

ОБЗОРЫ

УДК 615.322.324:593.3.4

**ОБИТАТЕЛИ МОРЯ КАК ИСТОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ
В ФАРМАЦИИ****Семёнова Е.В., Тюменцева В.Р., Козубенко А.А.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, e-mail: maluzhenko@gmail.com*

Мировой океан – это источник минеральных, биологически уникальных природных продуктов. Многие фармакологически активные вещества являются структурной единицей морских обитателей и флоры океана. Некоторые из этих веществ ложатся в основу разработки биологически активных соединений, используемых для инновационного лечения социально значимых болезней с XXI в. (среди них онкология, синдром приобретенного иммунодефицита, ВИЧ, артрит, остеохондроз, аллергия, туберкулёз), в то время как многие разработанные вещества лишь устраняют симптомы болезней. Спасительным сырьём для разработки препаратов являются в основном микроорганизмы, водоросли и беспозвоночные, тогда как позвоночные мало используются в этой сфере исследований. На сегодняшний день исследователи выделили около 7000 биологически активных веществ, продуцентами которых являются морские губки – 33%, водоросли – 25%, кишечнополостные (морские кнуты, морские кораллы) – 18% и представителей других беспозвоночных (оболочники, голожаберники, морские зайцы, иглокожие, мшанки – 24%. Актуальная фармацевтическая индустрия позволяет нам сделать огромный прорыв в отношении исследований по извлечению биологических соединений из обитателей океанов и морей. Информация в области особенностей морских организмов может способствовать идентификации природных веществ, имеющих медицинское значение.

Ключевые слова: мировой океан, морские обитатели, водоросли, цианобактерии, мшанки

**THE INHABITANTS OF THE SEA AS A SOURCE OF MEDICINAL
RAW MATERIALS IN PHARMACY****Semenova E.V., Tumentseva V.R., Kozubenko A.A.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Health of Russian Federation,
Voronezh, e-mail: maluzhenko@gmail.com*

The world ocean is a source of mineral, biologically unique natural products. Many pharmacologically active substances are a structural unit of marine life and ocean flora. Some of these substances form the basis for the development of biologically active compounds used for the innovative treatment of socially significant diseases of the so-called scourges of the 21st century. Among them are oncology, acquired immunodeficiency syndrome, HIV, arthritis, osteochondritis, allergies, tuberculosis. While many of the substances developed, only eliminate the symptoms of disease. Microorganisms, algae and invertebrates are the main resource for the development of drugs, while vertebrates are little used in this field of research. To date, researchers have identified about 7,000 biologically active substances that are produced by sea sponges – 33%, algae – 25%, intestinal cavities (sea whips, sea corals) – 18%, and representatives of other invertebrates (sheaths, nudibranchs, hares, echinoderms, bryozoans – 24%. The current pharmaceutical industry allows us to make a huge breakthrough in relation to research on the extraction of biological compounds from the inhabitants of the oceans and seas. Information on the characteristics of marine organisms can contribute to the identification of natural substances of medical value.

Keywords: world Ocean, marine life, algae, cyanobacteria, bryozoans

Морская биотехнология – это наука, об использовании морских организмов полностью или частично для производства или модификации веществ, которые улучшают состояние флоры и фауны. Разработки в сфере изучения биологически активных веществ, выделяемых из аквабионтов, имеют огромный успех, поскольку большое число извлекаемых соединений проявляют фармакологическую активность.

Актуальностью нашей темы является тот факт, что в ходе развития фармацевтической индустрии появляется возможность извлекать всё большее количество активных соединений, интересующих исследователей в плане разработок. В настоящее время объ-

ектами повышенного внимания являются брюхоногие моллюски, лучепёрые рыбы, кораллы, морские звёзды, лахтаки, личинохордовые и мшанки. При изучении различных видов кальмаров была получена информация о передаче нервных импульсов с помощью гигантских аксонов. Моллюски – отличная модель для изучения клеточного цикла и его регуляции, а морской еж – пример для понимания молекулярных основ клеточного размножения и развития.

Целью нашего исследования является освещение некоторых разработок и открытий в области морской биотехнологии с особым упором на биомедицинский потенциал морской флоры и фауны.

Материалы и методы исследования

Объектами настоящего исследования являлись морские обитатели, в частности: цианобактерии двух отделов *Cyanophyta* (сине-зеленые водоросли) и *Pyrrophyta* (динофлагелляты), морские водоросли видов *Gelidium*, одного вида *Gracilaria-Gracilariopsis*, морские губки родов *Haliclona*, *Petrosia* и *Discodemia*. Исследование проводилось с помощью поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Благодаря легкому доступу наземные растения служат основным источником полезных веществ для медицины, в особенности для народной. Значительными достоинствами акваторий являются: диапазон давлений (1–1000 атм), диапазон питательных веществ (от олиготрофных до автотрофных) а также огромный разброс в плане температур вод. Это разнообразие способствовало обширному видообразованию на всех филогенетических уровнях, от микроорганизмов до млекопитающих. Несмотря на то, что биоразнообразие в морской среде намного превышает биоразнообразие в наземной среде, исследования по использованию морских обитателей в качестве фармацевтического сырья всё ещё находятся в зачаточном состоянии. Но с развитием новых технологий и оборудования стало возможным собирать образцы морских организмов. При стандартном способе изучения биологически активных веществ в первую очередь исследуемое соединение извлекается из источника в виде суммы БАВ, затем подвергается ряду лабораторных проб, в ходе которых устанавливается биологическая мишень для данного вещества, далее оно подвергается процедуре биологического выделения, фракционирования и очищения, давая по существу одно биологически активное соединение. Несмотря на широкое использование данного метода исследования, оно является трудоемким, медленным, обладает маленькой эффективностью и не дает никаких гарантий успеха. В настоящее время обнаружение природных биологически активных веществ очень востребовано, для этого необходим быстрый скрининг, идентификация и ускоренные процессы разработки технологий. Всё это является обязательным для изучения новых подходов обнаружения лекарств [1].

Природа была источником лекарственных средств на протяжении тысячелетий, и из микроорганизмов было выделено большое количество современных лекарств, многие из которых основаны на их ис-

пользовании в народной медицине. В прошлом веке большое внимание было уделено микроорганизмам, выступавшим в роли субстанций в производстве антибиотиков и других лекарств для лечения некоторых серьезных заболеваний. Несмотря на успехи в открытии лекарств против различных микроорганизмов, морским обитателям уделяется очень мало внимания. Трудность в поиске метаболитов у морских бактерий в основном связана с отсутствием их культур. Выделена необычная грамположительная бактерия из глубоководных отложений, которая произвела серию новых биологических метаболитов, макролактин А – F беспрецедентного линейного происхождения ацетогена С24 [2]. В ходе исследований влияния макролактоина А на вирус простого герпеса млекопитающих (типа I и II) было выявлено, что метаболит, подавляя клетки мышины меланомы В16-F10 в анализах *in vitro*, тем самым защищает Т-лимфоциты от репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [3].

Исследуя морских микробов, а в частности *Alteromonas spp.*, ученые поставили задачу разработки микробного метаболита, ингибитора обратной транскриптазы, обладающего анти-ВИЧ-потенциалом. В качестве сырья в водах Бермудского архипелага была выловлена морская губка. Источником внеклеточных протеаз, а также коллагеназ оказался род бактерий *Vibrio*, в особенности *Vibrio alginolyticus*, которая производит неспецифически устойчивую к поверхностно активным веществам щелочную сериновую экзопротеазу [4]. Данные ферменты в настоящее время различным способом используются в промышленности, к примеру в исследованиях культуры ткани [5]. Морскими животными вырабатывается ряд ядов нейрорепаралитического действия, в число которых входит сакситоксин, сугуатоксины, тетродотоксин и бреветоксины, эти биомолекулы специфические блокаторы натриевых каналов. Информация, полученная в данных исследованиях, легла в основу разработки потенциал-управляемых натриевых каналов [6]. Эти токсины полезны в нейрофизиологических и нейрофармакологических исследованиях, и морские бактерии могут быть важным источником этих ценных молекул.

Цианобактерии являются одним из самых богатых источников известных и новых биоактивных соединений, которые применяются в фармации. Из пяти отделов микроводорослей исследования источников биологически активных веществ внимание было сосредоточено только на двух отделах: *Cyanophyta* (сине-зеленые водоросли) и *Pyrrophyta* (динофлагелляты).

Lyngbyatoxin-A и *debromoaplysiatoxin* – два структурно различных метаболита, выделенных из токсических штаммов *Lyngbya mausculata* [7], и анатоксина-а из *Anabaena ciecinalis* [8]. Некоторые из морских цианобактерий, по-видимому, являются потенциальными источниками для крупномасштабного производства витаминов, представляющих коммерческий интерес, таких как витамины группы В-комплекса и витамин-Е. Метаболиты, выделенные из *Lyngbya lagerhaimanii* и *Phormidium tenue*, вызывают апоптоз раковых клеток, либо активируют члены сигнальных ферментов протеинкиназы-С, тем самым проявляют антиканцерогенную активность [8]. Известным источником фузаперазинов А и В, а также серосодержащих производных диоксопиперазина, ранее получаемых ферментацией грибом, *Tolypocladium spp.*, на сегодняшний день является *Fusarium chlamydosporum* культивируемый из японской морской водоросли *Carpopeltis affinis* [9]. Четыре новых эпиполисульфанилдиоксопиперазина были выделены из культуры гриба *Leptosphaeria spp.*, получаемой из японской бурой водоросли саргассум [8]. Культуры морского гриба *Hypoxylon oceanicum* из мангрового дерева в Шензене, Китай, производят макроциклические сложные полиэферы и линейные сложные полиэферы [10]. Из *Lyngbya majusculata* был выделен иммуносупрессивный линейный пептид *microcolin-A*, который при наномолярных концентрациях подавляет двустороннюю реакцию мышечных смешанных лимфоцитов [11]. Ряд известных антибиотиков был выделен из дианофлагеллят, противогрибковых препаратов из *Gambierdiscus toxicus*. Поскольку он деполаризует возбудимые мембраны и его сайты связывания на натриевом канале, механизм, по-видимому, отличается от механизма других активаторов [12].

В данной работе мы рассмотрели бурые водоросли, трех видов *Gelidium*, одного вида *Gracilaria- / Gracilariopsis*. Красная водоросль *Sphaerococcus coronopifolius* обладает антибактериальной активностью [5]; зеленая водоросль *Ulva lactuca* обладает противовоспалительным действием; и противоопухолевое соединение было выделено из *Portieria hornemannii* [13]. *Ulva Fasciata* выделяет производное сфингозина, которое, как было обнаружено, обладает противовирусной активностью *in vivo* [14]. Цитотоксический метаболит, стиполдион, который ингибирует полимеризацию микротрубочек и тем самым предотвращает образование митотического веретена, был выделен из тропической бурой водоросли *Stypodium zonale* [15]. Йодированный новый нуклео-

зид был выделен из *Hypnea valitiae*, который является мощным и специфическим ингибитором аденозинкиназы. Он может быть использован в исследованиях аденозиновых рецепторов в различных системах, а также в исследованиях метаболизма и регуляции нуклеотидов [16]. Существует много водорослей, способных превращать простые полиненасыщенные жирные кислоты, такие как арахидоновые кислоты, в сложные эйкозаноиды и родственные оксипирины. Производные арахидоновой кислоты играют важную роль в поддержании гомеостаза в системах млекопитающих, в частности в синтезе циклических эндопероксидов, которые являются предшественниками тромбосана А₂ и участвуют в тромбообразовании, аберрантная продукция метаболитов этого класса происходит при таких заболеваниях, как псориаз, астма, артериосклероз, болезни сердца, язвы и рак [3].

Источником биологически активных соединений, обладающих антиканцерогенной и противовоспалительной активностью, является род губок: демоспонги (*Haliclona sp.*), гигантские губки (*Petrosia ficiformis*) и чашеобразные губки (*Discodermia calyx*), к сожалению культивирование данных видов в настоящий момент затруднено. Губки в качестве сырья, изучаемого на наличие биологически активных веществ, стали изучаться после выделения, ингибирующего опухоль арабинозильного нуклеозида – спонгуридина, извлеченного из губки *Cryptotethia crypta*. Цитозин-арабинозид, включается в клеточную ДНК, где он ингибирует ДНК-полимеразу только после превращения в арабинозид цитозин трифосфат. Предоставленное исследование используется в клинической практике лечения неходжкинской лимфомы и острого миелоцитарного лейкоза [17]. Глубоководная губка *Dercitus spp.* обладает цитотоксической активностью в диапазоне низких наномолярных концентраций, полученный из неё аминокридиновый алкалоид – дерцитин, активен в отношении клеток меланомы В16 и мелкоклеточной карциномы легких Льюиса, продлевает жизнь мышей с асцитными опухолями [18]. Лембехины В и С обладают нейрогенной активностью в отношении клеток нейробластомы, их получают из индонезийского вида демоспонгов *Haliclona*. Полиэфирный макролид Галихондрин-В экскретированный из японской губки *Theonella spp.*, потенциальный противораковый агент [19]. Морские губки *Mycale spp.* и *Theonella spp.*, собранные в Новой Зеландии и Окинаве соответственно, являются источниками микаламида-А и оннамида-А, структурно связанных с те-

опедеринами. Во многих модельных системах лейкемии и опухолей демонстрируют цитотоксичность *in vitro* и противоопухолевую активность *in vivo*. *Caminoside-A* – антимикробный гликолипид вида *Caminus sphaeroconia*, собранного в Доминиканской Республике, ингибитор бактериальной системы секреции типа III [20]. Открытие простагландина в кораллах в конце 1960-х гг. во многом способствовало быстрому развитию в области морского лекарственного сырья [3]. Палитоксин, один из наиболее известных и серьезных токсинов, является продуктом вида *Palythoa* семейства *Zoanthidae*. Это соединение полезно для исследования процессов распознавания клеток, так как оно стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты и подавляет реакцию на эпидермальный фактор роста, активируя натриевую помпу в пути передачи сигнала, используя натрий в качестве второго мессенджера [9]. Фракционирование экстрактов, полученных из мягких кораллов, *Lobophytum crassum*, показало, что керамиды являются умеренно антибактериальным компонентом [21]. При поиске более безопасного противовоспалительного и анальгетического аналога, равного по фармакологической активности индометацину, был получен трициклический дитерпенпентозид – псевдопетроцин-Е, источником которого является горгония рода *Pseudopterogorgia* [3].

Кораллы *Lemnalia flava*, собранные в водах Момбаса и Кении, стали первыми представителями в исследованиях лемнафлавозида и три моноацетатных производных. Выделенный из *Clavularia viridis* клавубициклон в отношении линий опухолевых клеток MCF-7 и OVCAR-3, проявляет умеренную цитотоксичность [22]. Дитерпен – цеспитуларин А-Д, нордитерпен – цеспитуларин F Н, с новым скелетом были получены биоаналитическим фракционированием мягкого коралла *Cespitularia hypotentaculata* [23]. Переменная активность и селективность наблюдались для восьми соединений в отношении опухолевых клеточных линий А-549, НТ-29 и Р388. Два новых дитерпеноида типа долабеллана, а также известный дитерпен клавенон были выделены из видов *Clavularia*. Было обнаружено, что искусственная культура *Erythropodium caribaeorum* продуцирует ряд дитерпенов, включая антимитотические агенты элутеробин и аквариолид-А. Экстракты из *Pseudopterogorgia elizabethae*, содержащие псевдопетрозины и *Eunicea fusca*, содержащие фукозид-А, могут быть использованы в косметической промышленности.

Большинство добываемых веществ из мшанок являются алкалоидами. Морской мшанок *Amathia convoluta*, собранный с восточного побережья Тасмании, был источником трибромированных алкалоидов *convolutamine-H* и *convolutindole-A*. Соединения проявляли сильную селективную активность против *Haemonchus contortus*, паразитической нематоды жвачных животных. Источником бриоантрадиофена были водоросли субторквата с острова Цуцуми, Япония [24]. Это соединение проявляло сильную антиангиогенную активность в отношении пролиферации эндотелиальных клеток бычьей аорты (ВАЕС). Асимметричный синтез аматамида А и В, алкалоидов из мшанок *Amathia wilsoni*, собранных в Тасмании, был выполнен, начиная с 3-гидроксибензальдегида. *Bryostatin* трансформирует фермент сигнальной трансдукции протеинкиназы-С, демонстрирует избирательность в отношении линий клеток лейкемии, меланомы, рака почки и немелкоклеточного рака легкого. Данное соединение, проявляющее противораковую активность, выделяют из *Bugula neritina*. В процессе изучения *Anthia convoluta* в отношении *in vitro* цитотоксичности клеток мышинного лейкоза L1210 и клеток эпидермоидной карциномы человека KB, был выделен активный метаболит – конволютамид-А. Фундаментальные исследования *Cribricellina cribreria* позволили изолировать проявляющий цитотоксическую, антибактериальную, противогрибковую и противовирусную активность алкалоид β-карболина. Индольные алкалоиды, выделенные из *Flustra foliacea*, показали сильную антимикробную активность [25].

Заключение

Полученные результаты анализа литературных данных позволяют сделать вывод о том, что морские обитатели, в том числе полученные из них метаболиты и другие ресурсы в живой или мертвой форме, являются перспективными источниками для получения лекарственных веществ. Мировой океан является относительно незатронутым источником биологически активных веществ, которые могут применяться в фармацевтической промышленности. Исследования морской среды и биологический анализ, а также совершенствование технологий, по извлечению и культивированию морских микроорганизмов вносят огромный вклад в использование биоразнообразия подводного мира. Изученные нами виды представляют огромный интерес в сфере биохимических исследований и доклинических испытаний. Основное внимание уделя-

ется разработке лекарств активных против вируса иммунодефицита человека и онкозаболеваний, в качестве биологических моделей по выделению биологически активных веществ выступают брюхоногие моллюски, личиночно-хордовые, мшанки и лахтаки. В ходе освоения моря проблемы, связанные со снабжением, технической поддержкой, доступом к биоразнообразию и фармацевтическому рынку, должны быть тщательно рассмотрены и устранены. Морские ресурсы со всеми их аспектами, несомненно, представляют собой огромный экономический потенциал для всего мира и представляют собой сектор, который может обеспечить устойчивый и всесторонний рост.

Список литературы

- Ana Martins, Helena Vieira, Helena Gaspar, Susana Santos. Marketed Marine Natural Products in the Pharmaceutical and Cosmeceutical Industries: Tips for Success. *Mar. Drugs*. 2014. vol. 12. no. 2. P. 1066–1101.
- Vedanjali Gogineni, Raymond F. Schinazi, and Mark T. Hamann. Role of Marine Natural Products in the Genesis of Antiviral Agents. *Chemical Reviews*. 2015. vol. 115. no. 18. P. 9655–9706.
- Carte B.K. Biomedical potential of marine natural products. *Bioscience*. 1996. vol. 46. P. 271–286.
- Kwangmin Son, Filippo Menolascina, Roman Stocker. Speed-dependent chemotaxis in marine bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. vol. 113. no. 31. P. 8624–8629.
- Chiranjib Chakraborty, Chi-Hsin Hsu, Zhi-Hong Wen and Chan-Shing Lin. Anticancer Drugs Discovery and Development from Marine Organisms. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2009. vol. 9. no. 16. P. 1536–1545.
- Chien-Jung Huang, Laurent Schild, Edward G. Moczydlowski. Use-dependent block of the voltage-gated Na⁺ channel by tetrodotoxin and saxitoxin: Effect of pore mutations that change ionic selectivity. *Journal of general physiology*. 2012. vol. 140. no. 4. P. 435–454.
- Махип Кумар, Манодж Кумар Трипати, Аканкша Шривастава, Джаладж Кумар Гур, Ракеш Кумар Сингх, Рагини Тилак, Рави Кумар Астана. Суанобактерия, *Lyngbya aestuarii* и *Arhanothese bullosa* как противогрибковые и антилейшманические лекарственные ресурсы // *Азиатский Пак Дж Троп Биомед*. 2013. № 3 С. 458–463.
- Jha R.K., Zi-rong X. Biomedical Compounds from Marine organisms. *Mar Drugs*. 2004. vol. 2. no. 3. P. 123–146.
- Asolkar R.N., Maskey R.P., Helmke E., Laatsch H. Marine bacteria. XVI. Chalcomycin B, a new macrolide antibiotic from the marine isolate *Streptomyces* sp. B7064. *J. Antibiot (Tokyo)*. 2002. vol. 55. no. 10. P. 893–898.
- Зайцев П., Копитина Ю. Fungi in the marine environment. *Microbiology & Biotechnology*. 2009. vol. 3. no. 7. P. 38–61.
- Fattorusso E., Tagliatalata-Scafati O. Marine antimalarials. *Marine Drugs*. 2009. vol. 7. no. 2. P. 130–152.
- Nishimura T., Sato S., Tawong W., Sakanari H., Uehara K. Genetic Diversity and Distribution of the Ciguatera-Causing Dinoflagellate *Gambierdiscus* spp. (Dinophyceae) in Coastal Areas of Japan. *Plos one*. 2013. Vol. 8. No. 4. P. 1–14.
- Murugesan, Subbiah Bhuvanewari, Sundaresan Mahadeva Rao, U.S. Sivamurugan, Vajiravelu. Screening of Phytochemicals and Antibacterial Activity of Marine Red Alga *Portieria hornemannii* (Lyngbye) P. C. Silva. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*. 2017. vol. 9. no. 3. P. 131–136.
- Ryu M.J., Kim A.D., Kang K.A., Chung H.S., Kim H.S., Suh I.S., Chang W.Y., Hyun J.W. The green algae *Ulva fasciata* Delile extract induces apoptotic cell death in human colon cancer cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2013. vol. 49. No. 1. P. 74–81.
- Расин А.Б., Сильченко А.С., Кусайкин М.И., Калининский А.И., Маляренко О.С., Зуев А.О., Звягинцева Т.Н., Ермакова С.П. Противоопухолевая активность *in vitro* фукоидана и сульфатированных фукоолигосахаридов из бурой водоросли *Sargassum horneri* // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017. № 3. С. 70.
- Rajeev Kumar Jha. Xu Zi-rong. Biomedical Compounds from Marine organisms. *Marine Drugs* 2004. vol. 2. no. 3. P. 123–146.
- Tresa Remya A. Thomas, Devanand P. Kavlekar, Ponnapakkam A. LokaBharathi. Marine Drugs from Sponge-Microbe Association. A Review. *Mar Drugs*. 2010. vol. 8. no. 4. P. 1417–1468.
- Кароматов Иномджон Джураевич, and Мавлонов Сурад Сирожович. Бодяга, морская губка // *Биология и интегративная медицина*. 2016. № 6. С. 257–262.
- Carte B.K. Biomedical potential of marine natural products. *Bioscience*. 1996. vol. 46. no. 4. P. 271–286.
- Zaihong Zhang, Chengli Zong, Gaopeng Song, Guokai Lv, Yuexing Chun, Peng Wang, Ning Ding, Yingxia Li. Total synthesis of caminoside B, a novel antimicrobial glycolipid isolated from the marine sponge *Caminus sphaeroconia*. *Carbohydrate Research*. 2010. vol. 345. no. 6. P. 750–760.
- Peng B.R., Lu M.C., El-Shazly M., Wu S.L., Lai K.H., Su J.H. Aquaculture Soft Coral *Lobophytum crassum* as a Producer of Anti-Proliferative Cembranoids. *Mar Drugs*. 2018. vol. 16. no. 1. P. 15.
- Rudi A., Levi S., Benayahu Y., Kashman Y. Lemnafilavoside, a new diterpene glycoside from the soft coral *Lemnalia flava*. *J. Nat. Prod*. 2002. vol. 65. no. 11. P. 1672–1674.
- Ya-Ching Shen, Jyun-Jhou Lin, Ying-Ru Wu, Jiun-Yang Chang, Chang-Yih Duh, Kuang Liang Lo. New norditerpenoids from *Cespitularia hypotentaculata*. *Tetrahedron Letters*. 2006. vol. 47. no. 37. P. 6651–6655.
- Narkowicz C.K., Blackman A.J., Lacey E., Gill J.H., Heiland K. Convolutindole A and convolutamine H, new nematocidal brominated alkaloids from the marine bryozoan *Amathia convoluta*. *J. Nat. Prod*. 2002. vol. 65. no. 6. P. 938–941.
- Михайлопуло И.А., Мирошников А.И. Современные тенденции в биотехнологии нуклеозидов // *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2010. № 2. С. 38–61.