



Новые методы оценки рисков патогенов: машинное обучение в анализе спектра токсичности *Albifimbria verrucaria*

В.Т. Ткаченко¹, М.В. Федоров^{1,2}, В.В. Федорова², А.В. Поздеев^{3,✉},
Е.Б. Кормановская³, А.С. Климова³, П.В. Гунина³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича» Российской академии наук
127051, Российская Федерация, г. Москва, Большой Каретный пер., д. 19, стр. 1

²Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования
НО ВО «Сколковский институт науки и технологий»
121205, Российская Федерация, г. Москва, инновационный центр «Сколково», Большой бульвар, д. 30,
стр. 1

³Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования
«Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского
Союза С.К. Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации
156015, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Горького, д. 16
✉ e-mail: varhbz@mil.ru

Основные моменты

Применение искусственного интеллекта имеет большой потенциал для прогнозирования токсических свойств новых малоизученных химических соединений, позволяет сократить время и финансовые затраты, связанные с определением рисков возможных угроз.

Актуальность. Микотоксины, являющиеся вторичными метаболитами плесневых грибов, представляют собой один из наиболее значимых факторов хронического риска, связанного с пищевыми продуктами. Их опасность при заражении может превышать угрозу, исходящую от синтетических загрязнителей, растительных токсинов и остатков агрохимикатов и удобрений. Однако для многих микотоксинов до сих пор не установлен полный токсикологический профиль в силу того, что традиционные методы экспериментального анализа остаются трудоемкими, дорогостоящими и, порой, малоэффективными. Это делает актуальным поиск новых подходов для оценки их опасности и контроля.

Цель исследования – оценка рисков патогенов путем машинного обучения в анализе спектра токсичности *Albifimbria verrucaria*.

Источниковая база исследования. Научная литература, доступная через открытые отечественные и англоязычные ресурсы сети Интернет.

Метод исследования. Для анализа токсикологического профиля микотоксинов были применены методы *in silico*, основанные на машинном обучении, позволяющие идентифицировать соединения высокого класса опасности. Эти методы обеспечивают приоритезацию веществ для дальнейшей углубленной токсикологической оценки, что значительно сокращает время и ресурсы, необходимые для исследований.

Результаты и обсуждение. Проводилось изучение токсикологического профиля микотоксинов, продуцируемых патогенным грибом *Albifimbria verrucaria*, и определение уровня их опасности с использованием хемоинформатики и машинного обучения. Результаты исследования показали, что около 50 % микотоксинов, вырабатываемых плесневым грибом, можно отнести к I и II классам опасности. При этом значительная часть этих соединений остается сейчас вне зоны контроля, несмотря на их потенциальную угрозу для людей и животных. Это подчеркивает необходимость более тщательного изучения и мониторинга таких веществ.

Выводы. Полученные данные подтверждают важность разработки и внедрения современных систем мониторинга и регулирования микотоксинов, особенно в отношении малоизученных и новых соединений. Использование хемоинформатических методов позволяет эффективно выявлять наиболее опасные вещества и

Ткаченко В.Т., Федоров М.В., Федорова В.В., Поздеев А.В., Кормановская Е.Б., Климова А.С., Гунина П.В.
Tkachenko V.T., Fedorov M.V., Fedorova V.V., Pozdeev A.V., Kormanovskaya E.B., Klimova A.S., Gunina P.V.

сосредоточить усилия на их исследовании, что способствует повышению безопасности пищевых продуктов и снижению рисков для здоровья человека и животных.

Ключевые слова: *Albifimbria verrucaria*; *Myrothecium verrucaria*; афлатоксин; веррукарин; машинное обучение; микотоксины; оценка токсичности *in silico*; предиктивная токсикология; роридин; трихотеценовые микотоксины; хемоинформатика

Для цитирования: Ткаченко В.Т., Федоров М.В., Федорова В.В., Поздеев А.В., Кормановская Е.Б., Климова А.С., Гунина П.В. Новые методы оценки рисков патогенов: машинное обучение в анализе спектра токсичности *Albifimbria verrucaria*. Вестник войск РХБ защиты. 2025;9(1):57–73. EDN:aysnpq.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2025-9-1-57-73>

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Поступила 20.02.2025 г. После доработки 20.03.2025 г. Принята к публикации 27.03.2025 г.

New Methods for Pathogen Risk Assessment: Machine Learning in the Analysis of Toxicity Spectrum of *Albifimbria verrucaria*

Varvara T. Tkachenko¹, Maxim V. Fedorov^{1,2}, Victoria V. Fedorova²,
Aleksandr V. Pozdeev^{3,✉}, Elena B. Kormanovskaya³, Alena S. Klimova³,
Polina V. Gunina³

¹A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences
Bolshoy Karetny per., 19, bld 1, 127051 Moscow, Russian Federation

²Skolkovo Institute of Science and Technology
121205 Moscow, Russian Federation

³Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union S.K. Timoshenko (Kostroma) of the Ministry of Defence of the Russian Federation
Gorky Street 16, Kostroma 156015, Russian Federation
✉ e-mail: varhbz@mil.ru

Highlights

The use of artificial intelligence has great potential for predicting the toxic properties of new little-studied chemical compounds, reducing the time and financial costs associated with identifying the risks of possible threats.

Relevance. Mycotoxins, which are secondary metabolites of mold fungi, represent one of the most significant factors of chronic risk associated with food products. Their danger exceeds the threat posed by synthetic pollutants, plant toxins, food additives, and pesticide residues. However, for many mycotoxins, the full toxicological profile has not yet been established, and traditional analysis methods remain labor-intensive, costly, and insufficiently effective. This makes the search for new approaches to assess their danger and control highly relevant.

Purpose of the study is to study the toxicological profile of mycotoxins produced by the pathogenic fungus *Albifimbria verrucaria* and to determine their level of danger using chemoinformatics and machine learning.

Study base sources. Analysis of scientific literature available through open Russian and English-language Internet resources.

Method. *In silico* methods were applied to analyze the toxicological profile of mycotoxins, enabling the identification of high-risk compounds. These methods prioritize substances for further in-depth toxicological assessment, significantly reducing the time and resources required for research.

Results and Discussion. The study results showed that approximately 50% of mycotoxins produced by mold fungi belong to hazard classes I and II. At the same time, a significant portion of these compounds remains outside the control zone, despite their potential threat to living organisms. This highlights the need for more thorough study and monitoring of such substances.

Conclusions. The obtained data confirm the importance of developing and implementing modern systems for monitoring and regulating mycotoxins, especially for poorly studied and new compounds. The use of chemoinformatic methods makes it possible to effectively identify the most hazardous substances and focus efforts on their research, thereby enhancing food safety and reducing risks to human and animal health.

Keywords: Aflatoxin; *Albifimbria verrucaria*; chemoinformatics; *in silico* toxicity assessment; machine learning; mycotoxins; *Myrothecium verrucaria*; predictive toxicology; Roridin; trichothecene mycotoxin; Verrucaridin

For citation: Tkachenko V.T., Fedorov M.V., Fedorova V.V., Pozdeev A.V., Kormanovskaya E.B., Klimova A.S., Gunina P.V. New Methods for Pathogen Risk Assessment: Machine Learning in the Analysis of Toxicity Spectrum of *Albifimbria verrucaria*. *Journal of NBC Protection Corps*. 2025;9(1):57–73. EDN:aysnnq.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2025-9-1-57-73>

Financial disclosure: The authors have no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding: The authors state that there is no funding for the study.

Received February 20, 2025. Revised March 20, 2025. Accepted March 27, 2025.

Скорость открытия новых химических соединений постоянно растет, при этом количество веществ, идентифицированных в 2015 г., сопоставимо с совокупным количеством соединений, открытых на протяжении XIX–XX вв. [1–4]. Однако на сегодняшний день токсикологические свойства приблизительно 99,8 % химических соединений остаются неизученными. Ежедневно во всем мире регистрируется более 10 тыс. новых веществ, что в годовом исчислении составляет порядка нескольких миллионов новых соединений¹. В то же время, такие международные базы данных, как ChEMBL² и CEBS³, ежегодно пополняются лишь на 6 тыс. и 400 записей, содержащих информацию о токсичности веществ соответственно. Соответственно, разрыв между скоростью синтеза новых молекул и изучением их физико-химических и токсикологических характеристик достигает

как минимум трех порядков. В связи с этим, экспериментальные методы исследований не позволяют сформировать системное понимание потенциальных химических рисков для большого количества соединений, их влияния на живые организмы и экосистемы в целом.

Изменение климатических условий дополнительно стимулирует рост химического разнообразия природных соединений. Повышение температуры, влажности и концентрации CO₂ в атмосфере приводит к появлению новых штаммов микроорганизмов с уникальными биосинтетическими путями [5]. На сегодняшний день из природных источников выделено около миллиона уникальных молекул, однако, это лишь малая часть их реального биохимического потенциала. С 2023 по 2025 гг. ученые описали около 300 тыс. новых природных соединений⁴.

¹ PubChem. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. URL: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 15.02.2025).

² ChEMBL. European Bioinformatics Institute, part of the European Molecular Biology Laboratory. URL: <http://www.ebi.ac.uk/chembl/> (дата обращения: 15.02.2025).

³ CEBS. National Institute of Environmental Health Sciences. URL: <http://cebs.niehs.nih.gov/cebs/> (дата обращения: 15.02.2025).

⁴ COCONUT: Collection of Open Natural Products. URL: <https://coconut.naturalproducts.net> (дата обращения: 15.02.2025).

Микроскопические грибы ежегодно становятся источником около 2 тыс. ранее неизвестных метаболитов⁵.

Несмотря на очевидную необходимость оценки токсикологических свойств новых химических соединений, данный процесс остается крайне сложным и ресурсоемким. Например, для регистрации пестицида на территории США требуется проведение порядка 80 различных тестов, направленных на определение токсичности, совокупная стоимость которых превышает 20 млн долларов. Наиболее затратными являются исследования хронической токсичности и канцерогенного потенциала. В частности, оценка хронической токсичности при пероральном введении (на примере собак) обходится в 1 млн долларов, а тестирование на канцерогенность (с использованием крыс и мышей) – в 2,1 млн долларов⁶. Подобный подход характеризуется высокой стоимостью, значительными временными затратами, а также этическими ограничениями, что делает его неприменимым для масштабного скрининга большого числа соединений.

На основе вышесказанного, можно сделать вывод, что использование только экспериментальных методов исследований не позволяет на данный момент сформировать системное понимание потенциальных химических рисков, их влияния на живые организмы и экосистемы в целом. Поэтому в рамках регламента Европейского Союза REACH (аббр. от англ. Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals), который регулирует производство, оборот и регистрацию всех химических веществ, выпускаемых в промышленных объемах (более 1 тонны в год), активно поддерживается использование альтернативных методов тестирования, включающих применение животных. В частности, активно обсуждается внедрение вычислительных подходов (*in silico*) на основе технологий машинного обучения для оценки безопасности химических соединений [6].

Микотоксины, вторичные метаболиты плесневых грибов, являются одним из наиболее значимых хронических факторов риска, связанных с питанием, превосходя по своей опасности синтетические загрязнители, растительные токсины, пищевые добавки и остатки пестицидов. Они могут проникать в нашу пищевую цепочку как напрямую, так и косвенно через загрязненные растительные

компоненты пищи или развитие токсигенных микромицетов на пище. Согласно исследованию Продовольственной и сельскохозяйственной организации FAO (аббр. от англ. Food and Agriculture Organization), примерно 25 % мирового производства продовольствия и кормов загрязнены микотоксинами. На сегодняшний день известно более 4 тыс. микотоксинов, но аналитические методы рутинного анализа разработаны только примерно для 30 основных микотоксинов [7–9].

Цель работы – оценка рисков патогенов путем машинного обучения в анализе спектра токсичности *Albifimbria verrucaria*.

Источниковая база. Научная литература, доступная через открытые отечественные и англоязычные ресурсы сети Интернет.

Методы исследования. Для анализа токсикологического профиля микотоксинов были применены методы *in silico*, основанные на машинном обучении, позволяющие идентифицировать соединения высокого класса опасности. Эти методы обеспечивают приоритизацию веществ для дальнейшей углубленной токсикологической оценки, что значительно сокращает время и ресурсы, необходимые для исследований.

Для достижения данной цели мы исследовали возможности, предоставляемые современными методами хемоинформатики для получения недостающей информации о возможных токсикологических рисках малоисследованных микотоксинов с помощью предсказательного моделирования на основе машинного обучения. На примере относительно хорошо исследованных афлатоксинов и доступных литературных данных мы обсуждаем преимущества многопараметрического подхода к анализу спектра токсичности микотоксинов. В качестве основного объекта исследования был выбран набор вторичных метаболитов, продуцируемых патогенным грибом *Albifimbria verrucaria*, так как с одной стороны известно, что они представляют повышенную опасность для человека, животных и ряда растений, с другой стороны токсикологические свойства большей части этих соединений недостаточно исследованы экспериментально.

1. Общие сведения о микромицетах вида *Albifimbria verrucaria*

Albifimbria verrucaria (ранее – *Myrothecium verrucaria*) – это род несовершенных микро-

⁵ Natural Products Atlas: Discover Overview. URL: <https://www.npatlas.org/discover/overview> (дата обращения: 14.02.2025).

⁶ Cost Estimates of Studies Required for Pesticide Registration. URL: <https://www.epa.gov/pesticide-registration/cost-estimates-studies-required-pesticide-registration> (дата обращения: 19.02.2025).

мицетов, который относится к семейству *Stachybotryaceae*, отделу *Ascomycota*, классу *Ascomycetes* и является многообещающим инструментом для многих важных микотехнологических применений, таких как производство высокоэффективных биогербицидов с высокой вирулентностью против широкого спектра растений из разных семейств (поражают все части растений).

Виды *Albifimbria* широко распространены по всему миру как эндофитные грибы, которые колонизируют различные организмы как сапрофитные грибы в почве и разлагающихся тканях растений или как патогены на различных организмах. Кроме того, установлено, что *Albifimbria* проявляет выраженную инсектицидную активность, особенно в отношении комаров (вырабатываемые *Albifimbria* ферменты разрушают внеклеточную кутикулу насекомых) и нематод [10–18]. До 2011 г. было зарегистрировано около 30 видов *Albifimbria*, а в марте 2019 г. в базе данных Index Fungorum значилось уже 90 видов [19].

Виды *Albifimbria* (*Myrothecium*) являются продуцентами множества биологически активных вторичных метаболитов, таких как ферменты (липазы, хитиназы, лакказы и протеиназы), антибиотики (в отношении широкого спектра патогенных бактерий: *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Shigella flexner*, *Staphylococcus aureus* и др.), сесквитерпеноиды, тритерпены, дитерпеноиды, циклопептиды. Тритерпеновый гликозид под названием FR227244 проявляет *in vitro* противогрибковую активность в отношении *Aspergillus* sp., *Trichophyton* sp., *Sclerotinia sclerotiorum*, *Candida albicans*, *Candida utilis* и *Candida parapsilosis*. Кроме того, грибы рода *Albifimbria* продуцируют макроциклические трихотеценовые микотоксины, такие как веррукарины и роридины, обладающие высоким токсигенным потенциалом и способные даже в очень малых концентрациях поражать не только растения, но и крупный рогатый скот (КРС), овец, лошадей, вызывая их внезапную смерть, сопровождающуюся застойными явлениями и отеком легких, а также некротическим поражением сычуга и печени [20–36].

Дитерпеновый антибиотик мирочин С продемонстрировал противоопухолевую активность, которая в умеренной степени увеличила продолжительность жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха. *Albifimbria* spp. (*Myrothecium*) были изучены в качестве средства для лечения рака из-за их цитотоксического воздействия: они продемонстрировали

способность бороться с некоторыми опухолями и подавлять рак печени [37–39]. Список потенциальных применений *Albifimbria* (*Myrothecium*) или соединений, полученных из *Albifimbria*, постоянно расширяется.

В биотехнологической промышленности широко используется способность *Albifimbria verrucaria* вырабатывать билирубин-оксидазу, которая имеет различные применения, такие как производство биобатарей и биосенсоров, отбеливание одежды, очистка сточных вод и обесцвечивание красителей [40–46].

2. Трихотеценовые микотоксины

Биологическая активность и токсичность всех трихотеценов (TCN) в основном обусловлены наличием в своей структуре трихотеценового кольца (трихотекана), эпоксидной группы с различными замещениями боковой цепи.

Наиболее изученными TCN являются веррукарины А, В, С, D, J, Z и роридины А, Е, F, H, наименее – роридин L (в открытых источниках об этом микотоксине содержится очень скудная информация).

TCN отличаются высокой стабильностью: практически не разрушаются под воздействием воздуха, света во время хранения, ультрафиолетовых лучей, устойчивы к воздействию высоких температур (при воздействии температуры 120 °C в течение 2 ч токсичность TCN практически не снижается) и при автоклавировании. Инактивируют TCN длительная термическая обработка при высокой температуре (482 °C в течение 10 мин), а также действие сильных кислот и щелочей [47, 48].

Благодаря высокой стабильности TCN, легко попадая в пищевые цепочки как людей, так и животных, вызывают различные отравления, а их метаболиты поражают клетки эпидермиса, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, красного костного мозга. Механизм токсического действия TCN проявляется в окислительном поражении клеток, ингибировании синтеза белка и нуклеиновых кислот, активности пептидилтрансфераз путем конкуренции за места связывания на рибосомах, приводящее в дальнейшем к апоптозу или клеточной гибели. Кроме того, эти токсины подавляют иммунитет (значительно ослабляют функцию Т- и В-лимфоцитов), что становится, к примеру, одной из причин широкого распространения туберкулеза и лейкоза у КРС [49]. Причем трихотецены из всех микотоксинов уступают в этом только афлатоксинам.

3. Токсичность как многогранное явление

Токсичность представляет собой сложное и многогранное явление, охватывающее различные аспекты вредного воздействия веществ на живые организмы. Важно понимать, что токсическое действие того или иного вещества может проявляться в различных формах. Системные параметры токсичности включают оценку общего вредного действия на весь организм, включая острую и хроническую токсичность, тогда как подсистемные параметры фокусируются на конкретных органах или системах, например, мутагенность, канцерогенность, гепатотоксичность, нейротоксичность, репродуктивная токсичность. Оценка токсичности часто осуществляется с использованием таких показателей, как LD_{50} (средняя летальная доза) и IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования). Физико-химические параметры играют не менее важную роль при составлении токсикологического профиля, так как они определяют поведение молекулы в биологических системах, пути ее проникновения в организм, распределение, метаболизм и выведение.

В дополнение к вышесказанному, стоит отметить, что проведение токсикологических экспериментов на разных видах животных и при различных способах введения дозы также является важным этапом в оценке безопасности веществ. Такой подход обеспечивает более полное понимание токсикологического профиля вещества и позволяет минимизировать риски при аппроксимации данных на человека (рисунк 1).

Следовательно, можно сделать вывод, что для оценки рисков использование только одного из показателей токсичности (например, LD_{50} для какой-либо животной модели) недостаточно, – необходим комплексный подход при оценке воздействия исследуемого вещества на живые организмы. Разные вещества могут иметь различные механизмы токсического воздействия: одно и то же соединение может быть токсичным для печени, но безопасным для других органов.

Комплексный подход, включающий в себя анализ целого спектра токсикологических параметров, способствует минимизации ошибок при интерпретации токсических свойств соединений и обеспечивает более глубокое понимание их возможного воздействия на здоровье живых организмов. Следует отметить, что уровень токсичности вещества может существенно изменяться в зависимости от пути его введения, будь то пероральный, инъекционный или иной



Рисунок 1 – Токсикологический профиль: факторы воздействия, способы введения и объекты исследования (рисунок подготовлен авторами)

Figure 1: Toxicological profile: exposure factors, methods of administration and objects of research (the figure is compiled by the authors)

способ. Например, определенные соединения могут демонстрировать сниженную токсичность при пероральном приеме благодаря процессам метаболизма, однако проявлять высокую токсичность при внутривенном введении. Интегрированный подход позволяет проводить оценку токсичности с учетом различных путей поступления вещества в организм.

Таким образом, оценка токсичности микотоксинов требует применения комплексного подхода для анализа рисков, особенно в контексте их присутствия в пищевых продуктах и кормах для животных.

4. Использование хемоинформатики и машинного обучения для оценки рисков микотоксинов: инновационный подход к обеспечению безопасности

Хемоинформатика – это применение вычислительных технологий для решения таких задач химии, как прогнозирование свойств, разработка материалов, ретросинтетический анализ и т.д. [50–52]. Предиктивная токсикология – одно из приложений хемоинформатики, которое направлено на прогнозирование различных токсикологических характеристик химических соединений и их классификацию в зависимости от степени потенциального воздействия на живые организмы [52, 53]. Хемоинформатика вносит значительный вклад в систематизацию знаний, необходимых для формирования баз данных и разработки компьютерных

моделей, направленных на предсказание влияния новых химических соединений на организм человека. Исследование количественных взаимосвязей между структурой и биологической активностью веществ при помощи математической модели QSAR (аббр. от англ. Quantitative Structure-Activity Relationship – количественное соотношение структура–свойство) представляет собой ключевой аспект хемоинформатики и способствует ее практическому применению в этой сфере [53–56].

На сегодняшний день в хемоинформатике основным инструментом для построения моделей предсказания свойств химических соединений является машинное обучение, которое определяется как «раздел искусственного интеллекта, рассматривающий методы построения алгоритмов и на их основе компьютерных программ, способных обучаться. Обучение обычно ведется путем предъявления эмпирических данных (называемых прецедентами или наблюдениями), в которых выявляются закономерности, и на их основе строятся модели, позволяющие в дальнейшем прогнозировать определенные характеристики (называемые ответами) для новых объектов» [57]. В свою очередь термин «искусственный интеллект» (ИИ) согласно паспорту Федерального Проекта РФ по Искусственному Интеллекту определяется как «комплекс технологических решений, позволяющий имитировать когнитивные функции человека (включая самообучение и поиск решений без заранее заданного алгоритма) и получать при выполнении конкретных задач результаты, сопоставимые, как минимум, с результатами интеллектуальной деятельности человека»⁷.

В своей статье специалистами «27 Научного центра имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации были рассмотрены различные аспекты использования машинного обучения для создания автоматизированной системы мониторинга радиационной, химической и биологической (РХБ) обстановки. Особенно были отмечены возможности использования технологий ИИ для прогнозирования рисков, связанных с изменением РХБ обстановки, и анализа воздействия различных веществ на живые организмы, элементы инфраструктуры и экосистемы [58].

В ряде работ были представлены многозадачные методы машинного обучения, разработанные специально для предсказания спектра токсикологических параметров большого количества органических соединений для различных животных моделей, методы машинного обучения, основанные на трехмерных сверточных нейросетях для предсказания фактора биоаккумуляции органических молекул; приведены результаты по использованию машинного обучения для оптимизации представления пространства химических реакций с целью поиска оптимальных путей органического синтеза, разработки метода конвертации химических нотаций с использованием трансформерных нейросетевых архитектур, предсказания антивирусной активности целого ряда биоактивных молекул, а также ряд методологических рекомендаций по анализу качества предсказательных моделей машинного обучения в вычислительной токсикологии [59–64].

Для комплексного анализа свойств химических соединений (включая новые структуры) недавно была разработана российская модульная платформа искусственного интеллекта Синтелли (Syntelly), позволяющая существенно увеличить скорости и эффективности исследований в области органической и медицинской химии⁸.

Модели, реализованные в Синтелли, основаны на результатах ряда научных работ и позволяют прогнозировать свойства на основе наборов литературных данных и структурных дескрипторов соединений с помощью современных методов машинного обучения [59–64]. Качество прогноза не уступает наиболее распространенным зарубежным программным продуктам [59].

Платформа содержит информацию более чем о 160 млн органических соединений. Модуль прогнозирования свойств позволяет предсказать более 40 параметров токсичности, включая LD₅₀ на различных моделях животных: репродуктивную токсичность, кардио- и гепатотоксичность, канцерогенность и другие. Платформа также предоставляет возможность вычислить 5 экотоксикологических параметров (биоконцентрационный фактор, 40-часовой *Tetrahymena piriformis* IGC₅₀, *Daphnia Magna* LC₅₀, 96 ч *Fathead Minnow* LC₅₀, острая токсичность для

⁷ Национальная стратегия развития искусственного интеллекта на период до 2030 года (ред. от 15.02.2024): утверждена Указом Президента Российской Федерации от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» – URL: <https://base.garant.ru/72838946/> (дата обращения: 15.02.2025).

⁸ Syntelly: искусственный интеллект для анализа и обработки научных данных. URL: <http://syntelly.ru/> (дата обращения: 15.02.2025).

водной среды). В случае наличия экспериментальных данных платформа их отображает, иначе – используются результаты QSAR моделей. Формально, модели, имплементированные в платформе, позволяют предсказать указанные параметры для любой органической молекулы при наличии требуемых структурных данных. Однако, чтобы учесть возможные различия предсказательной мощности моделей для разных классов соединений, для каждого параметра указывается точность предсказания, рассчитанная для конкретного соединения [59].

Поскольку точное определение концентрации микотоксинов, вырабатываемых плесневыми грибами, содержит большое

количество расхождений, то необходима оценка всех микотоксинов одного гриба по разным показателям. Так как плесневый гриб *Albifimbria verrucaria* является патогеном, способным инфицировать широкий спектр растений, включая важные сельскохозяйственные культуры, такие как овощи, декоративные растения, а вырабатываемые им трихотеценовые микотоксины обладают высоким токсигенным потенциалом, не уступающим афлатоксину В₁ и G₁ и в отношении сельскохозяйственных животных (о чем говорилось выше), появился интерес их анализа и прогнозирования токсичности [65, 66].

В таблице 1 представлены микотоксины данного гриба, ранжированные по показателю

Таблица 1 – Микотоксины *Albifimbria verrucaria* (ранжированные по показателю «Mouse oral LD₅₀ (mg/kg)»)
Table 1. Mycotoxins of *Albifimbria verrucaria* (ranked by "Mouse oral LD₅₀ (mg/kg)")

№ п/п / № no	<i>Albifimbria verrucaria</i>	LD ₅₀ (мышь, перорально, мг/кг) / LD ₅₀ (mouse, oral, mg/kg)	LD ₅₀ (мышь, интраперитонеально, мг/кг) / LD ₅₀ (mouse, intraperitoneal, mg/kg)	LD ₅₀ (крыса, перорально, мг/кг) / LD ₅₀ (rat, oral, mg/kg)	Период полувыведения у человека / Half-life in humans	Экспериментальные значения / Experimental values
1	Diacetoxyscirpenol ¹	7,3	7,8	8,34	Низкий / Low	+
2	Roridin A	9	0,5	91,5	Низкий / Low	+
3	Roridin L	29,4	6,93	17,9	Высокий / High	–
4	Verrucarín M	33	8,02	8,3	Высокий / High	–
5	Roridin M	42,3	7,12	12	Высокий / High	+/-*
6	Verrucarín A	43,7	0,5	46,7	Низкий / Low	+
7	Verrucarín B	46,6	13,5	60,3	Низкий / Low	+
8	Roridin K acetate	48,3	11,1	13,6	Высокий / High	–
9	Roridin E Acetate	48,8	13,4	62,8	Высокий / High	–
10	Isororidin-E	52,6	9,67	59,9	Высокий / High	–
11	Roridin E	55	10	59,9	Высокий / High	+
12	Trichoverrin B	61,9	21,8	68,8	Низкий / Low	+/-*
13	Verrucarín J	62,8	7,77	47,7	Высокий / High	+
14	Trichoverrin C	65,4	22,1	63,3	Низкий / Low	--
15	8-Acetylneosolaniol	71,8	34	4,31	Низкий / Low	+
16	Anguidin ²	109	82,3	8,34	Низкий / Low	+
17	Trichoverrol B	118	92,6	183	Низкий / Low	–
18	Verrucarín E	564	327	2410	Низкий / Low	+/-*
19	7-Hydroxy-3-methoxyviridicatin	1160	337	3700	Низкий / Low	–

Примечание.

*+/- – были проведены экспериментальные исследования по отношению к опухолевым клеткам.

¹ – SMILES: CC(=O)OC[C@]12CCC(C)=C[C@H]1O[C@@H]1[C@H](O)[C@@H](OC(C)=O)[C@@]2(C)[C@]12CO2.

² – SMILES: CC(=O)OC[C@]12CCC(C)=C[C@H]1O[C@@H]1[C@H](O)[C@@H](OC(C)=O)[C@@]2(C)[C@]12CO2.

Таблица составлена авторами на основе рассчитанных в работе параметров токсичности и данных литературы (PubChem. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. URL: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>; дата обращения: 15.02.2025)

Note.

*+/- – experimental studies were conducted in relation to tumor cells.

¹ – SMILES: CC(=O)OC[C@]12CCC(C)=C[C@H]1O[C@@H]1[C@H](O)[C@@H](OC(C)=O)[C@@]2(C)[C@]12CO2.

² – SMILES: CC(=O)OC[C@]12CCC(C)=C[C@H]1O[C@@H]1[C@H](O)[C@@H](OC(C)=O)[C@@]2(C)[C@]12CO2.

The table is composed by the authors on the base of calculated toxicity parameters in this work and data from literature (PubChem. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. URL: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>; date: 15.02.2025)

телю «Mouse oral LD₅₀ (mg/kg)». Прогнозирование параметров было выполнено с помощью хемоинформатической платформы Синтелли с использованием многозадачных методов машинного обучения из работ D.O. Shkil с соавт. и S. Sosnin с соавт. [59, 60, 64]. На основе структурных параметров исследуемых молекул были рассчитаны параметры для оценки токсикологических свойств микотоксинов: LD₅₀ на мышах перорально (RMSE=0,45(log10(mg/kg)) и интраперитонеально (RMSE = 0,49(log10(mg/kg))), крысах (RMSE = 0,62 (log10(mg/kg))), период полувыведения у человека (Human Pharmacological Half-life) (ROC AUC = 0,89). Гриб продуцирует около 19 основных микотоксинов, однако экспериментальные данные по токсичности доступны только для 8 из них⁹. Для трех других микотоксинов (№ 5, 12, 18) имеются данные по проведенным исследованиям *in vitro* на опухолевых клетках, но их токсикологические параметры авторами не были представлены [67, 68].

Анализ прогнозируемых показателей, представленных в таблице 1, демонстрирует, что около 50 % микотоксинов, продуцируемых исследуемым плесневым грибом, относятся к I и II классам опасности¹⁰. Для веществ I класса опасности, предназначенных

для перорального введения, LD₅₀ составляет 0–5 мг/кг, для веществ II класса опасности этот показатель варьируется от 5 до 50 мг/кг. Это свидетельствует о высокой степени токсичности данных соединений и подчеркивает значительный риск их негативного воздействия на здоровье человека и животных.

Также стоит обратить внимание, что большинство микотоксинов данного вида гриба характеризуются длительным периодом полувыведения из организма, что свидетельствует о пролонгированном токсическом воздействии. Данный факт указывает на способность данных соединений к кумуляции в организме и длительному сохранению токсического потенциала.

Микотоксин Aflatoxin B₁ является хорошо изученным и строго контролируемым FDA соединением, тогда как данные о токсикологическом профиле Roridin L в открытых источниках отсутствуют. Однако прогнозируемые с помощью многозадачного машинного обучения показатели токсичности молекулы Roridin L сопоставимы с показателями контролируемого микотоксина Aflatoxin B₁ (рисунок 2).

На примере сравнительного анализа можно отметить, что значение LD₅₀ при интраперитонеальном введении мыши для

Роридин L			Контролируемый FDA Афлатоксин B ₁		
Модели летальной дозы			Модели летальной дозы		
Мышь орально LD50	29.4 mg/kg	81%	Мышь орально LD50	9 mg/kg	EXP
Мышь интраперитонеально LD50	6.93 mg/kg	71%	Мышь интраперитонеально LD50	9.5 mg/kg	EXP
Мышь внутривенно LD50	2.9 mg/kg	63%	Мышь внутривенно LD50	32.3 mg/kg	33%
Мышь подкожно LD50	20.9 mg/kg	95%	Мышь подкожно LD50	412.0 mg/kg	59%
Крыса орально LD50	17.9 mg/kg	65%	Крыса орально LD50	5.54 mg/kg	43%

EXP

 Экспериментальное значение

100%

 От 50-100% - высокая надежность прогнозирования

50%

 От 20-50% - средняя надежность прогнозирования

Рисунок 2 – Сравнение показателей токсичности микотоксинов Roridin L и Aflatoxin B₁. Показатели без пометки «EXP» были рассчитаны с помощью многозадачного машинного обучения, экспериментальные данные (помечены «EXP») взяты из литературы (рисунок подготовлен авторами)

Figure 2: Comparison of the toxicity indices of mycotoxins Roridin L and Aflatoxin B₁. The parameters were calculated by multitask machine learning except those marked by “EXP” which were taken from literature (the figure is compiled by the authors)

⁹ PubChem. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. PubChem CID 100243. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/100243#section=Biological-Test-Resultsfullscreen=true> (дата обращения: 15.02.2025).

¹⁰ International Labour Organization (ILO). Occupational Safety and Health: Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). URL: <https://webapps.ilo.org/static/english/protection/safework/ghs/ghsfinal/ghsc05.pdf> (дата обращения: 15.02.2025).

Roridin L демонстрирует более высокий уровень его токсичности по сравнению с экспериментальными данными для Aflatoxin B₁. При этом предсказанный показатель LD₅₀ при подкожном введении мыши для Roridin L оказывается в 20 раз ниже, чем у Aflatoxin B₁ (оценка надежности прогнозирования для обоих случаев достаточно высока [60]). Оба соединения по эффективным дозам при пероральном введении лабораторным животным относятся ко II классу опасности, что также подчеркивает их значительную токсичность. Это указывает на важность более серьезного мониторинга и контроля не только афлатоксинов в окружающей среде, но и других микотоксинов.

Хотя содержание макроциклических трихотеценов, включая роридины, в сельскохозяйственных культурах обычно невелико, их контроль остается важным аспектом обеспечения пищевой безопасности. Так, в одном из исследований образцов ячменя суммарное содержание макроциклических трихотеценов (Satratoxin G – 101 мкг/кг, Satratoxin F – 40 мкг/кг, Roridin E – 24 мкг/кг и Verrucaric acid J – 18 мкг/кг) составило 183 мкг/кг в эквиваленте Roridin A [69]. Аналогичная ситуация наблюдается с T-2 токсином, который, несмотря на диапазон концентраций 10–170 мкг/кг, строго регулируется FDA из-за высокой токсичности (LD₅₀ 3,8 мг/кг перорально¹¹). Этот пример демонстрирует, что даже микотоксины, обнаруживаемые в незначительных количествах, могут представлять серьезную угрозу, что подтверждает необходимость их систематического мониторинга.

Показательным примером значительной вариативности содержания микотоксинов является дезоксиниваленол (ДОН), концентрации которого в зерновых могут отличаться более чем в 1000 раз – от 20 до 24 тыс. мкг/кг. Такой колоссальный разброс значений демонстрирует, насколько сильно условия произрастания, хранения и анализа могут влиять на конечные показатели [69].

Однако точное определение содержания микотоксинов осложняется не только высокой вариативностью их концентраций, но и существенными различиями в зависимости от региона, условий выращивания и хранения [70–72]. Например, при проведении исследований в США было показано, что уровни загрязнения зерна могут значительно колебаться даже в пределах одной партии. Это

связано с неоднородностью распределения микотоксинов в сырье, а также с методологическими сложностями их анализа. Процедура тестирования включает многоэтапный процесс: отбор проб, измельчение, выделение подвыборки, экстракцию и количественное определение. Каждый этап вносит погрешность, что делает невозможным абсолютно точное установление концентрации токсинов в партии.

Кроме того, изменение климатических условий усугубляет риски, связанные с микотоксинами [5]. Повышение температуры, влажности и концентрации CO₂ в атмосфере способствует распространению токсигенных грибов, включая *Stachybotrys* spp., которые продуцируют макроциклические трихотецены. Эти грибы особенно активны при хранении зерна, что увеличивает вероятность накопления токсинов в продовольственном сырье [69]. Учитывая, что микотоксины уже признаны одной из ключевых угроз продовольственной безопасности, реактивный подход к их контролю недопустим.

Таким образом, несмотря на текущие низкие уровни показателей загрязнения, превентивный мониторинг роридинов и других макроциклических трихотеценов является необходимым для предупреждения вспышек заражения. Пассивное ожидание вспышек микотоксикозов несет в себе неоправданные риски для здоровья потребителей, в то время как раннее выявление и контроль этих соединений позволят минимизировать потенциальную опасность и обеспечить устойчивость агропродовольственных систем в условиях меняющегося климата.

Ключевая проблема – отсутствие стратегии приоритизации соединений в условиях экспоненциального роста данных о потенциально опасных веществах и дороговизны полноценных экспериментальных исследований. Современная регуляторная система фокусируется на микотоксинах, чья опасность подтверждена десятилетиями экспериментальных исследований. Однако такой подход в современных условиях требует колоссальных ресурсов: *in vivo* тесты на животных занимают месяцы, а эпидемиологические исследования – годы. Поэтому такие соединения, как Roridin L, остаются «в тени», несмотря на их опасность для человека и животных. Без прогнозных инструментов на основе машинного обу-

¹¹ PubChem. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284461#section=Acute-Effects&fullscreen=true> (дата обращения: 15.02.2025).

чения регуляторные органы не смогут оперативно выделять приоритетные мишени для исследований.

Методы хемоинформатики и машинного обучения позволяют анализировать большие массивы данных (структурные формулы, результаты токсикологических тестов и др.) и прогнозировать токсичность даже для малоизученных соединений. На основе нашего пилотного исследования, есть основания полагать, что *in silico* методы можно использовать для ранжирования микотоксинов по уровню риска.

Таким образом, даже при ограниченных временных и материальных ресурсах можно сфокусироваться на самых опасных соединениях, используя следующие критерии:

1) **высокий риск:** микотоксины с прогнозируемой высокой токсичностью для животных (и на людях) + ожидаемое частое загрязнение базовых продуктов и высокая распространенность;

2) **средний риск:** соединения с прогнозируемой средней токсичностью, но с небольшой вероятностью обнаружения в пище;

3) **низкий риск:** токсичность ожидается только при высоких концентрациях; вероятность заражения пищи мала.

Так как комбинация экспериментальных и предсказанных данных по токсичности (см. таблицу 1 и рисунок 2) присваивает Roridin L высокий «рисковый балл» в структурной близости этого вещества к изученным токсичным трихотеценам, это соединение требует дальнейших исследований с использованием не только вычислительных, но и экспериментальных методов.

Нами предлагается в будущем предпринять следующие конкретные шаги для Roridin L, которые можно экстраполировать для других прогнозируемо опасных микотоксинов, выявляемых с помощью хемоинформатических методов.

Прежде чем вводить регуляторные меры, необходимо экспериментально подтвердить высокую токсичность. Этапы могут включать в себя:

- метабомику *in silico*: предсказание метаболитов Roridin L и их взаимодействия с человеческими ферментами (предварительный этап);

- тесты *in vitro*:

а) оценка цитотоксичности на клеточных линиях печени и почек;

б) анализ ингибирования синтеза белка в лимфоцитах;

- эксперименты на животных:

а) проведение острых токсикологических тестов на лабораторных мышах: определение

LD₅₀ при однократном введении Roridin L перорально или внутривенно и наблюдение за симптомами (потеря массы, гематологические изменения [лейкопения], гистопатология печени и селезенки);

б) определение субхронического воздействия: введение лабораторным крысам Roridin L в течение 28 суток с кормом для выявления гепатотоксичности (уровень ALT, AST) и иммуносупрессии (снижение IgA в сыворотке крови);

в) определение генотоксичности: тест ДНК-комет в клетках костного мозга грызунов для выявления повреждений ДНК.

Список исследований можно продолжить после проведения предварительных этапов на основе полученных данных.

Выводы

Проведенный анализ микотоксинов, продуцируемых грибом *Albifimbria verrucaria*, выявил, что значительная их часть остается вне зоны контроля, несмотря на потенциальную опасность и риски для живых организмов.

Прогнозирование токсичности химических соединений – критический этап в оценке безопасности веществ. Традиционные методы, такие как эксперименты на животных, затратны, этически спорны и занимают годы на исследования. Использование машинного обучения представляет разумную альтернативу, которая сокращает время и затраты, но требует решения проблем неоднородности данных, улучшения качества моделей и междисциплинарной подготовки требуемого количества специалистов в области хемоинформатики и вычислительной токсикологии.

Такие меры позволят более точно оценивать риски, связанные с воздействием токсичных веществ на здоровье человека и экосистемы. Исследование подчеркивает важность комплексного подхода к оценке токсикологических рисков и указывает на необходимость дальнейших научных изысканий в данной области для повышения уровня безопасности. Использование методов хемоинформатики открывает перспективы для выявления приоритетных соединений, требующих углубленного изучения специалистами в области токсикологии и микологии.

Активное использование имеющегося отечественного научно-технологического потенциала в области вычислительной токсикологии позволит уменьшить временные и денежные затраты на исследования новых или малоизученных веществ: оценить их физико-химические свойства, потенциальное воздействие на окружающую среду,

спрогнозировать токсичность, биологическую активность и органоспецифичность, предвидеть безопасность использования в биотехнологии.

В соответствии с предложенными критериями, мы считаем, что, Roridin L должен быть отнесен к высокому риску, даже если текущие экспериментальные данные скудны, так как наличествует:

- а) его структурное сходство с иммунотоксичными трихотеценами;
- б) прогнозируемые высокие значение токсичности;
- в) высокая скорость распространения.

Пока идут дополнительные исследования, регуляторные органы могут:

- 1) установить предварительные предельно допустимые концентрации для Roridin L в зерне (например, 50 мкг/кг по аналогии с некоторыми трихотеценами);
- 2) включить Roridin L в программы мониторинга, используя аналитические методы жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии;

3) разработать широкодоступные ПЦР-тесты для выявления продуцирующих его грибов (в том числе *Albifimbria verrucaria*) в сельхозпродукции.

Предлагаемая интеграция машинного обучения в токсикологию микотоксинов – не альтернатива традиционным методам экспериментального анализа, а способ сделать их применение более целенаправленным и эффективным. Для Roridin L это означает: валидацию прогнозов через эксперименты *in vitro* и *in vivo*, возможное установление временных нормативов и усиление мониторинга. Однако ключевая задача – развивая идеи из работы специалистов «27 Научного центра имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации [58], – создать глобальную систему приоритизации, где методы хемоинформатики будут выделять соединения, требующие срочного внимания. Это позволит на порядок сократить время между открытием микотоксина и его регулированием, спасая тысячи жизней.

Ограничения исследования / Limitations of the study

В статье приведены результаты прогнозирования токсичности микотоксинов трихотеценового ряда *Albifimbria verrucaria* с использованием хемоинформатики и методов вычислительной токсикологии, основанных на машинном обучении. Ограничения исследования вызваны малой доступностью репрезентативных наборов экспериментальных данных для обучения моделей вычислительной токсикологии, которые требуют постоянного обновления и пополнения с целью обеспечения более точных и достоверных результатов / The article presents the results of toxicity prediction for trichothecene mycotoxins from *Albifimbria verrucaria* using chemoinformatic and machine learning-based computational toxicology methods. The study's limitations stem from the limited availability of representative experimental datasets for training computational toxicology models, which require continuous updating and expansion to ensure more accurate and reliable results.

Список источников/References

1. Restrepo G. Chemical space: limits, evolution and modelling of an object bigger than our universal library. *Digital Discovery*. 2022;1(5):568–85. EDN:GZRUYT
<https://doi.org/10.1039/D2DD00030J>
2. Leal W, Llanos Eugenio J, Bernal A, Restrepo G. The expansion of chemical space in 1826 and in the 1840s prompted the convergence to the periodic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;119(30):e2119083119. EDN:NGKLID.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2119083119>
3. Schummer J. Scientometric studies on chemistry I: The exponential growth of chemical substances, 1800–1995. *Scientometrics*. 1997;39:107–23. EDN:DUSMND.
<https://doi.org/10.1007/bf02457433>
4. Drew KLM, Baiman H, Khwaounjoo P, Yu B, Reynisson J. Size estimation of chemical space: how big is it? *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012;64(4):490–5.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01424.x>
5. Medina Á., González-Jartín J.M., Sainz M.J. Impact of global warming on mycotoxins. *Current Opinion in Food Science*. 2017;18:76–81.
<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2017.11.009>
6. Alberga D, Trisciuzzi D, Kamel M, Mangiatordi G, Nicolotti O. Prediction of acute oral systemic toxicity using a multifingerprint similarity approach. *Toxicological Sciences*. 2019;167(2):484–95. EDN: ONWHZE.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy255>

7. Moretti A, Logrieco AF, Susca A. Mycotoxins: An underhand food problem. *Mycotoxigenic Fungi: Methods and Protocols*. 2017;1542:3–12.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6707-0_1
8. El-Sayed R, Jebur A, Kang W, El-Esawi M, El-Demerdash F. An overview on the major mycotoxins in food products: Characteristics, toxicity, and analysis. *Journal of Future Foods*. 2022;2(2):91–102. EDN:AISVGN.
<https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2022.03.002>
9. Tolosa J, Candelas E, Pardo J, Goya A, Moncho Escrivá S, Rafael G, et al. MicotoXilico: an interactive database to Predict Mutagenicity, Genotoxicity, and carcinogenicity of mycotoxins. *Toxins*. 2023;15(6):355. EDN:AIP0EV.
<https://doi.org/10.3390/toxins15060355>
10. Baute MA, Deffieux G, Baute R, Neveu A. New antibiotics from the fungus *Epicoccum nigrum*. I. Fermentation, isolation and antibacterial properties. *Journal of Antibiotics*. 1978;31(11):1099–101.
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.31.1099>
11. Wang Yu, Guo L-D, Hyde K. Taxonomic placement of sterile morphotypes of endophytic fungi from *Pinus tabulaeformis* (Pinaceae) in northeast China based on rDNA sequences. *Fungal Diversity*. 2005;20:235–60.
12. Brooks FT. Notes on the pathogenicity of *Myrothecium roridum* to *ex fr.* *Transactions of the British Mycological Society*. 1945;27(3-4):155–7.
13. Domsh KH, Gams W, Anderson T-H. *Compendium of Soil Fungi*. 2nd ed., taxonomically revised by Walter Gams. Germany: IHW-Verlag; 2007. 672 p.
14. Quezado Duval AM, Henz GP, Paz-Lima ML, Medeiros AR, Miranda BEC, Pfenning LH, et al. New hosts of *Myrothecium* spp. In Brazil and a preliminary In Vitro assay of fungicides. *Braz J Microbiol*. 2010;41(1):246–52.
<https://doi.org/10.1590/S1517-83822010000100034>
15. Cunfer BM. Studies on the biology of *Myrothecium roridum* and *M. verrucaria* pathogenic on red clover. *Phytopathology*. 1969;59:1306–9.
16. Ellis MB, Ellis Pamela J. *Microfungi on Land Plants: An Identification Handbook*. New York: Macmillan; 1985. 818 p.
17. Watanabe T. *Illustrated atlas of soil and seed fungi*. USA, Florida: CRC Press; 1993. 426 p.
18. Ahrazem O, Gómez-Miranda B, Prieto A, Bernabé M, Leal J. Heterogeneity of the genus *Myrothecium* as revealed by cell wall polysaccharides. *Archives of Microbiology*. 2000;173(4):296–302. EDN:AVBTEJ.
<https://doi.org/10.1007/s002030000149>
19. Anderson KI. Herbicidal spectrum and activity of *Myrothecium verrucaria*. *Weed Science*. 2009;52(4):623–7.
<https://doi.org/10.1614/WS-03-101R1>
20. Seifert KA, Gams W. The genera of Hyphomycetes-2011 update. *Persoonia*. 2011;27:119–29. EDN:KQXQEP.
<https://doi.org/10.3767/003158511X617435>
21. Yuan-Hsun H, Akira H, Shoji S, Masahira N, Hiroshi N, Toshiji T, et al. Structure of Myrocin C, a New Diterpene Antibiotic Produced by a Strain of *Myrothecium* sp. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1987;51(12):3455–7.
<https://doi.org/10.1080/00021369.1987.10868553>
22. Hoagland RE, Weaver MA, Boyette CD. *Myrothecium verrucariu* fungus; A bioherbicide and strategies to reduce its non-target risks. *Allelopathy J*. 2007;19(1):179–92.
23. Bräse S, Encinas A, Keck J, Nising CF. Chemistry and biology of mycotoxins and related fungal metabolites. *Chem Rev*. 2009;109(9):3903–90. EDN:MYWLTG.
<https://doi.org/10.1021/cr050001f>
24. Zou X, Niu S, Ren J, Li E, Liu X, Che Y. Verrucamides A–D, antibacterial cyclopeptides from *Myrothecium verrucaria*. *J Nat Prod*. 2011;74(5):1111–6.
<https://doi.org/10.1021/np200050r>
25. Basnet BB, Liu L, Chen B, Suleimen YM, Yu H, Guo S, et al. Four New Cytotoxic Arborinane-Type Triterpenes from the Endolichenic Fungus *Myrothecium inundatum*. *Planta Med*. 2019;85(9–10):701–7. EDN:XRYDMH.
<https://doi.org/10.1055/a-0855-4051>
26. Ueno Y. *Trichothecenes: Chemical, Biological, and Toxicological Aspects (Developments in Food Science)*. Tokyo: Elsevier Science Ltd; 1983. 313 p.
27. Moss MO. Mycotoxins. *Mycol Res*; 1996;100:513–23.
28. Wagenaar MM, Clardy J. Two new roridins isolated from *Myrothecium* sp. *J Antibiot*. 2001;54(6):517.
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.54.517>
29. Kobayashi H, Namikoshi M, Yoshimoto T, Yokochi T. A screening method for antimetabolic and antifungal substances using conidia of *Pyricularia oryzae*, modification and application to tropical marine fungi. *J Antibiot*. 1996;49(9):873–9.
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.49.873>
30. Pervez MR, Musaddiq M, Thakare PV In vitro antimicrobial studies of isolated *Myrothecium* spp mrp001 against human pathogens. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. 2012;2(3):228–36.

31. Ruma K, Sunil K, Prakash HS. Bioactive potential of endophytic *Myrothecium* sp. isolate M1-CA-102, associated with *Calophyllum apetalum*. *Pharmaceutical Biology*. 2014;52(6):665–76.
<https://doi.org/10.3109/13880209.2013.863950>
32. Fu Y, Wu P, Jinghua X, Wei X. Cytotoxic and Antibacterial Quinone Sesquiterpenes from a *Myrothecium* Fungus. *Journal of Natural Products*. 2014;77(8):1791–9.
<https://doi.org/10.1021/np500142g>
33. Chen Y, Ran SF, Dai D-Q, Wang Y, Hyde KD, Wu YM, et al. Mycosphere Essays 2. *Myrothecium*. *Mycosphere*. 2016;7:64–80. EDN:WQFCXL.
<https://doi.org/10.5943/mycosphere/7/1/7>
34. Nguyen LT, Jang JY, Kim TY, Yu NH, Park AR, Lee S, et al. Nematicidal activity of verrucarins A and roridin A isolated from *Myrothecium verrucaria* against *Meloidogyne incognita*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2018;148:133–43.
<https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.04.012>
35. Mondol MA, Surovy MZ, Islam MT, Schüffler A, Laatsch H. Macrocyclic trichothecenes from *Myrothecium roridum* strain M10 with motility inhibitory and zoosporicidal activities against *Phytophthora nicotianae*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015;63(40):8777–86. EDN:VESBPP.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02366>
36. Carter K, Rameshwar P, Ratajczak MZ, Kakar SS. Verrucarins J inhibits ovarian cancer and targets cancer stem cells. *Oncotarget*. 2017;8(54):92743.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.21574>
37. Nakagawa M, Hsu YH, Hirota A, Shima S, Nakayama M. Myrocin C, a new diterpene antitumor antibiotic from *Myrothecium verrucaria*. *J Antibiot*. 1989;42(2):218–22.
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.42.218>
38. Murakami R, Kobayashi T, Takahashi K. *Myrothecium* leaf spot of mulberry caused by *Myrothecium verrucaria*. *Journal of General Plant Pathology*. 2005;71(2):153–5.
<https://doi.org/10.1007/s10327-004-0178-8>
39. Ye W, Chen Y, Li H, Zhang W, Liu H, Sun Z, et al. Two trichothecene mycotoxins from *Myrothecium roridum* induce apoptosis of HepG-2 cells via caspase activation and disruption of mitochondrial membrane potential. *Molecules*. 2016;21(6):781.
<https://doi.org/10.3390/molecules21060781>
40. Boyette CD, Weaver MA, Hoagland RE, Stetina KC. Submerged culture of a mycelial formulation of a bioherbicidal strain of *Myrothecium verrucaria* with mitigated mycotoxin production. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2008;24(11):2721–6.
<https://doi.org/10.1007/s11274-008-9759-6>
41. Shimizu A, Kwon JH, Sasaki T, Satoh T, Sakurai N, Sakurai T, et al. *Myrothecium verrucaria* bilirubin oxidase and its mutants for potential copper ligands. *Biochemistry*. 1999;9;38(10):3034–42.
<https://doi.org/10.1021/bi9819531>
42. Sulistyaningdyah WT, Ogawa J, Tanaka H, Maeda C, Shimizu S. Characterization of alkaliphilic laccase activity in the culture supernatant of *Myrothecium verrucaria* 24G-4 in comparison with bilirubin oxidase. *FEMS Microbiology Letters*. 2004;230:209–14.
[https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(03\)00892-9](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(03)00892-9)
43. Han X, Zhao M, Lu L, Liu Y. Purification, characterization and decolorization of bilirubin oxidase from *Myrothecium verrucaria* 3.2190. *Fungal Biol*. 2012;116(8):863–71.
<https://doi.org/10.1016/j.funbio.2012.05.003>
44. Zhang X, Liu Y, Yan K, Wu H. Decolorization of anthraquinone-type dye by bilirubin oxidase-producing nonligninolytic fungus *Myrothecium* sp. IMER1. *J Biosci Bioeng*. 2007;104(2):104–10.
<https://doi.org/10.1263/jbb.104.104>
45. Mano N. Features and applications of bilirubin oxidases. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2012;96(2):301–7. EDN:RHYOTX.
<https://doi.org/10.1007/s00253-012-4312-9>
46. Pita M, Gutierrez-Sanchez C, Toscano MD, Shleev S, De Lacey A. Oxygen biosensor based on bilirubin oxidase immobilized on a nanostructured gold electrode. *Bio Electrochemistry*. 2013;94:69–74. EDN:RHYPNX.
<https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2013.07.001>
47. Ховпачев АА, Башарин ВА, Чепур СВ, Цой ДВ, Иванов ИМ, Волобуев СВ, и др. Современные представления о токсинах высших грибов: безазотистые органические соединения. *Успехи современной биологии*. 2022;142(1):37–51. EDN:KWQUYZ.
<https://doi.org/10.31857/S0042132421050045>

Khovpachev AA, Basharin VA, Chepur SV, Tsoi DV, Ivanov IM, Volobuev SV, et al. Modern concepts of toxins of higher fungi: nitrogen-free organic compounds. *Successes in modern Biology*. 2022;142(1):37–51 (in Russian). EDN:KWQUYZ.

<https://doi.org/10.31857/S0042132421050045>

48. Mahato DK, Pandhi S, Kamle M, Gupta A, Sharma B, Panda BK, et al. Trichothecenes in food and feed: Occurrence, impact on human health and their detection and management strategies. *Toxicon*. 2022;208:62–77. EDN:QSMZAY.

<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2022.01.011>

49. Franklin R-C, Mizael M, Juan FM. Micheloud Plants causing poisoning outbreaks of livestock in South America: A review. *Toxicon: X*. 2023;17:100–50. EDN:GQAEAT.

<https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2023.100150>

50. Raslan M, Raslan S, Shehata E, Mahmoud A, Ali Sabri N. Advances in the applications of bioinformatics and chemoinformatics. *Pharmaceuticals*. 2023;16(7):1050. EDN:YITQPD.

<https://doi.org/10.3390/ph16071050>

51. Kar S, Leszczynski J. Open access in silico tools to predict the ADMET profiling of drug candidates. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2020;15(12):1473–87. EDN:RUWRPT.

<https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1798926>

52. Roy K, Kar S, Das RN. *Understanding the basics of QSAR for applications in pharmaceutical sciences and risk assessment*. Academic Press; 2015. P. 151–89. EDN:VFCJVV.

<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801505-6.00005-3>

53. Хамидулина XX, Тарасова ЕВ, Ластовецкий МЛ. Прогнозирование стабильности химических веществ в биотических условиях с использованием программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox. *Токсикологический вестник*. 2024;32(1):20–30. EDN:LCYWXX.

<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-1-20-30>

Khamidulina KhKh, Tarasova EV, Lastovetsky ML. Prediction of the biodegradation of chemicals using OECD QSAR Toolbox software. *Toxicological Review*. 2024;32(1):20–30 (in Russian). EDN:LCYWXX.

<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-1-20-30>

54. Хамидулина XX, Тарасова ЕВ, Ластовецкий МЛ. Применение программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для расчета параметров острой токсичности химических веществ для представителей водной биоты. *Токсикологический вестник*. 2022;30(1):45–54. EDN:XBJLBR.

<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-45-54>

Khamidulina KhKh, Tarasova EV, Lastovetskiy ML. Application of the OECD QSAR Toolbox software for calculating the parameters of acute aquatic toxicity of chemicals. *Toxicological Review*. 2022;30(1):45–54 (in Russian). EDN:XBJLBR.

<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-45-54>

55. Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalan C, Bos R, Neira M. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. *World Health Organization*. 2016:241–54.

56. Bondar D, Kapitanov I, Pulkrábková L, Soukup O, Jun D, Diniz FB, et al. N-substituted arylhydroxamic acids as acetylcholinesterase reactivators. *Chemico-Biological Interactions*. 2022;365:110078. EDN:IIAYJR.

<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110078>

57. Puthongkham P, Wirojsaengthong S, Suea-Ngam A. Machine learning and chemometrics for electrochemical sensors: moving forward to the future of analytical chemistry. *Analyst*. 2021;146(21):6351–64. EDN:MIZDMQ.

<https://doi.org/10.1039/d1an01148k>

58. Шаров СА, Батинов ДС, Осипов МА, Домнин МВ, Морозов СА, Голышев МА, и др. Обоснование архитектуры перспективной автоматизированной системы мониторинга радиационной, химической и биологической обстановки с использованием искусственного интеллекта. *Вестник войск РХБ защиты*. 2024;8(1):65–77. EDN:ZYEOUX.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-1-65-77>

Sharov SA, Batinov DS, Osipov MA, Domnin MV, Morozov SA, Golyshev MA, et al. Justification of the Architecture a Promising Automated System for Monitoring Radiation, Chemical and Biological Environment Using Artificial Intelligence. *Journal of NBC Protection Corps*. 2024;8(1):65–77 (in Russian). EDN:ZYEOUX.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-1-65-77>

59. Shkil D, Muhamedzhanova A, Petrov Ph, Skorb E, Aliev T, Steshin IS, et al. Expanding Predictive Capacities in Toxicology: Insights from Hackathon-Enhanced Data and Model Aggregation. *Molecules*. 2024;29(8):1826. EDN:EDHGMQ.

<https://doi.org/10.3390/molecules29081826>

60. Sosnin S, Karlov D, Tetko IV, Fedorov MV. Comparative Study of Multitask Toxicity Modeling on a Broad Chemical Space. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2019;59(3):1062–72. EDN:UXBSKF.

<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00685>

61. Sosnin S, Misin M, Palmer DS, Fedorov MV. 3D matters! 3D-RISM and 3D convolutional neural network for accurate bioaccumulation prediction. *Journal of Physics: Condensed Matter*. 2018;30(32):32LT03. EDN:YBXXZR. <https://doi.org/10.1088/1361-648X/aad076>
62. Andronov M, Fedorov MV, Sosnin S. Exploring Chemical Reaction Space with Reaction Difference Fingerprints and Parametric t-SNE. *ACS Omega*. 2021;6(45):30743–51. EDN:VBFOTO. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c04778>
63. Krasnov L, Khokhlov I, Fedorov MV, Sosnin S. Transformer-based artificial neural networks for the conversion between chemical notations. *Scientific Reports*. 2021;11(1):14798. EDN:SSGGTK. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94082-y>
64. Sosnina EA, Sosnin S, Nikitina AA, Nazarov I, Osolodkin DI, Fedorov MV. Recommender systems in antiviral drug discovery. *ACS Omega*. 2020;5(25):15039–51. EDN:UTFTWS. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00857>
65. Ефременко ЕН, Лягин ИВ. Проблема микотоксинов и подходы к ее решению. *Вестник войск РХБ защиты*. 2024;8(4):356–67. EDN:BLXMFC. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-356-367>
- Efremenko EN, Lyagin IV. The problem of mycotoxins and approaches to its solution. *Journal of NBC Protection Corps*. 2024;8(4):356–67 (in Russian). EDN:BLXMFC. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-356-367>
66. Şcerbacova T. Trichoderma fungi for plant protection from *Albifimbria verrucaria* (Myrothecium). *Biotehnologii avansate-realizari şi perspective*. 2022;6:226–8. <https://doi.org/10.53040/abap6.2022.76>
67. Amagata T, Rath C, Rigot JF, Tarlov N, Tenney K, Valeriote FA, et al. Structures and Cytotoxic Properties of Trichoverroids and Their Macrolide Analogues Produced by Saltwater Culture of *Myrothecium verrucaria*. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2003;46(20):4342–50. <https://doi.org/10.1021/jm030090t>
68. Parvatkar PT, Maher SP, Zhao Y, Cooper CA, de Castro ST, Peneau J, et al. In Vitro Antimalarial Activity of Trichothecenes against Liver and Blood Stages of *Plasmodium Species*. *Journal of Natural Products*. 2024;87(2):315–21. EDN:NNFEOQ. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.3c01019>
69. Ulrich S, Gottschalk C, Biermaier B, Bahlinger E, Twaruzek M, Asmussen S, et al. Occurrence of type A, B and D trichothecenes, zearalenone and stachybotrylactam in straw. *Archives of Animal Nutrition*. 2021;75(2):105–20. EDN:IROYES. <https://doi.org/10.1080/1745039X.2021.1877075>
70. Chang PK, Ehrlich KC, Fujii I. Cyclopiazonic acid biosynthesis of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus oryzae*. *Toxins*. 2009;1(2):74–99. <https://doi.org/10.3390/toxins1020074>
71. Whitaker TB. Sampling foods for mycotoxins. *Food additives and contaminants*. 2006;23(1):50–61. <https://doi.org/10.1080/02652030500241587>
72. Whitaker TB, Dickens JW, Monroe RJ. Comparison of the observed distribution of aflatoxin in shelled peanuts to the negative binomial distribution. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1972;49(10):590–3. <https://doi.org/10.1007/BF02609233>

Вклад авторов / Authors' contributions

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **В.Т. Ткаченко** – формирование концепции статьи, написание текста рукописи; **М.В. Федоров** – расчет параметров для оценки токсикологических свойств микотоксинов с использованием модульной платформы искусственного интеллекта Синтелли и окончательное утверждение рукописи для публикации; **В.В. Федорова** – составление таблиц; **А.В. Поздеев** – критический пересмотр и коррекция текста рукописи; **Е.Б. Кормановская** – анализ данных научной литературы по проблематике и переработка текста рукописи; **А.С. Климова** – сбор и анализ научной литературы; **П.В. Гунина** – редактирование текста рукописи / All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **V.T. Tkachenko** has formulated the concept of the study, drafted the manuscript; **M.V. Fedorov** has calculated of parameters for assessing the toxicological properties of mycotoxins using the modular artificial intelligence platform Syntelly and has approved the final version of the manuscript for publication; **V.V. Fedorova** has compiled the tables; **A.V. Pozdeev** has revised the text and has made necessary amendments to it; **E.B. Kormanovskaya** has analyzed scientific literature and revised the manuscript; **A.S. Klimova** has collected and analyzed scientific literature; **P.V. Gunina** has edited the manuscript.

Сведения о рецензировании / Peer review information

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been doubleblind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Об авторах / Authors

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича» Российской академии наук, 127051, г. Москва, Большой Каретный пер., д. 19, стр. 1.

Ткаченко Варвара Тарасовна. Аспирант.

Федоров Максим Валериевич. И.о. директора, канд. физ.-мат. наук, д-р хим. наук, член-корреспондент РАН.

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования НО ВО «Сколковский институт науки и технологий», 121205, г. Москва, инновационный центр «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1.

Федорова Виктория Викторовна. Научный сотрудник, канд. биол. наук.

Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации, 156015, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Горького, д. 16.

Поздеев Александр Владимирович. Профессор, д-р биол. наук.

Кормановская Елена Борисовна. Старший научный сотрудник, канд. биол. наук, доцент.

Климова Алена Сергеевна. Младший научный сотрудник.

Гунина Полина Владимировна. Младший научный сотрудник.

Контактная информация для всех авторов: varhzbz@mil.ru

Контактное лицо: Поздеев Александр Владимирович; varhzbz@mil.ru

A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences. Bolshoy Karetny per. 19, build.1, Moscow 127051, Russian Federation.

Varvara T. Tkachenko. Postgraduate.

Maxim V. Fedorov. Acting Director. Cand. Sci. (Phys-Math.). Dr Sci. (Chem.). Corresponding Member, Russian Academy of Sciences.

Skolkovo Institute of Science and Technology. The territory of the Skolkovo Innovation Center, Bolshoy Boulevard, 30, bld. 1, Moscow 121205, Russian Federation.

Victoria V. Fedorova. Researcher. Cand. Sci. (Biol.).

Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union S.K. Timoshenko (Kostroma) of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Gorkogo Street, 16, Kostroma 156015, Russian Federation.

Aleksandr V. Pozdeev. Professor. Dr Sci. (Biol.).

Elena B. Kormanovskaya. Senior Researcher. Cand. Sci. (Biol.). Assistant Professor.

Alena S. Klimova. Junior Researcher.

Polina V. Gunina. Junior Researcher.

Contact information for all authors: varhzbz@mil.ru

Contact person: Aleksandr V. Pozdeev; varhzbz@mil.ru