частности, для изучения эволюции и патогенности вирусов и для разработки средств противовирусной профилактики и лечения.



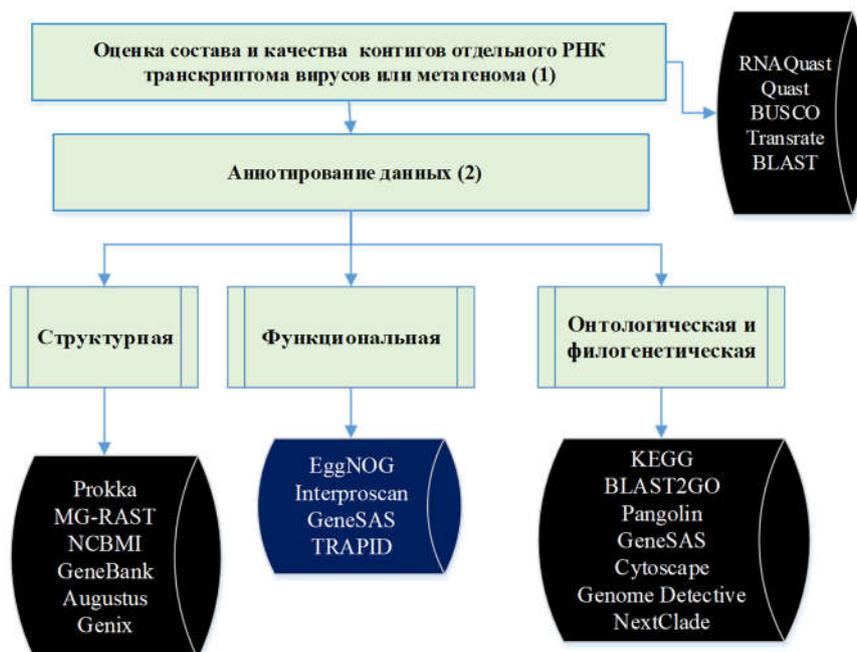
**Рис. 2.** Техническое представление общего алгоритма разработки эпитопной вакцины  
**Fig. 2.** Technical presentation of the principal algorithm for the development of an epitope vaccine



**Рис. 3.** Медицинское (иммунологическое) представление общего алгоритма разработки эпитопной вакцины

**Fig. 3.** Medical (immunological) representation of the principal algorithm for the development of an epitope vaccine

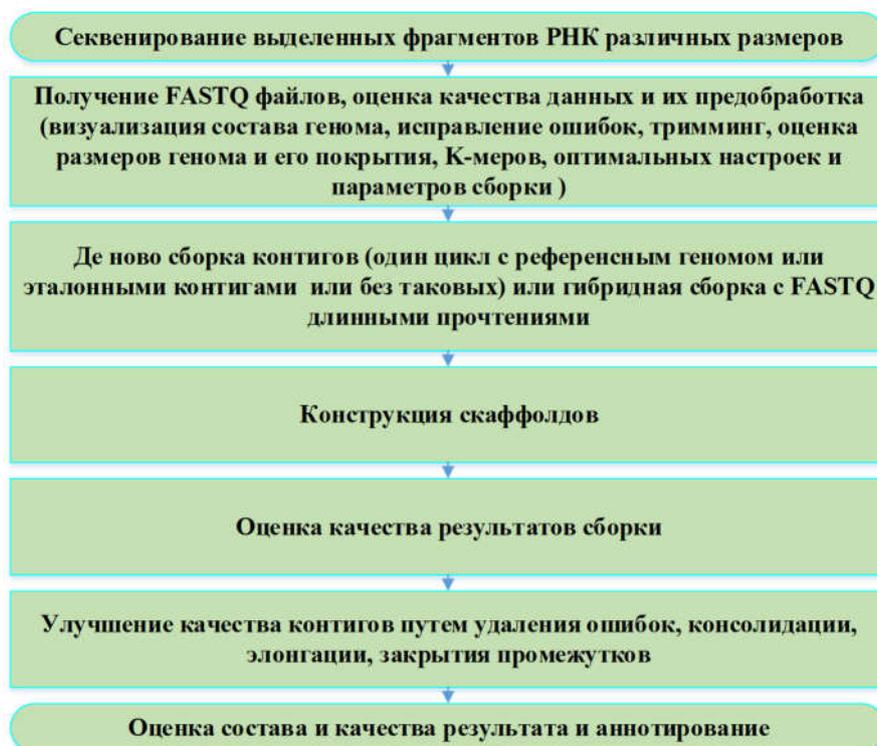
На основе данных научной литературы и опыта вычислительных экспериментов авторами разработаны алгоритмы обработки геномов коронавируса для целей и задач современной иммуноинформатики, вакциномии и вирусологии. Алгоритмы могут быть применены и адаптированы для разработки эпитопных вакцин против опасных и особо опасных вирусов различного происхождения (рис. 4–9). Для реализации разработанных алгоритмов может быть использовано различное программное обеспечение и его элементы, ансамбли и комплексы.



**Рис. 4.** Алгоритм многопрофильного аннотирования контигов SARS-CoV-2

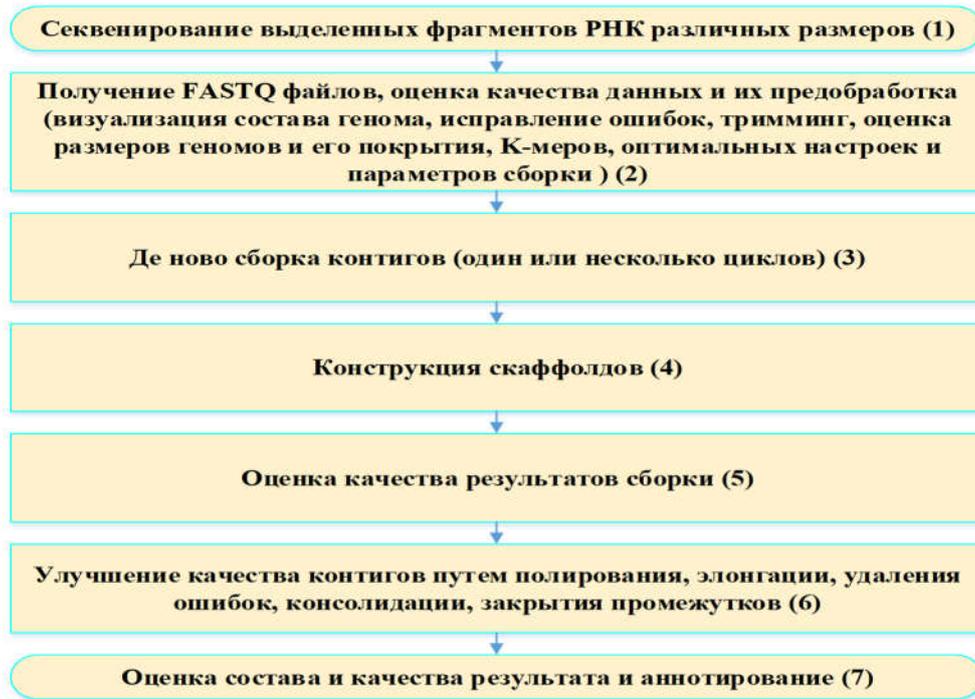
**Fig. 4.** Algorithm for the multi-profile annotation of SARS-CoV-2 contigs

BUSCO – Benchmarking Universal Single-Copy Orthologs (составительный анализ универсальных однокопийных ортологов), KEGG – Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (Киотская энциклопедия генов и геномов), BLAST – Basic Local Alignment Search Tool (базовый инструмент поиска методом локального выравнивания), MG-RAST – Metagenomics RAST (быстрое аннотирование с использованием технологии подсистем), EggNOG – Evolutionary Genealogy of Genes: Non-supervised Orthologous Groups (эволюционная генеалогия генов: неконтролируемые ортологические группы).



**Рис. 5.** Алгоритм de novo сборки геномов вируса из коротких прочтений

**Fig. 5.** Algorithm for the de novo assembly of virus genomes from the short reads



**Рис. 6.** Алгоритм de novo сборки геномов вируса из длинных прочтений  
**Fig. 6.** Algorithm for de novo assembly of virus genomes from the long reads



**Рис. 7.** Алгоритм мутационного профилирования одиночным выравниванием: VCF – variant call format (формат запроса вариантов), BAM – binary alignment (бинарный файл выравнивания), FASTQ – текстовый FASTA-формат с добавлением колонки оценки качества данных

**Fig. 7.** Single (pairwise) alignment mutation profiling algorithm: VCF – variant call, BAM – binary alignment (binary alignment file), FASTQ – a text FASTA format with the addition of a data quality assessment column



**Рис. 8.** Алгоритм эволюционного биоинформационного анализа по геномным данным  
**Fig. 8.** Algorithm for evolutionary bioinformatics analysis based on genomic data



**Рис. 9.** Общий алгоритм обработки метагеномных данных  
**Fig. 9.** Principal algorithm for processing the metagenomic data

## Список литературы / References

1. Frishman D., Marz M. Virus Bioinformatics. New York: CRC Press; 2021.
2. Ezzemani W., Windisch M.P., Kettani A., Altawalah H., Nourlil J., Benjelloun S., Ezzikouri S. Immunoinformatics-based identification of novel potential B cell and T cell epitopes to fight Zika virus infections. *Infect Disord Drug Targets*. 2021;21(4):572-581. DOI: 10.2174/1871526520666200810153657
3. Alam A., Ali S., Ahamad S., Malik M.Z., Ishrat R. From ZikV genome to vaccine: in silico approach for the epitope-based peptide vaccine against Zika virus envelope glycoprotein. *Immunology*. 2016;149(4):386-399.
4. Waller F.M., Reche P.A., Flower D.R. West Nile Virus Vaccine Design by T Cell Epitope Selection: In Silico Analysis of Conservation, Functional Cross-Reactivity with the Human Genome, and Population Coverage. *J Immunol Res*. 2020;2020:7235742.
5. Dutta S.K., Bhattacharya T., Tripathi A. Chikungunya virus: genomic microevolution in Eastern India and its in-silico epitope prediction. *3 Biotech*. 2018;8(7):318.
6. Sakib M.S., Islam M.R., Hasan A.K., Nabi A.H. Prediction of epitope-based peptides for the utility of vaccine development from fusion and glycoprotein of nipah virus using in silico approach. *Adv Bioinformatics*. 2014;2014:402492.
7. Ali M.T., Islam M.O. A Highly Conserved GEQYQLR Epitope Has Been Identified in the Nucleoprotein of Ebola Virus by Using an In Silico Approach. *Adv Bioinformatics*. 2015;2015:278197.
8. Bazhan S.I., Antonets D.V., Karpenko L.I., Oreshkova S.F., Kaplina O.N., Starostina E.V., Dudko S.G., Fedotova S.A., Ilyichev A.A. In silico Designed Ebola Virus T-Cell Multi-Epitope DNA Vaccine Constructions Are Immunogenic in Mice. *Vaccines (Basel)*. 2019;7(2):34.
9. Mima K.A., Katorkina E.I., Katorkin S.A., Tsybanov S.Zh., Malogolovkin A.S. In silico identification of B- and T-cell epitopes of the CD2v protein of African swine fever virus (Asfvirus, Asfarviridae). *Questions of virology*. 2020;65(2):103-112.
10. Du L., Li F. MERS-CoV. *MDPI AG*; 2019.
11. House N.N.C., Sheeba P., Honey S. Corona viruses: a review on SARS, MERS and COVID-19. *Microbiology Insights*. 2021;14(11786361211002481).

12. Huh J.E., Han S., Yoon T. Data mining of coronavirus: SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV. *BMC research notes*. 2021;14(1):150.
13. Ulanova T., Puzryev V., Ryabinina S., Burkov A., Obryadina A. Theoretical prediction of antigenic epitopes of severe acute respiratory syndrome virus (SARS-CoV) proteins and assessment of their diagnostic significance. *Questions of virology*. 2005;50(5):22-24.
14. Li M., Zeng J., Li R., Wen Z., Cai Y., Wallin J., Shu Y., Du X., Sun C. Rational Design of a Pan-Coronavirus Vaccine Based on Conserved CTL Epitopes. *Viruses*. 2021;13(2):333.
15. Xiang Z., He Y. Genome-wide prediction of vaccine targets for human herpes simplex viruses using Vaxign reverse vaccinology. *BMC Bioinformatics*. 2013;14(1):S2.
16. Ong E., Wang H., Wong M.U., Seetharaman M., Valdez N., He Y. Vaxign-ML: supervised machine learning reverse vaccinology model for improved prediction of bacterial protective antigens. *Bioinformatics*. 2020;36(10):3185-3191.
17. He Y., Xiang Z., Mobley H.L. Vaxign: the first web-based vaccine design program for reverse vaccinology and applications for vaccine development. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010(Epub 2010 Jul 4.):297505.
18. Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics*. 2014;30(14):2068-9.
19. Kucherov G. Evolution of biosequence search algorithms: a brief survey. *Bioinformatics*. 2019;35(19):3547-52.
20. Vita R., Mahajan S., Overton J.A., Dhanda S.K., Martini S., Cantrell J.R., Wheeler D.K., Sette A., Peters B. The Immune Epitope Database (IEDB): 2018 update. *Nucleic Acids Res*. 2019;8;47(D1):D339-D343.
21. Sprindzuk M.V., Titov L.P., Skryahin A.E., Skryahina E.M., Konchits A.P., Zalutskaya O.M., Gilep A.P., Slizen V.V. Software package for practical processing of genomic data of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular and applied genetics*. 2019;27:46-51.
22. Sprindzuk M.V., Konchits A.P., Slizen V.V., Titov L.P. Algorithms and software for processing the plant genome data. *Molecular and applied genetics*. 2018;25:99-107.
23. Sprindzuk M.V., Mozharovskaya L.V., Konchits A.P., Titov L.P. Modern algorithms for processing transcriptome data: a review of methods and results of approbation. *Digital transformation*. 2021;(1):53-64.
24. Sprindzuk M.V., Titov L.P., Konchits A.P. Practical issues of creation and application of DNA banks for the purposes of forensics and related disciplines. *Digital transformation*. 2019;(1):49-59.
25. Sprindzuk M.V., Titov L.P., Lukyanov A.M., Demidchik Yu.E., Kolas Yu.A., Konchits A.P., Sergeev R.S., Gorbunov V.A. Processing and visualization of data obtained from DNA matrices. *Innovative technologies in medicine*. 2015;(2-3):98-110.
26. Lukashevich I.S., Maryankova R., Vladyko A.S., Nashkevich N., Koleda S., Djavani M., Horejsh D., Voitenok N.N., Salvato M.S. Lassa and mopeia virus replication in human monocytes/macrophages and in endothelial cells: Different effects on IL-8 and TNF- $\alpha$  gene expression. *Journal of medical virology*. 1999;59(4):552-60.
27. Vladyko A.S. The main genome and ecology. *Materials of the Interuniversity Scientific Congress (Moscow, December 18, 2019)*. M.: Ed. Infiniti, 2019:94-99.
28. Vladyko A.S. Biological weapons and the environment. *School of Science*. 2019;1(8):4-9.
29. Vladyko A.S. Origin of infections and somatic diseases: COVID-19. *School of Science*. 2020;1(2):10-13.
30. Samoilova T., Votjakov V., Titov L. Virologic and serologic investigations of West Nile virus circulation in Belarus. *Central European journal of public health*. 2003;11(2):55-62.
31. Islam R., Raju R.S., Tasnim N., Shihab I.H., Bhuiyan M.A., Araf Y., Islam T. Choice of assemblers has a critical impact on de novo assembly of SARS-CoV-2 genome and characterizing variants. *Briefings in Bioinformatics*. 2021;22(5):102.
32. Yadav N., Vishwakarma P., Khatri R., Siddqui G., Awasthi A., Ahmed S., Samal S. Comparative immunogenicity analysis of intradermal versus intramuscular administration of SARS-CoV-2 RBD epitope peptide-based immunogen In vivo. *Microbes Infect*. 2021;23(4-5):104843.

### Вклад авторов

Спринджук М.В. осуществил постановку задачи для проведения исследования, разработал алгоритмы, подготовил рукопись статьи.

Владыко А.С. и Титов Л.П. участвовали в постановки целей и задач исследования, консультировали Спринджук М.В. по вопросам вирусологии и иммунологии, вычитывали рукопись статьи.

Чжочжуан Лу и Берник В.И. участвовали в создании концепции научного исследования.

### Authors' contribution

Sprindzuk M.V. carried out the formulation of the problem for the study, developed the algorithms, prepared the manuscript of the article.

Vladyko A.S. and Titov L.P. participated in setting the goals and objectives of the study, advised Sprindzuk M.V. on issues of virology and immunology, proofread the manuscript.

Zhuozhuang Lu and Bernik V.I. participated in the creation of the concept of scientific research.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований в рамках проектов:

– M21COVID-001 «Разработка и скрининг мукозной вакцины против COVID-19 на основе векторной платформы кишечного аденовируса», № ГР 20210889 от 26.04.2021;

– Ф21МН-001 «Математическое моделирование передачи и распространения COVID-19-инфекции на основе систем дифференциальных уравнений и алгоритмов обработки данных с применением технологии машинного обучения», № ГР 20213518 от 27.09.2021;

– M21КОВИД-026 «Ретроспективный анализ клинического и иммунологического статуса групп COVID-19-пациентов с сопутствующим туберкулезом и ВИЧ-инфекцией по данным РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии г. Минска», № ГР 20210456 от 31.03.2021.

### Сведения об авторах

Спринджук М.В., к.т.н., старший научный сотрудник Объединенного института проблем информатики НАН Беларуси.

Владыко А.С., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник РНПЦ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ.

Титов Л.П., д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, заведующий лабораторией экспериментальной иммунологии РНПЦ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ.

Чжочжуан Лу, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний.

Берник В.И., д. ф-м. н., главный научный сотрудник отдела теории чисел, профессор Государственного научного учреждения «Институт математики Национальной академии наук Беларуси».

### Information about the authors

Sprindzuk M.V., TehSciPhD (Medical Systems Engineering), Senior Researcher at the United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus.

Vladyko A.S., Dr. of Sci. (Mathematics), Professor, Principal Researcher at the Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology of the Belarus Ministry of Healthcare.

Titov L.P., Dr. of Sci. (Mathematics), Professor, Academic of NASB, Head of the Laboratory of Experimental Immunology, RRPC for epidemiology and microbiology.

Zhuozhuang Lu, Dr. of Sci. (Mathematics), Professor, Principal (Head) Researcher of the Chinese Center for Disease Control and Prevention.

Bernik V.I., Dr. of Sci. (Physics and Mathematics), Head Researcher at the Department of Number Theory, professor at the State Scientific Institution «Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus».

### Адрес для корреспонденции

220012, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. Сурганова, 6,  
Объединенный институт проблем информатики  
НАН Беларуси;  
тел. +375-33-682-57-55;  
e-mail: bioinformatics\_bel@yahoo.com  
Спринджук Матвей Владимирович

### Address for correspondence

220012, Republic of Belarus,  
Minsk, Surganova st. 6,  
United Institute Of Informatics Problems,  
Belarus National academy of sciences;  
tel. +375-33-682-57-55;  
e-mail: bioinformatics\_bel@yahoo.com  
Sprindzuk Matvey Vladimirovich