

Т.Н. МАКАРЬЕВА, А.Г. ГУЗИЙ, Л.К. ШУБИНА, Е.Г. ЛЯХОВА,  
С.А. КОЛЕСНИКОВА, К.М. ТАБАКМАХЕР,  
Е.К. КУДРЯШОВА, В.А. СТОНИК

## Поиск и структурное изучение новых биоактивных вторичных метаболитов из морских беспозвоночных

*В течение 2015–2019 гг. лабораторией химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН были продолжены поиск, выделение, структурные исследования и определение биологической активности новых вторичных метаболитов из тропических и бореальных морских беспозвоночных. Основными источниками этих соединений стали губки, гидроиды, а также полихеты. Обнаружены первые члены структурных типов алкалоидов, пиридиновых нуклеозидов и липидов. Разработаны новые подходы к решению некоторых структурных задач. Определены различные виды активности найденных веществ.*

*Ключевые слова:* вторичные метаболиты, азаиндолы, алкалоиды, пиридиновые нуклеозиды, липиды, морские губки, гидроиды, полихеты.

**Search and structural study of new bioactive secondary metabolites from marine invertebrates.**  
T.N. MAKARIEVA, A.G. GUZII, L.K. SHUBINA, E.G. LYAKHOVA, S.A. KOLESNIKOVA, K.M. TABAKMAKHER,  
E.K. KUDRYASHOVA, V.A. STONIK (G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok).

*The search, isolation, structural studies and determination of the biological activity of new secondary metabolites from tropical and boreal marine invertebrates were carried out in the laboratory of chemistry of sea natural compounds of the Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, during the period 2015–2019. It was found that the dominant biological sources of these compounds were sponges, hydroids, and polychaetes. The first members of the structural types of alkaloids, pyridine nucleosides and lipids were discovered. New approaches in solving some structural problems were developed. Various types of activity for new substances were found.*

*Key words:* secondary metabolites, azaindoles, alkaloids, pyridine nucleosides, lipids, marine sponges, hydroids, polychaetes.

Беспозвоночные – многоклеточные относительно примитивные организмы в основном древнего происхождения, особенно разнообразны в морской среде: число исключительно морских типов и классов беспозвоночных в два раза больше, чем наземных. Известны 34 типа морских беспозвоночных, в том числе Porifera (губки), Cnidaria (кишечнополостные), Polychaeta (многощетинковые черви), Mollusca (моллюски), Nemichordata

---

\*МАКАРЬЕВА Татьяна Николаевна – доктор химических наук, главный научный сотрудник, ГУЗИЙ Алла Григорьевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, ШУБИНА Лариса Кимовна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, ЛЯХОВА Екатерина Геннадьевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, КОЛЕСНИКОВА Софья Александровна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, ТАБАКМАХЕР Ксения Михайловна – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории, КУДРЯШОВА Екатерина Константиновна – младший научный сотрудник, СТОНИК Валентин Аронович – доктор химических наук, академик, научный руководитель института (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток). \*E-mail: makarieva@piboc.dvo.ru

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-04-00034.

(полухордовые) и др. Эти преимущественно бентосные организмы тропических и бореальных вод играют важную роль в морских экосистемах. Древнее происхождение, особые условия обитания, наличие симбионтных микроорганизмов и экстремальное таксономическое разнообразие во многом определяют то, что морские беспозвоночные являются наиболее богатым и перспективным источником вторичных метаболитов с необычными химическими структурами и часто беспрецедентными биологическими активностями. Такие вещества обладают огромным биомедицинским потенциалом, поскольку проявляют противоопухолевые, противовирусные, противовоспалительные, антимикотические, противобактериальные и другие свойства.

Исследования лаборатории химии морских природных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии (ТИБОХ) в течение 40 лет были сосредоточены на поиске, выделении и определении структуры новых вторичных метаболитов из разных типов морских беспозвоночных. Сбор и поиск их биологических источников был осуществлен во время научных рейсов на НИС «Профессор Богоров» и «Академик Опарин» в тропические зоны Индийского океана и в северные и тропические зоны Тихого океана (см. таблицу). Всего было изучено 7489 различных образцов морских беспозвоночных. Во время этих экспедиций были приготовлены этанольные экстракты, из сухих проб – водные растворы с концентрацией 4 мг/мл, определена биоактивность с применением различных методов тестирования (до 14 тестов), включая ингибирование различных ферментов, цитотоксическую, антимикробную и др. Анализ полученных данных в сочетании с данными тонкослойной хроматографии (ТСХ) и сведениями о таксономической принадлежности собранных образцов давал возможность выбора перспективных источников для выделения новых биоактивных вторичных метаболитов. В таблицу не включены данные о представителях типа Echinodermata (иглокожие), в том числе голотуриях, морских звездах и морских ежах, так как до наших поисков эти морские беспозвоночные уже были хорошо известны в качестве перспективных источников биоактивных вторичных метаболитов – тритерпеновых гликозидов, различных производных полигидроксистероидов и полигидроксинафтахинонов. Их изучают другие группы сотрудников нашего института.

Огромное значение имело наличие достаточного для последующих химических исследований количества того или иного образца (от 100 г и более). Таких образцов, как правило, было не более 20 % от общего числа. Тем не менее изучение высокоактивных образцов, полученных в меньших количествах, также было перспективным. Так, после обнаружения высокой активности в образце колониальной асцидии в 13-м рейсе НИС «Академик Опарин» у побережья Приморья, этот объект удалось заготовить в количествах, достаточных для химических исследований, в этом же рейсе. В итоге выделили и установили структуры новых высокоактивных полисульфидов из этой асцидии [11]. Во время 17-го рейса НИС «Академик Опарин» была найдена одиночная асцидия, экстракт которой обладал цитотоксической активностью и давал необычное синее пятно при ТСХ анализе. Этот объект заготовили в последующем рейсе, и из его экстрактов удалось выделить и установить структуру первого эрголинового алкалоида морского происхождения [10], который был назван в связи с 40-летним юбилеем ТИБОХ пибоцином (от PIVOC – аббревиатуры названия нашего института на английском языке Pacific Institute of Bioorganic Chemistry).

Поиск новых биологических источников биоактивных вторичных метаболитов среди морских беспозвоночных в большей степени был связан с тестированием их экстрактов на различные активности. Как показал накопленный опыт, их проявляет лишь небольшая часть экстрактов, для тропических представителей это чуть более 20 %, а для беспозвоночных из умеренных и холодных вод – менее 20 %. Тем не менее в результате многолетних исследований были найдены беспрецедентные источники новых алкалоидов, необычных липидов, пиридиновых нуклеозидов и т.д.

Приведем примеры некоторых интересных исследований, выполненных нами за период с 2015 по 2019 г. Так, из 378 изученных экстрактов в 47-м рейсе НИС «Академик

**Районы сбора материала и время проведения научных рейсов НИС «Профессор Богоров»  
и «Академик Опарин»**

Рейс, №	Месяц, год	Места сбора	Количество образцов
Рейсы НИС «Профессор Богоров» в Индийский океан			
12	Декабрь, 1981 – март, 1982	Сейшельские острова, о-в Мадагаскар, восточное побережье Африки, о-в Сокотра	410
17	Декабрь, 1983 – май, 1984	Сейшельские острова, банка Сая-де-Малья, о-в Мадагаскар, Танзания, о-в Маврикий	278
20	Июнь–июль, 1985	Мозамбик, Эфиопия, о-в Мадагаскар, Сейшельские острова	329
Рейсы НИС «Академик Опарин» в северо-западную часть Тихого океана			
2	Август, 1986	Центральная и северная часть Курильских островов, банка Кашеверова	259
7	Июнь–июль, 1988	Охотское море, Курильские острова	143
13	Май–июнь, 1991	Бухта Троица, побережье Приморья	49
17	Май–июнь, 1993	Побережье Приморья, о-в Сахалин, Командорские острова	201
18	Сентябрь, 1995	Побережье Приморья	264
23	Июль, 1999	Курильские острова	187
29	Июль, 2003	О-в Сахалин, Курильские острова	326
31	Июль, 2005	-«-	164
36	Июль–август, 2008	-«-	296
41	Июль, 2011	-«-	450
43	Июль–август, 2012	-«-	619
47	Июль–август, 2015	Курильские острова, о-в Беринга	378
48	Август–октябрь, 2016	-«-	103
50	Май–июнь, 2017	Курильские острова	387
Рейсы НИС «Академик Опарин» в южную часть Тихого океана			
3	Сентябрь, 1986 – январь, 1987	Сейшельские о-ва, Амирантские о-ва, Танзания, о-ва Каргадос-Карахос	355
7	Июль–ноябрь, 1988	Большой Барьерный риф (Австралия), о-ва Кука, Новые Гебриды	210
13	Апрель–июнь, 1991	Филиппинское море	264
30	Декабрь, 2004 – январь, 2005	Вьетнам	287
34	Май–июнь, 2007	-«-	234
38	Апрель–май, 2010	-«-	338
45	Апрель–июнь, 2013	-«-	417
49	Декабрь, 2016 – январь, 2017	-«-	323
50V	Июнь–август, 2018	-«-	218
Всего			7489

Опарин» только один экстракт губки *Guitarra fimbriata*, собранной у Курильских островов, показал высокие ингибирующие свойства по отношению к рекомбинантной щелочной фосфатазе из морской бактерии *Cobetia marina* (СМАР). Были подобраны методы выделения метаболитов из экстрактов этой губки, используя данную активность. С помощью анализа ЯМР и масс-спектрометрических (МС) данных высокого разрешения было найдено, что выделенные соединения, названные нами гитарринами А–Е (1–5), являются производными индола с дополнительным атомом азота, включенным в его шестичленный цикл (рис. 1) [3]. Одно из них (1а) оказалось беспрецедентным комплексным соединением, состоящим из трех молекул азаиндола **1**, связанных с атомом алюминия. Точное положение дополнительного азота в индоле при С-5 было определено только с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов веществ **1** и **1а** (рис. 2), так как

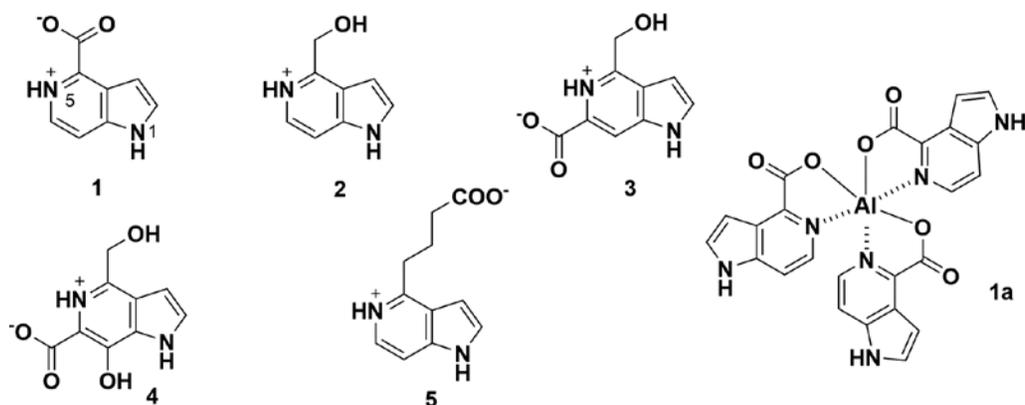


Рис. 1. Структуры первых природных 5-азаиндолов

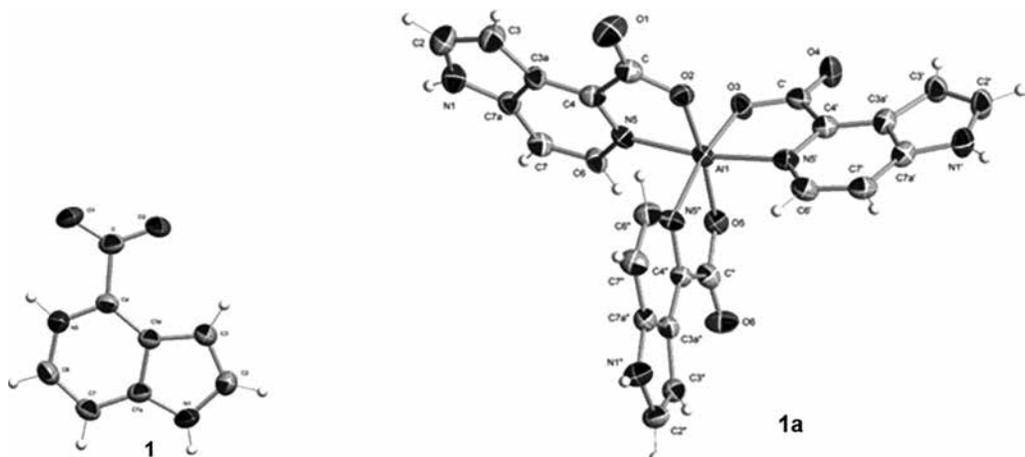


Рис. 2. Рентгеновские структуры 5-азаиндолов 1 и 1а

изучение с помощью ЯМР-экспериментов не позволило получить эту информацию из-за неклассических эффектов гетероядерного взаимодействия, свойственных таким низкомолекулярным ароматическим соединениям [3].

Обнаружено, что среди выделенных азаиндолов только соединение **3** в очень низких концентрациях подавляет активность *SmAP*. Так, оно ингибировало эту активность при  $IC_{50} = 2,0$  мкМ, в то время как этилендиаминтетрацетат, наиболее сильный из известных ингибиторов этого фермента, имел  $IC_{50} = 80\,000$  мкМ. Мы надеемся, что найденный новый мощный ингибитор фосфатазы *SmAP* будет способен регулировать активность и аналогичных фосфатаз, т.е. иметь медицинское значение [3].

Экстракты из морской губки *Lissodendoryx florida*, собранной во время того же 47-го рейса, были выбраны нами для дальнейшего изучения из-за наличия необычных желтых пятен при ТСХ-анализе. В результате были выделены два метаболита, названные лиссодендориковыми кислотами А (**6**) и В (**7**) (рис. 3), относящиеся к новой структурной группе манзаминовых алкалоидов, и установлены их химические структуры [7]. Абсолютная стереохимия всех хиральных центров была определена квантово-химическим моделированием. Соединения вызвали значительное снижение уровней активных форм кислорода в стимулированных макрофагах при концентрациях 0,1 и 10 мкМ для **6** и 0,1 мкМ для **7**. Эта активность алкалоидов **6** и **7** аналогична действию некоторых соединений, перспективных для лечения болезни Паркинсона.

Исследование экстрактов из полихеты *Chaetopterus variopedatus* (тип Annelida), собранной в бухте Троицы (зал. Петра Великого), привело к неожиданному открытию

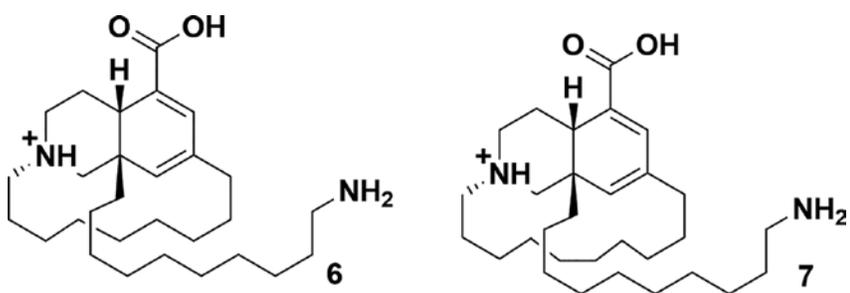


Рис. 3. Структуры лиссендориковых кислот **6** и **7**

бициклических гуанидиновых алкалоидов, монанхорина (**8**) и 6-эпи-монанхорина (**9**) (рис. 4) [14].

В связи с тем, что эти же алкалоиды были ранее обнаружены у морских губок *Monanchora unguiculata* [12] и *Halichondria panicea* [1], мы предположили, что существует микробный продуцент этих соединений [14]. Культивирование микроорганизмов из специального органа – ловчей сети данной полихеты, в которой накапливается основное количество этих веществ, привело к выделению ряда бактериальных штаммов [8]. Исследование экстрактов культивированных бактерий методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и МС на содержание монанхоринов выявило, что они присутствуют в некоторых штаммах рода *Vibrio*. После препаративного культивирования (12 л среды) одного из полученных штаммов *Vibrio* (КММ 8419) из него было выделено это вещество в достаточных количествах для ЯМР-анализа и определено, что этот штамм биосинтезирует 6-эпи-монанхорин. Филогенетическая реконструкция с использованием восьми белок-кодирующих генов показала, что штамм КММ 8419 относится к новому виду из рода *Vibrio* [8].

Цитотоксический гуанидиновый алкалоид монанхоцидин А (**10**), выделенный нами ранее из дальневосточной морской губки *Monanchora pulchra*, имеет 11 асимметрических центров [6]. Для установления абсолютной стереохимии монанхоцидина А необходимо было найти новые подходы, так как известные не помогли решить эту нестандартную задачу. Действительно, эта молекула не содержит хромофоров, вторичных гидроксильных и других групп, которые можно было бы использовать для изучения с применением спектров кругового дихроизма или получением производных с реактивом Мошера для последующего ЯМР-анализа [15]. Рентгеноструктурный анализ также был невозможным, так как органические соединения с таким высоким Н/С соотношением, как правило, не кристаллизуются [13]. Для решения этой задачи мы выполнили гидрогенолиз данного алкалоида под действием  $\text{NaBH}_4$  при повышенной температуре и расщепили одну гемиацетальную

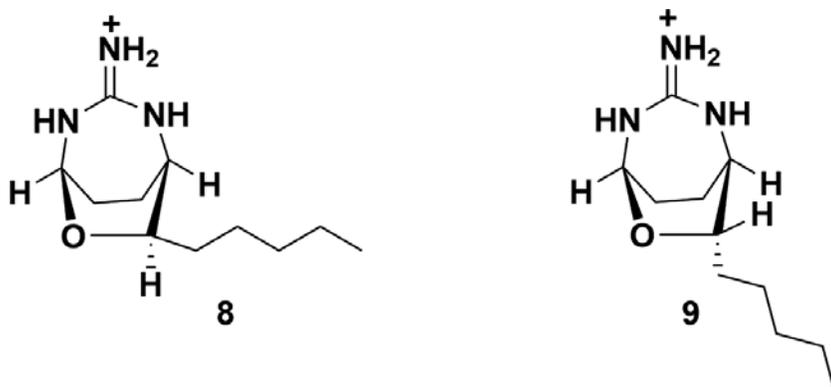


Рис. 4. Структуры бициклических гуанидиновых алкалоидов

и три гемиаминальные связи. В результате из соединения **10** было получено полифункциональное соединение с вторичными гидроксильными группами, которое использовали далее для получения из него тетра-(*S*)-МТРА (**11a**) и тетра-(*R*)-МТРА (**11b**) эфиров (рис. 5). Разница химических сдвигов  $\Delta\delta^{SR}$  ( $\delta_S - \delta_R$ ) в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах стереоизомерных **11a** и **11b** показала  $5R, 19R, 37S$  абсолютные конфигурации в соединении **10** (рис. 5) [15]. Разница химических сдвигов  $\Delta\delta^{SR}$  ( $\delta_S - \delta_R$ ) между **12a** и **12b** указывала на  $23R$  конфигурацию. Принимая во внимание ранее установленные данные об относительной стереохимии хиральных центров в этой молекуле, конфигурации асимметрических центров в монанхоцидине А были установлены как  $5R, 8S, 10S, 13R, 14S, 15R, 19R, 23R, 37S, 42S, 43R$  (рис. 5) [15]. Эти конфигурации оказались зеркальным отражением тех, которые ранее приписывались пентациклическому гуанидиновому ядру монанхоцидинов А–Е [9].

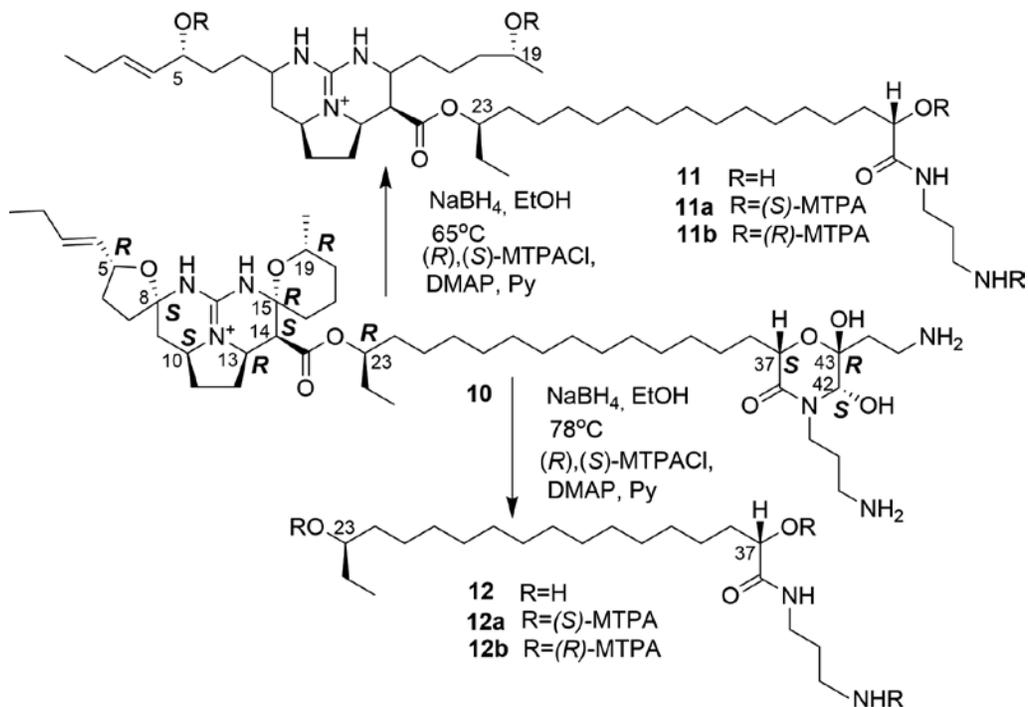


Рис. 5. Получение триола **11**, диола **12** и их МТРА производных (**11a**, **11b**, **12a** и **12b**)

Два новых бромированных граминовых алкалоида **13** и **14** были выделены из гидроида *Abietinaria abietina* (рис. 6) [2]. Они при концентрации 1,6 мкМ активируют NF- $\kappa$ B-зависимую транскрипционную активность в JB6 C141 клетках. Такая их способность открывает возможности создания на основе подобных веществ новых агентов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

В морской губке *Neopetrosia* sp. были обнаружены новые вторичные метаболиты, названные нами неопетрозидами А (**15**) и В (**16**) (рис. 7) [16]. Неопетрозиды (**15**, **16**) являются первыми представителями нового класса пиридиновых нуклеозидов с  $\alpha$ -рибозидной связью. Было установлено, что нетоксическое соединение **15** улучшает митохондриальные

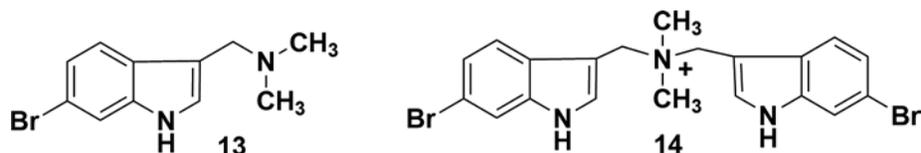


Рис. 6. Структуры алкалоидов из гидроида *Abietinaria abietina*

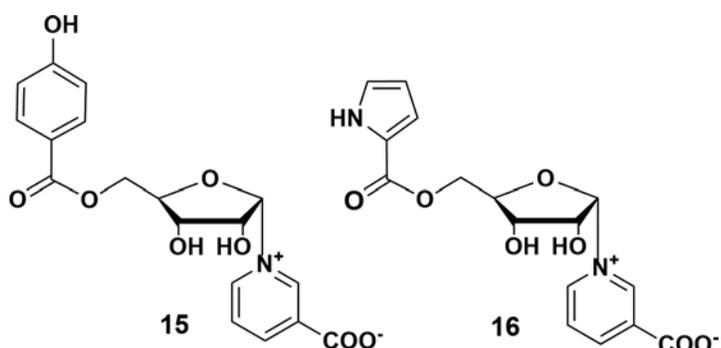


Рис. 7. Структуры необычных пиридиновых нуклеозидов

функции клеток сердечной мышцы и является модельным соединением для создания новых кардиоактивных лекарственных средств.

Экстракты из морской губки *Melonanchora kobjakovae*, собранной во время 41-й экспедиции НИС «Академик Опарин», подверглись дальнейшему изучению благодаря их способности модулировать активность TRPV1 канала. В результате из них были выделены необычные липиды мелонозиды А (17) и В (18) и мелонозины А (19) и В (20) (рис. 8) [4, 5]. Были найдены подходы к точному определению положения функциональных групп и абсолютной конфигурации асимметрического центра при С-2 в этих полифункциональных липидах. Мелонозид А в концентрации 10 мкМ вызывает автофагию в опухолевых клетках человека NCCIT-R, устойчивых к известному противоопухолевому лекарству цисплатину. Он уменьшает экспрессию протеинов LC3B-II и SQSTM1/p62, участвующих в этом процессе. Мелонозид А можно рассматривать в качестве прототипа для создания новых противоопухолевых средств. Мелонозид А ингибирует AP-1- и NF-κB-зависимые транскрипционные активности в клетках JB6 Cl41 в нецитотоксических концентрациях (7,0 и 7,2 мкМ), демонстрируя, таким образом, потенциальную канцерпревентивную активность.

Таким образом, за прошедшие 5 лет (2015–2019) сотрудниками нашей группы в лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН были найдены неизвестные ранее источники биоактивных вторичных метаболитов среди тропических и дальневосточных губок, полихет и гидроидов. Для этого поиска были использованы различные методы, включая биотестирование, химический и спектроскопический анализ их экстрактов и полученных фракций. Были выделены разнообразные по структурам и

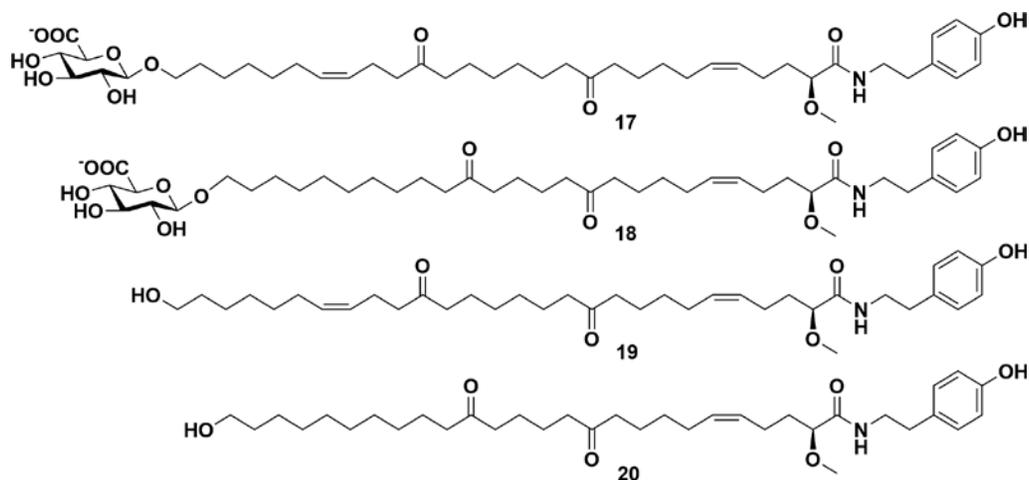


Рис. 8. Структуры необычных липидов из губки *Melonanchora kobjakovae*

интересные по биологическим свойствам новые вторичные метаболиты. Такие соединения, как 5-азаиндолы, неопетрозиды и мелонозиды, являются первыми членами новых структурных групп вторичных метаболитов. Лиссодендориковые кислоты были новыми, биогенетически интересными вариантами базовых структур, которые относят к большой группе манзаминовых алкалоидов.

Были разработаны новые подходы к решению трудных структурных задач, перед которыми оказались бессильными ранее известные самые современные спектральные методы. Так, была определена абсолютная стереохимия 11 асимметрических центров в монанхоцидине – перспективном противоопухолевом веществе. Различными химическими превращениями и встречаемыми синтезами установлены абсолютная стереохимия и точное положение функций в мелонозидах. Были найдены подходы к определению истинного продуцента гуанидиновых алкалоидов, обнаруженных в полихете.

Из всех установленных биологических свойств новых соединений, на наш взгляд, наиболее неожиданным и перспективным является усиление митохондриальных функций в сердечной мышце и способность уменьшать зону некроза при инфаркте при действии найденного нами необычного пиридинового нуклеозида.

Некоторые новые соединения, такие как неопетрозиды А и В, уже были синтезированы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН в Москве, а другие, возможно, будут синтезированы в ближайшее время.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Abdjul D.B., Yamazaki H., Kanno S., Takahashi O., Kirikoshi R., Ukai K., Namikoshi M. Haliclonadiamine derivatives and 6-*epi*-monancherin from the marine sponge *Haliclondria panicea* collected at Iriomote Island // J. Nat. Prod. 2016. Vol. 79, N 4. P. 1149–1154.
2. Guzii A.G., Makarieva T.N., Fedorov S.N., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Kuzmich A.S., Krasokhin V.B., Lee H.S., Lee Y.J., Stonik V.A. Gramine-derived bromo-alkaloids activating NF- $\kappa$ B-dependent transcription from the marine hydroid *Abietinaria abietina* // Nat. Prod. Commun. 2016. Vol. 11, N 9. P. 1263–1265.
3. Guzii A.G., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Gerasimenko A.V., Udovenko A.A., Dmitrenok P.S., Popov R.S., Golotin V.A., Fedorov S.N., Grebnev B.B., Stonik V.A. Guitarrins A–E and aluminumguitarrin A: 5-azaindoles from the Northwestern Pacific marine sponge *Guitarra fimbriata* // J. Nat. Prod. 2019. Vol. 82, N 6. P. 1704–1709.
4. Guzii A.G., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Kuzmich A.S., Dyshlovoy S.A., von Amsberg G., Krasokhin V.B., Stonik V.A. Melonoside A: an  $\omega$ -glycosylated fatty acid amide from the Far Eastern marine sponge *Melonanchora kobjakovae* // Org. Lett. 2016. Vol. 18, N 14. P. 3478–3481.
5. Guzii A.G., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Popov R.S., Kuzmich A.S., Fedorov S.N., Krasokhin V.B., Kim N.Yu., Stonik V.A. Melonoside B and Melonosins A and B, lipids containing multifunctionalized  $\omega$ -hydroxy fatty acid amides from the Far Eastern marine sponge *Melonanchora kobjakovae* // J. Nat. Prod. 2018. Vol. 81, N 12. P. 2763–2767.
6. Guzii A.G., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Kuzmich A.S., Dyshlovoy S.A., Krasokhin V.B., Stonik V.A. Monanchocidin: a new apoptosis-inducing polycyclic guanidine alkaloid from the marine sponge *Monanchora pulchra* // Org. Lett. 2010. Vol. 12, N 19. P. 4292–4295.
7. Lyakhova E.G., Kolesnikova S.A., Kalinovsky A.I., Berdyshev D.V., Pisyagin E.A., Kuzmich A.S., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Makarieva T.N., Stonik V.A. Lissodendoric acids A and B, manzamine-related alkaloids from the Far Eastern sponge *Lissodendoryx florida* // Org. Lett. 2017. Vol. 19, N 19. P. 5320–5323.
8. Makarieva T., Shubina L., Kurilenko V., Isaeva M., Chernysheva N., Popov R., Bystritskaya E., Dmitrenok P., Stonik V. Marine bacterium *Vibrio* sp. CB1-14 produces guanidine alkaloid 6-*epi*-monancherin, previously isolated from marine polychaete and sponges // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17, N 4. E213. DOI: 10.3390/md17040213.
9. Makarieva T.N., Tabakmakher K.M., Guzii A.G., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Shubina L.K., Kuzmich A.S., Lee H.S., Stonik V.A. Monanchocidins B-E: polycyclic guanidine alkaloids with potent antileukemic activities from the sponge *Monanchora pulchra* // J. Nat. Prod. 2011. Vol. 74, N 9. P. 1952–1958.
10. Makarieva T.N., Ilyin S.G., Stonik V.A., Lyssenko K.A., Denisenko V.A. Pibocin, the first ergoline marine alkaloid from the Far-Eastern ascidian *Eudistoma* sp. // Tetrahedron Lett. 1999. Vol. 40, N 8. P. 1591–1594.
11. Makarieva T.N., Stonik V.A., Dmitrenok A.S., Grebnev B.B., Isakov V.V., Rebachyk N.M., Rashkes Y.W. Varacin and three new marine antimicrobial polysulfides from the Far Eastern ascidian *Polycitor* sp. // J. Nat. Prod. 1995. Vol. 58, N 2. P. 254–258.
12. Meragelman K.M., McKee T.C., McMahon J.B. Monancherin, a bicyclic alkaloid from the sponge *Monanchora unguiculata* // J. Nat. Prod. 2004. Vol. 67, N 7. P. 1165–1167.

13. Molinski T.F., Morinaka B.I. Integrated approaches to the configurational assignment of marine natural products // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68, N 46. P. 9307–9343.
14. Shubina L.K., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Dyshlovoy S.A., von Amsberg G., Glazunov V.P., Silchenko A.S., Stonik I.V., Lee H.S., Lee Y.J., Stonik V.A. Absolute configuration and body part distribution of alkaloid 6-*epi*-monanchorin from the marine polychaete *Chaetopterus variopedatus* // *Nat. Prod. Commun.* 2016. Vol. 11, N 9. P. 1253–1257.
15. Shubina L.K., Makarieva T.N., Guzii A.G., Denisenko V.A., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Stonik V.A. Absolute configuration of the cytotoxic marine alkaloid monanchocidin A // *J. Nat. Prod.* 2018. Vol. 81, N 4. P. 1113–1115.
16. Shubina L.K., Makarieva T.N., Yashunsky D.V., Nifantiev N.E., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Dyshlovoy S.A., Fedorov S.N., Krasokhin V.B., Jeong S.H., Han J., Stonik V.A. Pyridine nucleosides neopetrosides A and B from a marine *Neopetrosia* sp. sponge. Synthesis of neopetroside A and its  $\beta$ -riboside analogue // *J. Nat. Prod.* 2015. Vol. 78, N 6. P. 1383–1389.