

Обзорная статья

УДК 577.115:593.4+547.996:593.96+547.925:593.793:593.93+547.94:593.4

DOI: 10.31857/S0869769825010063

EDN: HHRYRD

Исследования вторичных метаболитов из морских губок в лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН в 2019–2023 годах

С. Н. Федоров[✉], Т. Н. Макарьева, А. Г. Гузий, Л. К. Шубина,
К. М. Табакмахер, Е. К. Кудряшова, Е. А. Санталова,
С. А. Колесникова, А. Б. Кожушная, Н. В. Иванчина[✉]

Сергей Николаевич Федоров

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия

fedorov@piboc.dvo.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7318-8866>

Татьяна Николаевна Макарьева

доктор химических наук, главный научный сотрудник

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия

makarieva@piboc.dvo.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2446-8543>

Алла Григорьевна Гузий

кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия

gagry@rambler.ru

Лариса Кимовна Шубина

кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия

shubina@piboc.dvo.ru

Ксения Михайловна Табакмахер

кандидат химических наук, научный сотрудник

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия

tabakmakher_km@piboc.dvo.ru

Екатерина Константиновна Кудряшова
младший научный сотрудник
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия
catrinog.81@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0006-8911-6377>

Елена Анатольевна Санталова
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия
santalova@piboc.dvo.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9503-4833>

Софья Александровна Колесникова
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия
sovin81@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4405-8496>

Анастасия Борисовна Кожушная
младший научный сотрудник
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия
kozhusnaia.ab@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7974-8158>

Наталья Владимировна Иванчина
кандидат химических наук, заведующая лабораторией
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия
ivanchina@piboc.dvo.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9075-8584>

Аннотация. Морские губки относятся к числу богатейших источников биологически активных веществ. Среди них обнаружены терпеноиды, алкалоиды, поликетиды, пептиды, стероиды, аминокислоты и другие классы соединений. Они демонстрируют широкий спектр биологических активностей, таких как цитотоксическая, противоопухолевая, антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, противовоспалительная, антиоксидантная, ферментингибирующая и противомаларийная. Этот обзор охватывает данные о структурах и биологических активностях вторичных метаболитов, выделенных из морских губок в лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН и опубликованных в 2019–2023 гг.

Ключевые слова: морские губки, вторичные метаболиты, химическая структура, биологическая активность

Для цитирования: Федоров С.Н., Макарьева Т.Н., Гузий А.Г., Шубина Л.К., Табакмахер К.М., Кудряшова Е.К., Санталова Е.А., Колесникова С.А., Кожушная А.Б., Иванчина Н.В. Исследования вторичных метаболитов из морских губок в лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН в 2019–2023 годах // Вестн. ДВО РАН. 2025. № 1. С. 69–88. <http://dx.doi.org/10.31857/S0869769825010063>

Studies of secondary metabolites from marine sponges in the Laboratory of the Chemistry of Marine Natural Compounds of PIBOC FEB RAS in 2019–2023

S. N. Fedorov, T. N. Makarieva, A. G. Guzii, L. K. Shubina,
K. M. Tabakmacher, E. K. Kudryashova, E. A. Santalova,
S. A. Kolesnikova, A. B. Kozhushnaya, N. V. Ivanchina

Sergey N. Fedorov

Doctor of Sciences in Chemistry, Leading Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

fedorov@piboc.dvo.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7318-8866>

Tatiana N. Makarieva

Doctor of Sciences in Chemistry, Major Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

makarieva@piboc.dvo.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2446-8543>

Alla G. Guzii

Candidate of Sciences in Chemistry, Senior Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

gagry@rambler.ru

Larisa K. Shubina

Candidate of Sciences in Chemistry, Senior Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

shubina@piboc.dvo.ru

Ksenia M. Tabakmacher

Candidate of Sciences in Chemistry, Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

dark_xen@mail.ru

Ekaterina K. Kudryashova

Junior Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

catrinog.81@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0006-8911-6377>

Elena A. Santalova

Candidate of Sciences in Chemistry, Senior Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

santalova@piboc.dvo.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9503-4833>

Sophia A. Kolesnikova

Candidate of Sciences in Chemistry, Senior Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

sovin81@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4405-8496>

Anastasia B. Kozhushnaya

Junior Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

kozhusnaia.ab@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7974-8158>

Natalia V. Ivanchina

Candidate of Sciences in Chemistry, Head of Laboratory

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

ivanchina@piboc.dvo.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9075-8584>

Abstract. Sea sponges are among the richest sources of biologically active compounds. Among them, terpenoids, alkaloids, polyketides, peptides, steroids, amino acids and other classes of compounds were found. They exhibit a wide range of biological activities such as cytotoxic, antitumor, antibacterial, antifungal, antiviral, anti-inflammatory, antioxidant, enzyme inhibitory and antimalarial. This review covers the structures and biological activities of secondary metabolites isolated from marine sponges in the Laboratory of the Chemistry of Marine Natural Compounds of the Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences and published in 2019–2023.

Keywords: marine sponges, secondary metabolites, chemical structure, biological activity

For citation: Fedorov S.N., Makarieva T.N., Guzii A.G., Shubina L.K., Tabakmacher K.M., Kudryashova E.K., Santalova E.A., Kolesnikova S.A., Kozhushnaya A.B., Ivanchina N.V. Studies of secondary metabolites from marine sponges in the Laboratory of the Chemistry of Marine Natural Compounds of PIBOC FEB RAS in 2019–2023. *Vestnik of the FEB RAS*. 2025;(1):69–88. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.31857/S0869769825010063>

Общие сведения

Морские губки – старейшая группа беспозвоночных животных, в которую входит более 8000 видов [1]. Губки обитают во всех водах Мирового океана, от полярных морей до умеренных и тропических вод, и на всех глубинах. Они демонстрируют удивительное разнообразие форм, размеров и цветов. В экстремальных морских условиях губки и ассоциированные с ними симбионтные микроорганизмы производят широкий спектр биологически активных метаболитов для защиты от угроз хищников, конкурирующих организмов и патогенов [2–4]. Их химический арсенал включает терпеноиды, алкалоиды, поликетиды, пептиды, стероиды и другие биологически активные соединения морского происхождения [3, 4]. На данный момент из губок выделено более 18 800 новых соединений, при этом ежегодно выявляется более 200 новых [5, 6]. Многие из этих молекул продемонстрировали разнообразную биологическую активность, такую как противоопухолевая, антибактериальная, противогрибковая, противовоспалительная, противовирусная, антиоксидантная, противомаларийная и инсектицидная [5 и предыдущие обзоры этой серии]. И сегодня губки продолжают оставаться привлекательным предметом исследования для химиков-биооргаников по причине большого количества производимых ими соединений, разнообразия встречающихся структурных вариантов и терапевтического потенциала выделяемых веществ. Предыдущий обзор работ по поиску и структурному изучению биоактивных вторичных метаболитов из морских беспозвоночных, в том числе губок, выполненных в лаборатории химии морских природных соединений (ЛХМПС) ТИБОХ ДВО РАН, был опубликован в 2019 г. [7]. В настоящем обзоре суммированы сведения о химических структурах и биологических активностях соединений, полученных из морских губок в ЛХМПС ТИБОХ ДВО РАН в течение 2019–2023 гг. Все соединения поделены на следующие структурные группы: алкалоиды, липиды, стероиды и терпеноиды.

Алкалоиды

Из этанольного экстракта дальневосточной морской губки *Monanchora pulchra* были выделены два бициклических гуанидиновых алкалоида, новый уруподин С (**1**) и ранее описанный из той же губки уруподин А (**2**) [8], структуры показаны на рис. 1 [9].

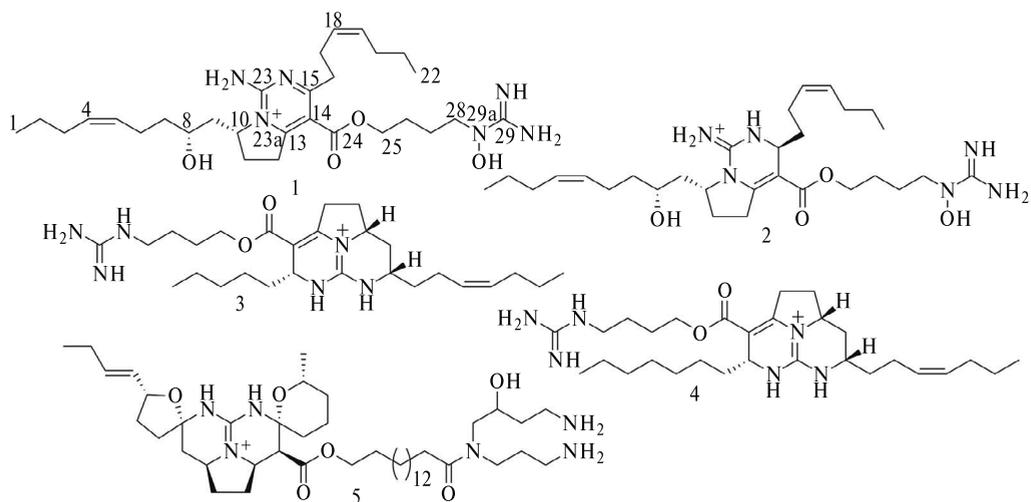


Рис. 1. Структуры гуанидиновых алкалоидов 1–5, выделенных из морской губки *Monanchora pulchra*

С помощью современных физико-химических методов (ЯМР и МС) было показано, что урупозидин С является дегидроаналогом урупозидина А. В дополнение к их необычным структурным особенностям эти алкалоиды проявляют многообещающие биологические свойства, включая противоопухолевую активность [10].

Из другой коллекции дальневосточной морской губки *M. pulchra* были выделены два новых трициклических гуанидиновых алкалоида, батзелладины О (3) и Р (4) (см. рис. 1) [11]. Эти соединения были протестированы на клетках рака предстательной железы человека 22Rv1, PC3 и PC3-DR. Оба алкалоида проявляли сильную цитотоксическую активность против любой из этих клеточных линий. Был установлен механизм противоопухолевого действия батзелладинов О (3) и Р (4), показано, что выделенные новые гуанидиновые алкалоиды являются перспективными лекарственными препаратами для лечения резистентного к таксанам рака предстательной железы [11].

Была изучена противоопухолевая активность и механизм действия морского пентациклического гуанидинового алкалоида монанхоксимикалина С (5, MomC, рис. 1), выделенного ранее из морской губки *M. pulchra*, на клетках рака простаты человека [12]. Было установлено, что MomC является новым, таргетирующим MAPK JNK1/2 потенциальным противоопухолевым препаратом морского происхождения, для обработки лекарственно устойчивых клеток рака простаты человека.

Липиды

Исследование минорных метаболитов морской губки *Oceanapia* sp., собранной у берегов Австралии, привело к выделению нового алкалоидного липида океаналина В (6), принадлежащего к редкой группе α,ω -биполярных липидоалкалоидов, в котором α -конец молекулы структурно близок к необычным сфинголипидам, а ω -конец представлен 1-замещенным тетрагидроизохинолиновым производным (рис. 2) [13]. Структура и абсолютная стереохимия океаналина В была установлена с помощью анализа ЯМР-, КД-, масс-спектров и химических трансформаций. Это соединение является структурным аналогом описанного ранее из этой морской губки океаналина А (7) [14], причем океаналин В содержит кислотолabileную аллильную гидроксильную группу и может рассматриваться как настоящий природный продукт, в то время как океаналин А, вероятно, является артефактным соединением. Эти биполярные липиды служат беспрецедентным примером слияния сфинголипидных и изохинолиновых путей в биосинтезе природных метаболитов. Океаналин В (6) проявил активность против флуконазол устойчивых дрожжей *Candida glabrata* с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 25 мкг/мл,

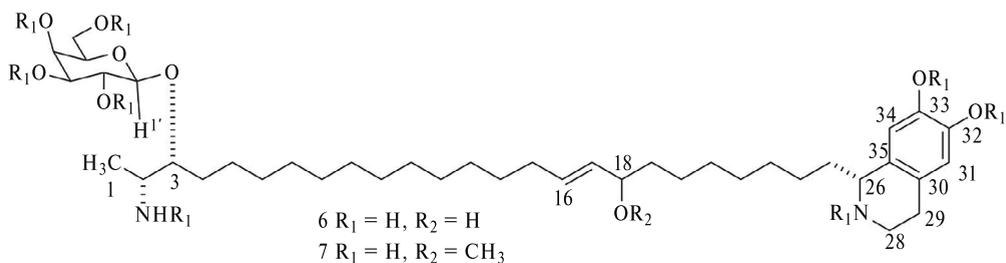


Рис. 2. Структуры океаналинов В (6) и А (7), выделенных из морской губки *Oceanapia* sp.

которая сопоставима с активностью океаналина А (МИК = 30 мкг/мл) при тестировании в аналогичных условиях [13].

Из химически не изученной дальневосточной губки *Stelodoryx toporoki* были выделены четыре новых ω -*O*-гликозилированных полиоксигенированных амида жирных кислот, замещенных остатками дофамина, топорозиды А–D (8–11) (рис. 3) [15]. Топорозиды А (8) и В (9) являются первыми примерами липидов, содержащих циклопентенил α,β -ненасыщенный карбонильный фрагмент в полиметиленовых цепях.

Ранее циклопентенилсодержащие жирные кислоты из морских источников не выделяли. Наиболее уникальной структурной особенностью топорозида С (10) является наличие остатка (2*S*,5*Z*,19*Z*)-28-гидрокси-2-метокси-11,16-диоксооктакоза-5,19-диеновой кислоты. Данную кислоту ранее не обнаруживали в природных источниках. Топорозид D (11) содержит две кетогруппы в положениях 11 и 16 и представляет собой позиционный изомер миксиллина А [16]. Топорозид С, который, очевидно, подвергается внутримолекулярной альдольной конденсации, является возможным биосинтетическим предшественником топорозидов А и В. В нетоксичной концентрации 2,5 мкМ топорозиды А (8), С (10) и D (11) статистически повышали жизнеспособность обработанных TNF- α кардиомиоцитов H9c2 на 23, 25 и 18% соответственно. Эффект топорозида В (9) не был статистически значимым. Топорозид В (9), в отличие от топорозидов А (8), С (10) и D (11), не содержит в молекуле карбонила в положении С-11. Следовательно, можно сделать вывод, что присутствие карбонила в положении С-11 важно для кардиопротекторной активности, проявляемой топорозидами А, С и D [15].

Из этанольного экстракта морской губки *Hymeniacidon assimilis*, собранной драгированием с глубины 160 м в районе о-ва Уруп, Тихий океан, был выделен ассимилозид А (12) (рис. 4) [17], являющийся первым представителем нового структурного класса гликолипидов. Ассимило-

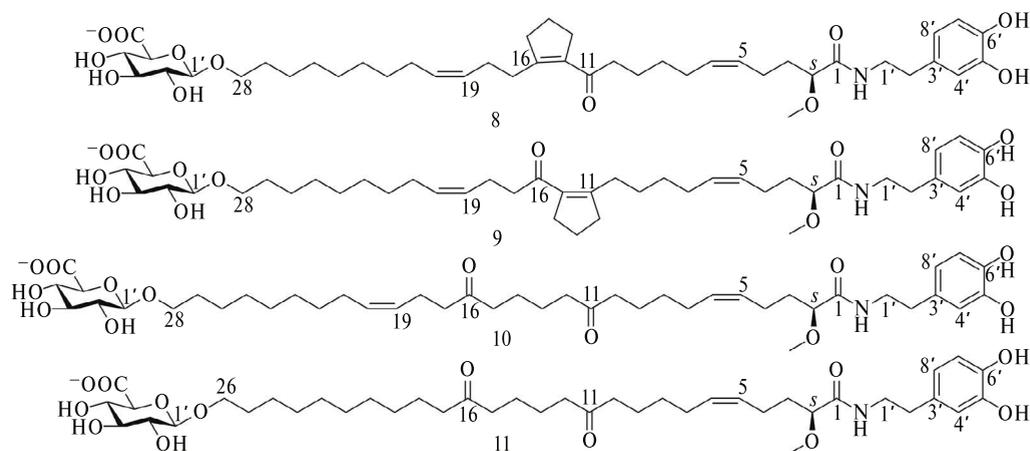


Рис. 3. Структуры топорозидов А–D (8–11) из морской губки *Stelodoryx toporoki*

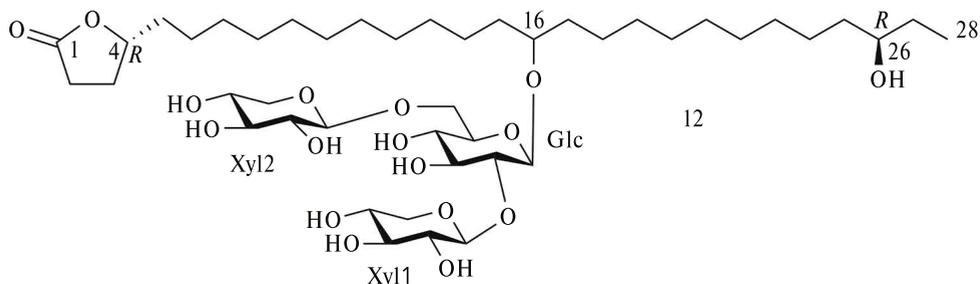


Рис. 4. Структура ассимилозида А (**12**) из морской губки *Hymeniacidon assimilis*

зид А структурно напоминает смоляные гликозиды, ранее обнаруженные в высшем растении *Evolvulus alsinoides* [18]. Однако он имеет ряд особенностей, ранее не встречавшихся у других гликолипидов, включая беспрецедентный γ -лактон 4*R*,16,26*R*-тригидрокси C_{28} жирной кислоты в качестве агликона и разветвленный трисахаридный фрагмент, который был определен как β -D-ксилопиранозил-(1 \rightarrow 6)-[β -D-ксилопиранозил-(1 \rightarrow 2)]- β -D-глюкопиранозид, ранее не встречавшийся в гликозидах гидроксилированных жирных кислот. Такая углеводная цепь была обнаружена только у двух гликозидов даммаранового типа из ползучего растения *Gynostemma pentaphyllum* [19].

Была изучена иммуномодулирующая активность ассимилозида А. Показано, что в нецитотоксичных концентрациях от 0,01 до 10 мкМ он увеличивает образование активных форм кислорода (АФК) в макрофагах RAW 264.7 примерно на 15–35% (исключая 1 мкМ), по сравнению с контролем. В концентрациях от 0,01 до 10 мкМ соединение **12** значительно, на 25–57% по сравнению с контролем, стимулирует лизосомальную активность клеток RAW 264.7 [17].

Был исследован этанольный экстракт холодноводной морской губки *Guitarra abbotti*, собранной у Курильских островов в Охотском море, который проявлял цитотоксическую активность в отношении клеток лейкемии ТНР-1 человека в скрининговом анализе. Фракционирование сырого экстракта с контролем цитотоксической активности привело к выделению смеси 1-*O*-алкилглицериновых эфиров (АГЭ), содержащей 6 новых (**13–18**) соединений этого класса (рис. 5) [20].

В выделенной смеси были также идентифицированы 22 ранее известных АГЭ (10 насыщенных и 12 ненасыщенных). Весьма вероятно, что АГЭ используются беспозвоночными как часть их химической защиты от хищников. Цитотоксичность выделенной смеси АГЭ оценивали с использованием МТС метода определения жизнеспособности в 7 линиях раковых клеток человека. Было показано, что смесь АГЭ ингибирует жизнеспособность 7 линий раковых клеток человека, представляющих различные раковые новообразования. Рассчитанные значения ИК₅₀ приведены в таблице. Самая высокая цитотоксическая активность, с ИК₅₀ = 35,9 мкг/мл, была показана для клеток ТНР-1, подчеркивая потенциал этих и родственных соединений для лечения лейкемии человека.

Изучение липидов дальневосточной глубоководной стеклянкой губки *Aulosaccus* sp. привело к выделению окисленных цереброзидов (с аллильными гидроперокси-, гидрокси- и кетогруппами), предположительно образовавшимися из глюкозилцерамидов с мононенасыщенными жирными ацильными группами [21]. Изомерные аллильные гидропероксиды **19a**, **19b**, **20a**, **20b**, **21в**, **21г**, родственные изомерные аллильные спирты **19a'**, **19b'**, **20a'**, **20b'**, **21в'**, **21г'** и изомерные еноны **19a''**, **19b''**, **20a''**, **20b''**, **21в''**, **21г''** были компонентами одной фракции, полученной с помощью ВЭЖХ на обращенной фазе (рис. 6). Таким образом, в результате нашего исследования были определены структуры 18 ранее неизвестных соединений, обнаруженных в сложной смеси окисленных цереброзидов. Как было показано, эти β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 1)-церамиды содержали остовы фитосфингозинового типа **19–21**. Эти остовы были *N*-ацилированы неразветвленными моноеновыми (2*R*)-2-гидроксилированными кислотами, которые имели аллильную гидроперокси/гидрокси/кето-группу при С-17' в 15'*E*-23:1-цепях (**a–a''**), при С-16' в 17'*E*-23:1- (**б–б''**) и 14'*E*-22:1- (**в–в''**) цепях, и при С-15' в 16'*E*-22:1-цепях (**г–г''**). Цереброзиды, имеющие

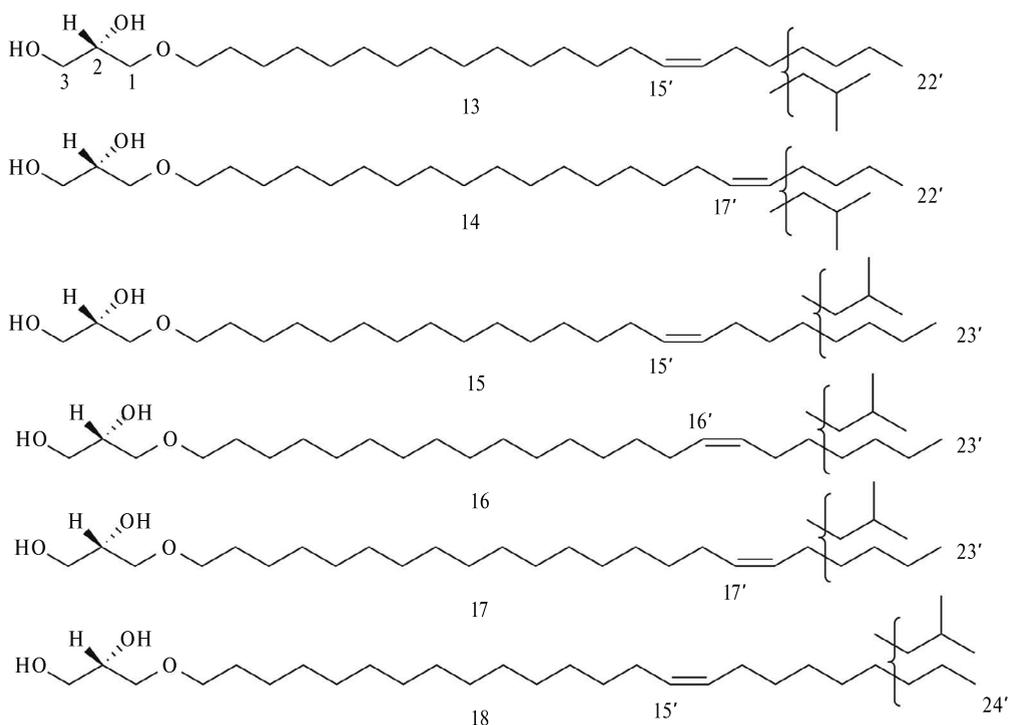


Рис. 5. Структуры новых 1-*O*-алкилглицериновых эфиров (13–18) из морской губки *Guitarra abbotti*

остовы 19, 20 и 21, составляли соответственно 60, 20 и 20% смеси. ГЖХ-МС-анализ продуктов гидрирования жирных кислот показал, что соотношение изомеров **a:b**, **c:d**, **a':b'**, **c':d'**, **a'':b''** и **c'':d''** было приблизительно 1:1 [21].

Была исследована фракция керамидов из дальневосточной губки *Monanchora clathrata* [22]. В результате в сложной смеси керамидов *M. clathrata* было обнаружено 16 новых (22б, 24а, 24в, 24г, 24е, 24ж, 26в, 26г, 26е, 26ж, 27б–ж) и 12 известных (23в, 23д, 23е, 24в, 24д, 25а–в, 25д, 25е, 26в, 26д) соединений. Эти соединения содержат остовы фитосфингозинового типа *изо*-t17:0 (22), *н*-t17:0 (23), *изо*-t18:0 (24), *н*-t18:0 (25), *изо*-t19:0 (26) и *анте*изо-t19:0 (27), *N*-ацилированные насыщенными (2*R*)-2-гидроксилированными C₂₁ (а), C₂₂ (б), C₂₃ (в), *изо*-C₂₃ (г), C₂₄ (д), C₂₅ (е) и C₂₆ (ж)

Цитотоксическая активность выделенной смеси АГЭ против 7 линий раковых клеток человека

Клеточная линия	Тип рака	АГЭ, ИК ₅₀ , мкг/мл	Цисплатин, ИК ₅₀ , мкг/мл
HL-60	Промиелоцитарная лейкемия	87,4	0,7± 0,09
THP-1	Моноцитарная лейкемия	35,9	3,31± 0,74
HeLa	Цервикальная карцинома	85,9	1,55± 0,21
DLD-1	Рак толстой кишки	103,3	9,24± 1,43
SNU C4	Рак толстой кишки	117,4	4,01± 1,21
SK-MEL-28	Меланома	85,8	0,89± 0,04
MDA-MB-231	Рак молочной железы	137,0	60,6± 26,4

Примечание. Цисплатин использовался в качестве положительного контроля.

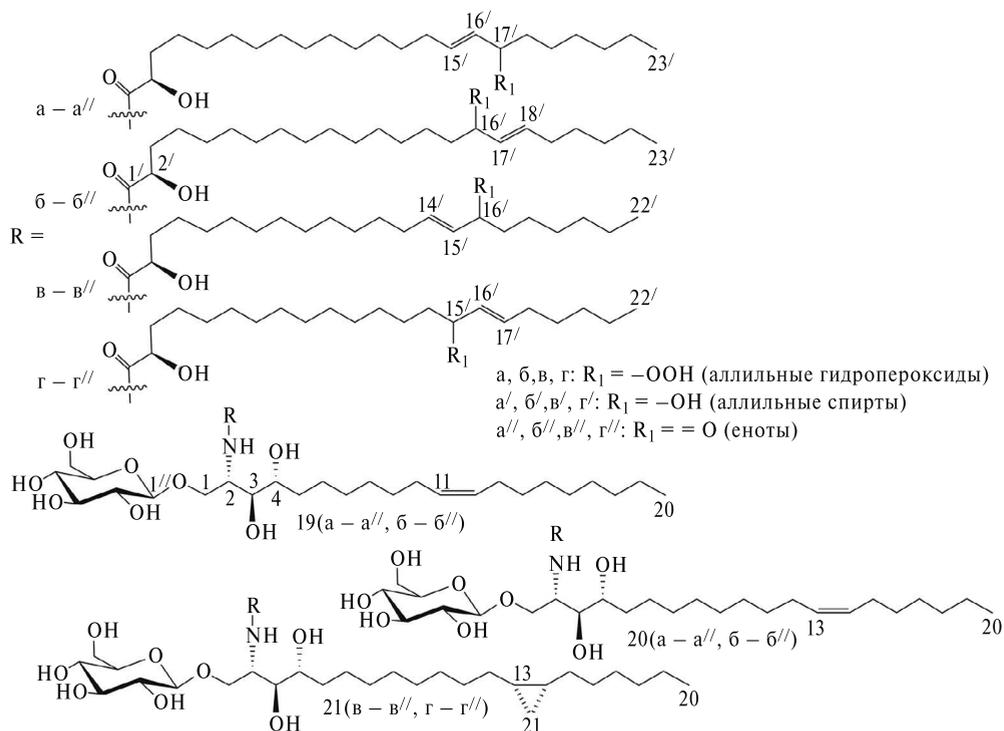


Рис. 6. Структуры окисленных цереброзидов из морской губки *Aulosaccus* sp.

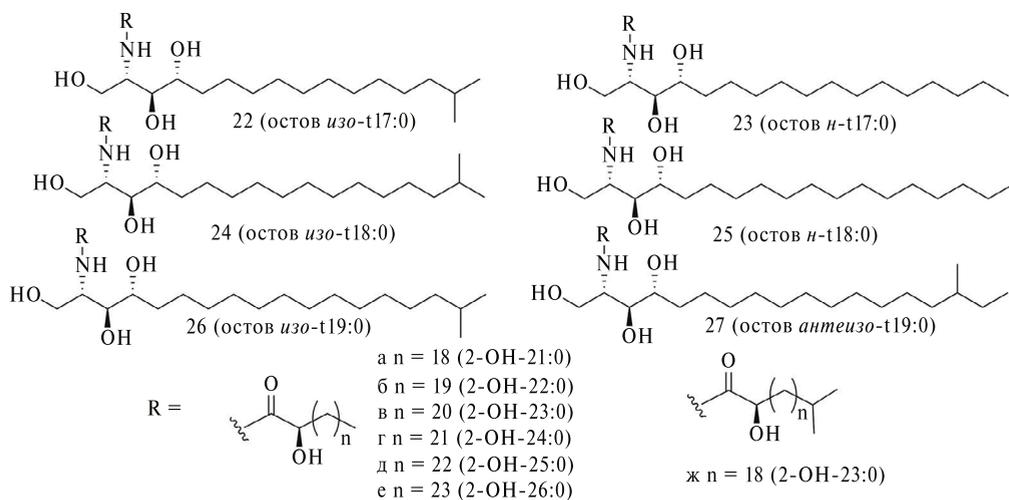


Рис. 7. Структуры церамидов из губки *Monanchora clathrata*

кислотами (рис. 7). Фитоцерамиды **24б**, **24д** и **24е**, состоящие из *изо*-t18:0-остовов и неразветвленных C₂₂-, C₂₄- и C₂₅-ацилов соответственно доминируют в смеси. Наиболее отличительной чертой этой смеси можно считать большое количество составляющих с метил-разветвленными фрагментами сфингоидных оснований (*изо*-формы: 76,2%, *антеизо*-формы: 16,6%) и крайне низкое количество компонентов, содержащих обычные неразветвленные сфингоидные основания (4%). В противоположность этому только

андрогенового рецептора, а также способности снижать потребление глюкозы клетками рака простаты исследуемые соединения **29–38** могут стать прототипами для разработки новых средств терапии рака простаты человека.

Из этанольного экстракта губки *Haliclona gracilis* были выделены семь новых стероидов, названных грацилосульфатами А–G (**39–45**) (рис. 10) [30]. Грацилосульфаты А–G (**39–45**) являются первыми представителями моносulfатированных полиоксигенированных стероидов губок рода *Haliclona*. Была определена противоопухолевая активность соединений **39, 40, 42, 44** и **45** на клетках рака простаты человека 22Rv1. Все соединения были способны эффективно ингибировать экспрессию простатспецифического антигена (ПСА) в этих клетках [30]. ПСА является хорошо известной «нижней» мишенью для передачи сигналов AR. Подавление экспрессии ПСА может указывать на ингибирование этого пути. Передача сигналов AR важна для роста и выживания клеток рака простаты, и целевое воздействие на него играет основную роль в современной терапии рака простаты.

В результате исследования стероидов из дальневосточной стеклянной губки *Aulosaccus* sp. были обнаружены 64 соединения, включая 32 3-кетопроизводных стероидов с Δ^0 -, Δ^7 -, $\Delta^{8(14)}$ -, Δ^4 - и $\Delta^{4,6}$ -стероидными ядрами и 32 стерина (станолы, 4 α -метил-станолы, Δ^5 -, Δ^7 -

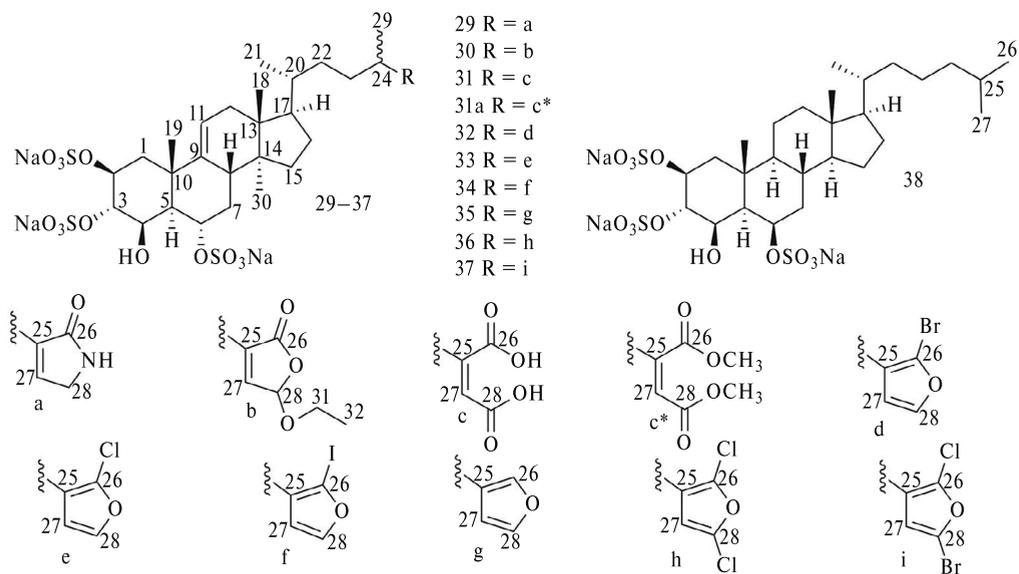


Рис. 9. Структуры стероидов **29–38** из морской губки *Halichondria vansoesti*

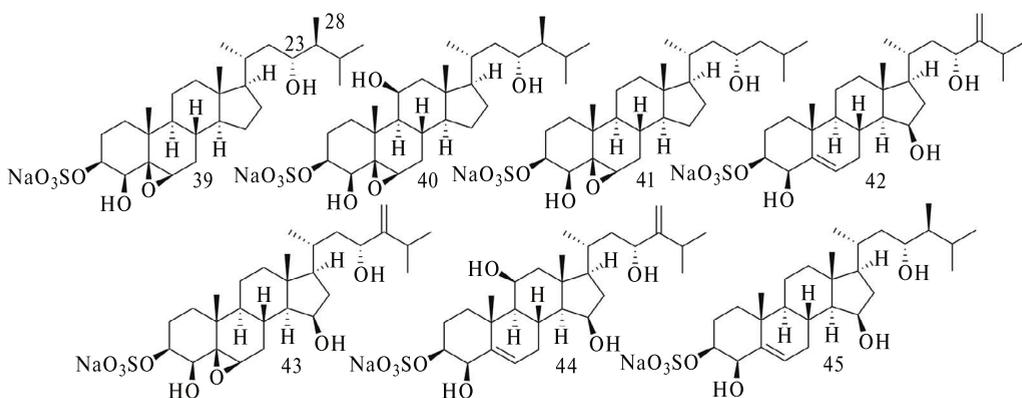


Рис. 10. Структуры грацилосульфатов А–G (**39–45**) из морской губки *Haliclona gracilis*

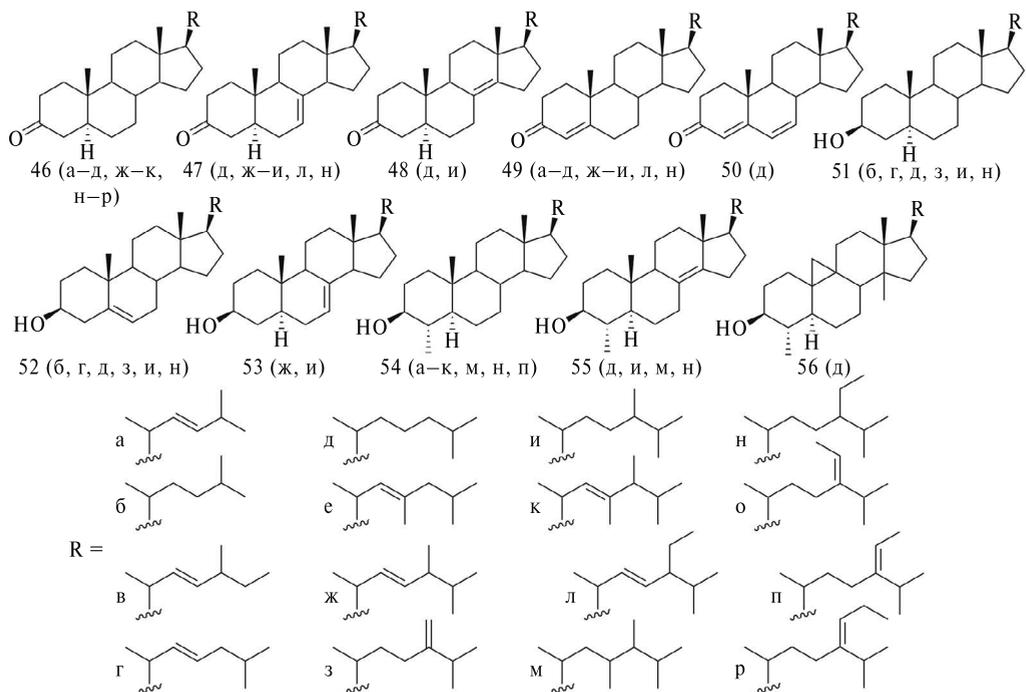


Рис. 11. Структуры стероидов из морской губки *Aulosaccus* sp.

4 α -метил- $\Delta^{8(14)}$ -стерины) 46а-д, ж-к, н-р; 47д, ж-и, л, н; 48д, и; 49а-д, ж-и, л, н; 50д; 51б, г, д, з, и, н; 52б, г, д, з, и, н; 53ж, и; 54а-к, м, н, п; 55д, и, м, н; 56д (рис. 11) [31].

Большинство стероидов из *Aulosaccus* sp. не было найдено ранее в стеклянных губках. Были установлены структуры двух новых стероидов, 24-пропил-5 α -холест-24(28)Z-ен-3-она (46р) и 24-нор-холест-4-ен-3-она (49). Эфиры стеринов обнаружены не были. 3-Кетопроизводные станолов были основными компонентами стероидов *Aulosaccus* sp. Общее количество 3-кетопроизводных стеринов в этой морской губке было в 20 раз больше, чем общее количество соответствующих стеринов. Вероятно, ассоциация *Aulosaccus* sp. с бактериями, способными окислять стерины, привела к трансформации значительной части стеринов губки в их 3-кетопроизводные.

Терпеноиды

Изомалабариканы – представители группы морских тритерпеноидов, для которых характерно наличие *транс-син-транс* 6/6/5 сопряженного трициклического ядра, к которому в положении С-13 привязана сопряженная полиеновая боковая цепь [32]. Нами была изучена собранная в водах Вьетнама морская губка, первоначально отнесенная к роду *Stelletta* и позднее определенная как *Rhabdastrella globostellata* [33]. Из экстракта морской губки *R. globostellata* (в статье [34] обозначена как *Stelletta* sp.) комбинацией хроматографических методов в нашей лаборатории были выделены новые необычные циклобутаstellеттолиды А (57) и В (58) (рис. 12) [34] вместе с известными ранее изомалабарикановыми тритерпеноидами и их производными: ясполидом F [35, 36], глобостеллетинами Е, F, G [36], М и К [37].

Циклобутаstellеттолиды не проявили значительного цитотоксического эффекта (ИК₅₀ > 40 мкМ) на Neuro 2a, DLD-1 и HT-29 линиях опухолевых клеток. Помимо цитотоксичности было исследовано дозозависимое влияние нетоксичных концентраций 57 и 58 на образование активных форм кислорода (АФК) в клетках Neuro 2a, обработанных 6-гидроксидопамином (6-OHDA), а также в перитонеальных макрофагах (ПМ). Было об-

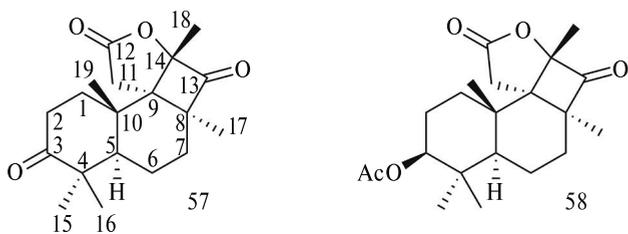


Рис. 12. Структуры циклобутастеллеттолидов А (57) и В (58) из морской губки *Rhabdastrella globostellata*

наружено, что циклобутастеллеттолиды А и В значительно повышают уровень АФК в ПМ (на $93 \pm 8\%$ и $55 \pm 17\%$ (57); $90 \pm 5\%$ и $73 \pm 12\%$ (58) соответственно) в концентрациях 10 и 1 мкМ. В качестве положительного контроля использован липополисахарид (ЛПС) из *Escherichia coli*. Это открывает возможности для дальнейшего исследования циклобутастеллеттолидов А и В в качестве иммуномодулирующих агентов [34].

В ходе дальнейшего изучения химических компонентов вьетнамской губки *R. globostellata* (в статье [38] обозначена как *Stelletta* sp.) в нашей лаборатории были выделены и структурно охарактеризованы шесть новых соединений, стеллеттины Q–V (59–64) [38] и известный изомалабарикановый тритерпеноид глобостеллетин N (65) [37] (рис. 13). Среди новых соединений 59–64 стеллеттин S (61) является наиболее необычным, поскольку случаи находок ацетиленсодержащих изопреноидов довольно редки и пока не описаны для изомалабарикановой серии.

Исследования состава более полярной фракции этанольного экстракта морской губки *R. globostellata* привело к выделению двух новых необычных изомалабарикановых гликозидов, рабдастреллозидов А и В (66 и 67) (рис. 14) [39].

К настоящему моменту известно около 200 изомалабариканов и их различных *nor*-производных [32]. Что касается гликозидов морских губок, то для них характерны тритерпеновые гликозиды [40], однако до настоящего момента были известны только три гликозилированных изомалабарикана [41–43]. Являясь 22-*O*-рибопиранозидами, гликозилированными по боковой цепи тритерпенового агликаона, они существенно отличаются по своей структуре от выделенных в нашей лаборатории новых соединений 66 и 67. Еще более необычным является отсутствие в структурах рабдастреллозидов А (66) и В (67) общей для всех известных изомалабариканов 12-кето-функции [39].

Была исследована цитотоксическая активность соединений 66 и 67 в отношении клеток нейробластомы человека SH-SY5Y и нормальных кардиомиоцитов крысы H9c2 [39]. В кон-

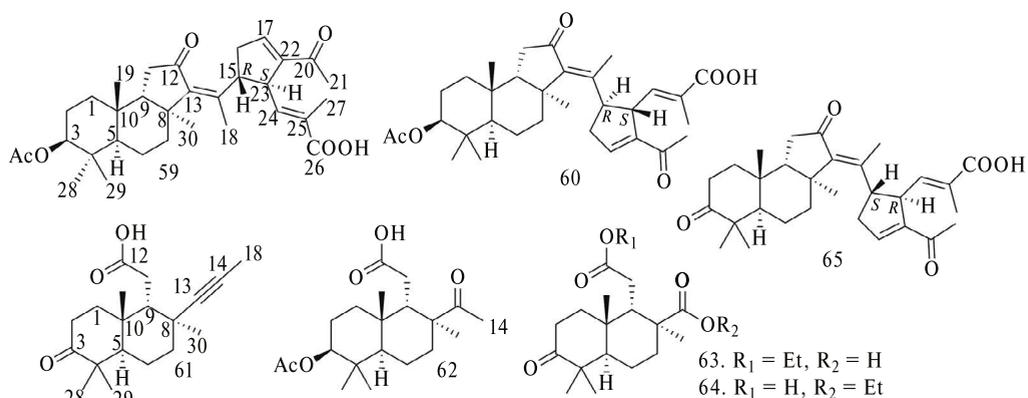


Рис. 13. Структуры стеллеттинов Q–V (59–64) и глобостеллетина N (65) из морской губки *Rhabdastrella globostellata*

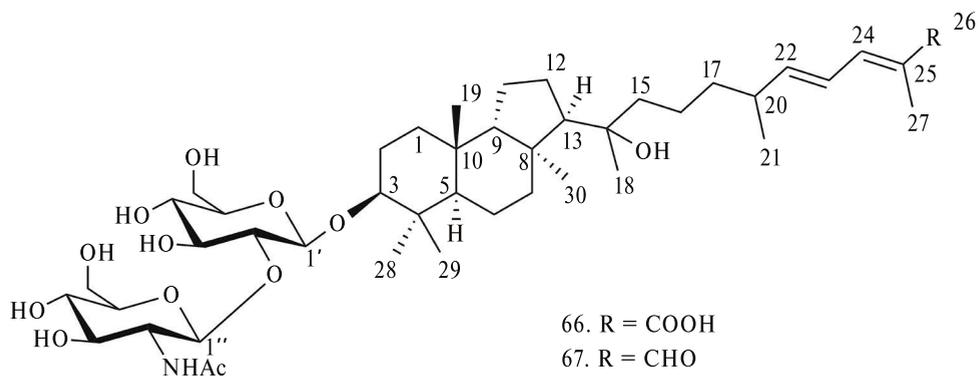


Рис. 14. Структуры рабдастреллозидов А и В (**66** и **67**) из морской губки *Rhabdastrella globostellata*

центрации 100 мкМ оба соединения снижали жизнеспособность клеток на 22,9 и 13,5% для SH-SY5Y, и на 35,2 и 21,8% для клеток H9c2 соответственно. Кроме того, была изучена цитопротекторная активность соединений **66** и **67** на имитирующей гипоксию модели с использованием клеток, обработанных CoCl_2 . Для исследования цитопротекторных свойств соединений их использовали в концентрации 1 мкМ. Хлорид кобальта (II) снижал жизнеспособность клеток SH-SY5Y и H9c2 на 56,5 и 67,3% соответственно. Рабдастреллозид А (**66**) не показал заметных эффектов, тогда как рабдастреллозид В (**67**) статистически повышал жизнеспособность обработанных CoCl_2 клеток SH-SY5Y и H9c2 на 19,3 и 34,1% соответственно. По-видимому, наличие 26-альдегидной функции в боковой цепи усиливает цитопротекторную активность рабдастреллозида В по сравнению с рабдастреллозидом А [39].

Из этанольного экстракта губки *Spongionella* sp., собранной на глубине 82 м на севере Сахалинского залива, были выделены шесть дитерпеноидов (**68–73**), один из которых (**68**) является новым (рис. 15) [44]. Два из выделенных дитерпеноидов, а именно спонгионеллол А (**68**) и 15,16-дидезокси-15 α ,17 β -дигидрокси-15,17-оксидоспонгиан-16-карбоксилат 15,17-диацетат (**72**), проявляли высокую активность и селективность в отношении клеток рака предстательной железы человека, независимо от их устойчивости к доступным в настоящее время стандартным методам лечения.

Гибель клеток в основном была вызвана каспаз-зависимым апоптозом. Примечательно, что оба соединения оказались мощными ингибиторами p-gp и были способны преодолевать устойчивость к доцетакселу в клетках PC3-DR и DU145-DR, что приводило к синер-

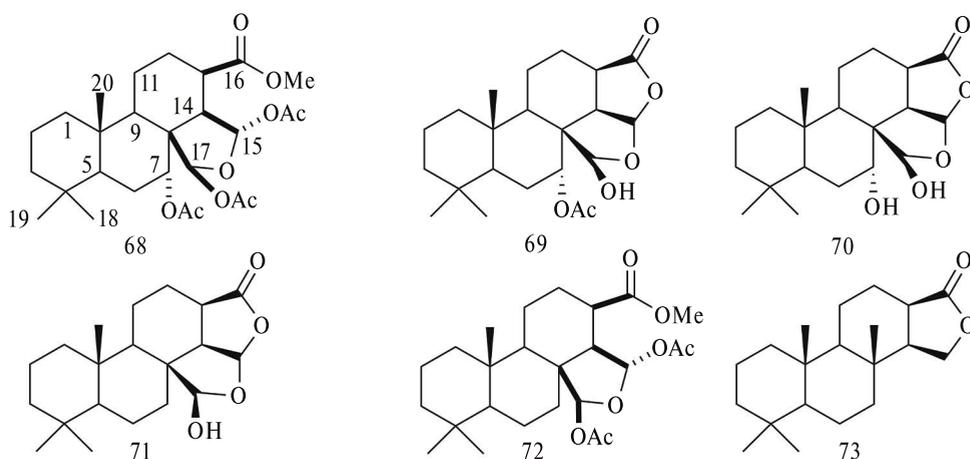


Рис. 15. Структуры дитерпеноидов (**68–73**) из морской губки *Spongionella* sp.

гетическим цитотоксическим эффектам при комбинированном лечении. Таким образом, выделенные дитерпеноиды и подобные соединения характеризуются многообещающим потенциалом в качестве новых противоопухолевых средств. Они обладают высокой активностью и селективностью по отношению к раковым клеткам в сочетании со способностью ингибировать один из основных механизмов лекарственной устойчивости раковых клеток.

Заключение

В данном обзоре описаны различные вторичные метаболиты, выделенные из морских губок в лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН в течение 2019–2023 гг. Все соединения обсуждаются под следующими рубриками: алкалоиды, липиды, стероиды, терпеноиды. Приводятся их химические структуры и биологические активности. Мы полагаем, что обзор может помочь химикам-биоорганикам в дальнейшем поиске биологически активных низкомолекулярных веществ из морских беспозвоночных. Кроме того, обзор может представлять интерес для специалистов в области органического синтеза, имея в виду необходимость наработки биологически активных соединений из морских губок для дальнейшего продвижения их в качестве перспективных медицинских препаратов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Van Soest R.W.M., Boury-Esnault N., Vacelet J., Dohrmann M., Erpenbeck D., De Voogd N.J., Santodomingo N., Vanhoorne B., Kelly M., Hooper J.N.A. Global diversity of sponges (Porifera) // PLoS ONE. 2012. Vol. 7. P. e35105.
2. Paul V.J., Puglisi M.P., Ritson-Williams R. Marine chemical ecology // Nat. Prod. Rep. 2006. Vol. 23. P. 153–180.
3. Varijakzhan D., Loh J.Y., Yap W.S., Yusoff K., Seboussi R., Lim S.H.E., Lai K.S., Chong C.M. Bioactive compounds from marine sponges: Fundamentals and applications // Mar. Drugs. 2021. Vol. 19. P. 246.
4. Li P., Lu H., Zhang Y., Zhang X., Liu L., Wang M., Liu L. The natural products discovered in marine sponge-associated microorganisms: structures, activities, and mining strategy // Front. Mar. Sci. 2023. Vol. 10. P. 1191858.
5. Carroll A.R., Copp B.R., Davis R.A., Keyzers R.A., Prinsep M.R. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. 2024. Vol. 41. P. 162–207.
6. Hu Y., Chen J., Hu G., Yu J., Zhu X., Lin Y., Chen S., Yuan J. Statistical research on the bioactivity of new marine natural products discovered during the 28 years from 1985 to 2012 // Mar. Drugs. 2015. Vol. 13. P. 202–221.
7. Макарьева Т.Н., Гузий А.Г., Шубина Л.К., Ляхова Е.Г., Колесникова С.А., Табакмахер К.М., Кудряшова Е.К., Стоник В.А. Поиск и структурное изучение новых биоактивных вторичных метаболитов из морских беспозвоночных // Вестник ДВО РАН. 2019. № 5. С. 48–56.
8. Makarieva T.N., Ogurtsova E.K., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Tabakmakher K.M., Guzii A.G., Pisyagin E.A., Es'kov A.A., Kozhemyako V.B., Aminin D.L., Wang Y.-M., Stonik V.A. Urupocidin A: a new, inducing iNOS expression bicyclic guanidine alkaloid from the marine sponge *Monanchora pulchra* // Org. Lett. 2014. Vol. 16. P. 4292–4295.
9. Dyshlovoy S.A., Kudryashova E.K., Kaune M., Makarieva T.N., Shubina L.K., Busenbender T., Denisenko V.A., Popov R.S., Hauschild J., Fedorov S.N., Bokemeyer C., Graefen M., Stonik V.A. Urupocidin C: a new marine guanidine alkaloid which selectively kills prostate cancer cells via mitochondria targeting // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. P. 9764.
10. Dyshlovoy S.A., Tabakmakher K.M., Hauschild J., Shchekaleva R.K., Otte K., Guzii A.G., Makarieva T.N., Kudryashova E.K., Fedorov S.N., Shubina L.K., Bokemeyer C., Honecker F., Stonik V.A., von Amsberg G. Guanidine alkaloids from the marine sponge *Monanchora pulchra* show cytotoxic properties and prevent EGF-induced neoplastic transformation *in vitro* // Mar. Drugs. 2016. Vol. 14. P. 133.
11. Dyshlovoy S.A., Shubina L.K., Makarieva T.N., Guzii A.G., Hauschild J., Strewinsky N., Berdyshev D.V., Kudryashova E.K., Menshov A.S., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Graefen M., Bokemeyer C., von Amsberg G. New guanidine alkaloids batzelladines O and P from the marine sponge *Monanchora pulchra* induce apoptosis and autophagy in prostate cancer cells // Mar. Drugs. 2022. Vol. 20. P. 738.

12. Dyshlovoy S.A., Kaune M., Malte Kriegs M., Hauschild J., Busenbender T., Shubina L.K., Makarieva T.N., Bokemeyer C., Graefen M., Stonik V.A., von Amsberg G. Marine alkaloid monanchoxymycolin C induces prostate cancer cell death via specific activation of JNK1/2 kinase // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 13178.
13. Makarieva T.N., Ivanchina N.V., Dmitrenok P.S., Guzii A., Stonik V.A., Dalisay D.S., Molinski T.F. Oceanalin B, a hybrid α,ω -bifunctionalized sphingoid tetrahydroisoquinoline β -glycoside from the marine sponge *Oceanapia* sp. // *Mar. Drugs.* 2021. Vol. 19. P. 635.
14. Makarieva T.N., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Guzii A.G., Santalova E.A., Stonik V.A., MacMillan J.B., Molinski T.F. Oceanalin A, a hybrid α,ω -bifunctionalized sphingoid tetrahydroisoquinoline β -glycoside from the marine sponge *Oceanapia* sp. // *Org. Lett.* 2005. Vol. 7. P. 2897–2900.
15. Guzii A.G., Makarieva T.N., Fedorov S.N., Menshov A.S., Denisenko V.A., Popov R.S., Yurchenko E.A., Menchinskaya E.S., Grebnev B.B., Iarotsckaia V.V., Kim N.Yu., Stonik V.A. Toporosides A and B, cyclopentenyl-containing ω -glycosylated fatty acid amides, and toporosides C and D from the northwestern pacific marine sponge *Stelodoryx toporoki* // *J. Nat. Prod.* 2022. Vol. 85. P. 1186–1191.
16. Einarsdottir E., Liu H.B., Freysdottir J., Gotfredsen C.H., Omarsdottir S. Immunomodulatory *N*-acetyl dopamine glycosides from the Icelandic marine sponge *Myxilla incrustans* collected at a hydrothermal Vent Site // *Planta Med.* 2016. Vol. 82. P. 903–909.
17. Kudryashova E.K., Makarieva T.N., Shubina L.K., Guzii A.G., Popov R.S., Menshov A.S., Berdyshev D.V., Pisyagin E.A., Menchinskaya E.S., Grebnev B.B., Stonik V.A. Assimiloid A, a glycolipid with immunomodulatory activity from the Northwestern Pacific marine sponge *Hymeniacidon assimilis* // *J. Nat. Prod.* 2023. Vol. 86. P. 2073–2078.
18. Fan B.Y., Lu Y., Yang M., Li J.L., Chen G.T. Evolvulins I and II, resin glycosides with a trihydroxy aglycone unit from *Evolvulus alsinoides* // *Org. Lett.* 2019. Vol. 21. P. 6548–6551.
19. Yin F., Hu L., Lou F., Pan R. Dammarane-type glycosides from *Gynostemma pentaphyllum* // *J. Nat. Prod.* 2004. Vol. 67. P. 942–952.
20. Dyshlovoy S.A., Fedorov S.N., Svetashev V.I., Makarieva T.N., Kalinovskiy A.I., Moiseenko O.P., Krasokhin V.B., Shubina L.K., Guzii A.G., von Amsberg G., Stonik V.A. 1-*O*-Alkylglycerol ethers from the marine sponge *Guitarra abboti* and their cytotoxic activity // *Mar. Drugs.* 2022. Vol. 20. P. 409.
21. Santalova E.A., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S. Structural analysis of oxidized cerebroside from the extract of deep-sea sponge *Aulosaccus* sp.: Occurrence of amide-linked allylically oxygenated fatty acids // *Molecules.* 2020. Vol. 25. P. 6047.
22. Santalova E.A., Kuzmich A.S., Chingizova E.A., Menchinskaya E.S., Pisyagin E.A., Dmitrenok P.S. Phytoceramides from the marine sponge *Monanchora clathrata*: structural analysis and cytoprotective effects // *Biomolecules.* 2023. Vol. 13. P. 677.
23. Dyshlovoy S.A., Hauschild J., Venz S., Krisp C., Kolbe K., Zapf S., Heinemann S., Fita K.D., Shubina L.K., Makarieva T.N., Guzii A.G., Rohlfing T., Kaune M., Busenbender T., Mair T., Moritz M., Povrennaya E.V., Schlüter H., Serdyuk V., Stonik V.A., Dierlamm J., Bokemeyer C., Mohme M., Westphal M., Lamszus K., von Amsberg G., Maire C.L. Rhizochalinin exhibits anticancer activity and synergizes with EGFR inhibitors in glioblastoma *in vitro* models // *Mol. Pharm.* 2023. Vol. 20. P. 4994–5005.
24. Makarieva T., Denisenko V., Stonik V., Milgrom Y.M., Rashkes Y.V. Rhizochalin, a novel secondary metabolite of mixed biosynthesis from the sponge *Rhizochalina incrustata* // *Tetrahedron Lett.* 1989. Vol. 30. P. 6581–6584.
25. Tabakmakher K.M., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Dyshlovoy S.A., Grebnev B.B., Bokemeyer C., von Amsberg G., Cuong N.X. New trisulfated steroids from the Vietnamese marine sponge *Halichondria vansoesti* and their PSA expression and glucose uptake inhibitory activities // *Mar. Drugs.* 2019. Vol. 17. P. E445.
26. Guzii A.G., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Burtseva Y.V., Krasokhin V.B., Stonik V.A. Topsentiasterol sulfates with novel iodinated and chlorinated side chains from the marine sponge *Topsentia* sp. // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. P. 7191–7193.
27. Fusetani N., Takahashi M., Matsunaga S. Topsentiasterol sulfates, antimicrobial sterol sulfates possessing novel side chains, from a marine sponge, *Topsentia* sp. // *Tetrahedron.* 1994. Vol. 50. P. 7765–7770.
28. Dyshlovoy S.A., Otte K., Tabakmakher K.M., Hauschild J., Makarieva T.N., Shubina L.K., Fedorov S.N., Bokemeyer C., Stonik V.A., von Amsberg G. Synthesis and anticancer activity of the derivatives of marine compound rhizochalin in cast ration resistant prostate cancer // *Oncotarget.* 2018. Vol. 9. P. 16962–16973.
29. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Lubner B., Nakazawa M., Roeser J.C., Chen Y., Mohammad T.A., Chen Y., Fedor H.L., Lotan T.L., Zheng Q., De Marzo A.M., Isaacs J.T., Isaacs W.B., Nadal R., Paller C.J.,

Denmeade S.R., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer // *New Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 1028–1038.

30. Shubina L.K., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Popov R.S., Dyshlovoy S.A., Grebnev B.B., Dmitrenok P.S., von Amsberg G., Stonik V.A. Gracilosulfates A–G, monosulfated polyoxygenated steroids from the marine sponge *Haliclona gracilis* // *Mar. Drugs*. 2020. Vol. 18. P. 454.

31. Santalova E.A., Denisenko V.A. Steroids from a Far-Eastern glass sponge *Aulosaccus* sp. // *Nat. Prod. Commun.* 2019. Vol. 14. P. 1–8.

32. Stonik V.A., Kolesnikova S.A. Malabaricane and isomalabaricane triterpenoids, including their glycoconjugated forms // *Mar. Drugs*. 2021. Vol. 19. P. 327.

33. Cárdenas P., Gamage J., Hettiarachchi C.M., Gunasekera S. Good practices in sponge natural product studies: Revising vouchers with isomalabaricane triterpenes // *Mar. Drugs*. 2022. Vol. 20. P. 190.

34. Kolesnikova S.A., Lyakhova E.G., Kalinovsky A.I., Berdyshev D.V., Pisyagin E.A., Popov R.S., Grebnev B.B., Makarieva T.N., Minh C.V., Stonik V.A. Cyclobutastelletolides A and B, C19 nortriterpenoids from a *Stelletta* sp. marine sponge // *J. Nat. Prod.* 2019. Vol. 82. P. 3196–3200.

35. Tang S., Pei Y., Fu H., Deng Z., Li J., Proksch P., Lin W. Jaspolides A–F, six new isomalabaricane-type terpenoids from the sponge *Jaspis* sp. // *Chem. Pharm. Bull.* 2006. Vol. 54. P. 4–8.

36. Li J., Xu B., Cui J., Deng Z., de Voogd N.J., Proksch P., Lin W. Globostelletins A–I, cytotoxic isomalabaricane derivatives from the marine sponge *Rhabdastrella globostellata* // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 4639–4647.

37. Li J., Zhu H., Ren J., Deng Z., de Voogd N.J., Proksch P., Lin W. Globostelletins J–S, isomalabaricanes with unusual cyclopentane sidechains from the marine sponge *Rhabdastrella globostellata* // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. P. 559–565.

38. Kolesnikova S.A., Lyakhova E.G., Kozhushnaya A.B., Kalinovsky A.I., Berdyshev D.V., Popov R.S., Stonik V.A. New isomalabaricane-derived metabolites from a *Stelletta* sp. marine sponge // *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 678.

39. Kozhushnaya A.B., Kolesnikova S.A., Yurchenko E.A., Lyakhova E.G., Menshov A.S., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Ivanchina N.V. Rhabdastrellosides A and B: two new isomalabaricane glycosides from the marine sponge *Rhabdastrella globostellata*, and their cytotoxic and cytoprotective effects // *Mar. Drugs*. 2023. Vol. 21. P. 554.

40. Ivanchina N.V., Kalinin V.I. Triterpene and steroid glycosides from marine sponges (Porifera, Demospongiae): structures, taxonomical distribution, biological activities // *Molecules*. 2023. Vol. 28. P. 2503.

41. Tabudravu J.N., Jaspars M. Stelliferin riboside, a triterpene monosaccharide isolated from the Fijian sponge *Geodia globostellifera* // *J. Nat. Prod.* 2001. Vol. 64. P. 813–815.

42. Fouad M., Edrada R.A., Ebel R., Wray V., Muller W.E.G., Lin W.H., Proksch P. Cytotoxic isomalabaricane triterpenoids from the marine sponge *Rhabdastrella globostellata* // *J. Nat. Prod.* 2006. Vol. 69. P. 211–218.

43. Clement J.A., Li M., Hecht S.M., Kingston D.I. Bioactive isomalabaricane triterpenoids from *Rhabdastrella globostellata* that stabilize the binding of DNA polymerase β to DNA // *J. Nat. Prod.* 2006. Vol. 69. P. 373–376.

44. Dyshlovoy S.A., Shubina L.K., Makarieva T.N., Hauschild J., Strewinsky N., Guzii A.G., Menshov A.S., Popov R.S., Grebnev B.B., Busenbender T., Oh-Hohenhorst S.J., Maurer T., Tilki D., Graefen M., Bokemeyer C., Stonik V.A., von Amsberg G. New diterpenes from the marine sponge *Spongionella* sp. overcome drug resistance in prostate cancer by inhibition of P-glycoprotein // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12. P. 13570.

REFERENCES

1. Van Soest R.W.M., Boury-Esnault N., Vacelet J., Dohrmann M., Erpenbeck D., De Voogd N.J., Santodomingo N., Vanhoorne B., Kelly M., Hooper J.N.A. Global diversity of sponges (Porifera). *PLoS ONE*. 2012;(7):e35105.

2. Paul V.J., Puglisi M.P., Ritson-Williams R. Marine chemical ecology. *Nat. Prod. Rep.* 2006;(23):153–180.

3. Varijakzhan D., Loh J.Y., Yap W.S., Yusoff K., Seboussi R., Lim S.H.E., Lai K.S., Chong C.M. Bioactive compounds from marine sponges: Fundamentals and applications. *Mar. Drugs*. 2021;(19):246.

4. Li P., Lu H., Zhang Y., Zhang X., Liu L., Wang M., Liu L. The natural products discovered in marine sponge-associated microorganisms: structures, activities, and mining strategy. *Front. Mar. Sci.* 2023;(10):1191858.

5. Carroll A.R., Copp B.R., Davis R.A., Keyzers R.A., Prinsep M.R. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.* 2024;(41):162–207.
6. Hu Y., Chen J., Hu G., Yu J., Zhu X., Lin Y., Chen S., Yuan J. Statistical research on the bioactivity of new marine natural products discovered during the 28 years from 1985 to 2012. *Mar. Drugs.* 2015;(13):202–221.
7. Makar'eva T.N., Guzii A.G., Shubina L.K., Lyakhova E.G., Kolesnikova S.A., Tabakmakher K.M., Kudryashova E.K., Stonik V.A. Poisk i strukturnoe izuchenie novykh bioaktivnykh vtorichnykh metabolitov iz morskikh bespozvonochnykh. *Vestnik of the FEB RAS.* 2019;(5):48–56. (In Russ.).
8. Makarieva T.N., Ogurtsova E.K., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Tabakmakher K.M., Guzii A.G., Pisyagin E.A., Es'kov A.A., Kozhemyako V.B., Aminin D.L., Wang Y.-M., Stonik V.A. UrupocidinA: a new, inducing iNOS expression bicyclic guanidine alkaloid from the marine sponge *Monanchora pulchra*. *Org. Lett.* 2014;(16):4292–4295.
9. Dyshlovoy S.A., Kudryashova E.K., Kaune M., Makarieva T.N., Shubina L.K., Busenbender T., Denisenko V.A., Popov R.S., Hauschild J., Fedorov S.N., Bokemeyer C., Graefen M., Stonik V.A. Urupocidin C: a new marine guanidine alkaloid which selectively kills prostate cancer cells via mitochondria targeting. *Sci. Rep.* 2020;(10):9764.
10. Dyshlovoy S.A., Tabakmakher K.M., Hauschild J., Shchekaleva R.K., Otte K., Guzii A.G., Makarieva T.N., Kudryashova E.K., Fedorov S.N., Shubina L.K., Bokemeyer C., Honecker F., Stonik V.A., von Amsberg G. Guanidine alkaloids from the marine sponge *Monanchora pulchra* show cytotoxic properties and prevent EGF-induced neoplastic transformation *in vitro*. *Mar. Drugs.* 2016;(14):133.
11. Dyshlovoy S.A., Shubina L.K., Makarieva T.N., Guzii A.G., Hauschild J., Strewinsky N., Berdyshev D.V., Kudryashova E.K., Menshov A.S., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Graefen M., Bokemeyer C., von Amsberg G. New guanidine alkaloids batzelladines O and P from the marine sponge *Monanchora pulchra* induce apoptosis and autophagy in prostate cancer cells. *Mar. Drugs.* 2022;(20):738.
12. Dyshlovoy S.A., Kaune M., Malte Kriegs M., Hauschild J., Busenbender T., Shubina L.K., Makarieva T.N., Bokemeyer C., Graefen M., Stonik V.A., von Amsberg G. Marine alkaloid monanchoxymycalin C induces prostate cancer cell death via specific activation of JNK1/2 kinase. *Sci. Rep.* 2020;(10):13178.
13. Makarieva T.N., Ivanchina N.V., Dmitrenok P.S., Guzii A., Stonik V.A., Dalisay D.S., Molinski T.F. Oceanalin B, a hybrid α,ω -bifunctionalized sphingoid tetrahydroisoquinoline β -glycoside from the marine sponge *Oceanapia* sp. *Mar. Drugs.* 2021;(19):635.
14. Makarieva T.N., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Guzii A.G., Santalova E.A., Stonik V.A., MacMillan J.B., Molinski T.F. Oceanalin A, a hybrid α,ω -bifunctionalized sphingoid tetrahydroisoquinoline β -glycoside from the marine sponge *Oceanapia* sp. *Org. Lett.* 2005;(7):2897–2900.
15. Guzii A.G., Makarieva T.N., Fedorov S.N., Menshov A.S., Denisenko V.A., Popov R.S., Yurchenko E.A., Menchinskaya E.S., Grebnev B.B., Iarotskaia V.V., Kim N.Yu., Stonik V.A. Toporosides A and B, cyclopentenyl-containing ω -glycosylated fatty acid amides, and toporosides C and D from the northwestern pacific marine sponge *Stelodoryx toporoki*. *J. Nat. Prod.* 2022;(85):1186–1191.
16. Einarsdottir E., Liu H.B., Freysdottir J., Gotfredsen C.H., Omarsdottir S. Immunomodulatory *N*-acyl dopamine glycosides from the Icelandic marine sponge *Myxilla incrustans* collected at a hydrothermal Vent Site. *Planta Med.* 2016;(82):903–909.
17. Kudryashova E.K., Makarieva T.N., Shubina L.K., Guzii A.G., Popov R.S., Menshov A.S., Berdyshev D.V., Pisyagin E.A., Menchinskaya E.S., Grebnev B.B., Stonik V.A. Assimilosite A, a glycolipid with immunomodulatory activity from the Northwestern Pacific marine sponge *Hymeniacidon assimilis*. *J. Nat. Prod.* 2023;(86):2073–2078.
18. Fan B.Y., Lu Y., Yang M., Li J.L., Chen G.T. Evolvulins I and II, resin glycosides with a trihydroxy aglycone unit from *Evolvulus alsinoides*. *Org. Lett.* 2019;(21):6548–6551.
19. Yin F., Hu L., Lou F., Pan R. Dammarane-type glycosides from *Gynostemma pentaphyllum*. *J. Nat. Prod.* 2004;(67):942–952.
20. Dyshlovoy S.A., Fedorov S.N., Svetashev V.I., Makarieva T.N., Kalinovskiy A.I., Moiseenko O.P., Krasokhin V.B., Shubina L.K., Guzii A.G., von Amsberg G., Stonik V.A. 1-*O*-Alkylglycerol ethers from the marine sponge *Guitarra abbotti* and their cytotoxic activity. *Mar. Drugs.* 2022;(20):409.
21. Santalova E.A., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S. Structural analysis of oxidized cerebroside from the extract of deep-sea sponge *Aulosaccus* sp.: Occurrence of amide-linked allylically oxygenated fatty acids. *Molecules.* 2020;(25):6047.

22. Santalova E.A., Kuzmich A.S., Chingizova E.A., Menchinskaya E.S., Pislyagin E.A., Dmitrenok P.S. Phytoceramides from the marine sponge *Monanchora clathrata*: structural analysis and cytoprotective effects. *Biomolecules*. 2023;(13):677.
23. Dyshlovoy S.A., Hauschild J., Venz S., Krisp C., Kolbe K., Zapf S., Heinemann S., Fita K.D., Shubina L.K., Makarieva T.N., Guzii A.G., Rohlfling T., Kaune M., Busenbender T., Mair T., Moritz M., Povrennaya E.V., Schlüter H., Serdyuk V., Stonik V.A., Dierlamm J., Bokemeyer C., Mohme M., Westphal M., Lamszus K., von Amsberg G., Maire C.L. Rhizochalinin exhibits anticancer activity and synergizes with EGFR inhibitors in glioblastoma *in vitro* models. *Mol. Pharm.* 2023;(20):4994–5005.
24. Makarieva T., Denisenko V., Stonik V., Milgrom Y.M., Rashkes Y.V. Rhizochalin, a novel secondary metabolite of mixed biosynthesis from the sponge *Rhizochalina incrustata*. *Tetrahedron Lett.* 1989;(30):6581–6584.
25. Tabakmakher K.M., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Dyshlovoy S.A., Grebnev B.B., Bokemeyer C., von Amsberg G., Cuong N.X. New trisulfated steroids from the Vietnamese marine sponge *Halichondria vansoesti* and their PSA expression and glucose uptake inhibitory activities. *Mar. Drugs*. 2019;(17):E445.
26. Guzii A.G., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Burtseva Y.V., Krasokhin V.B., Stonik V.A. Topsentiasterol sulfates with novel iodinated and chlorinated side chains from the marine sponge *Topsentia* sp. *Tetrahedron Lett.* 2008;(49):7191–7193.
27. Fusetani N., Takahashi M., Matsunaga S. Topsentiasterol sulfates, antimicrobial sterolsulfates possessing novel side chains, from a marine sponge, *Topsentia* sp. *Tetrahedron*. 1994;(50):7765–7770.
28. Dyshlovoy S.A., Otte K., Tabakmakher K.M., Hauschild J., Makarieva T.N., Shubina L.K., Fedorov S.N., Bokemeyer C., Stonik V.A., von Amsberg G. Synthesis and anticancer activity of the derivatives of marine compound rhizochalin in castration resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2018;(9):16962–16973.
29. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Lubner B., Nakazawa M., Roeser J.C., Chen Y., Mohammad T.A., Chen Y., Fedor H.L., Lotan T.L., Zheng Q., De Marzo A.M., Isaacs J.T., Isaacs W.B., Nadal R., Paller C.J., Denmeade S.R., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *New Engl. J. Med.* 2014;(371):1028–1038.
30. Shubina L.K., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Popov R.S., Dyshlovoy S.A., Grebnev B.B., Dmitrenok P.S., von Amsberg G., Stonik V.A. Gracilosulfates A–G, monosulfated polyoxygenated steroids from the marine sponge *Haliclona gracilis*. *Mar. Drugs*. 2020;(18):454.
31. Santalova E.A., Denisenko V.A. Steroids from a Far-Eastern glass sponge *Aulosaccus* sp. *Nat. Prod. Commun.* 2019;(14):1–8.
32. Stonik V.A., Kolesnikova S.A. Malabaricane and isomalabaricane triterpenoids, including their glycoconjugated forms. *Mar. Drugs*. 2021;(19):327.
33. Cárdenas P., Gamage J., Hettiarachchi C.M., Gunasekera S. Good practices in sponge natural product studies: Revisiting vouchers with isomalabaricane triterpenes. *Mar. Drugs*. 2022;(20):190.
34. Kolesnikova S.A., Lyakhova E.G., Kalinovsky A.I., Berdyshev D.V., Pislyagin E.A., Popov R.S., Grebnev B.B., Makarieva T.N., Minh C.V., Stonik V.A. Cyclobutastelletolides A and B, C19 norterpenoids from a *Stelletta* sp. marine sponge. *J. Nat. Prod.* 2019;(82):3196–3200.
35. Tang S., Pei Y., Fu H., Deng Z., Li J., Proksch P., Lin W. Jaspolides A–F, six new isomalabaricane-type terpenoids from the sponge *Jaspis* sp. *Chem. Pharm. Bull.* 2006;(54):4–8.
36. Li J., Xu B., Cui J., Deng Z., de Voogd N.J., Proksch P., Lin W. Globostelletins A–I, cytotoxic isomalabaricane derivatives from the marine sponge *Rhabdastrella globostellata*. *Bioorg. Med. Chem.* 2010;(18):4639–4647.
37. Li J., Zhu H., Ren J., Deng Z., de Voogd N.J., Proksch P., Lin W. Globostelletins J–S, isomalabaricanes with unusual cyclopentane sidechains from the marine sponge *Rhabdastrella globostellata*. *Tetrahedron*. 2012;(68):559–565.
38. Kolesnikova S.A., Lyakhova E.G., Kozhushnaya A.B., Kalinovsky A.I., Berdyshev D.V., Popov R.S., Stonik V.A. New isomalabaricane-derived metabolites from a *Stelletta* sp. marine sponge. *Molecules*. 2021;(26):678.
39. Kozhushnaya A.B., Kolesnikova S.A., Yurchenko E.A., Lyakhova E.G., Menshov A.S., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Ivanchina N.V. Rhabdastrellosides A and B: two new isomalabaricane glycosides from the marine sponge *Rhabdastrella globostellata*, and their cytotoxic and cytoprotective effects. *Mar. Drugs*. 2023;(21):554.
40. Ivanchina N.V., Kalinin V.I. Triterpene and steroid glycosides from marine sponges (Porifera, Demospongiae): structures, taxonomical distribution, biological activities. *Molecules*. 2023;(28):2503.

41. Tabudravu J.N., Jaspars M. Stelliferin riboside, a triterpene monosaccharide isolated from the Fijian sponge *Geodia globostellifera*. *J. Nat. Prod.* 2001;(64):813–815.
42. Fouad M., Edrada R.A., Ebel R., Wray V., Muller W.E.G., Lin W.H., Proksch P. Cytotoxic isomalabaricane triterpenoids from the marine sponge *Rhabdastrella globostellata*. *J. Nat. Prod.* 2006;(69):211–218.
43. Clement J.A., Li M., Hecht S.M., Kingston D.I. Bioactive isomalabaricane triterpenoids from *Rhabdastrella globostellata* that stabilize the binding of DNA polymerase β to DNA. *J. Nat. Prod.* 2006;(69):373–376.
44. Dyshlovoy S.A., Shubina L.K., Makarieva T.N., Hauschild J., Strewinsky N., Guzii A.G., Menshov A.S., Popov R.S., Grebnev B.B., Busenbender T., Oh-Hohenhorst S.J., Maurer T., Tilki D., Graefen M., Bokemeyer C., Stonik V.A., von Amsberg G. New diterpenes from the marine sponge *Spongionella* sp. overcome drug resistance in prostate cancer by inhibition of P-glycoprotein. *Sci. Rep.* 2022;(12):13570.