

Обзорная статья

УДК 576.1+547.996:593.96

DOI: 10.31857/S0869769824030049

EDN: ISNKLF

Исследование структур тритерпеновых гликозидов и стеринов из голотурий в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН. Последние достижения

В.И. Калинин✉, С.А. Авилов, А.С. Сильченко, И.И. Капустина,
Л.П. Пономаренко

Владимир Иванович Калинин

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник

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

Владивосток, Россия

kalininv@piboc.dvo.ru

Сергей Анатольевич Авилов

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник

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

Владивосток, Россия

avilov-1957@mail.ru

Александра Сергеевна Сильченко

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник

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

Владивосток, Россия

sialexandra@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9367-1158>

Ирина Ивановна Капустина

кандидат химических наук, научный сотрудник

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

Владивосток, Россия

ikapust@rambler.ru

Людмила Петровна Пономаренко

кандидат химических наук, старший научный сотрудник

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

Владивосток, Россия

ponjmarenko@inbox.ru

Аннотация. Кратко обсуждаются основные достижения в исследовании строения тритерпеновых гликозидов и стеринов голотурий в Тихоокеанском институте биоорганической химии

им. Г.Б. Елякова ДВО РАН в период с 2019 г. по настоящее время, главным из которых является выделение и установление структуры более 80 новых тритерпеновых гликозидов из тихоокеанских голотурий, причем ряд из них обладает уникальными структурными чертами.

Ключевые слова: голотурии, тритерпеновые гликозиды, стерины

Для цитирования: Калинин В.И., Авилов С.А., Сильченко А.С., Капустина И.И., Пономаренко Л.П. Исследование структур тритерпеновых гликозидов и стерина из голотурий в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН. Последние достижения // *Вестн. ДВО РАН*. 2024. № 3. С. 69–89. <http://dx.doi.org/10.31857/S0869769824030049>

Original article

Structural studies on sea cucumber triterpene glycosides and sterols in G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of FEB RAS. The recent achievements

V.I. Kalinin, S.A. Avilov, A.S. Silchenko, I.I. Kapustina, L.P. Ponomarenko

Vladimir I. Kalinin

Doctor of Sciences in Biology, Leading Researcher

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

kalininv@piboc.dvo.ru

Sergey A. Avilov

Doctor of Sciences in Chemistry, Leading Researcher

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

avilov-1957@mail.ru

Alexandra S. Silchenko

Doctor of Sciences in Chemistry, Leading Researcher

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

sialexandra@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9367-1158>

Irina I. Kapustina

Candidate of Science in Chemistry, Researcher

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

ikapust@rambler.ru

Ludmila P. Ponomarenko

Candidate of Science in Chemistry, Senior Researcher

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

ponjmarenko@inbox.ru

Abstract. The article briefly discusses main achievements in the investigation of structures of sea cucumber triterpene glycosides and sterols in G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of FEB RAS in the period from 2019 by now, including isolation and structural elucidation of more than 80 new triterpene glycosides from Pacific Ocean sea cucumbers while several of them possess unique structural features.

Keywords: sea cucumbers, triterpene glycosides, sterols

Голотурии или морские огурцы (Holothuroidea, Echinodermata) широко распространены почти во всем Мировом океане от самых больших до самых малых его глубин, за исключением сильно опресненных морей, таких как большая часть Черного моря, центральная и восточная Балтика и Азовское море. Зачастую они являются доминирующими видами в бентонических биоценозах, причем на больших глубинах голотурии могут составлять до 90% от биомассы всех организмов. Значительная часть массовых видов голотурий съедобна, и они являются промысловыми. В Японии и Китае их могут использовать в традиционной медицине. В водах Российской Федерации для пищевых целей производят вылов кукумари фрондозы (*Cucumaria frondosa*), кукумари японской (*Cucumaria japonica*), кукумари охотской (*Cucumaria okhotensis*). Дальневосточного трепанга (*Apostichopus japonicus*) разводят в марикультуре.

Главной химической особенностью большинства голотурий являются тритерпеновые гликозиды, обладающие широким спектром биологической активности. Гликозиды голотурий имеют существенные структурные отличия от аналогичных соединений, биосинтезируемых высшими растениями. Большинство этих веществ относятся к голостановому ряду, т.е. они являются производными модельного ланостанового тритерпеноида голостана, имеющего 18(20)-лактон (рис. 1). Неголостановые гликозиды, т.е. не имеющие лактона или обладающие 18(16)-лактоном, относительно редки.

В состав углеводных цепей гликозидов голотурий входят D-ксилоза, D-хиновоза, D-глюкоза, 3-*O*-метил-D-глюкоза и 3-*O*-метил-D-ксилоза и гораздо реже – 3-*O*-метил-D-глюкуроновая кислота, 3-*O*-метил-D-хиновоза, а также 6-*O*-ацетил-D-глюкоза. Число моносахаридов в углеводных цепях может достигать до шести, остаток ксилозы всегда занимает первое положение, гликозилируя С-3 агликона. Углеводные цепи часто содержат сульфат при С-4 первой ксилозы. Дополнительные сульфатные группы, как правило, занимают положения С-6 глюкозных и 3-*O*-метилглюкозных остатков, но иногда сульфатированию подвергаются и иные положения различных моносахаридных остатков.

Систематические исследования тритерпеновых гликозидов голотурий начались еще в 50-е годы XX в. Интерес химиков к этим веществам вызван главным образом их невероятным структурным разнообразием и широким диапазоном биологического действия. Для них характерно ихтиотоксическое действие, а также цитотоксическая и противоопухолевая, антигрибковая и гемолитическая активность и кроме этого радиопротекторное, иммуностимулирующее и адъювантное действие [1–3]. Наборы гликозидов таксономически специфичны, что даже было использовано зоологами-систематиками на практике [4, 5].

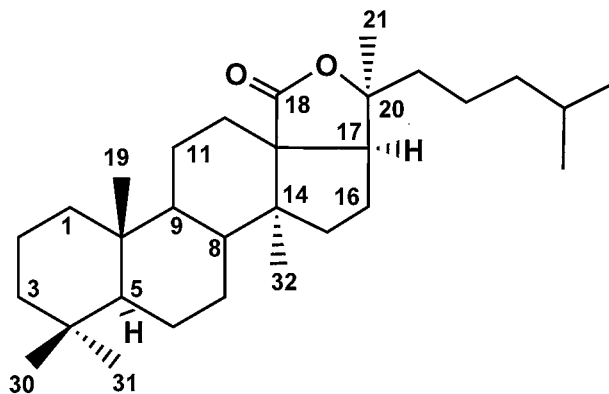


Рис. 1. Голостан – модельный ланостановый тритерпеноид с 18(20)-лактоном

В последние годы получила широчайшее развитие хроматографическая и спектральная техника, включая двумерную спектроскопию ЯМР, а также масс-спектрометрию высокого разрешения. Это позволило проводить более подробные исследования тритерпеновых гликозидов уже изученных ранее голотурий. Установление структуры минорных веществ может дать некоторые сведения как о биосинтезе гликозидов голотурий, так и его эволюции. Новые методы позволяют работать с малыми количествами веществ, изучить малодоступные виды голотурий, а также получить более полную картину таксономического распределения гликозидов в представителях класса Holothuroidea.

Наличие тритерпеновых гликозидов, обладающих сильным мембранолитическим стерин-зависимым действием, потребовало существенной перестройки в биосинтезе мембранных стерина голотурий. 5,6-ненасыщенные стерины, включая прежде всего холестерин, при попадании с пищей в организм голотурии в большинстве своем сульфатируются, а часть из них трансформируется в станола и 7,8-ненасыщенные стерины, которые не взаимодействуют с гликозидами из-за особенностей пространственного строения. Кроме того, в голотуриях отсутствуют ферменты, вызывающие С-14 деметилирование продуктов циклизации сквалена до стерина. Это ведет к накоплению в стериновых фракциях голотурий 14-метил стерина с 9(11)-двойной связью, которые тоже не могут взаимодействовать с холестерином. Эти данные указывают на биохимическую взаимосвязь метаболизма стерина и тритерпеновых гликозидов.

Структурные исследования тритерпеновых гликозидов и стерина голотурий являются традиционным направлением для лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН [6]. В настоящей статье мы даем краткий обзор работ, выполненных в лаборатории в период с 2019 по 2023 г., причем обсуждаем только структуры выделенных соединений, поскольку подробное обсуждение их биологической активности требует отдельной публикации.

Исследование сложной гликозидной суммы голотурии *Psolus fabricii* (Psolidae, Dendrochirotida) началось еще в 1982 г. после того, как в ходе экспедиции на рыболовных сейнерах «Механик Жуков» и «Даларик» Северо-Курильской базы сейнерного флота, работавших на промысле гребешка у о-ва Онекотан, было заготовлено достаточное количество экстрактов этих голотурий. Однако многие гликозиды в то время не могли быть выделены как чистые вещества из-за сложности состава гликозидной фракции. Недавно мы предприняли новую попытку разделить эту сумму, используя современные подходы к высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В результате в 2018 г. были выделены три новых гексаозида, псолюсозида C_1 , C_2 и D_1 вместе с пятью известными соединениями [7]. В продолжение этих исследований были выделены пять новых гексаозидов, псолюсозида C_3 (1), D_2 (2), D_3 (3) D_4 (4) и D_5 (5). С помощью 1H , ^{13}C ЯМР, 1D TOCSY и 2D ЯМР (1H - 1H COSY, HMBC, HSQC, ROESY) спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения установлены их структуры (рис. 2) [8].

Интересно, что псолюсозид D_3 (3) имел 23E-двойную связь и гидропероксидную группу при С-25, что является редкой особенностью у гликозидов голотурий. Однако недавно гликозид с такой же боковой цепью агликона, как у псолюсозида D_3 (3), был найден во вьетнамской голотурии *Holothuria edulis* [9], что указывает на нативность этих соединений.

Продолжение изучения гликозидной фракции из *P. fabricii* привело к выделению и установлению структуры еще шести новых гликозидов, псолюсозидов E (7), F (8), G (9), H (10), H_1 (11) и I (12), а также известного псолюсозида B (6), структура которого была пересмотрена при анализе двумерных ЯМР спектров и подтверждена масс-спектрами высокого разрешения (рис. 3). Кроме того, были выделены и идентифицированы ранее известные гликозиды, псолюсозид A и колохирозид D [10].

В состав данной серии гликозидов 6–12 входили моно- и дисульфатированные линейные и разветвленные тетраозиды вместе с моносульфатированными триозидами. Структурный анализ гликозидов 6–12 показал варибельность как их агликонов (пять различных типов), так и углеводных цепей (шесть типов). Хотя все агликоны были известными, пять типов углеводных цепей оказались новыми. Три линейных тетраозида – псолюсозида E (7), F (8) и G (9) родственны биогенетически. Эти соединения имеют

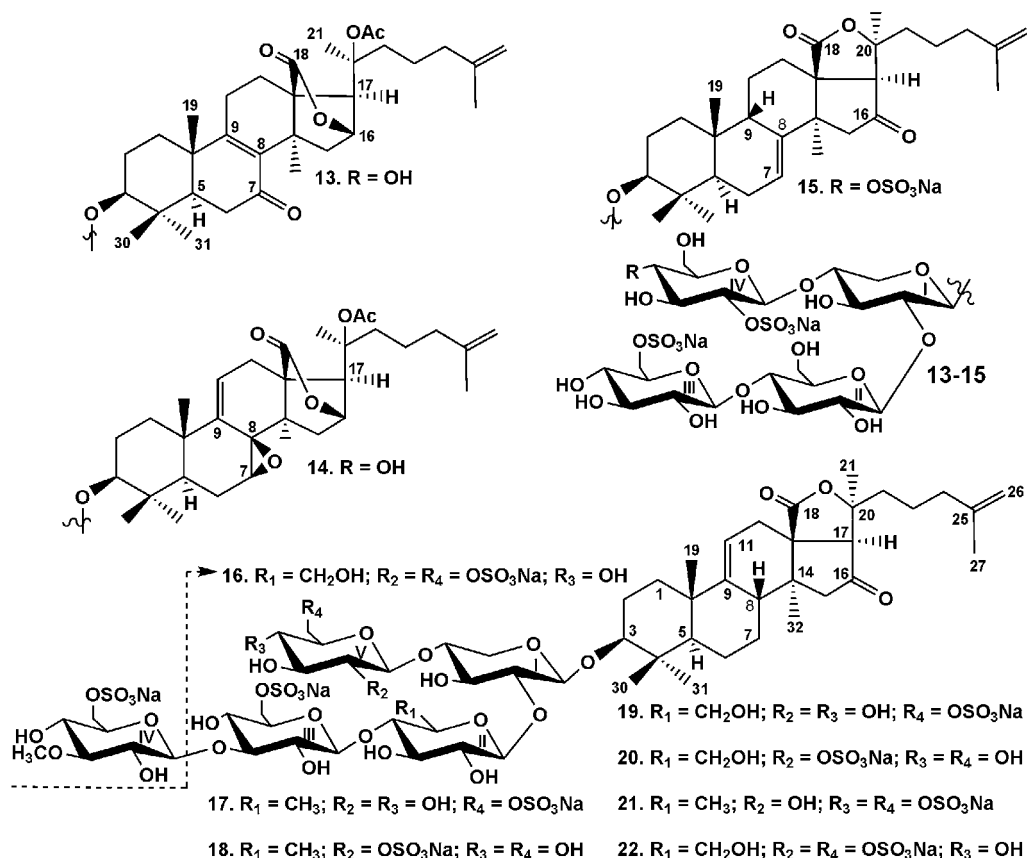


Рис. 4. Структуры тритерпеновых гликозидов из голотурии *Psolus fabricii*. **13** – псолусозид В₁; **14** – псолусозид В₂; **15** – псолусозид J; **16** – псолусозид K; **17** – псолусозид L; **18** – псолусозид M; **19** – псолусозид N; **20** – псолусозид O; **21** – псолусозид P; **22** – псолусозид Q

ших к образованию 7-кето фрагмента, сопряженного с 8(9)-двойной связью в гликозиде **13**, и 7β,8β-эпоксида и 9(11)-двойной связи в гликозиде **14**.

Псолусозиды группы В (**6**, **13**, **14**) имеют одинаковые тетрасахаридные дисульфатированные углеводные цепи, разветвленные по С-4 ксилозного остатка и агликоны с 25(26)-двойной связью, 18(16)-лактоном и 20S-ацетильной группой [10, 11]. Вместе с тем интересно, что положения двойных связей в ядре агликонов **13** и **14** не совпадают с таковыми для гликозида **6**, и, вероятно, процесс окислительных биосинтетических трансформаций сопровождается миграцией двойной связи из положения 7(8) в агликоне **6**, в положение 8(9) в агликоне гликозида **13** и в положение 9(11) в агликоне псолусозида В₂ (**14**).

Псолусозид J (**15**) являлся трисульфатированным тетраозидом с двумя сульфатными группами, присоединенными к одному и тому же моносахаридному остатку. Такого рода структурная черта была впервые найдена в гликозидах голотурий.

В псолусозиде Р (**21**) также имелось два сульфата (при С-4 и С-6) в одном моносахаридном остатке (остатке глюкозы, присоединенной к С-4 первого моносахаридного остатка), всего же он содержал четыре сульфатные группы. Псолусозид Q (**22**) характеризовался сульфатированием положений 2 и 6 аналогичного остатка глюкозы (пятого в цепи), кроме этого он содержит глюкозу и в качестве второго остатка в цепи. Он также является тетра-сульфатированным соединением, такие высокополярные гликозиды в голотуриях были найдены впервые.

В продолжение наших исследований тритерпеновых гликозидов из голотурии *Colochirus quadrangularis* (Cucumariidae, Dendrochirotida), собранной в водах Вьетнама, было выде-

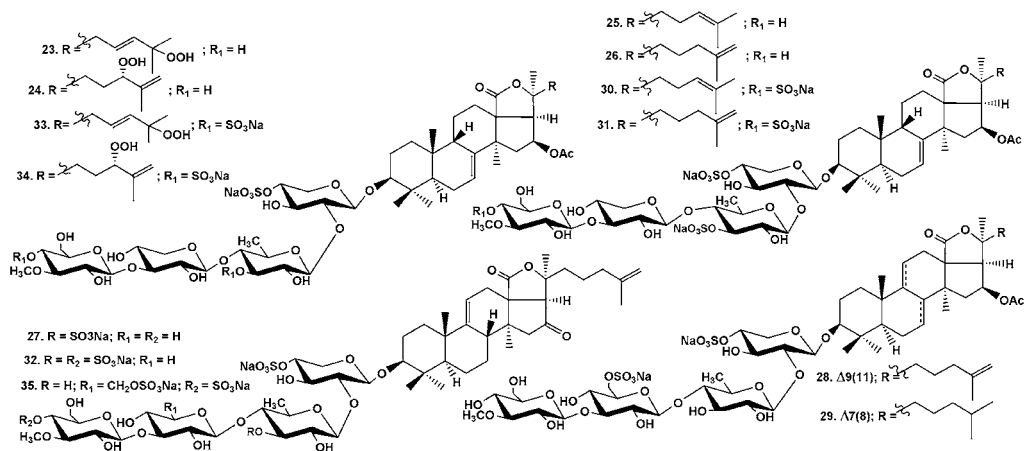


Рис. 5. Химические структуры гликозидов, выделенных из *Colochirus quadrangularis*: **23** – квадрангулярисозид А; **24** – квадрангулярисозид А₁; **25** – квадрангулярисозид В; **26** – квадрангулярисозид В₁; **27** – квадрангулярисозид В₂; **28** – квадрангулярисозид С; **29** – квадрангулярисозид С₁; **30** – квадрангулярисозид D; **31** – квадрангулярисозид D₁; **32** – квадрангулярисозид D₂; **33** – квадрангулярисозид D₃; **34** – квадрангулярисозид D₄; **35** – квадрангулярисозид E

лено 13 новых соединений, имеющих агликоны голостанового типа и тетрасахаридные углеводные цепи с одной, двумя и тремя сульфатными группами. Структуры соединений, названных квадрангулярисозидами А (**23**), А₁ (**24**), В (**25**), В₁ (**26**), В₂ (**27**), С (**28**), С₁ (**29**), D (**30**), D₁–D₄ (**31–34**) и E (**35**) (рис. 5) были установлены с помощью современных методов ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии [12]. Кроме того, выделили девять известных ранее гликозидов: колохирозиды В₁–В₃ [13], лефевреозиды А₂ и С [14], неотионидозид [15], хемоидемозид А [16] и филинопсиды А [17] и F [18].

Квадрангулярисозид А (**23**) содержит агликон с 23Е-двойной связью и гидропероксидной группой при С-25, а квадрангулярисозид А₁ (**24**) – с 25(26)-двойной связью и (S)-гидропероксидной группой при С-24. Аналогичная ситуация наблюдается с квадрангулярисозидами D₃ (**33**) и D₄ (**34**). Гидроперекисные группы в агликонах голотурий встречаются достаточно редко.

Переисследование состава гликозидов дальневосточной голотурии *Thyonidium* (= *Duasmiodactyula*) *kurilensis* (Levin), собранной у побережья о-ва Онекотан в Охотском море при промысловом драгировании гребешка, было следующим этапом нашей работы. Ранние исследования гликозидов этого вида показали сложность его гликозидной суммы. Из-за этого часть гликозидной суммы была подвергнута кислотному гидролизу с последующим разделением полученных производных. В результате была установлена структура двух генинов – курилогенина [19] и немогенина [20]. Позднее были выделены два нативных гликозида, курилозиды А и С [21]. Абсолютные конфигурации моносахаридных остатков, составляющих углеводные цепи курилозидов А и С, были определены как D [21]. Однако остальная часть гликозидной фракции, содержащая более полярные и минорные гликозиды, осталась неизученной.

В продолжение этих исследований нам удалось выделить еще шесть гликозидов, курилозидов А₁ (**36**), А₂ (**37**), С₁ (**38**), D (**39**), E (**40**) и F (**41**) (рис. 6), и известный курилозид А [22].

Структуры новых соединений **36–41** были установлены, а структура курилозида А была подтверждена с помощью анализа 1D и 2D ЯМР спектров, а также масс-спектров ВР ИЭР. В составе данной серии гликозидов были обнаружены пять различных типов углеводных цепей, включая три новых. Агликоны представляли собой гекса-*нор*-ланостановые производные без лактона, и только один ланостановый агликон содержал полноценную боковую цепь.

Немного позднее из голотурии *T. kurilensis* было выделено еще девять новых гликозидов – курилозиды А₃ (**42**), D₁ (**43**), G (**44**), H (**45**), I (**46**), I₁ (**47**), J (**48**), K (**49**) и K₁ (**50**) (рис. 7), а также два десульфатированных производных, DS-курилозид L (**51**) и DS-курилозид M (**52**) (рис. 8) [23].

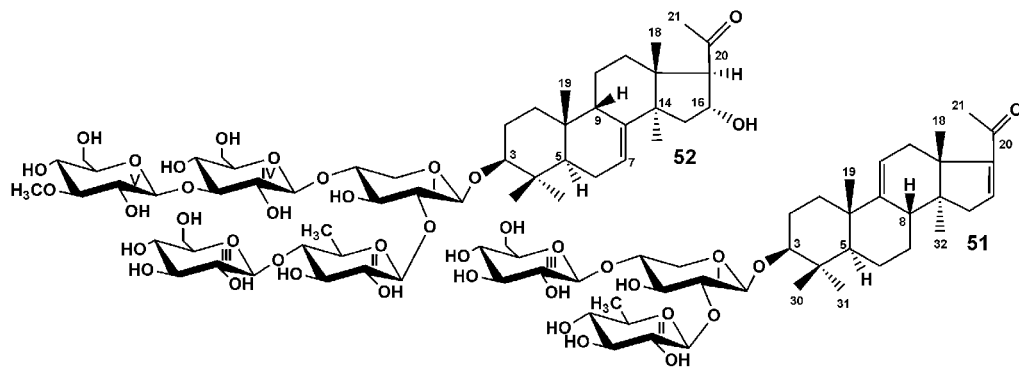


Рис. 8. Химические структуры десульфатированных гликозидов, полученных из *Thyonidium kurilensis*: **51** – DS-курилозид L; **52** – DS-курилозид M

Было открыто пять новых типов углеводных цепей (курилозиды групп G–K), включая трисульфатированные пента- (курилозиды группы I (**46**, **47**)) и гексаозиды (курилозид H (**45**)). Гликозид с шестью моносахаридными остатками и тремя сульфатными группами, наряду с тетрасульфатированными гликозидами из *Psolus fabricii* [11], относится к самым полярным тритерпеновым гликозидам, найденным в голотуриях. При анализе строения дисульфатированных гекса- и пентасахаридных цепей курилозидов групп G (**44**), J (**48**) и K (**49**, **50**) хорошо прослеживается комбинаторный (мозаичный) тип биосинтеза гликозидов, а именно введение сульфатных групп в различные положения. В то же время положение одной из сульфатных групп (при C-6 глюкозы, присоединенной к C-4 первого моносахаридного остатка, ксилозы) остается неизменным во всех нативных гликозидах *T. kurilensis*. В гликозидах **42–50** были найдены три новых неголостановых агликона, не имеющих лактонного цикла, два из них являются 22,23,24,25,26,27-гекса-*нор*-ланостановыми производными, один имеет нормальную боковую цепь. Большинство агликонов гликозидов *T. kurilensis* отличаются друг от друга заместителями при C-16 (α - и β -ориентированные гидроксид- или ацетоксигруппы или кетогруппа) и C-20 (гидроксид-, ацетоксид- или кетогруппы) и представляют биогенетически родственные ряды соединений. Гликозиды с 16 α -заместителями выделены только из *T. kurilensis*, 16 β -гидроксидированные агликоны также обнаружены впервые. Они могут рассматриваться как «горячие метаболиты» – биосинтетические предшественники агликонов с 16 β -ацетоксигруппой.

Из суммы десульфатированных производных, полученных в 1991 г. сольволизом нативных гликозидов в смеси безводных пиридина и диоксана для того, чтобы облегчить задачу их хроматографического разделения, были выделены DS-курилозид L (**51**) и DS-курилозид M (**52**) (рис. 8). Гликозид **51** имел трисахаридную углеводную цепь, разветвленную по первому моносахаридному остатку (ксилозы), являясь «горячим» метаболитом и ключевым звеном в биосинтезе тетраозидов, пентаозидов и гексаозидов.

В отличие от агликонов всех известных гликозидов из *T. kurilensis* агликон DS-курилозида M (**52**) содержит 7(8)-двойную связь, что подтверждает наличие у этой голотурии оксидоскваленциклаз двух типов – паркеолсинтазы и 9 β H-ланоста-7,24-диен-3 β -ол-синтазы. При этом паркеолсинтаза более активна или экспрессируется в больших количествах.

Род *Psolus* включает в себя 58 видов, и только три из них были химически исследованы к настоящему времени: *P. fabricii*, *P. eximius* [24] и *P. patagonicus* [25, 26]. Нами исследован четвертый представитель этого рода, *P. chitonoides*, из которого было выделено шесть новых тритерпеновых гликозидов, хитонидозиды A (**53**), A₁ (**54**), B (**55**), C (**56**), D (**57**) и E (**58**) (рис. 9), а их химические структуры были установлены современными спектральными методами [27].

Наиболее интересная особенность трех выделенных из *P. chitonoides* гликозидов, хитонидозидов A (**53**), B (**55**) и E (**58**), – наличие 18(20)-эпоксида вместо обычного 18(20)-лактона. То есть агликон является аналогом обычного голотоксиногенина, но имеет 18(20)-эпоксигруппу.

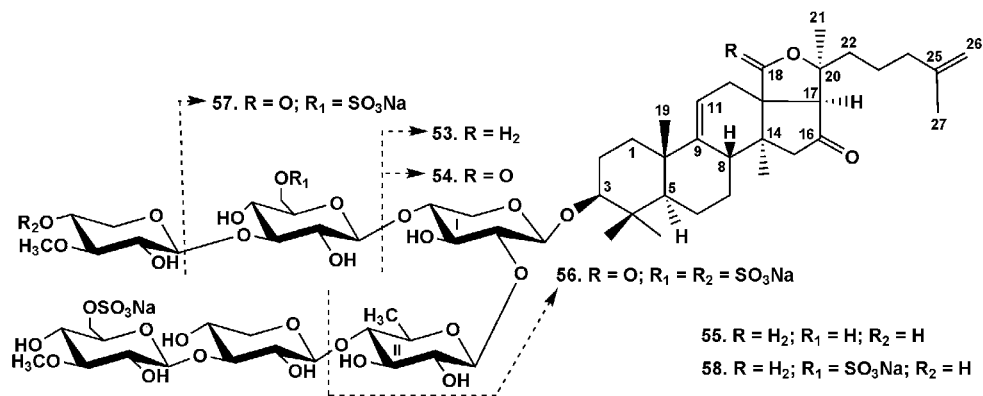


Рис. 9. Химические структуры гликозидов, выделенных из *Psolus chitonoides*: **53** – хитонидозид А; **54** – хитонидозид А₁; **55** – хитонидозид В; **56** – хитонидозид С; **57** – хитонидозид D; **58** – хитонидозид Е

Это первый случай нахождения данной структурной особенности в гликозидах голотуррий. По-видимому, гликозиды с 18(20)-эпоксидом образуются в процессе биосинтеза при задержке дальнейшего окисления «горячих» метаболитов с гидроксидом при С-18.

Интересно, что цитотоксическая активность гликозидов с таким агликоном против эритроцитов и опухолевых клеток не была снижена по сравнению с гликозидами, имеющими 18(20)-лактон.

Продолжая исследования гликозидов *P. chitonoides* [27], мы выделили четыре новых гликозида, хитонидозиды Е₁ (**59**), F (**60**), G (**61**), и H (**62**) (рис. 10) [28].

Хитонидозид G (**61**) содержал в качестве агликона аналог голотоксигенина с 18(20)-эпоксидом вместо лактона, остальные гликозиды имели обычный голотоксигенин. Хитонидозид Е₁ (**59**) содержал терминальный остаток 3-О-метилксилозы, что встречается не так часто в гликозидах голотуррий, в хитонидозиде F (**60**) и H (**62**) терминальный остаток 3-О-метилглюкозы был сульфатирован по С-4, что бывает довольно редко.

В завершение исследований гликозидов *P. chitonoides* были установлены структуры новых хитонидозидов I (**63**), J (**64**), K (**65**), K₁ (**66**) и L (**67**) [29] (рис. 11).

В отличие от большинства гликозидов из *P. chitonoides* агликоны хитонидозидов K (**65**) и K₁ (**66**) имели 7(8)-двойную связь. Кроме того, эти гликозиды были тетрасульфатированными гексаозидами, наиболее полярными из известных на данный момент гликозидов голотуррий.

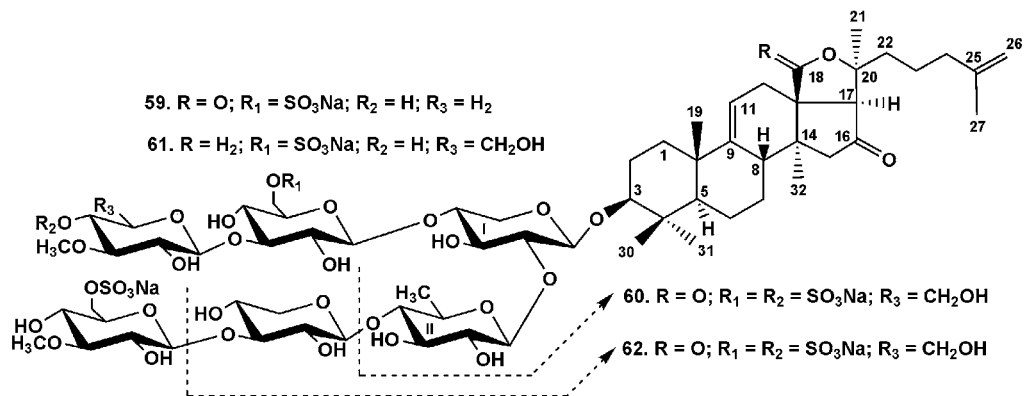


Рис. 10. Химическая структура гликозидов, выделенных из *Psolus chitonoides*: **59** – хитонидозид Е₁; **60** – хитонидозид F; **61** – хитонидозид G; **62** – хитонидозид H

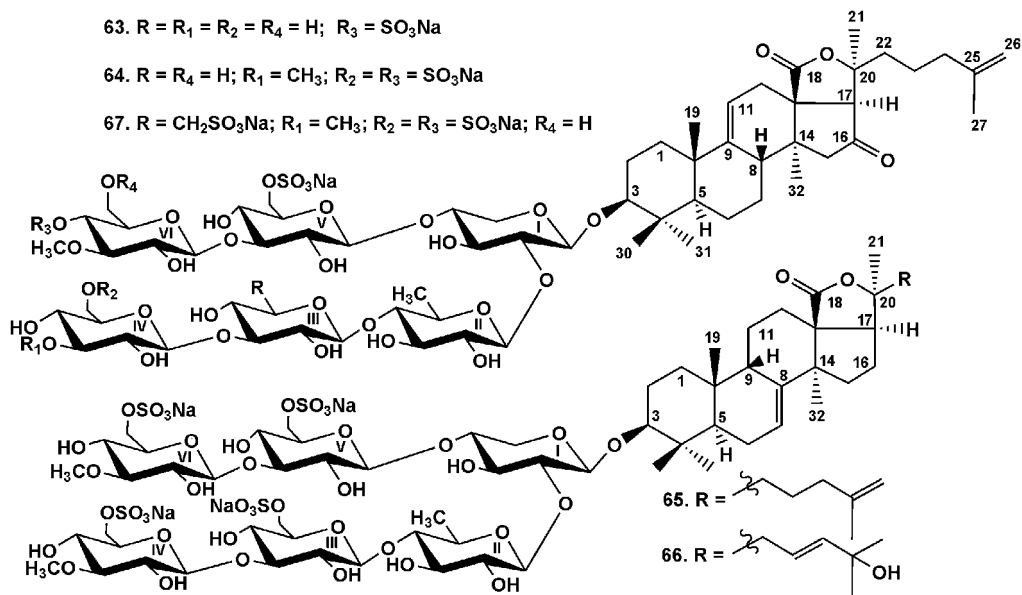


Рис. 11. Химические структуры гликозидов, выделенных из *Psolus chitonoides*: **63** – хитонидозид I; **64** – хитонидозид J; **65** – хитонидозид K; **66** – хитонидозид K₁; **67** – хитонидозид L

Наличие в гликозидной сумме *P. chitonoides* гликозидов и с 7(8)-, и 9(11)-двойными связями, как и в других подобных случаях, свидетельствует об участии в их биосинтезе двух типов оксидоскваленцилаз – паркеолсинтазы и 9 β -Н-ланоста-7,24-диен-3 β -ол-синтазы.

Таким образом, в результате исследования гликозидного состава голотурии *Psolus chitonoides* были выделены 15 ранее неизвестных тритерпеновых гликозидов – хитонидозиды A–L и установлены их структуры. В их составе найдено четыре разных агликона: два из них характеризуются 9(11)-двойными связями в полициклической системе (голотоксиногенин и его структурный аналог с 18(20)-эфирной связью), а два других имеют 7(8)-незамещенное ядро и различные боковые цепи.

Разнообразие же углеводных цепей хитонидозидов более велико по сравнению с агликонами. Двенадцать структурно отличающихся друг от друга углеводных цепей обнаружено в составе хитонидозидов групп A–L. Среди них есть тетрасахаридные цепи (хитонидозиды групп A, C и F), отличающиеся друг от друга архитектурой (наличие/отсутствие нижней/верхней полуцепи), моносахаридным составом и числом сульфатных групп, и два типа пентасахаридных цепей (хитонидозиды групп D и H), различающиеся наличием/отсутствием одного из терминальных (четвертого или шестого) 3-О-метилглюкозных остатков, сульфатированных по C-4 или по C-6.

Гликозиды с шестью моносахаридными остатками (семь типов: хитонидозиды групп B, E, G и I–L) преобладали в гликозидной сумме *P. chitonoides*. Они различались третьим остатком в цепи (ксилоза или глюкоза), количеством (от одной до четырех) и положением сульфатных групп и, наконец, терминальными моносахаридами в нижней (3-О-метилглюкоза или глюкоза) и верхней (3-О-метилксилоза или 3-О-метилглюкоза) полуцепях.

Из дальневосточной голотурии *Paracaudina chilensis* (Caudinidae, Molpadida) нами были выделены пять новых тритерпеновых гликозидов, хиленсозидов A (**68**), A₁ (**69**), B (**70**), C (**71**) и D (**72**), и установлены их структуры (рис. 12) [30].

В составе гликозидов **68–72** были обнаружены два разных агликона, причем один из них присутствовал в четырех из пяти соединений, и четыре типа углеводных цепей. Соединения различались числом сульфатных групп: две – в хиленсозидах групп A (**68**, **69**) и B (**70**), три – в хиленсозиде C (**71**), четыре – в хиленсозиде D (**72**) – и их положениями. Причем некоторые из них были довольно необычными для гликозидов голотурий, такие как положение 4 глюкозы и 3-О-метилглюкозы, тогда как положение C-3 третьего остатка

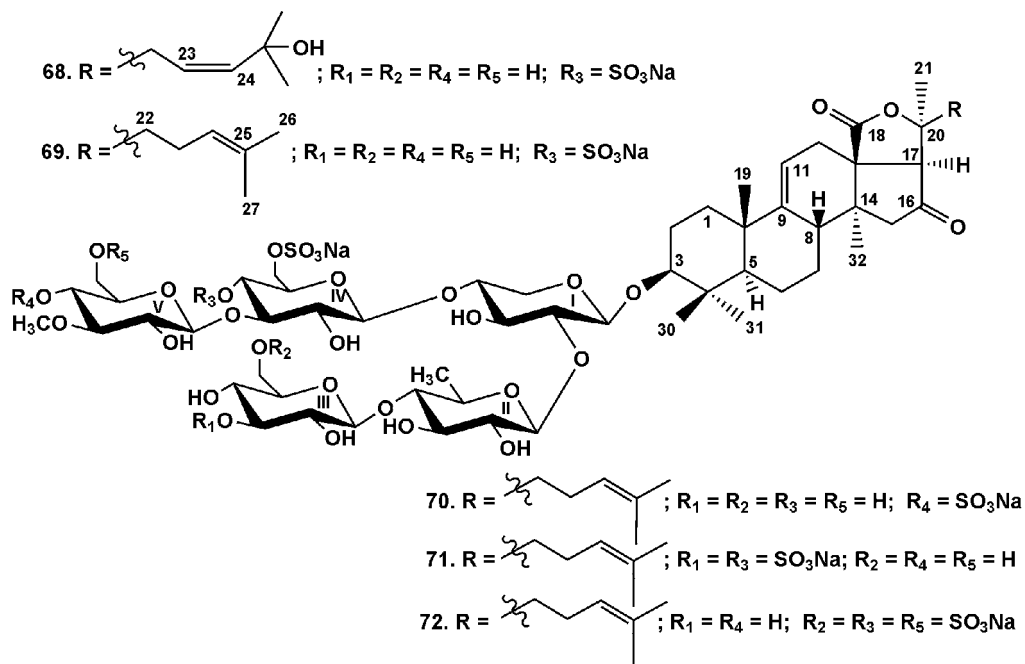


Рис. 12. Химические структуры гликозидов, выделенных из *Paracaudina chilensis*: **68** – хиленсозид А; **69** – хиленсозид А₁; **70** – хиленсозид В; **71** – хиленсозид С; **72** – хиленсозид D

(глюкозы), по которому была сульфатирована цепь хиленсозид С (**71**), было и вовсе уникальным, так как блокировало возможность дальнейшего удлинения углеводной цепи при биосинтезе.

Такое разнообразие в количестве и положении сульфатных групп, очевидно, указывает на высокую активность сульфатаз, которые, однако, имеют низкую специфичность, присоединяя сульфатные группы в различные положения одного или нескольких моносахаридных остатков в гликозидах **68–72**. Особенно интересным было наблюдение, что сульфатаза может конкурировать с гликозидазой, присоединяя сульфатную группу в положение 3 третьего моносахаридного остатка (глюкозы) в гликозиде **71** вместо потенциального гликозилирования этого положения. Интересно, что в гликозидах *P. chilensis* найдены только агликоны с 9(11)-двойной связью, что указывает на функционирование только одной оксидоскваленциклазы, образующей паркеол (предшественник гликозидов с 9(11)-двойной связью).

Гликозиды *P. chilensis* были структурно близки ряду гликозидов из представителей отряда Dendrochirotida, что подтверждает большую филогенетическую близость отряда Molpadida к отряду Dendrochirotida, чем к отряду Aspidochirotida.

Дальнейшая работа с гликозидами *P. chilensis* [30] привела к установлению структур трех новых тетрасульфатированных высокополярных гликозидов хиленсозидов Е (**73**), F (**74**) и G (**75**) (рис. 13) [31].

Всего в результате исследования гликозидного состава голотурии *Paracaudina chilensis* были установлены структуры восьми новых гликозидов (хиленсозидов А, А₁, В–G). Структурное разнообразие этих соединений обеспечивается главным образом различным числом и положением сульфатных групп. Семь гликозидов имеют пентасахаридные, разветвленные по С-4 первого моносахаридного остатка (ксилозе) цепи с одним и тем же моносахаридным составом и последовательностью моносахаридных остатков. Один гликозид из серии – хиленсозид G (**75**) – содержит шесть моносахаридных остатков за счет наличия дополнительной глюкозы в нижней полупцепи. Аналогично семь гликозидов имели идентичные агликоны и только один, хиленсозид А [30], характеризовался иной структурой боковой цепи агликона.

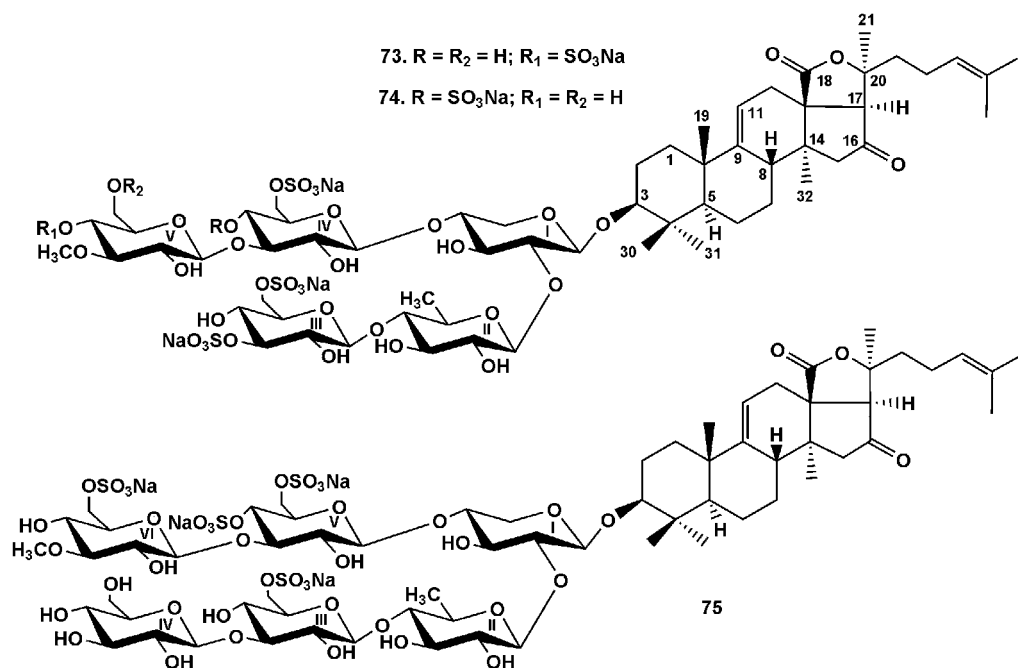


Рис. 13. Химические структуры гликозидов, выделенных из *Paracaudina chilensis*: 73 – хиленсозид Е; 74 – хиленсозид F; 75 – хиленсозид G

Из дальневосточной голотурии *Cucumaria djakonovi* (Cucumariidae, Dendrochirotida), собранной в Авачинском заливе, на первом этапе изучения ее гликозидной суммы была выделена серия новых моносульфатированных тетра- и пентаозидов, дьяконовиозидов А (76), А₁ (77), А₂ (78), В₁ (79), В₂ (80), В₃ (81) и В₄ (82) (рис. 14) [32].

Наиболее интересной структурной особенностью дьяконовиозидов А₂ (78), В₂ (80) и В₄ (82) является наличие пиранозного 16(23)-полукетала. Его образование происходит сходным образом с образованием пиранозных форм сахаров в результате кольчато-цепной таутомерии, при которой неферментативная внутримолекулярная реакция приводит к превращению изомера с открытой цепью в более устойчивый циклический изомер. В случае найденных гликозидов сходный процесс приводит к образованию агликонов с альфа-пиранозным фрагментом. *O*-ацетилтрансферазы катализируют введение ацетатных групп в молекулы предшественников, содержащих гидроксильные группы. Возможной причиной превращения предшественника с 16β-гидроксилом в агликоны с 23(16)-полукеталем, характерного для некоторых гликозидов *C. djakonovi*, является задержка действия *O*-ацетилтрансферазы на интермедиат с 16β-ОН группой.

Результатом следующего этапа исследования гликозидов *C. djakonovi* [32] стало выделение, установление структур и изучение биологической активности новых дьяконовиозидов С₁ (83), D₁ (84), E₁ (85) и F₁ (86), наряду с обнаружением нескольких известных веществ 87–92 (рис. 15) [33].

Четыре выделенных гликозида (86 и 90–92) содержали неголостановые агликоны без лактонного цикла, включая один новый в дьяконовиозиде F₁ (86). Интересно, что дьяконовиозид F₁ (86) является единственным соединением из этой серии, имеющим нормальную неукороченную боковую цепь. Три другие агликона являются гекса-*нор*-ланостановыми производными. Дьяконовиозид F₁ (86), кукумариозид А₃-2 (90) и кореозид А (92) образуют биогенетический ряд, отражающий образование в процессе биосинтеза *нор*-ланостановых производных через стадию окисления С-22 с последующим окислительным расщеплением 20(22)-ковалентной связи. Тот же самый путь реализуется в биосинтезе стероидных гормонов. Интересно, что набор трисульфатированных пен-

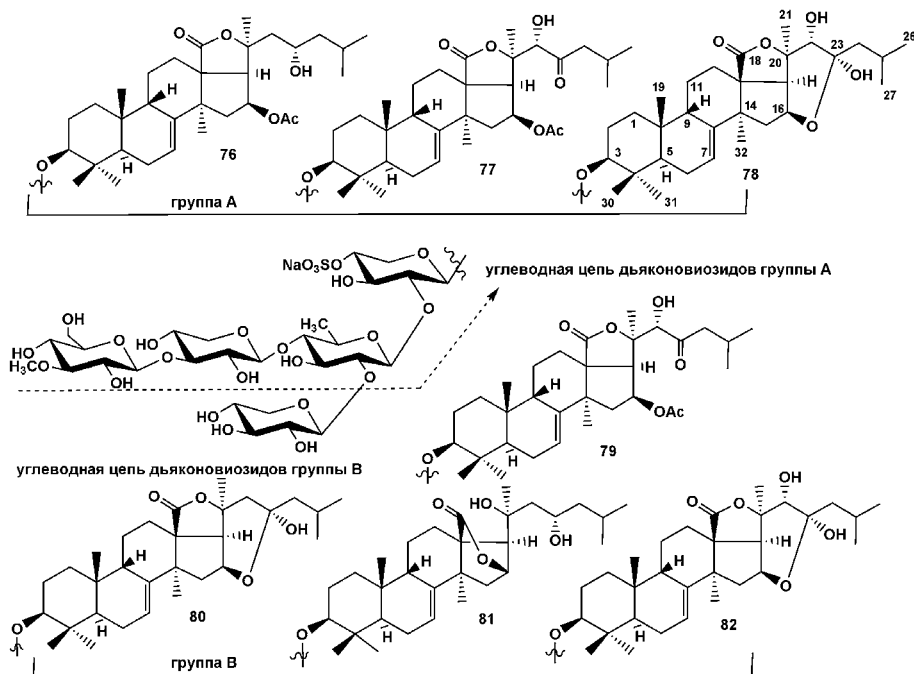


Рис. 14. Химические структуры гликозидов, выделенных из голотурии *Cucumaria djakonovi*: **76** – дьяконовиозид А; **77** – дьяконовиозид А₁; **78** – дьяконовиозид А₂; **79** – дьяконовиозид В₁; **80** – дьяконовиозид В₂; **81** – дьяконовиозид В₃; **82** – дьяконовиозид В₄

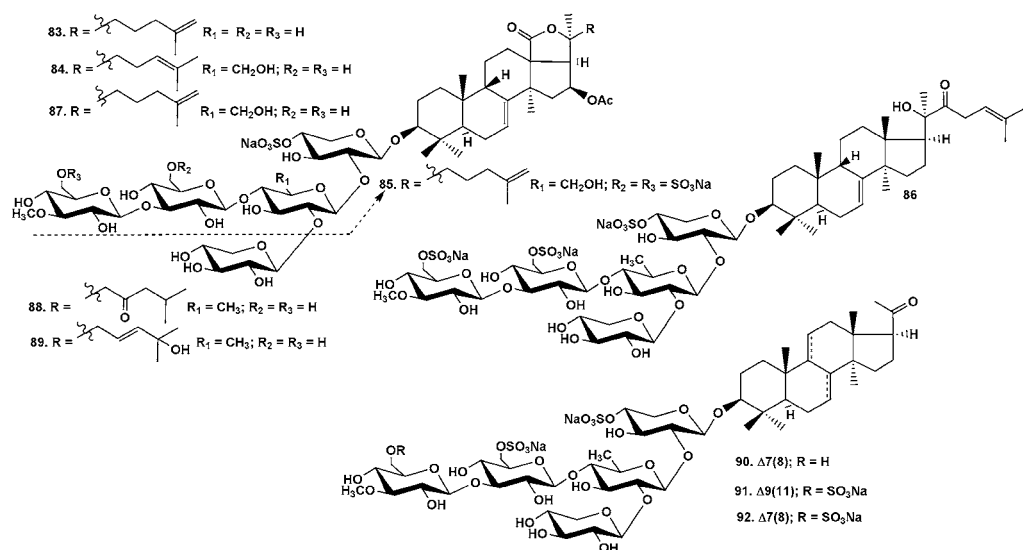


Рис. 15. Химические структуры тритерпеновых гликозидов из *Cucumaria djakonovi*: **83** – дьяконовиозид С; **84** – дьяконовиозид D; **85** – дьяконовиозид E; **86** – дьяконовиозид F₁; **87** – охотозид А₂-1; **88** – кукумариозид А₂-5; **89** – фрondoзид А₂-3; **90** – кукумариозид А₃-2; **91** – изокореозид А; **92** – кореозид А

таозидов *C. djakonovi* (дьяконовиозид F₁, изокореозид А и кореозид А) соответствует аналогичному ряду, найденному в *C. frondosa* и дополняет его [34]: три пары изомеров, отличающиеся положением двойных связей в ланостановом ядре, имели различным образом замещенные положения С-22 или укороченную боковую цепь. Соединение **86**,

имеющее карбонильную группу при C-22, может рассматриваться как отсутствующее звено в ряду агликонов гликозидов *C. frondosa*, которое заполняет промежуток между 22-гидроксилированными (22-*O*-ацетилированными) и гекса-*нор*-ланостановыми производными.

Интересно, что изокореозид А (91) является единственным гликозидом из *C. djakonovi*, имеющим 9(11)-двойную связь. Следовательно, две оксидоскваленциклазы (паркеолсинтаза и 9βН-ланоста-7,24-диен-3β-ол-синтаза) участвуют в биосинтезе и образуют два различных типа полициклических ядер гликозидов *C. djakonovi*. Однако паркеолсинтаза, вероятно, преимущественно вовлечена в биосинтез свободных 14α-метил стерина с 9(11)-двойной связью, в то время как активность 9βН-ланоста-7,24-диен-3β-ол-синтазы ведет к образованию тритерпеновых агликонов.

Всего в гликозидах *C. djakonovi* присутствовало пять новых агликонов [32], которые входили в состав преимущественно моносультатированных соединений, в то время как среди трисульфатированных соединений был найден только один гликозид с новым агликоном. Восемь типов углеводных цепей обнаружено в гликозидах *C. djakonovi*, два из которых были новыми, в том числе моносультатированная пентасахаридная цепь дьяконовиозида С₁ (83) с ксилозой в качестве второго моносахаридного остатка. Такая структурная особенность очень редка для гликозидов голотурий. Трисультатированная тетрасахаридная цепь дьяконовиозида Е₁ (85) с глюкозой в качестве второго моносахаридного остатка также была обнаружена впервые. В состав дьяконовиозидов групп А и В входят тетра- и пентасахаридные моносультатированные цепи, найденные ранее в составе гликозидов нескольких представителей рода *Cucumaria*. Олигосахаридные части дьяконовиозидов D₁ (84) и F₁ (86) и известных соединений 87–92 являются характерными для представителей рода *Cucumaria* [35]. Эти данные подтверждают возможность использования гликозидов в качестве хемотаксономических маркеров. Принадлежность *C. djakonovi* к роду *Cucumaria*, несомненно, доказывается присутствием гликозидов, характерных и для других видов рода. Предположение, что все виды рода *Cucumaria* обязательно содержат одинаковые моно-, ди- и трисульфатированные пентасахаридные разветвленные цепи, но при этом специфические агликоны, подтверждается структурами гликозидов *C. djakonovi*. Набор углеводных цепей, биосинтезируемый голотуриями рода *Cucumaria*, был расширен новыми углеводными цепями дьяконовиозидов.

В общем в результате исследования гликозидного состава голотурии *Cucumaria djakonovi* было выделено 11 новых и 9 известных гликозидов, найденных ранее в других представителях рода *Cucumaria*. Двенадцать различных агликонов входили в состав выделенных гликозидов, причем пять из них были новыми, включая уникальный агликон, имеющий 23,16-полукетальный фрагмент.

Было показано, что, с одной стороны, для каждого вида рода *Cucumaria* характерен уникальный видоспецифичный состав гликозидов, а с другой стороны, наличие общих гликозидов для разных представителей рода подтверждает отнесение той или иной голотурии к этому роду.

Таким образом, с 2019 по 2023 г. нами выделено более 80 новых тритерпеновых гликозидов из тихоокеанских голотурий, причем ряд из них обладает уникальными структурными чертами. Полученные данные позволили изучить закономерности биосинтеза и зависимость биологической активности гликозидов от их структуры, но обсуждение этих результатов, как уже упоминалось, выходит за пределы данной публикации.

В нашей лаборатории также был изучен состав свободных стерина голотурии *Orphnurgus cf. glaber* Walsh, 1891 – редкой глубоководной голотурии, собранной в Тихом океане с глубины 2231 м. В результате этого исследования были найдены соединения 93 (а, с-е), 94 (а, с-е), 95 (а-с, е, f), 96 (а, е), 97 (а, е), 98 (а, е) (рис. 16) [36]. Структурную идентификацию веществ выполнили с помощью ГЖХ/МС, а также спектроскопии ЯМР отдельных фракций.

Было установлено, что в состав фракции свободных стерина глубоководной голотурии *Orphnurgus cf. glaber* входят холестерин (93а) и 24-этилхолестерин (93е) и продукты их модификации в стеринах ядрах: Δ⁰ (94а и 94е), Δ⁷ (95а и 95е), Δ^{7,14} (96а и 96е), Δ^{7,9(11)} (97а и 97е), диоксистерины (98а и 98е). Стерины с другими боковыми цепями встречаются

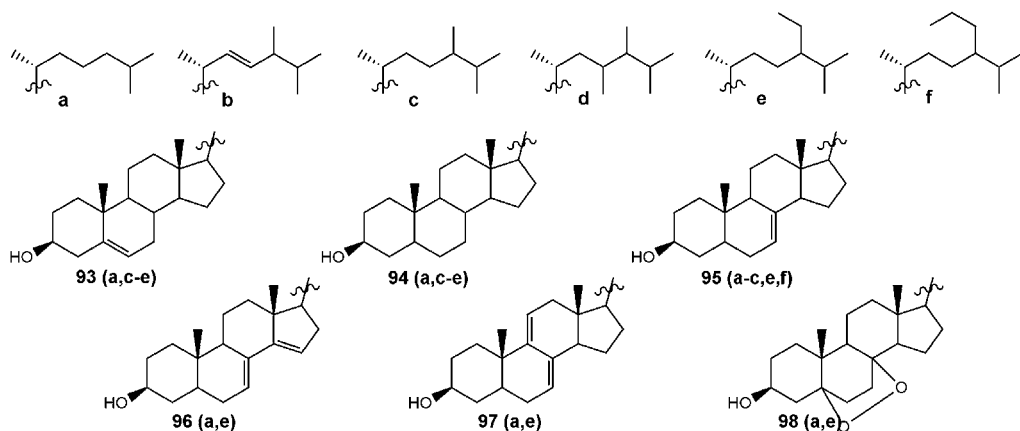


Рис. 16. Структуры стерinov из голотурии *Orphnurgus cf. glaber*

в небольших количествах. По-видимому, обилие соединений с общей холестериновой боковой цепью и особенно с 24-этилзамещенной боковой цепью отражает стеринный состав фитодетрита, которым питается *Orphnurgus cf. glaber*.

Большинству голотурий присуща способность трансформировать ядро получаемых с пищей стериннов, превращая Δ^5 -стерины в их Δ^7 -аналоги [37]. Обычно голотурии биосинтезируют тритерпеновые гликозиды в качестве средств химической защиты от хищников, но их собственные клетки устойчивы к действию их цитотоксинов благодаря присутствию в мембране Δ^7 -стериннов [1]. Тритерпеновые гликозиды не были обнаружены в *Orphnurgus cf. glaber*, но ее стеринный состав демонстрирует наличие интенсивной трансформации пищевых Δ^5 -стериннов, указывая, что отсутствие гликозидов в этой голотурии может носить вторичный характер. Стериновая фракция содержит 14,4% Δ^5 -стериннов, 12,6% – станолов, 51,6% – Δ^7 -стериннов и 20,6% – полиненасыщенных стериннов и аддуктов кислорода. Интересной особенностью стеринового состава было наличие соединений с полиненасыщенными стериновыми ядрами. Это отмечалось ранее и для других глубоководных голотурий. Мы полагаем, что наличие ди- и триненасыщенных стериннов свидетельствует об адаптации мембран, содержащих эти стерины, к пониженным температурам. *O. cf. glaber* не содержит $\Delta^{5,7}$ -стериннов, являющихся промежуточными продуктами трансформации Δ^5 -стериннов в Δ^7 -стерины у мелководных голотурий [38], но у нее имеются кислородные аддукты **98a** и **98e**, которые легко образуются из $\Delta^{5,7}$ -стериннов и могут восстанавливаться. Таким образом, мы обнаружили 21 компонент стериновой фракции, содержащий Δ^7 , Δ^0 , Δ^5 , полиненасыщенные или 5,8-эпидиоксिमодифицированные ядра и преимущественно насыщенные боковые цепи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kalinin V.I., Aminin D.L., Avilov S.A., Silchenko A.S., Stonik V.A. Triterpene glycosides from sea cucumbers (Holothurioidea, Echinodermata), biological activities and functions // *Studies in Natural Product Chemistry (Bioactive Natural Products)* / ed. Atta-ur-Rahman. The Netherlands: Elsevier Science Publisher, 2008. Vol. 35. P. 135–196.
2. Aminin D.L., Pisl'yagin E.A., Menchinskaya E.S., Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinin V.I. Immunomodulatory and anticancer activity of sea cucumber triterpene glycosides // *Studies in Natural Products Chemistry* / ed. Atta-ur-Rahman. The Netherlands: Elsevier Science B.V., 2014. Vol. 41. P. 75–94.
3. Aminin D.L., Menchinskaya E.S., Pisl'yagin E.A., Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinin V.I. Anti-cancer activity of sea cucumber triterpene glycosides // *Mar. Drugs*. 2015. Vol. 13. P. 1202–1223.
4. Kalinin V.I., Avilov S.A., Silchenko A.S., Stonik V.A. Triterpene glycosides of sea cucumbers (Holothurioidea, Echinodermata) as taxonomic markers // *Nat. Prod. Commun.* 2015. Vol. 10, N1. P. 21–26.

5. Калинин В.И., Сильченко А.С., Авилов С.А. Тривтерпеновые гликозиды голотурий. Таксономическое значение и экологическая роль // Известия РАН. Серия биологическая. 2016. № 6. С. 616–624.
6. Калинин В.И., Авилов С.А., Сильченко А.С. Исследование структуры тривтерпеновых гликозидов голотурий в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН // Вестн. ДВО РАН. 2019. № 5. С. 40–46.
7. Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinovskiy A.I., Kalinin V.I., Andrijaschenko P.V., Dmitrenok P.S. Psolusosides C₁, C₂, and D₁, novel triterpene hexaosides from the sea cucumber *Psolus fabricii* (Psolidae, Dendrochirotida) // Nat. Prod. Commun. 2018. Vol. 13. P. 1623–1628.
8. Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinovskiy A.I., Kalinin V.I., Andrijaschenko P.V., Dmitrenok P.S., Popov R.S., Chingizova E.A., Kasakin M.F. Psolusosides C₃ and D₂–D₅, five novel triterpene hexaosides from the sea cucumber *Psolus fabricii* (Psolidae, Dendrochirotida): chemical structures and bioactivities // Nat. Prod. Commun. 2019. P. 1–12. DOI: 10.1177/1934578X19861253.
9. Le H., Vien L.T., Hanh T.T.H., Thanh N.V., Cuong N.X., Nam N.H., Thung D.C., Ivanchina N.V., Thao D.T., Dmitrenok P.S., Kicha A.A., Kiem P.V., Minh C.V. Triterpene glycosides from the Vietnamese sea cucumber *Holothuria edulis* // Nat. Prod. Res. 2020. Vol. 34. P. 1061–1067.
10. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Kalinin V.I., Andrijaschenko P.V., Dmitrenok P.S., Popov R.S., Chingizova E.A., Ermakova S.P., Malyarenko O.S. Structures and bioactivities of six new triterpene glycosides, psolusosides E, F, G, H, H₁, and I and the corrected structure of psolusoside B from the sea cucumber *Psolus fabricii* // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17. 358 [1–24].
11. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Kalinin V.I., Andrijaschenko P.V., Dmitrenok P.S., Popov R.S., Chingizova E.A. Structures and bioactivities of psolusosides B₁, B₂, J, K, L, M, N, O, P and Q from the sea cucumber *Psolus fabricii*. The first finding of tetrasulfated marine low molecular weight metabolites // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17. 631 [1–24].
12. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Ermakova S.P., Malyarenko O.S., Dautov S. Sh., Kalinin V.I. Structures and bioactivities of quadrangularisides A, A₁, B, B₁, B₂, C, C₁, D, D₁–D₄, and E from the sea cucumber *Colochirus quadrangularis*: the first discovery of the glycosides, sulfated by C-4 of the terminal 3-O-methylglucose residue. Synergetic effect on colony formation of tumor HT-29 cells of these glycosides with radioactive irradiation // Mar. Drugs. 2020. Vol. 18. 394 [1–35].
13. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Dmitrenok P.S., Kalinin V.I., Yurchenko E.V., Dolmatov I.Y. Colochirosides B₁, B₂, B₃ and C, novel sulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Colochirus robustus* (Cucumariidae, Dendrochirotida) // Nat. Prod. Commun. 2015. Vol. 10. P. 1687–1694.
14. Rodriguez J., Riguera R. Lefevreosides: four novel triterpenoid glycosides from the sea cucumber *Cucumaria lefevrei* // J. Chem. Res. (M). 1989. P. 2620–2636.
15. Zurita M.B., Ahond A., Poupot C., Potier P. Invertebres marins du lagon Neo-Caledonien, VII. Etude structurale d'un nouveau saponoside sulfate extrait de l'holothurie *Neothyonidium magnum* // J. Nat. Prod. 1986. Vol. 49. P. 809–813.
16. Chludil H.D., Muniain C.C., Seldes A.M., Maier M.S. Cytotoxic and antifungal triterpene glycosides from the Patagonian sea cucumber *Hemoidema spectabilis* // J. Nat. Prod. 2002. Vol. 65. P. 860–865.
17. Yi Y.-H., Xu Q.-Z., Li L., Zhang S.-L., Wu H.-M., Ding J., Tong Y.G., Tan W.-F., Li M.-H., Tian F., Wu J.-H., Liaw C.-C., Bastow K.F., Lee K.-H. Philinopsides A and B, two new sulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Pentacta quadrangularis* // Helv. Chim. Acta. 2006. Vol. 89. P. 54–63.
18. Zhang S.-L., Li L., Yi Y.-H., Sun P. Philinopsides E and F, two new sulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Pentacta quadrangularis* // Nat. Prod. Res. 2006. Vol. 20. P. 399–407.
19. Kalinovskii A.I., Avilov S.A., Stepanov V.R., Stonik V.A. Glycosides of marine invertebrates. XXIII. Kurilogenin – a new genin from the glycosides of the holothurian *Duasmodyctyla kurilensis* // Chem. Nat. Compds. 1983. Vol. 19. P. 688–691.
20. Avilov S.A., Kalinovskii A.I. New triterpene aglycone from the holothurian *Duasmodyctyla kurilensis* // Chem. Nat. Compds. 1989. Vol. 25. P. 309–311.
21. Avilov S.A., Kalinovskii A.I., Stonik V.A. Two new triterpene glycosides from the holothurian *Duasmodyctyla kurilensis* // Chem. Nat. Compds. 1991. Vol. 27. P. 188–192.
22. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Kalinin V.I. Kurilosides A₁, A₂, C₁, D, E and F – triterpene glycosides from the Far Eastern sea cucumber *Thyonidium* (= *Duasmodyctyla*) *kurilensis* (Levin): structures with unusual non-holostane aglycones and cytotoxicities // Mar. Drugs. 2020. Vol. 18. 551 [1–21].

23. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Kalinin V.I. Triterpene glycosides from the Far Eastern sea cucumber *Thyonidium* (= *Du-asmodactyla*) *kurilensis* (Levin): the structures, cytotoxicities, and biogenesis of kurilosides A₃, D₁, G, H, I, I₁, J, K, and K₁ // *Mar. Drugs*. 2021. Vol. 19. 187 [1–25].
24. Kalinin V.I., Avilov S.A., Kalinina E.Y., Korolkova O.G., Kalinovskiy A.I., Stonik V.A., Riguera R., Jimenez C. Structure of eximisoside A, a novel triterpene glycoside from the Far-Eastern sea cucumber *Psolus eximius* // *J. Nat. Prod.* 1997. Vol. 60. P. 817–819.
25. Murray A.P., Muniain C., Seldes A.M., Maier M. Patagonicoside A: a novel antifungal disulfated triterpene glycoside from the sea cucumber *Psolus patagonicus* // *Tetrahedron*. 2001. Vol. 57. P. 9563–9568.
26. Careaga V.P., Muniain C., Maier M.S. Patagonicosides B and C, two antifungal sulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Psolus patagonicus* // *Chem. Biodivers.* 2011. Vol. 8. P. 467–475.
27. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Kalinin V.I. Unusual structures and cytotoxicities of chitonoidosides A, A₁, B, C, D, and E, six triterpene glycosides from the Far Eastern sea cucumber *Psolus chitonoides* // *Mar. Drugs*. 2021. Vol. 19. 449 [1–18].
28. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Chingizova E.A., Kalinin V.I., Dmitrenok P.S. Triterpene glycosides from the Far Eastern sea cucumber *Psolus chitonoides*: chemical structures and cytotoxicities of chitonoidosides E₁, F, G, and H // *Mar. Drugs*. 2021. Vol. 19, N12. 696 [1–17].
29. Silchenko A.S., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Chingizova E.A., Dmitrenok P.S., Kalinovskiy A.I., Rasin A.B., Kalinin V.I. Structures and biologic activity of chitonoidosides I, J, K, K₁ and L – triterpene di-, tri- and tetrasulfated hexaosides from the sea cucumber *Psolus chitonoides* // *Mar. Drugs*. 2022. Vol. 20, N6. 369 [1–21].
30. Silchenko A.S., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Chingizova E.A., Grebnev B.B., Rasin A.B., Kalinin V.I. The isolation, structure elucidation and bioactivity study of chilensosides A, A₁, B, C, and D, holostane triterpene di-, tri- and tetrasulfated pentaosides from the sea cucumber *Paracaudina chilensis* (Caudinidae, Molpadida) // *Molecules*. 2022. Vol. 27. 7655 [1–18].
31. Silchenko A.S., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Chingizova E.A., Grebnev B.B., Rasin A.B., Kalinin V.I. Chilensosides E, F, and G – new tetrasulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Paracaudina chilensis* (Caudinidae, Molpadida): structures, activity, and biogenesis // *Mar. Drugs*. 2023. Vol. 21, N2. 114 [1–14].
32. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Menchinskaya E.S., Panina E.G., Stepanov V.G., Kalinin V.I., Stonik V.A. Djakonoviosides A, A₁, A₂, B₁–B₄ – triterpene monosulfated tetra- and pentaosides from the sea cucumber *Cucumaria djakonovi*: the first finding of a hemiketal fragment in the aglycones; activity against human breast cancer cell lines // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. 11128 [1–24].
33. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Popov R.S., Chingizova E.A., Menchinskaya E.S., Zelepuga E.A., Panina E.G., Stepanov V.G., Kalinin V.I., Dmitrenok P.S. Sulfated triterpene glycosides from the Far Eastern sea cucumber *Cucumaria djakonovi*: djakonoviosides C₁, D₁, E₁, and F₁; cytotoxicity against human breast cancer cell lines; quantitative structure – activity relationships // *Mar. Drugs*. 2023. Vol. 21. 602 [1–29].
34. Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinovskiy A.I., Dmitrenok P.S., Kalinin V.I., Morre J., Deinzer M.L., Woodward C., Collin P.D. Glycosides from the North Atlantic sea cucumber *Cucumaria frondosa* V – Structures of five new minor trisulfated triterpene oligoglycosides, frondosides A₇-1, A₇-3, A₇-4, and isofrondoside C // *Can. J. Chem.* 2007. Vol. 85, N. 9. P. 626–636.
35. Avilov S.A., Kalinin V.I., Smirnov A.V. Use of triterpene glycosides for resolving taxonomic problems in the sea cucumber genus *Cucumaria* (Holotheroidea, Echinodermata) // *Biochem. System. Ecol.* 2004. Vol. 32. P. 715–733.
36. Ponomarenko L.P., Kapustina I.I., Dautov S.S., Dautova T.N., Stonik V.A. Free sterol composition of deep-sea holothurian *Orphnurgus* cf. *glaber* // *Nat. Prod. Commun.* 2022. Vol. 17, N12. P. 1–6. DOI: 10.1177/1934578X221142791.
37. Sheikh Y.M., Djerassi C. Biosynthesis of sterols in the sea cucumber *Stichopus californicus* // *Tetrahedron Letters*. 1977. Vol. 36. P. 3111–3114.
38. Cordeiro M.L., Djerassi C. Biosynthetic studies of marine lipids. 25. Biosynthesis of $\Delta^{9(11)}$ - and Δ^7 -sterols and saponins in sea cucumbers // *J. Org. Chem.* 1990. Vol 55, N9. P. 2806–2813.

REFERENCES

1. Kalinin V.I., Aminin D.L., Avilov S.A., Silchenko A.S., Stonik V.A. Triterpene glycosides from sea cucumbers (Holothurioidae, Echinodermata), biological activities and functions. In: *Studies in Natural Product Chemistry (Bioactive Natural Products)*. Atta-ur-Rahman (ed.). The Netherlands: Elsevier Science Publisher; 2008. Vol. 35. P. 135–196.
2. Aminin D.L., Pisluyagin E.A., Menchinskaya E.S., Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinin V.I. Immunomodulatory and anticancer activity of sea cucumber triterpene glycosides. In: *Studies in Natural Products Chemistry*. Atta-ur-Rahman (ed.). The Netherlands: Elsevier Science B.V.; 2014. Vol. 41. P. 75–94.
3. Aminin D.L., Menchinskaya E.S., Pisluyagin E.A., Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinin V.I. Anti-cancer activity of sea cucumber triterpene glycosides. *Mar. Drugs*. 2015;13:1202–1223.
4. Kalinin V.I., Avilov S.A., Silchenko A.S., Stonik V.A. Triterpene glycosides of sea cucumbers (Holothuroidea, Echinodermata) as taxonomic markers. *Nat. Prod. Commun.* 2015;10(1):21–26.
5. Kalinin V.I., Silchenko A.S., Avilov S.A. Triterpenovye glikozidy goloturiy. Taksonomicheskoe znachenie i ekologicheskaya rol = [Triterpene glycosides of sea cucumbers. Taxonomic significance and ecological role]. *Izvestia Rossijskoj Akademii Nauk. Ser. Biologicheskaya*. 2016;(6):616–624. (In Russ.).
6. Kalinin V.I., Avilov S.A., Silchenko A.S. Issledovanie struktury triterpenovykh glykozidov goloturiy v Tikhookeanskom Institute Bioorganicheskoy Khimii im. G.B. Elyakova DVO RAN = [The studies of structures of sea cucumber triterpene glycosides in G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the FEB RAS]. *Vestnik of the FEB RAS*. 2019;(5):40–46. (In Russ.).
7. Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinovskiy A.I., Kalinin V.I., Andrijaschenko P.V., Dmitrenok P.S. Psolusosides C₁, C₂, and D₁, novel triterpene hexaosides from the sea cucumber *Psolus fabricii* (Psolidae, Dendrochirotida). *Nat. Prod. Commun.* 2018;13:1623–1628.
8. Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinovskiy A.I., Kalinin V.I., Andrijaschenko P.V., Dmitrenok P.S., Popov R.S., Chingizova E.A., Kasakin M.F. Psolusosides C₃ and D₂–D₅, five novel triterpene hexaosides from the sea cucumber *Psolus fabricii* (Psolidae, Dendrochirotida): chemical structures and bioactivities. *Nat. Prod. Commun.* 2019;1–12. DOI: 10.1177/1934578X19861253.
9. Le H., Vien L.T., Hanh T.T.H., Thanh N.V., Cuong N.X., Nam N.H., Thung D.C., Ivanchina N.V., Thao D.T., Dmitrenok P.S., Kicha A.A., Kiem P.V., Minh C.V. Triterpene glycosides from the Vietnamese sea cucumber *Holothuria edulis*. *Nat. Prod. Res.* 2020;34:1061–1067.
10. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Kalinin V.I., Andrijaschenko P.V., Dmitrenok P.S., Popov R.S., Chingizova E.A., Ermakova S.P., Malyarenko O.S. Structures and bioactivities of six new triterpene glycosides, psolusosides E, F, G, H, H₁, and I and the corrected structure of psolusoside B from the sea cucumber *Psolus fabricii*. *Mar. Drugs*. 2019;17. 358 [1–24].
11. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Kalinin V.I., Andrijaschenko P.V., Dmitrenok P.S., Popov R.S., Chingizova E.A. Structures and bioactivities of psolusosides B₁, B₂, J, K, L, M, N, O, P and Q from the sea cucumber *Psolus fabricii*. The first finding of tetrasulfated marine low molecular weight metabolites. *Mar. Drugs*. 2019;17. 631 [1–24].
12. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Ermakova S.P., Malyarenko O.S., Dautov S. Sh., Kalinin V.I. Structures and bioactivities of quadrangularisosides A, A₁, B, B₁, B₂, C, C₁, D, D₁–D₄, and E from the sea cucumber *Colochirus quadrangularis*: the first discovery of the glycosides, sulfated by C-4 of the terminal 3-O-methylglucose residue. Synergetic effect on colony formation of tumor HT-29 cells of these glycosides with radioactive irradiation. *Mar. Drugs*. 2020;18. 394 [1–35].
13. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Dmitrenok P.S., Kalinin V.I., Yurchenko E.V., Dolmatov I.Y. Colochirosides B₁, B₂, B₃ and C, novel sulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Colochirus robustus* (Cucumariidae, Dendrochirotida). *Nat. Prod. Commun.* 2015;10:1687–1694.
14. Rodriguez J., Riguera R. Lefevreosides: four novel triterpenoid glycosides from the sea cucumber *Cucumaria lefevrei*. *J. Chem. Res. (M)*. 1989:2620–2636.
15. Zurita M.B., Ahond A., Poupat C., Potier P. Invertebres marins du lagon Neo-Caledonien, VII. Etude structurale d'un nouveau saponoside sulfate extrait de l'holothurie *Neothyronidium magnum*. *J. Nat. Prod.* 1986;49:809–813.
16. Chludil H.D., Muniain C.C., Seldes A.M., Maier M.S. Cytotoxic and antifungal triterpene glycosides from the Patagonian sea cucumber *Hemoidema spectabilis*. *J. Nat. Prod.* 2002;65:860–865.

17. Yi Y.-H., Xu Q.-Z., Li L., Zhang S.-L., Wu H.-M., Ding J., Tong Y.G., Tan W.-F., Li M.-H., Tian F., Wu J.-H., Liaw C.-C., Bastow K.F., Lee K.-H. Philinopsides A and B, two new sulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Pentacta quadrangularis*. *Helv. Chim. Acta*. 2006;89:54–63.
18. Zhang S.-L., Li L., Yi Y.-H., Sun P. Philinopsides E and F, two new sulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Pentacta quadrangularis*. *Nat. Prod. Res.* 2006;20:399–407.
19. Kalinovskii A.I., Avilov S.A., Stepanov V.R., Stonik V.A. Glycosides of marine invertebrates. XXIII. Kurilogenin – a new genin from the glycosides of the holothurian *Duasmmodactyla kurilensis*. *Chem. Nat. Compds.* 1983;19:688–691.
20. Avilov S.A., Kalinovskii A.I. New triterpene aglycone from the holothurian *Duasmmodactyla kurilensis*. *Chem. Nat. Compds.* 1989;25:309–311.
21. Avilov S.A., Kalinovskii A.I., Stonik V.A. Two new triterpene glycosides from the holothurian *Duasmmodactyla kurilensis*. *Chem. Nat. Compds.* 1991;27:188–192.
22. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Kalinin V.I. Kurilosides A₁, A₂, C₁, D, E and F – triterpene glycosides from the Far Eastern sea cucumber *Thyonidium* (= *Duasmmodactyla*) *kurilensis* (Levin): structures with unusual non-holostane aglycones and cytotoxicities. *Mar. Drugs*. 2020;18. 551 [1–21].
23. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Kalinin V.I. Triterpene glycosides from the Far Eastern sea cucumber *Thyonidium* (= *Duasmmodactyla*) *kurilensis* (Levin): the structures, cytotoxicities, and biogenesis of kurilosides A₃, D₁, G, H, I, I₁, J, K, and K₁. *Mar. Drugs*. 2021;19. 187 [1–25].
24. Kalinin V.I., Avilov S.A., Kalinina E.Y., Korolkova O.G., Kalinovskiy A.I., Stonik V.A., Riguera R., Jimenez C. Structure of eximisoid A, a novel triterpene glycoside from the Far-Eastern sea cucumber *Psolus eximius*. *J. Nat. Prod.* 1997;60:817–819.
25. Murray A.P., Muniain C., Seldes A.M., Maier M. Patagonicoside A: a novel antifungal disulfated triterpene glycoside from the sea cucumber *Psolus patagonicus*. *Tetrahedron*. 2001;57:9563–9568.
26. Careaga V.P., Muniain C., Maier M.S. Patagonicosides B and C, two antifungal sulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Psolus patagonicus*. *Chem. Biodivers.* 2011;8:467–475.
27. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Kalinin V.I. Unusual structures and cytotoxicities of chitonoidosides A, A₁, B, C, D, and E, six triterpene glycosides from the Far Eastern sea cucumber *Psolus chitonoides*. *Mar. Drugs*. 2021;19. 449 [1–18].
28. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Chingizova E.A., Kalinin V.I., Dmitrenok P.S. Triterpene glycosides from the Far Eastern sea cucumber *Psolus chitonoides*: chemical structures and cytotoxicities of chitonoidosides E₁, F, G, and H. *Mar. Drugs*. 2021;19(12). 696 [1–17].
29. Silchenko A.S., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Chingizova E.A., Dmitrenok P.S., Kalinovskiy A.I., Rasin A.B., Kalinin V.I. Structures and biologic activity of chitonoidosides I, J, K, K₁ and L – triterpene di-, tri- and tetrasulfated hexaosides from the sea cucumber *Psolus chitonoides*. *Mar. Drugs*. 2022;20(6). 369 [1–21].
30. Silchenko A.S., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov, R.S., Chingizova E.A., Grebnev B.B., Rasin A.B., Kalinin V.I. The isolation, structure elucidation and bioactivity study of chilensosides A, A₁, B, C, and D, holostane triterpene di-, tri- and tetrasulfated pentaosides from the sea cucumber *Paracaudina chilensis* (Caudinidae, Molpadida). *Molecules*. 2022;27. 7655 [1–18].
31. Silchenko A.S., Avilov S.A., Andrijaschenko P.V., Popov R.S., Chingizova E.A., Grebnev B.B., Rasin A.B., Kalinin V.I. Chilensosides E, F, and G – new tetrasulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Paracaudina chilensis* (Caudinidae, Molpadida): structures, activity, and biogenesis. *Mar. Drugs*. 2023;21(2). 114 [1–14].
32. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Menchinskaya E.S., Panina E.G., Stepanov V.G., Kalinin V.I., Stonik V.A. Djakonoviosides A, A₁, A₂, B₁–B₄ – triterpene monosulfated tetra- and pentaosides from the sea cucumber *Cucumaria djakonovi*: the first finding of a hemiketal fragment in the aglycones; activity against human breast cancer cell lines. *Int. J. Mol. Scis.* 2023;24. 11128 [1–24].
33. Silchenko A.S., Kalinovskiy A.I., Avilov S.A., Popov R.S., Chingizova E.A., Menchinskaya E.S., Zelepuga E.A., Panina E.G., Stepanov V.G., Kalinin V.I., Dmitrenok P.S. Sulfated triterpene glycosides from the Far Eastern sea cucumber *Cucumaria djakonovi*: djakonoviosides C₁, D₁, E₁, and F₁; cytotoxicity against human breast cancer cell lines; quantitative structure – activity relationships. *Mar. Drugs*. 2023;21. 602 [1–29].

34. Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinovskiy A.I., Dmitrenok P.S., Kalinin V.I., Morre J., Deinzer M.L., Woodward C., Collin P.D. Glycosides from the North Atlantic sea cucumber *Cucumaria frondosa* V – Structures of five new minor trisulfated triterpene oligoglycosides, frondosides A₇-1, A₇-3, A₇-4, and isofrondoside C. *Can. J. Chem.* 2007;85:626–636.
35. Avilov S.A., Kalinin V.I., Smirnov A.V. Use of triterpene glycosides for resolving taxonomic problems in the sea cucumber genus *Cucumaria* (Holothurioidea, Echinodermata). *Biochem. System. Ecol.* 2004;32:715–733.
36. Ponomarenko L.P., Kapustina I.I., Dautov S.S., Dautova T.N., Stonik V.A. Free sterol composition of deep-sea holothurian *Orphnurgus* cf. *glaber*. *Nat. Prod. Commun.* 2022;17(12):1–6. DOI: 10.1177/1934578X221142791.
37. Sheikh Y.M., Djerassi C. Biosynthesis of sterols in the sea cucumber *Stichopus californicus*. *Tetrahedron Letters*. 1977;36:3111–3114.
38. Cordeiro M.L., Djerassi C. Biosynthetic studies of marine lipids. 25. Biosynthesis of $\Delta^{9(11)}$ - and Δ^7 -sterols and saponins in sea cucumbers. *J. Org. Chem.* 1990;55(9):2806–2813.