Обзорная статья
УДК 547.918
DOI: 10.31857/S0869769824030057
EDN: ISMZRM

Тритерпеновые гликозиды растений рода *Panax*

В.В. Маханьков✉

Вячеслав Валентинович Маханьков
кандидат химических наук, научный сотрудник, заведующий лабораторией биотехнологии
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия
mvvslav@mail.ru
http://orcid.org/0000-0001-7885-0556

Аннотация. В настоящем обзоре рассмотрены химические свойства тритерпеновых гликозидов, выделенных из растений рода *Panax*. Приведены тривиальные, сокращенные и систематические названия гликозидов, наиболее употребляемые в настоящее время.

Ключевые слова: гликозиды, тритерпеновые гликозиды, сапонины, панаксозиды, гинзенозиды, структура, классификация, растения рода Panax

Для цитирования: Маханьков В.В. Тритерпеновые гликозиды растений рода Panax // Вестн. ДВО РАН. 2024. № 3. С. 90–100. http://dx.doi.org/10.31857/S0869769824030057

Review article

Triterpene glycosides from plants of the genus *Panax*

V.V. Makhankov

Vyacheslav V. Makhankov
Candidate of Sciences in Chemistry, Researcher, Head of Biotechnology Laboratory PIBOC FEB RAS
G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
mvvslav@mail.ru
http://orcid.org/0000-0001-7885-0556

Abstract. This review examines the chemical properties of triterpene glycosides isolated from plants of the genus *Panax*. The trivial, abbreviated and systematic names of glycosides most commonly used at present are given.

© Маханьков В.В., 2024

Keywords: glycosides, triterpene glycosides, saponins, panaxosides, ginsenosides, structure, classification, plants of the genus Panax

For citation: Makhankov V.V. Triterpene glycosides from plants of the genus Panax. *Vestnik of the FEB RAS.* 2024;(3):90–100. (In Russ.). http://dx.doi.org/10.31857/S0869769824030057

Лекарственное растение *Panax ginseng* C.A. Meyer (женьшень) – эндемичное многолетнее травянистое растение, относящееся к семейству Аралиевых (Araliaceae). Корни этого растения уже более 4 тыс. лет используются в Китае и Корее как универсальное средство от многих болезней [1]. Женьшень считают средством, активно влияющим на состояние нервной системы человека, его эндокринный аппарат, обмен веществ и сердечно-сосудистую систему. Современные фармакологические исследования препаратов женьшеня показывают, что по широте и разнообразию медико-биологического действия он не имеет себе равных в растительном мире [1, 2].

Долгое время лекарственную ценность корней женьшеня определяли только по его внешнему виду. Началом химического исследования женьшеня считают 1854 г., когда американский химик S. Garriques сообщил о выделении из *P. quinquefolium* аморфного вещества – сапонина панаквилона [3]. Название «сапонин» происходит от лат. *sapo* – мыло; так называют вещества из растений, водные растворы которых образуют стойкую мыльную пену. Они обладают гемолитической активностью и являются ядами для животных, дышащих жабрами. Интерес химиков именно к этому классу соединений был вызван в какой-то мере легкостью их обнаружения. Ведь достаточно было встряхнуть водные растворы таких веществ, и образовавшаяся устойчивая пена указывала на наличие сапонинов, чем дольше она не разрушалась, тем выше считалась концентрация этих веществ в растворе. Необычайная легкость обнаружения сапонинов и одновременно трудность выделения и установления структуры таких сложных соединений способами, существовавшими в то время, долгие годы не давали покоя ученым, побуждая вновь и вновь пытаться разгадать тайну химических веществ, определяющих целительную силу женьшеня.

Начало 1960-х годов в Советском Союзе ознаменовалось появлением нового фундаментального научного направления – химия природных биологически активных соединений. В 1959 г. в Москве был создан Институт химии природных соединений (ИХПС), в настоящее время – Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН). Институт возглавил академик М.М. Шемякин, а заместителем директора по научной части был назначен член-корреспондент Н.К. Кочетков.

Во Владивостоке в 1959 г. кандидат химических наук Георгий Борисович Еляков возглавил лабораторию химии природных биологически активных соединений Дальневосточного филиала Сибирского отделения Академии наук СССР (ДВФ СО АН СССР). Уже в 1961 г. молодые сотрудники начинают химическое исследование легендарного корня *P. ginseng* C.A. Meyer, и в 1962 г. Г.Б. Еляков и Л.И. Стригина публикуют свою первую работу о выделении из корней приморского женьшеня панаксозида А и характеризуют его как диглюкозид [4], а затем совместно с сотрудниками ИХПС АН СССР (г. Москва) публикуют серию работ об исследовании углеводной составляющей панаксозидов А и В [5, 6].

В этом же году японские химики под руководством профессора Шибата Ш. (Shibata S.) из Университета г. Токио, подвергнув кислотному гидролизу сумму нейтральных сапонинов женьшеня, выделяют сапогенин – панаксадиол (**1**) и устанавливают его структуру [7, 8]. При установлении структуры панаксадиола японские ученые обратили внимание на структурное сходство сапогенина из женьшеня и бетулафолиентриола – тритерпеноида ряда даммарана, который ранее обнаружили немецкие химики в листьях березы (*Betula alba*) [9].

Позднее удалось выделить еще один сапогенин – панаксатриол (**2**), подобный по структуре панаксадиолу (**1**), но с дополнительной гидроксильной группой [10], которая, как было затем определено, находится в положении 6 [11].

С организацией Института биологически активных соединений в составе ДВФ СО АН СССР, позже переименованного в Тихоокеанский институт биоорганической химии (ТИБОХ ДВО РАН), химические исследования женьшеня были продолжены [12, 13]. С этого момента началось долгое соперничество и в то же время сотрудничество ученых СССР и Японии.

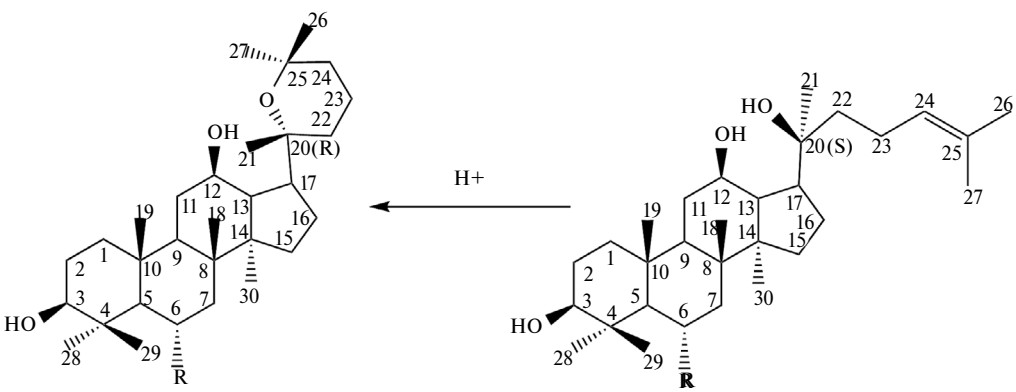
Ученые обменивались информацией и образцами полученных из женьшеня сапонинов и сапогенинов [14, 15].

Выделенные из женьшеня сапонины представляют собой гликозиды, агликонами которых являются тетрациклические и пентациклические тритерпеноиды. Пентациклические тритерпеноиды представлены только олеаноловой кислотой, а тетрациклические – тритерпеновыми спиртами даммаранового ряда. Гликозиды тритерпеноидов ряда даммарана присутствуют практически во всех видах женьшеня и являются характеристичными соединениями растений рода *Panax*, а их качественный и количественный состав служит визитной карточкой каждого корня. Информация о качественном составе и количественном содержании гинзенозидов позволяет стандартизировать выпускаемые на основе женьшеня лекарственные средства и может быть критерием их качества. Знания о составе гинзенозидов в корнях женьшеня различного происхождения в настоящее время становятся необходимым элементом современного фармацевтического и биохимического производства препаратов женьшеня.

Отметим, что для установления структуры гликозидов, в которых природа соединила воедино углеводную компоненту с тритерпеновым спиртом (агликоном или генином), субстрат сначала расщепляли нагреванием с кислотой, а полученные фрагменты идентифицировали отдельно. При таком подходе определение истинной (нативной) структуры агликона осложнялось тем, что в условиях жесткого кислотного гидролиза освободившийся от сахарной компоненты агликон мог далее трансформироваться, и тогда в руки исследователей попадал уже артефактный продукт. Так, в ходе дальнейших исследований было показано, что тритерпеноиды – панаксадиол **(1)** и панаксатриол **(2)**, считавшиеся ранее сапогенинами женьшеня, на самом деле являются артефактами и образуются уже в процессе проведения кислотного гидролиза сапонинов. При этом процесс циклизации открытой боковой цепи с образованием пиранового кольца происходит с изменением конфигурации асимметрического центра при С-20 [16].

Использование ферментативного гидролиза для расщепления гликозидов женьшеня позволило выделить сапогенины в нативном виде [17–19]. Нативные сапогенины стали называть протопанаксадиол **(3)** и протопанаксатриол **(4)**, добавляя приставку «прото-» к уже существующим названиям панаксадиол и панаксатриол, подчеркивая этим первоначальность их и одновременно структурное родство с полученными ранее артефактными агликонами [11] (см. рисунок).

О названиях гликозидов женьшеня. За прошедшие более 60 лет химического изучения тритерпеновых гликозидов из растений различных видов рода *Panax* было выделено и идентифицировано более 400 тритерпеновых гликозидов, которые являются производными тетрациклических (даммаранового ряда) и пентациклических (ряда олеанана) тритерпеноидов.



1: панаксадиол R = H
2: панаксатриол R = OH

3: протопанаксадиол R = H
4: протопанаксатриол R = OH

Артефактные **(1, 2)** и нативные сапогенины (**3, 4**) даммарановых гликозидов женьшеня

Все эти соединения кроме полного систематического названия имеют короткое тривиальное. Например, гликозид с систематическим названием 6-O-(α-D-глюкопиранозил)-20-O-(β-D-глюкопиранозил)-даммар-24-ен-3β,6α,12β,20(S)-тетраол называют гинзенозидом-Rg1 (ginsenoside-Rg1) либо панаксозидом А. Как правило, в таких названиях использовались видовые названия растений с добавлением окончания «-озид» («-oside»). Японские ученые Шибата Ш. и др. еще в 1960-е годы для названий гликозидов, выделенных из женьшеня, стали использовать видовое определение *Panax* (*P. ginseng* + oside = ginsenoside), затем к названию добавляли заглавную латинскую букву (R – radix, корень, F – folium, лист), указывая, из какой части растения выделен данный гликозид, и далее ставили прописную букву либо аббревиатуру, состоящую из букв и цифр, определяющих положение соответствующего пятна гликозида на ТСХ пластинке (от «a» – полярных соединений до «h» – неполярных) [1]. Исходя из этого, можно сказать, что название ginsenoside-Rg1 указывает, что такой гликозид впервые выделен из женьшеня *P. ginseng* C.A. Meyer (ginsenoside); «R» означает, что использовались корни, а «g1» –строчная буква и цифра, определяют положение пятна одного из неполярных, судя по букве «g», гликозидов на ТСХ пластинках. В краткой форме это записывалось: G-Rg1 или (только для гинзенозидов) Rg1.

В дальнейшем эти принципы стали использовать многие авторы, присваивая подобным образом тривиальные названия вновь выделенным гликозидам из различных видов женьшеня и называя их: псевдогинзенозиды (pseudoginsenoside от *P. pseudoginseng*), нотогинзенозиды (notoginsenoside от *P. notoginseng*), квинквинозиды (quinquenoside от *P. quinquefolium*), вина-гинзенозиды (vina-ginsenoside от Vina-Ginseng – английского названия *P. vietnamensis*). Но только для гликозидов, впервые выделенных из *P. japonicus*, до сих пор используется название чикусетсу-сапонин (chikusetsu-saponin), которое образовано иначе и исходит от японского названия этого вида женьшеня (Chikusetsu Ninjin).

В отличие от японских исследователей российские ученые под руководством Г.Б. Елякова для гликозидов женьшеня дали название «панаксозиды», используя родовое название женьшеня – *Panax*. Семь основных гликозидов, впервые выделенных из корней приморского женьшеня, получили название – панаксозиды A–G (panaxoside A–G), причем индексация, в отличие от японских ученых, велась от неполярных (A) к полярным (G) соединениям [10].

В 1971 г., когда была полностью выяснена структура гинзенозида-Rg1, выделенного из корней корейского *P. ginseng* C.A. Meyer, было проведено его прямое сравнение с близким по структуре панаксозидом А, выделенным российскими учеными из корней приморского женьшеня. Результаты показали полную идентичность этих гликозидов [20]. Позже структура панаксозида А была подтверждена и рентгеноструктурными исследованиями [21]. К сожалению, это единственный из опубликованных в литературе пример прямого сравнения панаксозидов и гинзенозидов. Когда уже в 1986 г. в ТИБОХ ДВО РАН были начаты работы сравнительного анализа гликозидов плантационного женьшеня Приморья и культуры клеток на его основе, мы использовали выделенные ранее образцы гликозидов женьшеня (панаксозиды A, B, C, D, E, F и G). Сравнив литературные данные о гинзенозидах, опубликованные японскими авторами, мы показали, что панаксозиды A, B, C, D, E, F и G идентичны гинзенозиду-Rg_1, -Rg_2, -Re, -Rc, -Rb_2, -Rb_1 и -Ro соответственно [22].

Следует отметить, что различные тривиальные названия гликозидов женьшеня, первоначально опубликованные авторами, иногда как рабочий вариант, после уточнения структуры и выяснения дублирующих названий для таких гликозидов, в последующих публикациях, как правило, корректируются, чтобы избежать путаницы в одинаковых тривиальных названиях для разных гликозидов. Тем не менее до сих пор в тривиальных названиях гликозидов женьшеня можно встретить казусы. Например, гликозиды, выделенные из *P. notoginseng* (Burk.) F.H. Chen и названные нотогинзенозидами K, L и M (Yoshikawa M. et al.) [23, 24], не идентичны нотогинзенозидам K*, L* и M*, выделенным из этого же растения другими исследователями (Ma G.W. et al.) [25].

Гликозиды тритерпеноидов даммаранового ряда. Основное количество гликозидов, выделенных из растений рода *Panax,* являются гликозидами тетрациклических тритерпеноидов даммаранового ряда. При этом среди даммарановых гликозидов в зависимости от структуры тритерпеноидов можно выделить две группы:

1. Гликозиды протопанаксадиола **3** (3β,12β,20(S)-тригидроксидаммар-24-ена) и протопанаксатриола **4** (3β,6α,12β,20(S)-тетрагидроксидаммар-24-ена) как гидрокси-производные

даммарендиола-II (3β,20(S)-дигидроксидаммар-24-ена). Открытая боковая цепь этих тритерпеноидов имеет двойную связь у С-24, а ассиметрический центр при С-20 имеет (S)-конфигурацию. В начале 1990-х годов в корнях *P. vietnamensis* Ha et Grushv. и *P. notoginseng* (Burk.) F.H. Chen. были обнаружены гликозиды даммарендиола-II – винагинзенозид-R3 (VG-R3) [23] и нотогинзенозид-I (NG-I) [24], но как минорные гликозиды.

2. Гликозиды, агликоны которых являются структурными аналогами тритерпеноидов **(3)** и **(4)**, но имеют модифицированную боковую цепь следующих типов: а) циклические (замкнутые), в которых боковая цепь замкнута в пятичленный или шестичленный цикл; б) гидратированные, окисленные и кетонизированные, где дополнительная ОН-группа окислена до кетогруппы; в) дегидрированные, в которых есть окси-функция при С-20, но содержатся две сопряженные двойные связи и г) дегидратированные, в которых нет ОН-группы при С-20 и имеются две двойные связи.

Гликозиды тритерпеноидов **(3)** и **(4)** обнаружены в растениях практически всех видов женьшеня. Эти гликозиды являются доминирующими по содержанию в растениях *P. ginseng* C.A. Meyer, *P. quinquefolium* L. и *P. notoginseng* (Burk.) F.H. Chen. При этом отношение суммарного содержания гликозидов протопанаксадиола **(3)** к содержанию гликозидов протопанаксатриола **(4)** в корнях женьшеня часто используется для сравнения качества сырья женьшеня, а также служит критерием физиологического воздействия препаратов на организм человека.

Монодесмозиды протопанаксадиола **(3)** имеют в своем составе углеводную компоненту, присоединенную по гидроксильной группе при С-3 или С-20 агликона, а монодесмозиды протопанаксатриола **(4)**, как правило, по гидроксильной группе при С-6 или С-20. Из гликозидов протопанаксатриола с другим местом привязки углеводной компоненты известен лишь глюкозид C-L10 (по гидроксильной группе при С-12). Он обнаружен в листьях японского женьшеня (*P. japonicus* C.A. Mey.) [26]. Естественно, бисдесмозиды протопанаксадиола **(3)** имеют углеводные компоненты, присоединенные по гидроксильным группам при С-3 и С-20, а бисдесмозиды протопанаксатриола **(4)** – по гидроксильным группам при С-6 и С 20. Бисдесмозиды протопанаксатриола **(4)**, которые имеют углеводные цепи по 3,20-гидроксильным группам агликона, как у протопанаксадиола **(3)**, были выделены, но их содержание было очень незначительно. Это гинзенозид-Ia (G-Ia), обнаруженный в бутонах цветков *P. ginseng* C.A. Meyer [27], и вина-гинзенозид-R4 (VG-R4), выделенный из корней *P. vietnamensis* Ha et Grushv. [28].

Углеводные цепи даммарановых гликозидов, состоящие из трех моносахаридных остатков, как правило, представляют собой линейный трисахарид. Корневища же японского женьшеня (*P. japonicus* C.A. Mey) и близкие ему подвиды содержат даммарановые гликозиды (C-III) [29] и (C-VI) [30], углеводные компоненты которых имеют в своем составе остаток разветвленного трисахарида. Наличие таких гликозидов в корневищах, как считает проф. Танака О., является признаком отличия этого вида женьшеня от других растений рода *Panax* [31].

В дополнение следует сказать несколько слов о гликозидах женьшеня, которые имеют ацилированную углеводную компоненту. Даммарановые гликозиды с ацетилированными углеводными цепями присутствуют в различных видах женьшеня, но чаще всего как минорные гинзенозиды. Это довольно распространенные и устойчивые соединения по сравнению с другими ацильными производными гинзенозидов. Малонильные производные обнаружены в корнях *P. ginseng* C.A. Meyer [32] и листьях *P. quinquefolium* L. [33] и являются производными гинзенозидов-Rb1, -Rc, -Rb2 и -Rd.

Совсем недавно из корней *P. quinquefolium* L. были выделены квинквинозиды I (Q-I) и II (Q-II), которые оказались 6''-О-бутеноилпроизводным гинзенозида-Rd и 6''-О-октеноилпроизводным гинзенозида-Rb1 [33].

Другая группа гликозидов – это гликозиды агликонов с модифицированной боковой цепью. Агликоны монодесмозидов с модифицированной боковой цепью, обнаруженные в растениях рода *Panax*, являются структурными аналогами только протопанаксатриола **(4)**. Гликозиды агликонов с циклической боковой цепью были обнаружены в корневищах *P. pseudo-ginseng* Wall. [34], *P. japonicus var. major* (Burk.) Wu et Feng [35, 36], их выделили из корней вьетнамского женьшеня *P. vietnamensis* Ha et Grushv. [37]. Следует отметить необычайно высокое содержание гликозида Ma-R2 с агликоном типа окотиллола в корнях

вьетнамского женьшеня (5,29 %). Наличие же в женьшене гликозидов, агликоны которых имеют циклическую и гидратированную боковую цепь, позволило Дюку Н.М. (Duc N.M.) с соавторами предложить биогенетическую схему образования тритерпеновых спиртов с циклической боковой цепью [38]. Авторы утверждают, что биогенез обоих типов гликозидов, содержащих агликон как с циклической, так и окисленной боковой цепью, имеет некоторые общие черты. В доказательство они приводят работу Яхары С. (Yahara S.), осуществившего кислотно-катализируемое окисление 20(S)-протопанаксатриола **(4)** метахлорпербензойной кислотой и получившего в результате смесь эпимерных по С-24 даммарановых спиртов с циклической боковой цепью типа окотиллола [39]. При этом было высказано предположение, что образование таких соединений должно происходить через циклизацию интермедиата, который, однако, не удалось выделить [38]. Обнаружение же в растениях рода *Panax* гликозидов, таких как вина-гинзенозид-R12 (VG-R12) [40] и нотогинзенозид-J (NG-J) [23, 41], агликоны которых имеют окисленную боковую цепь, подтверждает принципиальную возможность образования эпоксидов типа.

Агликоны бисдесмозидов с окисленной боковой цепью, обнаруженные в различных видах женьшеня, являются структурными аналогами как протопанаксадиола **(3)**, так и протопанаксатриола **(4)**. Гликозиды с такими агликонами были обнаружены в растениях женьшеня как минорные компоненты СГФ. Японские ученые Карикура М. (Karikura M.) и др., проводившие исследование продуктов расщепления гинзенозидов -Rb1 и -Rb2 в желудках крыс при оральном введении, обнаружили, что наряду с просапогенинами (частично гидролизованными сапонинами) образуются гликозиды агликонов с гидроксилированными и даже пергидроксилированными боковыми цепями [42]. При этом они наблюдали, что при использовании в подобном эксперименте гинзенозида-Rg1 происходило разрушение гликозидной связи при С-20 и гидратация боковой цепи агликона. Они отметили, как и ранее Хан Б. (Han B.) с соавт. [43], что углеводная компонента в положении С-20 гликозидов протопанаксатриола **(4)** очень легко отщепляется даже в условиях мягкого гидролиза (0.1 н HCl, 37 ºС – имитация условий в желудке крысы), а затем легко происходит гидратация в боковой цепи агликона. В случае гинзенозидов протопанаксадиола **(3)** гликозидная связь при С-20 устойчива в этих условиях (0.1 н HCl, 37 ºС), и поэтому предпочтительным становится окисление боковой цепи. Вероятно, такая лабильность гликозидной связи при С-20 гинзенозидов протопанаксатриола **(4)** объясняет в какой-то мере тот факт, почему монодесмозиды агликонов с циклической и измененной боковой цепью обнаруживаются только в случае производных протопанаксатриола **(4)**. Воздействие УФ-облучения также приводило к гидратации боковой цепи агликонов **(3)** и **(4)** в некоторых гинзенозидах [44].

Даммарановые гликозиды, агликоны которых имеют две двойные связи в боковой цепи 20(21),24 или 20(22),24, как правило, обнаруживаются в женьшене после обработки корней при повышенных температурах. Например, чтобы получить «красный женьшень» (Red Ginseng), корни женьшеня обрабатывают паром длительное время или проваривают [2]. При этом третичная гидроксильная группа агликона в результате реакции дегидратации отщепляется и в боковой цепи образуется вторая двойная связь. Присутствие же в «красном женьшене» 20(R)-монодесмозидов можно объяснить дегидратацией 20(S)-эпимеров и повторной гидратацией 20-еновых продуктов с образованием эпимерных по С-20 соединений. То, что 20(R)-гинзенозиды образуются именно в результате температурной обработки корней, Китагава И. (Kitagawa I.) доказал следующим образом. Из двух половинок одного и того же корня женьшеня были приготовлены «красный» и «белый женьшень», последующий анализ которых показал, что 20(R)-гинзенозиды присутствуют только в «красном женьшене» [45]. Нагревая бетулафолиентриол, который структурно близок протопанаксадиолу **(3)**, в течение 15 мин в растворе хлорбензола с каталитическим количеством перхлората 2,4,6-коллидиния в условиях азеотропной отгонки хлорбензола, Атопкина Л.Н. с соавт. наблюдали образование в основном 3α,12β-дигидроксидаммар-20(22),24-диена [46].

Таким образом, данные, приведенные в обзоре, свидетельствуют о целесообразности дальнейших методологических и структурных исследований тритерпеновых гликозидов растений рода *Panax* с целью сравнительного анализа и систематизации номенклатурной вариабельности в различных первоисточниках в унифицированную систему с необходимой достоверностью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tanaka O., Kasai R. Saponins of ginseng and related plants // Progress in the Chemistry of Organic Natural Products / eds. W. Herz, H. Gresebach, G.W. Kirby, Ch. Tamm. Wien; N.Y.: Springer-Verlag, 1984. Vol. 46. P. 1–42.
2. Shibata S., Tanaka O., Shoji J., Saito H. Chemistry and pharmacology of Panax // Economic and Medicinal Plant Research / eds. H. Wagner, H. Nikino, N.F. Farnsworth. L.: Acad. Press, 1985. Vol. 1. P. 217–284.
3. Garriques S.S. On Panaquilon, a New Vegetable Substance // Ann. Chem. Pharmacol. 1854. Vol. 90. P. 231.
4. Еляков Г.Б., Стригина Л.И. Панаксозид А – нейтральный гликозид из корня женьшеня (*Panax ginseng* C.A. Meyer) // Изв. СО АН СССР. 1962. № 5. С. 126–129.
5. Еляков Г.Б., Стригина Л.И., Хорлин А.Я., Кочетков Н.К. Гликозиды женьшеня (*Panax ginseng* C.A. Mey.) // Изв. АН СССР. Отд. хим. наук. 1962. № 6. С. 1125.
6. Еляков Г.Б., Стригина Л.И., Хорлин А.Я., Кочетков Н.К. Гликозиды из корней женьшеня (*Panax ginseng* C.A. Mey.) // Изв. АН СССР. Отд. хим. наук. 1962. № 11. С. 2054–2058.
7. Fujita M., Itokawa H., Shibata S. Chemical studies on ginseng. I. (Studies on saponin-bearing drugs. IV). Isolation of saponin and sapogenin from radix ginseng // Yakugaku Zasshi (Jpn. J. Pharmacol.). 1962. Vol. 82, N12. P. 1634–1638.
8. Shibata S., Fujita M., Itokawa H., Tanaka O., Ishii T. The structure of panaxadiol, a sapogenin of ginseng // Tetrahedron Lett. 1962. N10. P. 419–422.
9. Fisher F., Seiler N. Die triterpenalkohole der blatter der schwarzerle // Liebigs Ann. Chem. 1961. Bd 644, N1. S. 162–171.
10. Elyakov G.B., Strigina L.I., Uvarova N.I., Vaskovsky V.E., Dzizenko A.K., Kochetkov N.K. Glycosides from ginseng roots // Tetrahedron Lett. 1964. N48. P. 3591–3597.
11. Shibata S., Tanaka O., Soma K., Iida Y., Ando T., Nakamura H.; Studies on Saponins and Sapogenins of Ginseng. The Structure of Panaxatriol // Tetrahedron Lett. 1965. N3. P. 207–213.
12. Еляков Г.Б., Стригина Л.И., Кочетков Н.К. Гликозиды из корней женьшеня. VI. Строение углеводной цепи панаксозида А // Химия природ. соедин. 1965. № 3. С. 149–152.
13. Elyakov G.B., Uvarova N.I., Gorshkova R.P. The structure of carbohydrate chains of panaxosides D, E, F // Tetrahedron Lett. 1965. N51. P. 4669–4672.
14. Shibata S., Tanaka O., Ando T., Sado M., Tsushima S., Ohsawa T. Chemical studies on the oriental plant drugs. XIV. Protopanaxadiol, a genuine sapogenin of ginseng saponin // Chem. Pharm. Bull. 1966. Vol. 14, N5. P. 595–600.
15. Iida Y., Tanaka O., Shibata S.; Studies on Saponins of Ginseng: The structure of Ginsenoside-Rg1 // Tetrahedron Lett. 1968. Vol. 52. P. 5449–5453.
16. Tanaka O., Nagai M., Ohsawa T., Tanaka N., Kawai K.I., Shibata S. Chemical studies on the oriental plant drugs. XXVII. The acid catalysed reactions and the absolute configuration at C(20) of dammarane type triterpenes // Chem. Pharm. Bull. 1972. Vol. 20, N6. P. 1204–1211.
17. Yosioka I., Fujio M., Osamura M., Kitagawa I. Novel cleavage method of saponins with soil bacteria intending to the genuine sapogenin: on seneda and Panax saponins // Tetrahedron Lett. 1966. N50. P. 6303–6305.
18. Yosioka I., Sugawara T., Imai K., Kitagawa I. Soil bacterial hydrolysis leading to genuine aglycone. V. On ginsenosides-Rb1, Rb2, and Rc of the ginseng root saponins // Chem. Pharm. Bull. 1972. Vol. 20, N11. P. 2418–2421.
19. Стригина Л.И., Ременникова Т.М., Елькин Ю.Н., Дзизенко А.К., Исаков В.В., Еляков Г.Б. О получении нативного агликона панаксозида А из *Panax ginseng* C.A. Meyer с помощью ферментативного гидролиза // Докл. АН СССР. 1973. Т. 230, № 3. С. 727–730.
20. Nagai M., Tanaka O., Shibata S. Chemical studies on the oriental plant drugs. XXIV. Structure of ginsenoside-Rg1, a neutral saponin of ginseng root // Tetrahedron. 1971. Vol. 27, N3. P. 881–892.
21. Iljin S.G., Dzizenko A.K., Elyakov G.B. X-Ray analysis of panaxoside A progenin I acetate, a triterpene glycoside isolated from *Panax ginseng* C.A. Meyer // Tetrahedron Lett. 1978. N6. P. 593–594.
22. Маханьков В.В., Уварова Н.И. О панаксозидах и гинзенозидах женьшеня // Биоактивные вещества из морских макро- и микроорганизмов и наземных растений Дальнего Востока. Владивосток: Дальнаука, 2001. С. 113–114.
23. Yoshikawa M., Murakami T., Ueno T., Hirokawa N., Yashiro K., Murakami N., Yamahara J., Matsuda H., Saijoh R., Tanaka O. Bioactive saponins and glycosides. IX. Notoginseng (2): structures of five new dammarane-type triterpene oligoglycosides, notoginsenosides-E, -G, -H, -I, and -J, and a novel acetylenic

fatty acid glycoside, notoginsenic acid β-sophoroside, from the dried root of *Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen // Chem. Pharm. Bull. 1997. Vol. 45, N6. P. 1056–1062.

24. Yoshikawa M., Morikawa T., Yashiro K., Hirokawa N., Murakami T., Matsuda H. Bioactive saponins and glycosides. XIX. Notoginseng (3): Immunological Adjuvant Activity of Notoginsenosides and Related Saponins: Structures of Notoginsenosides-L, -M, and -N from the Roots of *Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen // Chem. Pharm. Bull. 2001. Vol. 49, N11. P. 1452–1456.

25. Ma G.W., Mizutani M., Malterud K.E., Lu S.L., Ducrey B., Tahara S. Saponins from the roots of *Panax notoginseng* // Phytochem. 1999. Vol. 52, N5. P. 1133–1139.

26. Yahara S., Kasai R., Tanaka O. New dammarane type saponins of leaves of *Panax japonicus* C.A. Meyer. (1). Chikusetsusaponin-L5, -L9a, and -L10 // Chem. Pharm. Bull. 1977. Vol. 25, N8. P. 2041–2047.

27. Dou D.Q., Wen Y., Pei Y.P., Yao X.S., Chen Y.J., Kawai H., Fukushima H. Ginsenoside-Ia: A novel minor saponin from the leaves of *Panax ginseng* // Planta Medica. 1996. Vol. 62, N2. P. 179–181.

28. Duc N.M., Kasai R., Ohtani K., Ito A., Nham N.T., Yamasaki K., Tanaka O. Saponins from vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis* Ha et Grushv. collected in central Vietnam. II // Chem. Pharm. Bull. 1994. Vol. 42, N1. P. 115–122.

29. Kondo N., Aoki K., Ogawa H., Kasai R., Shoji J. Studies on the Constituents of Panacis japonici Rhizoma III. The Structure of Chikusetsusaponin III // Chem. Pharm. Bull. 1970. Vol. 18, N8. P. 1558–1562.

30. Kohda H., Tanaka S.,Yamaoka Y., Izumi H., Nuno M., Isoda S., Gotoh K., Watanabe T., Katsuki S., Satake M. Chikusetsusaponin. VI. A new saponin from the rhizome of *Panax pseudo-ginseng* var. *angustatus* Hara // Chem. Pharm. Bull. 1991. Vol. 39, N6. P. 1588–1590.

31. Tanaka O. Recent studies on glycosides from plant drugs of Himalaya and South-Western China: chemogeographical correlation of *Panax* species // Pure Appl. Chem. 1990. Vol. 62, N7. P. 1281–1284.

32. Kitagawa I., Taniyama T., Yoshikawa M., Ikenishi Y., Nakagawa Y. Chemical Studies on Crude Drug Processing. VI. Chemical Structures of Malonyl-Ginsenosides Rb1, Rb2, Rc, and Rd Isolated from the Root of *Panax ginseng* C.A. Meyer // Chem. Pharm. Bull. 1989. Vol. 37, N11. P. 2961–2970.

33. Yoshikawa M., Murakami T., Yashiro K., Yamahara J., Matsuda H., Saijoh R., Tanaka O. Bioactive saponins and glycosides. XI. Structures of new dammarane-type triterpene oligoglycosides, quinquenoside-I, quinquenoside-II, quinquenoside-III, quinquenoside-IV, and quinquenoside-V, from american ginseng, the roots of *Panax quinquefolium* L. // Chem. Pharm. Bull. 1998. Vol. 46, N4. P. 647–654.

34. Tanaka O., Yahara S. Dammarane saponins of leaves *Panax pseudo-ginseng* subsp. *himalaicus* // Phytochem. 1978. Vol. 17. P. 1353–1358.

35. Tanaka O., Morita, T., Kasai R., Kinouchi J., Sanada S., Ida Y., Shoji J. Study on Saponins of Rhizomes *Panax pseudo-ginseng* subsp. *himalaicus* Collected at Tzotogang and Pari-Ia, Bhutan-Himalaya // Chem. Pharm. Bull. 1985. Vol. 33, N6. P. 2323–2330.

36. Morita T., Kasai R., Tanaka O., Zhou J., Yang T.-R., Shoji J. Saponins of Zu-Tziseng, Rhizomes of *Panax japonicus* C.A. Meyer var. *major* (Burk.) C.Y. Wu et K.M. Feng, collected in Yunnan, China // Chem. Pharm. Bull. 1982. Vol. 30, N12. P. 4341–4345.

37. Duc N.M., Nham N.T., Kasai R., Ito A., Yamasaki K., Tanaka O. Saponins from vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis* Ha et Grushv. collected in central Vietnam .1 // Chem. Pharm. Bull. 1993. Vol. 41, N11. P. 2010–2014.

38. Duc N.M., Kasai R., Ohtani K., Ito A., Yamasaki K., Nham N.T., Tanaka O. New saponins from vietnamese ginseng: highlights on biogenesis of dammarane triterpenoids // Advances in experimental medicine and biology. Saponins used in traditional and modern medicine / eds. G.R. Waller, K. Yamasaki. N.Y.; L.: Plenum Press, 1996. Vol. 404. P. 129–149.

39. Yahara S. The Chemical Study on the Saponin Composition of the Leaves of Panax spp.: Ph. D. thesis. Hirosima University, 1978.

40. Duc N.M., Kasai R., Ohtani K., Ito A., Nham N.T., Yamasaki K., Tanaka O. Saponins from vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis* Ha et Grushv. collected in central Vietnam III // Chem. Pharm. Bull. 1994. Vol. 42, N3. P. 634–640.

41. Yamasaki K. Bioactive Saponins in Vietnamese Ginseng, *Panax vietnamensis* // Pharm. Biol. 2000. Vol. 38 (Suppl). P. 16–24.

42. Karikura M., Miyase T., Tanizawa H., Taniyama T., Takino Y. Studies on absorption, distribution, excretion, and metabolism of ginseng saponins. 7. Comparison of the decomposition modes of ginsenoside-Rb1 and ginsenoside-Rb2 in the digestive-tract of rats // Chem. Pharm. Bull. 1991. Vol. 39, N9. P. 2357–2361.

43. Han B.H., Park M.H., Han Y.N., Woo L.K., Sankawa U., Yahara S., Tanaka O. Degradation of ginseng saponins under mild acidic conditions // Planta Medica. 1982. Vol. 44, N2. P. 146–149.

44. Yoshikawa M., Murakami T., Ueno T., Yashiro K., Hirokawa N., Murakami N., Yamahara J., Matsuda H., Saijoh R., Tanaka O. Bioactive saponins and glycosides. VIII. Notoginseng (1): new dammarane-type triterpene oligoglycosides, notoginsenosides-A, -B, -C, and -D, from the dried root of *Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen // Chem. Pharm. Bull. 1997. Vol. 45, N6. P. 1039–1045.

45. Kitagawa I. Chemical studies on crude drug processing red ginseng and white ginseng // Proceed. 4th Intern. Ginseng Symp. Daejeon. Korea, 1984. P. 159–168.

46. Atopkina L.N., Denisenko V.A., Uvarova N.I., Elyakov G.B. Semisynthetic analogues of ginsenosides, glycosides of ginseng // Carbohyd. Res. 1988. Vol. 177, N1. P. 101–109.

REFERENCES

1. Tanaka O., Kasai R. Saponins of ginseng and related plants. *Progress in the* Chemistry *of Organic Natural Products.* W. Herz, H. Gresebach, G.W. Kirby, Ch. Tamm (eds). Wien; N.Y.: Springer-Verlag; 1984. Vol. 46. P. 1–42.

2. Shibata S., Tanaka O., Shoji J., Saito H. Chemistry and pharmacology of *Panax*. *Economic and Medicinal Plant Research*. H. Wagner, H. Nikino, N.F. Farnsworth (eds). L.: Acad. Press; 1985. Vol. 1. P. 217–284.

3. Garriques S.S. On Panaquilon, a New Vegetable Substance. *Ann. Chem. Pharmacol.* 1854;90:231.

4. Elyakov G.B., Strigina L.I. Panaksozid A – neitral'nyi glikozid iz kornya zhen'shenya (*Panax ginseng* C.A. Meyer). *Izvestiya SO AN SSSR.* 1962;(5):126–129. (In Russ.).

5. Elyakov G.B., Strigina L.I., Khorlin A.YA., Kochetkov N.K. Glikozidy zhen'shenya (*Panax ginseng* C.A. Mey.). *Izvestiya AN SSSR. Otd. Khim. Nauk.* 1962;(6):1125. (In Russ.).

6. Elyakov G.B., Strigina L.I., Khorlin A. Ya., Kochetkov N.K. Glikozidy iz kornei zhen'shenya (*Panax ginseng* C.A. Mey.). *Izvestiya AN SSSR. Otd. Khim. Nauk.* 1962;(11):2054–2058. (In Russ.).

7. Fujita M., Itokawa H., Shibata S. Chemical studies on ginseng. I. (Studies on saponin-bearing drugs. IV). Isolation of saponin and sapogenin from radix ginseng. *Yakugaku Zasshi* (Jpn. J. Pharmacol.). 1962;82(12):1634–1638.

8. Shibata S., Fujita M., Itokawa H., Tanaka O., Ishii T. The structure of panaxadiol, a sapogenin of ginseng. *Tetrahedron Lett.* 1962;(10):419–422.

9. Fisher F., Seiler N. Die triterpenalkohole der blatter der schwarzerle. *Liebigs Ann. Chem.* 1961;644(1):162–171.

10. Elyakov G.B., Strigina L.I., Uvarova N.I., Vaskovsky V.E., Dzizenko A.K., Kochetkov N.K. Glycosides from ginseng roots. *Tetrahedron Lett.* 1964;(48):3591–3597.

11. Shibata S., Tanaka O., Sado M., Tsushima S. On genuine sapogenin of ginseng. *Tetrahedron Lett.* 1963;(12):795–800.

12. Elyakov G.B., Strigina L.I., Kochetkov N.K. Glycosides from ginseng roots. VI. Structure of the carbohydrate chain of panaxoside A. *Natural Chemistry. Conn.* 1965(3):149–152. (In Russ.).

13. Elyakov G.B., Uvarova N.I., Gorshkova R.P. The structure of carbohydrate chains of panaxosides D, E, F. *Tetrahedron Lett.* 1965;(51):4669–4672.

14. Shibata S., Tanaka O., Ando T., Sado M., Tsushima S., Ohsawa T. Chemical studies on the oriental plant drugs. XIV. Protopanaxadiol, a genuine sapogenin of ginseng saponin. *Chem. Pharm. Bull.* 1966;14(5):595–600.

15. Iida Y., Tanaka O., Shibata S.; Studies on Saponins of Ginseng: The structure of Ginsenoside-Rg1. *Tetrahedron Lett.* 1968;52:5449–5453.

16. Tanaka O., Nagai M., Ohsawa T., Tanaka N., Kawai K.I., Shibata S. Chemical studies on the oriental plant drugs. XXVII. The acid catalysed reactions and the absolute configuration at C(20) of dammarane type triterpenes. *Chem. Pharm. Bull.* 1972;20(6):1204–1211.

17. Yosioka I., Fujio M., Osamura M., Kitagawa I. Novel cleavage method of saponins with soil bacteria intending to the genuine sapogenin: on seneda and Panax saponins. *Tetrahedron Lett.* 1966;(50):6303–6305.

18. Yosioka I., Sugawara T., Imai K., Kitagawa I. Soil bacterial hydrolysis leading to genuine aglycone V. On ginsenosides-Rb1, Rb2, and Rc of the ginseng root saponins. *Chem. Pharm. Bull.* 1972;20(11):2418–2421.

19. Strigina L.I., Remennikova T.M., El'kin Yu.N., Dzizenko A.K., Isakov V.V., Elyakov G.B. O poluchenii nativnogo aglikona panaksozida A iz *Panax ginseng* C.A. Meyer s pomoshch'yu fermentativnogo gidroliza. *Dokl. AN SSSR.* 1973;230(3):727–730. (In Russ.).

20. Nagai M., Tanaka O., Shibata S. Chemical studies on the oriental plant drugs. XXIV. Structure of ginsenoside-Rg1, a neutral saponin of ginseng root. *Tetrahedron.* 1971;27(3):881–892.

21. Iljin S.G., Dzizenko A.K., Elyakov G.B. X-Ray analysis of panaxoside A progenin I acetate, a triterpene glycoside isolated from *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Tetrahedron Lett.* 1978;(6):593–594.

22. Makhankov V.V., Uvarova N.I. O panaksozidakh i ginzenozidakh zhen'shenya. V kn.: *Bioaktivnye veshchestva iz morskikh makro- i mikroorganizmov i nazemnykh rastenii Dal'nego Vostoka*. Vladivostok: Dal'nauka; 2001. S. 113–114. (In Russ.).

23. Yoshikawa M., Murakami T., Ueno T., Hirokawa N., Yashiro K., Murakami N., Yamahara J., Matsuda H., Saijoh R., Tanaka O. Bioactive saponins and glycosides. IX. Notoginseng (2): structures of five new dammarane-type triterpene oligoglycosides, notoginsenosides-E, -G, -H, -I, and -J, and a novel acetylenic fatty acid glycoside, notoginsenic acid β-sophoroside, from the dried root of *Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen. *Chem. Pharm. Bull.* 1997;45(6):1056–1062.

24. Yoshikawa M., Morikawa T., Yashiro K., Hirokawa N., Murakami T., Matsuda H. Bioactive saponins and glycosides. XIX. Notoginseng (3): Immunological Adjuvant Activity of Notoginsenosides and Related Saponins: Structures of Notoginsenosides-L, -M, and -N from the Roots of *Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen. *Chem. Pharm. Bull.* 2001;49(11):1452–1456.

25. Ma G.W., Mizutani M., Malterud K.E., Lu S.L., Ducrey B., Tahara S. Saponins from the roots of *Panax notoginseng*. *Phytochem.* 1999;52(5):1133–1139.

26. Yahara S., Kasai R., Tanaka O. New dammarane type saponins of leaves of *Panax japonicus* C.A. Meyer. (1). Chikusetsusaponin-L5, -L9a, and -L10. *Chem. Pharm. Bull.* 1977;25(8):2041–2047.

27. Dou D.Q., Wen Y., Pei Y.P., Yao X.S., Chen Y.J., Kawai H., Fukushima H. Ginsenoside-Ia: A novel minor saponin from the leaves of *Panax ginseng*. *Planta Medica.* 1996;62(2):179–181.

28. Duc N.M., Kasai R., Ohtani K., Ito A., Nham N.T., Yamasaki K., Tanaka O. Saponins from vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis* Ha et Grushv. collected in central Vietnam. II. *Chem. Pharm. Bull.* 1994;42(1):115–122.

29. Kondo N., Aoki K., Ogawa H., Kasai R., Shoji J. Studies on the Constituents of *Panacis japonici* Rhizoma III. The Structure of Chikusetsusaponin III. *Chem. Pharm. Bull.* 1970;18(8):1558–1562.

30. Kohda H., Tanaka S.,Yamaoka Y., Izumi H., Nuno M., Isoda S., Gotoh K., Watanabe T., Katsuki S., Satake M. Chikusetsusaponin .VI. A new saponin from the rhizome of *Panax pseudo-ginseng* var. *angustatus* Hara. *Chem. Pharm. Bull.* 1991;39(6):1588–1590.

31. Tanaka O. Recent studies on glycosides from plant drugs of Himalaya and South-Western China: chemogeographical correlation of Panax species. *Pure Appl. Chem.* 1990;62(7):1281–1284.

32. Kitagawa I., Taniyama T., Yoshikawa M., Ikenishi Y., Nakagawa Y. Chemical Studies on Crude Drug Processing. VI. Chemical Structures of Malonyl-Ginsenosides Rb1, Rb2, Rc, and Rd Isolated from the Root of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Chem. Pharm. Bull.* 1989;37(11):2961–2970.

33. Yoshikawa M., Murakami T., Yashiro K., Yamahara J., Matsuda H., Saijoh R., Tanaka O. Bioactive saponins and glycosides. XI. Structures of new dammarane-type triterpene oligoglycosides, quinquenoside-I, quinquenoside-II, quinquenoside-III, quinquenoside-IV, and quinquenoside-V, from american ginseng, the roots of *Panax quinquefolium* L. *Chem. Pharm. Bull.* 1998;46(4):647–654.

34. Tanaka O., Yahara S. Dammarane saponins of leaves *Panax pseudo-ginseng* subsp. *himalaicus*. *Phytochem.* 1978;17:1353–1358.

35. Tanaka O., Morita, T., Kasai R., Kinouchi J., Sanada S., Ida Y., Shoji J. Study on Saponins of Rhizomes *Panax pseudo-ginseng* subsp. *himalaicus* Collected at Tzotogang and Pari-Ia, Bhutan-Himalaya. *Chem. Pharm. Bull.* 1985;33(6):2323–2330.

36. Morita T., Kasai R., Tanaka O., Zhou J., Yang T.-R., Shoji J. Saponins of Zu-Tziseng, Rhizomes of *Panax japonicus* C.A. Meyer var. *major* (Burk.) C.Y. Wu et K.M. Feng, collected in Yunnan, China. *Chem. Pharm. Bull.* 1982;30(12):4341–4345.

37. Duc N.M., Nham N.T., Kasai R., Ito A., Yamasaki K., Tanaka O. Saponins from vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis* Ha et Grushv. collected in central Vietnam .1. *Chem. Pharm. Bull.* 1993;41(11):2010–2014.

38. Duc N.M., Kasai R., Ohtani K., Ito A., Yamasaki K., Nham N.T., Tanaka O. New saponins from vietnamese ginseng: highlights on biogenesis of dammarane triterpenoids. Advances in experimental medicine and biology. Saponins used in traditional and modern medicine. N.Y.; L.: Plenum Press; 1996. Vol. 404. P. 129–149.

39. Yahara S. The chemical Study on the Saponin Composition of the Leaves of Panax spp.: Ph. D. thesis. Hirosima University; 1978.

40. Duc N.M., Kasai R., Ohtani K., Ito A., Nham N.T., Yamasaki K., Tanaka O. Saponins from vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis* Ha et Grushv. collected in central Vietnam III. *Chem. Pharm. Bull.* 1994;42(3):634–640.

41. Yamasaki K. Bioactive Saponins in Vietnamese Ginseng, *Panax vietnamensis*. *Pharm. Biol.* 2000;38(Suppl):16–24.

42. Karikura M., Miyase T., Tanizawa H., Taniyama T., Takino Y. Studies on absorption, distribution, excretion, and metabolism of ginseng saponins. 7. Comparison of the decomposition modes of ginsenoside-Rb1 and ginsenoside-Rb2 in the digestive-tract of rats. *Chem. Pharm. Bull.* 1991;39(9):2357–2361.

43. Han B.H., Park M.H., Han Y.N., Woo L.K., Sankawa U., Yahara S., Tanaka O. Degradation of ginseng saponins under mild acidic conditions. *Planta Medica.* 1982;44(2):146–149.

44. Yoshikawa M., Murakami T., Ueno T., Yashiro K., Hirokawa N., Murakami N., Yamahara J., Matsuda H., Saijoh R., Tanaka O. Bioactive saponins and glycosides. VIII. Notoginseng (1): new dammarane-type triterpene oligoglycosides, notoginsenosides-A, -B, -C, and -D, from the dried root of *Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen. *Chem. Pharm. Bull.* 1997;45(6):1039–1045.

45. Kitagawa I. Chemical studies on crude drug processing red ginseng and white ginseng. In: *Proceed. 4th Intern. ginseng symp*. Daejeon. Korea; 1984. P. 159–168.

46. Atopkina L.N., Denisenko V.A., Uvarova N.I., Elyakov G.B. Semisynthetic analogues of ginsenosides, glycosides of ginseng. *Carbohyd. Res.* 1988;177(1):101–109.