

Кратко описание (справка) на най-важните постижения на **проф. Ирини Дойчинова** и тяхното значение за развитието на науката

Тъй като научните интереси на проф. Дойчинова са в две научни направления: лекарствен дизайн и биоинформатика, научните ѝ постижения са представени поотделно за всяко направление. Във всяко направление постиженията са разделени на постижения с теоретичен, методичен и научно-приложен характер.

Постигновения на проф. Ирини Дойчинова в областта на биоинформатиката

1. Постигновения с теоретичен характер

1. Изведена е първата количествена матрица за определяне на мястото на антигенна деградация в протеазомата. Приложена към аминокиселинната последователност на даден протеин, матрицата елиминира между 50% и 70% от действителните Т-клетъчни неепитопи. Матрицата е публикувана в *Molecular Immunology* (IF(2006) = 4.768) през 2006 г. (**Публикация 33**) и е включена в създаденото от нас приложение EpiJen (**Публикация 34**), свободно достъпно на <http://www.ddg-pharmfac.net/epijen/> EpiJen/EpiJen.htm.

2. Изведена е количествена матрица за оценка на афинитета на пептиди към ТАР протеина (Transporter associated with antigen processing). Тя намалява броя на грешно предсказаните Т-клетъчни епитопи с 10% за ТАР-независимите и с 33% за ТАР-зависимите алели. Матрицата е публикувана в *Journal of Immunology* (IF(2004) = 6.486) през 2004 г. (**Публикация 25**) и е включена в приложението EpiJen. Матрицата е включена и в сървъра FRED, създаден от учени от Германия и Швеция (Feldhahn M, Dönnies P, Thiel P, Kohlbacher O. FRED – a framework for T-cell epitope detection. *Bioinformatics*, 25, 2758-2759, 2009).

3. Направена е първата класификация на HLA протеините от клас I и клас II, базираща се на тримерната им структура. Класификацията включва и първото идентифициране на супертипове от локус HLA-C. Въведено е понятието „супертипов отпечатък“, позволяващо бързо и лесно класифициране на всички познати и новооткриващи се HLA протеини. Класификацията на HLA протеините от клас I е публикувана в *Journal of Immunology* (IF(2004) = 6.486) през 2004 г. (**Публикация 22**). Една година след публикуването на нашата класификация, Sidney и колеги (2005) публикуват мотив-базирани експериментални данни, потвърждаващи, че супертип A24 включва фамилиите A*23 и A*24, а фамилията A*30 влиза в състава на супертип A1, както е прогнозирано в нашата класификация (Sidney, J., S. Southwood, A. Sette: Classification of A1- and A24-supertype molecules by analysis of their MHC-peptide binding repertoires. *Immunogenetics*, 57, 393-408, 2005).

Класификацията на HLA протеините от клас II е публикувана в *Journal of Immunology* (IF(2005) = 6.387) през 2005 г. (**Публикация 28**). Групата на д-р Valli De Re от Италия използва нашата класификация и установява, че суперфамилиите DR5 и DQ3 се асоциират с възприемчивост към HCV-индуцирана смесена криоглобулинемия (СК), а суперфамилиите DR1, DQ2 и DQ5 – с протекция спрямо това заболяване (De Re, V., L. Caggiari, S. De Vita, C. Mazzaro, M. Lenzi, M. Galli, G. Monti, C. Ferri, A. L. Zignego, A. Gabrielli, D. Sansonno, F. Dammacco, M. Libra, N. Sacchi, R. Talamini, M. Spina, R. Cannizzaro, M. Giudoboni, R. Dolcetti: Genetic insights into the disease mechanisms of type

II mixed cryoglobuliemia induced by hepatitis C virus. *Digest. Liver Dis.*, Suppl., S45-S51, 2007).

4. Създадени са първите количествени матрици за определяне на афинитета на пептиди към човешки и миши МНС протеини, отчитащи приносите на аминокиселините на всяка позиция в пептида и на взаимодействията между съседни аминокиселини (**Публикации 14, 15, 21, 23, 26, 27, 32**). Чрез 2D- и 3D-QSAR анализи установихме, че афинитетът на пептидите към МНС протеините се определя от приносите на всички аминокиселини в пептида, а не само от аминокиселините на котвените позиции, както се е смятало дотогава. В образуването на комплекса с МНС протеина, пептидът действа като сложен ансамбъл от взаимно потенциращи се аминикиселини (**Публикации 7, 11, 12, 17, 29, 30, 31, 37**). Тези изводи по-късно са потвърдени експериментално от други автори (Theodossis A, Guillonneau C, Welland A, Ely LK, Clements CS, et al. Constraints within major histocompatibility complex class I restricted peptides: presentation and consequences for T-cell recognition, *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 5534-5539, 2010), Повечето кристалографски данни, които съществуват в литературата за комплекси пептид - МНС протеин се отнасят за пептиди с висок афинитет към МНС протеини. Apostolopoulos и колеги (2002) подлагат на рентгеноструктурен анализ комплекса между пептида с нисък афинитет MUC1-8 и мишия МНС протеин H-2Kb. Анализът показва, че въпреки отсъствието на оптимални ак на първичните котвени позиции (п5 и п8), пептидът MUC1-8 образува стабилен комплекс с МНС протеина, което му позволява да бъде разпознат от Т-лимфоцита като епитоп (Apostolopoulos, V., M. Yu, A.L. Corper, L. Teyton, G.A. Pietersz, I.F.C. McKenzie, I.A. Wilson: Crystal structure of a non-canonical low-affinity peptide complexed with MHC class I: a new approach for vaccine design. *J. Mol. Biol.*, 318, 1293-1305, 2002). Всички количествени матрици, изведени от нас, са свободно достъпни в мрежата чрез специално създадените приложения МНСPred (**Публикация 16**) и EpiJen (**Публикация 34**).

5. Чрез *in silico* дизайн създадохме 25 пептида с афинитет към протеина HLA-A*0201 в микро- и наномоларната област. Сред тях пептидът ILDPFPVTV проявява най-високия афинитет, известен дотогава е литературата. Резултатите са публикувани в *Journal of Immunology* IF(2004) = 6.486 (**Публикация 24**).

6. Въз основа на 2D- и 3D-QSAR анализи са дефинирани А2 и А3 супермотиви, включващи от седем до девет позиции от свързващите се към протеините от суперфамии HLA-A2 и HLA-A3 намерени пептиди. Досега съществуващите в литературата супермотиви се базираха само на две котвени позиции (**Публикации 12, 15, 17, 21, 27**).

7. За първи път чрез 3D-QSAR е моделирано взаимодействието между рецептора на Т-лимфоцитите (ТКР) и комплекса пептид-МНС протеин. Резултатите са публикувани в *Journal of Medicinal Chemistry* (IF(2006) = 5.115) (**Публикация 35**). Въз основа на предпочитаните физикохимични свойства на аминокиселините остатъци от централната част на свързания пептид (от п4 до п8) е формулиран мотив за свързване с ТКР. Той представлява комбинация от полярни аминокиселини с висока електронна плътност и способност за образуване на водородни връзки и малки по размер, неутрални остатъци. Изследването е финансирано от Кралското общество на Великобритания (Grand 03/2006).

8. Създадена е първата количествена матрица за афинитет към HLA-Cw*0102. Въз основа на изведения модел е направен дизайн на 4 пептида с висок афинитет и 9 Ala-заместени пептида. Предсказаните стойности потвърдихме експериментално с $r^2_{pred} = 0.92$. Резултатите са публикувани в *PLoS ONE* (IF(2009) = 4.351) (**Публикация 40**).

9. Изведени са първите протеохеометрични модели за оценка на афинитета на пептиди към протеини от HLA клас II, локуси DR, DQ и DP. В моделите освен приноса на аминокиселините на различни позиции в пептида, се отчитат и приносите на аминокиселините от свързващото място на протеина, както и на взаимодействията между остатъците на пептида и протеина. Резултатите са публикувани в *European Journal of Medicinal Chemistry* (IF(2010) = 3.193), *Bioinformatics* (IF(2010) = 4.877), *Molecular Informatics* (IF(2015) = 1.570), *Journal of Chemical Information and Modeling* (IF(2016) = 3.760) (**Публикации 42, 46, 72, 83**). По проекта са защитени 2 докторски дисертации (Панайот Гърнев и Венцислав Йорданов). Финансиран е от PRACE (Grant 08/2009). Моделите са имплементирани в специално създаденото за целта приложение EpiTOP (<http://www.ddg-pharmfac.net/EpiTOP3/>).

10. Изведени са първите докинг-базирани количествени матрици за оценка на афинитета на пептиди към протеини от HLA клас II, локуси DR, DQ и DP. Матриците са имплементирани в специално създаденото за целта приложение EpiDOCK (<http://www.epidock.ddg-pharmfac.net/>). Резултатите са публикувани в *BMC Structural Biology* (IF(2011) = 2.476), *Protein Engineering, Design and Selection* (IF(2013) = 2.319) (**Публикации 49, 54, 59, 65**). По проекта е защитена една докторска дисертация (Атанас Патронов). Финансиран е от проект PRACE по Седма рамкова програма (Grant 08/2009).

11. За първи път въз основа на биоинформатичен анализ са установени асоциации между основни хранителни алергени (мляко, яйчен жълтък и белтък) и полиморфизма в HLA-DRB1 и HLA-DQ. Резултатите са публикувани в *International Archives of Allergy and Immunology* (IF(2016) = 2.720) (**Публикация 78**).

2. Постигновения с методичен характер

1. Създаден е итеративен самосъгласуващ се PLS-базиран алгоритъм за предсказване афинитета на пептиди, свързващи се с човешки МНС протеини от клас II. Към датата на публикуването си (м. май 2003 г.) в *Bioinformatics* (IF(2003) = 6.701), алгоритъмът е най-точният метод за предсказване на такъв афинитет (**Публикация 19**). Формулирана е хипотеза, че поради отворената в двата си края пептидна ямка върху протеините от клас II, пептидът има възможност за свързване по няколко различни начина. Когато сред нонамерите, произлизащи от един пептид, не съществува такъв с отличаващ се висок афинитет, в свързването могат да участват няколко различни нонамера с близки афинитети. По-късно, тази хипотеза е потвърдена от чужди автори. През 2006 г. (три години след публикуването на нашия алгоритъм) Tong и колеги доказват чрез докинг на лиганди върху МНС протеина от клас II HLA-DQ3.2 съществуването на множество нонамери в рамките на един изходен пептид, способни да се свързват в пептидната ямка на протеина. Те установяват още, че колкото е по-висок афинитетът на изходния пептид, толкова е по-голям броят на нонамерите, пасващи в пептидната ямка (Tong JC, Zhang GL, Tan TW, August JT, Brusic V, Ranganathan S. Prediction of HLA-DQ3.2beta ligands: evidence of multiple registers in class II binding peptides. *Bioinformatics* 15, 1232-1238, 2006). Алгоритъмът ни е приложен и за оценка на имуногенност на пептиди към миши МНС протеини от клас II (**Публикация 32**). Алгоритъмът е приложен и при извеждането на протеохеометричните модели за оценка на афинитета на пептиди към протеини от HLA клас II, локуси DR, DQ и DP (**Публикации 42, 46, 72, 83**).

2. Създаден е нов метод за идентифициране на имуногенни протеини, независещ от наслагването на секвенции и отчитащ основните физикохимични свойства на

аминокиселините, изграждащи изследваните протеини. Методът е използван за *in silico* предсказване на имунопротективни протеини с бактериален, вирусен, туморен, паразитен и гъбичен произход. Резултатите са публикувани във *Vaccine* (IF (2007) = 3.377) (**Публикация 38**), *BMC Bioinformatics* (IF (2007) = 3.493) (**Публикация 39**) и *The Open Vaccine Journal* (**Публикация 19noIF**). Получените модели са имплементирани в създаденото от нас приложение за оценка на имуногенност на протеини VaxiJen. VaxiJen е широко използван за предварителна оценка на протеини като потенциални компоненти на субединични или епитопни ваксини. Оценката по VaxiJen е добила популярност в научната литература като VaxiJen score. Публикацията в *BMC Bioinformatics* е цитирана 1608 пъти към м. май 2024 г.

3. Създаден е нов хеометричен метод за оценка на взаимодействията между пептиди и протеини, базиращ се на нормализираните честоти на аминокиселините от свързващото се ядро на пептидите. Методът е наречен „лого метод“ по аналогия с „лого“ графиките, използвани в имуноинформатиката за идентифициране на свързващи мотиви. Методът е приложен за извеждане на модели, оценяващи афинитета на пептиди към алелите HLA-DQ2.5 и HLA-DQ8.1, асоциирани с възприемчивост към глютенена ентеропатия (целиакия). Моделите са имплементирани в приложението preDQ, разработено по проект, финансиран от Европейската агенция по безопасност на храните, и използвано за оценка на риска на нови протеини. Методът е универсален и може да бъде използван за оценка на взаимодействията между всякакви пептиди и протеини. Методът е описан в *Molecules* (IF(2022) = 4.6) (**Публикация 120**).

3. Постигания с научно-приложен характер

1. Въз основа на дефинираните „супертипови отпечатъци“ са създадени указатели за бързо и лесно класифициране на HLA протеини от клас I и клас II (**Публикации 22 и 28**).

2. Създадено е приложение за количествено предсказване на афинитета на пептиди към 14 човешки и 9 миши МНС протеини от клас I и клас II. MHCpred е свободно достъпен в Интернет на адрес: <http://www.ddg-pharmfac.net/mhcpred/MHCPred/> (**Публикация 16**).

3. Създаден е многостъпков алгоритъм EpiJen за *in silico* предикция на епитопи на Т-лимфоцитите. Алгоритъмът действа като серия от филтри, пресяващи последователно възможните епитопи, получени от даден протеин. Към момента на своето публикуване (м. март 2006 г.), той има най-добра предсказваща способност. EpiJen е свободно достъпен в Интернет на адрес: <http://www.ddg-pharmfac.net/epijen/EpiJen/EpiJen.htm> (**Публикация 34**).

4. Създадено е приложение за оценка на имуногенност на протеини VaxiJen. При извеждането на моделите са използвани дескриптори, отчитащи основните физикохимични свойства на аминокиселините, изграждащи изследваните протеини, и е използван метод за предварителна обработка на X матрицата, независещ от наслагването на секвенции. Изведени са 5 модела за оценка на имуногенност на протеини с бактериален, вирусен, туморен, паразитен и гъбичен произход. VaxiJen е свободно достъпен в мрежата на адрес: <http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>. (**Публикация 39**).

5. Създадено е приложение за оценка на афинитета на пептиди към HLA протеини от клас II EpiTOP. В него са включени 3 протеохеометрични модела. Първият модел оценява пептиди, свързващи се към 12 полиморфни HLA-DRB1 протеина. Вторият

модел покрива 5 полиморфни HLA-DQ протеина. Третият модел оценява свързването към 7 полиморфни HLA-DR протеина. Досега са разработени 3 версии на приложението. Последната, третата версия EpiTOP v.3 е достъпна на адрес: <http://www.ddg-pharmfac.net/EpiTOP3/index.html>. (Публикация 46).

6. EpiDOCK е приложение за количествена оценка на афинитета на пептиди към HLA протеини от клас II. В него са включени 23 матрици, изведени чрез молекулен докинг на пептидни библиотеки върху кристалографски структури на протеини от всеки локус. EpiDOCK е свободно достъпен на <http://www.epidock.ddg-pharmfac.net/EpiDockPage.aspx>. (Публикация 59). В друго изследване използвахме приложението за идентифициране на пептиди, съдържащи фрагменти, свързващи се с HLA протеини, асоциирани с възприемчивост към диабет I тип. Пептидите са включени в химерно анти тяло, тествано за лечение на заболяването върху трансгенни мишки и мишки с индуциран диабет. Лечението е дало положителни резултати. Данните са публикувани в *Clinical and Experimental Immunology* (IF(2019) = 3.532) (Публикация 87) и *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy* (IF(2019) = 0.583) (Публикация 90).

7. В AllerTOP бинарните отпечатъци на групата алергени и неалергени от AllergenFP се сравняват по метода на k най-близки съседи. В първата версия на AllerTOP за описване на протеините са използвани z-дескриптори, а във втората версия – E-дескриптори. И двете версии са свободно достъпни на <http://www.pharmfac.net/allertop/index.html> и <http://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>. (Публикации 56 и 69).

9. По проект, финансиран от Европейската агенция за безопасност на храните (EFSA), разработихме имуноинформатични модели за оценка на риска на протеини да предизвикат глутенова ентеропатия (целиакия) у генетично предразположени пациенти. Моделите бяха изведени чрез сенквенционални и структурни методи, валидирани чрез външни тестови групи и имплементирани в специално създадено за целта приложение preDQ. Приложението е имплементирано в сървърите на EFSA и се използва за оценка на риска на нови протеини, подавани за регистрация в Агенцията. Резултатите са отразени в *EFSA Supporting Publications* (IF(2022) = 1.1) и *Molecules* (IF(2022) = 4.6) (Публикации 117, 119 и 120).

Постижения на проф. Ирини Дойчинова в областта на лекарствения дизайн

1. Постижения с теоретичен характер

1. През 1998 г. създадохме модел за свързване на лиганди (агонисти и антагонисти) в адениновия домейн на аденозиновия A1 рецептор. Новия модел нарекохме „N6-N7” и сравнихме с досега съществуващия “N6-C8” модел на база стерично и електростатично съответствие при суперпозиране на три агониста и пет антагониста. Моделът “N6-N7” показва по-добро стерично и електростатично съответствие в сравнение с модела “N6-C8”. Резултатите са публикувани в *Medicinal Chemistry Research* (Публикация 1). По-късно моделите “N6-C8” и “N6-N7” са сравнени чрез 3D QSAR метода CoMFA и отново е намерено, че предложеният нов модел има по-добра предсказваща способност в сравнение с досега съществуващия. Получените резултати са публикувани в *Journal of Computer-Aided Molecular Design* (IF(2001) = 3.194) (Публикация 6). През 2011 г. излезе кристалографската структура на аденозиновия A2a рецептор в комплекс с аденозин (pdb code: 2ydo), а през 2017 г. – структурата на аденозиновия A1 рецептор в комплекс с теофилин (pdb code: 5mzj). Двата рецептора имат подобни структури и лигандите имат еднаква ориентация при свързване.

Суперпозирането на двата лиганда потвърждава нашия модел. N6 от аденозина и N7 от теофилина се припокриват почти напълно, като разстоянието между тях е 0.852 Å.

2. Чрез молекулна динамика е симулиран процеса на първична нуклеация на амилоидните (A β) пептиди, инициращ амилоидогенезата – ключов патологичен белег на невродегенеративни заболявания като болест на Алцхаймер и болест на Паркинсон. Проследена е нуклеацията на 12 A β пептиди и влиянието на куркумина върху нея. Куркуминът не само инхибира агрегацията на A β пептидите, но успява да дезинтегрира вече получени амилоидни фибрили и амилоидни плаки като се интеркалира между тях и се свързва чрез водородни връзки, хидрофобни, π - π и катион- π взаимодействия. В присъствието на куркумин, A β пептидите образуват първично ядро с по-голям размер. Пептидните вериги в ядрото са по-флексибилни и неподредени и броят на взаимодействията и водородните връзки между тях намалява. За сравнение изследвахме и ефектите на по-слабия A β инхибитор ферулова киселина върху първичната нуклеация. В съгласие с експерименталните данни, феруловата киселина осъществява по-малко на брой и по-краткотрайни взаимодействия с A β пептидите. Резултатите са публикувани в *Biomolecules* (IF(2020) = 4.57) и *Molecules* (IF(2021) = 4.927) (**Публикации 94 и 100**).

2. Постигновения с методичен характер

1. Предложена е процедура за установяване на активната конформация на свързания лиганд, базираща се на 3D QSAR метода CoMFA. Основната идея е, че конформацията, която най-добре корелира с афинитета е идентична или близка до активната конформация. Методът CoMFA е силно чувствителен към конформацията на изследваните съединения и това го прави много подходящ за целта на изследването. Процедурата е тествана върху серия 2-окси производни на аденозина, агонисти на A_{2A} рецептора. Установено е, че конформацията силно влияе върху предсказващата способност на CoMFA моделите и най-висока стойност за кръстосано-валидирания корелационен коефициент q^2 се получава при моделите с торзионен ъгъл N1C2OC1' равен на 120°. Резултатите са публикувани в *Quantitative Structure – Activity Relationship* (IF(2001) = 1.414) и *SAR and QSAR in Environmental Research* (IF(2002) = 1.082) (**Публикации 8a и 8b**).

2. Установена е зависимост между оценъчните функции на свободната енергия, получени при молекулен докинг на галантаминови производни в ензима ацетилхолинестераза (AChE), и афинитета на производните към AChE. Получената зависимост е използвана за оценка на афинитета на нови производни на галантамина. Резултатите са публикувани в *Molecular Informatics* (IF(2015) = 1.57) (**Публикация 71**).

3. Разработена е методика за експериментално определяне на афинитетни константи на взаимодействието с ензима AChE по метода на изотермалната титрационна калориметрия (ИТС). Методиката се прилага при оценяване афинитета на нови лиганди на AChE. Резултатите са публикувани в *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* (IF(2018) = 4.027) (**Публикация 85**).

3. Постигновения с научно-приложен характер

1. Изследвана е кинетиката на процеса на хидролитична деградация на поли-вефилинмалеатни микросфери в кисела и алкална среда при стайна и телесна температура. Реакционният път на хидролизата е проследен квантовохимично и е показано, че алкалната хидролиза е енергетично предпочитана пред киселинната.

Резултатите са публикувани в *Journal of Control Release* (IF(1999) = 2.059) (**Публикация 2**).

2. Проведени са 2D и 3D QSAR анализи на различни серии съединения по данни от литературата или в сътрудничество с научно-изследователски групи от България, Гърция, Италия и Великобритания (**Публикации 3, 4, 7, 9, 20, 36, 43, 47, 57, 60, 67, 70, 76, noIF 1, 2, 6 – 10, 18, 22, 25**). Сред тях са и най-цитираните ни работи: публикация 9 с 290 цитата и публикации 36 и 43 с над 100 цитата всяка.

3. Изведена е зависимост между дескриптори на химичната структура на серия производни теофилин-7-оцетна киселина и антимикобактериалната им активност. Въз основа на тази зависимост е направен дизайн на три нови производни с висока активност. Съединенията са синтезирани и тествани. Високата им активност е доказана експериментално. Резултатите са публикувани в *Chemical Biology and Drug Design* (IF(2016) = 2.396) (**Публикация 77**).

4. Направен е дизайн на няколко серии производни на галантамина с антихолинестеразна активност. Афинитетът на съединенията към ензима ацетилхолинестераза (AChE) е оценен чрез молекулен докинг. Най-активните съединения са синтезирани и тяхния висок афинитет към AChE е доказан експериментално. Резултатите са публикувани в *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (IF(2015)= 2.923), *Molecular Informatics* (IF(2016) = 1.655), *Chemical Biology and Drug Design* (IF(2016) = 2.396) (**Публикации 74, 79, 81**).

5. Проведен е виртуален скрининг на базата данни ZINC, съдържаща над 6 млн. структури. Съединенията са докнати в ензима AChE и енергията на комплекса е оценена с функция ChemPLP. Дванадесетте най-високо оценени структури са закупени или синтезирани и тествани експериментално за афинитет към AChE по метода ИТС. Единадесет от структурите са проявили афинитет в нано- и микромолярната област. Резултатите са публикувани в *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* (IF(2016) = 4.293) (**Публикация 85**).

6. Направен е дизайн на две библиотеки производни на галантамина (GAL). Едната библиотека включва хибридни молекули между GAL и AChE инхибиторите открити чрез виртуален скрининг на базата данни ZINC, а втората – хибридни молекули между GAL и куркумин (CU). Съединенията са скринирани за лекарствено подобие и афинитет към ензима чрез молекулен докинг. Най-перспективните от тях са синтезирани и тествани. Синтезирани са общо 15 съединения и са тествани за антихолинестеразна активност. Най-активното от тях, хибридът GAL-CU **4b**, е тестван и за антиоксидантна, антиамилоидна и антидепресантна активности *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*. Във всички тестове, той се представя по-добре от своите родители GAL и CU и се очертава като перспективно мултитаргетно средство за лечение на невродегенеративни заболявания. Изследванията са финансирани от Фонд „Научни изследвания“ (Grant 13/2016). Резултатите са публикувани в *Molecules* (IF(2020) = 4.412), *International Journal of Molecular Sciences* (IF(2021) = 6.208), *Biotechnology and Biotechnological Equipment* (IF(2022) = 1.4), *Comptes Rendus de l'Académie bulgare des Sciences* (IF(2021) = 0.32) (**Публикации 95, 97, 98, 99, 101, 102, 109, 121**).