

УДК 582.673.41+633.824+547.56



ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО (ОБЗОР)

Д.А. Коновалов¹, Н.М. Алиева²

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.

E-mail: d.a.konovall@pmedpharm.ru

Получено 04.06.2019

Рецензия (1) 17.07.2019

Рецензия (2) 12.08.2019

Принята к печати 15.09.2019

Одним из самых известных растений семейства лавровые (Lauraceae) является лавр благородный (*Laurus nobilis* L.). **Целью** исследования являлся обзор научной информации по изучению фенольных соединений дикорастущего и культивируемого лавра благородного.

Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (PubMed, ScholarGoogle) и библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninca), а также приложения ResearchGate для семантического поиска. Методы исследования – анализ и обобщение научной литературы за период с 2000 года по настоящее время.

Результаты. Представленные в обзоре данные показывают, что листья, плоды и побеги лавра благородного являются ценными источниками фенольных соединений, таких как фенольные кислоты, флавоноиды, проантоцианидины. Количественное содержание этих групп веществ варьирует в зависимости от места сбора, источника сырья (культивируемые или дикорастущие растения), времени (фазы) его заготовки, способа сушки, извлечения из сырья и т.д. Фенольные соединения проявляют выраженную антиоксидантную и антирадикальную активность, оказывают ингибирующее влияние на продукцию оксида азота, натрий-калиевую аденозинтрифосфатазу, на линии опухолевых клеток (HeLa, MCF7, NCI-H460 и HCT15), характеризуются антибактериальным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Заключение. Анализ доступной научной информации показал, что фенольные соединения лавра благородного являются одной из основных групп действующих соединений этого растения. Использование этих данных важно для разработки новых эффективных лекарственных средств на основе сырья лавра благородного.

Ключевые слова: лавр благородный, *Laurus nobilis*, фенольные соединения, количественное определение, антиоксидантная, противораковая активность

Для цитирования: Д.А. Коновалов, Н.М. Алиева. Фенольные соединения лавра благородного (обзор). *Фармация и фармакология*. 2019;7(5): 244-259. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-244-259

© Д.А. Коновалов, Н.М. Алиева, 2019

For citation: Dmitry A. Konovall, Naida M. Alieva. Phenolic compounds of *Laurus nobilis* (review). *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(5): 244-259. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-244-259

PHENOLIC COMPOUNDS OF LAURUS NOBILIS (REVIEW)

Dmitry A. Konovalov¹, Naida M. Alieva²

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Stavropol region, Russia 357532

² Dagestan State Medical University
1, Lenin sq., Makhachkala, Dagestan republic, Russia 367000

E-mail: d.a.konovalov@pmedpharm.ru

Received 4 June 2019

Review (1) 17 July 2019

Review (2) 12 August 2019

Accepted: 15 September 2019

One of the most famous plants of the laurel family (Lauraceae) is *Laurus nobilis* L.

The aim of the study was to review scientific information on the study of phenolic compounds of wild-growing and cultivated *Laurus nobilis* L.

Materials and methods. The study was performed using information retrieval (PubMed, ScholarGoogle) and library databases (eLibrary, Cyberleninca), as well as ResearchGate application for semantic search. The research methods are analysis and synthesis of the scientific literature data for the period from 2000 up to the present.

Results. The data presented in the review show that leaves, fruits, and shoots of *Laurus nobilis* L. are valuable sources of phenolic compounds, such as phenolic acids, flavonoids, and proanthocyanidins. The quantitative content of these groups of substances varies depending on the collecting ground, the source of raw materials (cultivated or wild plants), the time (phase) of their harvesting, the method of drying, extraction from raw materials, etc. Phenolic compounds exhibit a pronounced antioxidant and antiradical activity, have an inhibitory effect on NO production, sodium-potassium adenosine triphosphatase, on tumour cell lines (HeLa, MCF7, NCI-H460 and HCT15), and are characterised by an antibacterial action against gram-positive and gram-negative bacteria.

Conclusion. The analysis of the available scientific information showed that the phenolic compounds of *Laurus nobilis* L. are one of the main groups of the active compounds of this plant. The use of this information is essential for the development of **new effective medicines based on the raw materials of *Laurus nobilis* L.**

Keywords: *Laurus nobilis* L., phenolic compounds, quantification, antioxidant, anticancer activity

ВВЕДЕНИЕ

Семейство лавровых (*Lauraceae*) включает более 2500 видов растений, произрастающих в субтропиках и тропиках Восточной Азии, Южной и Северной Америки. Одним из самых известных и наиболее часто используемых растений из этого семейства является лавр благородный (*Laurus nobilis* L.). Название растения посвящено древнегреческому богу солнца Аполлону и является символом мира и победы. Из него делали венки для императоров, генералов и поэтов.

Естественными местами обитания этого вечнозелёного растения являются территории стран Средиземноморья с высоким годовым уровнем осадков [1]. Выращивается как декоративный вид в Европе, России, США и других странах, культивируется в Турции, Алжире, Марокко, Португалии, Испании, Италии, Франции, России и Мексике [2–4].

Листья лавра широко используются в традиционных блюдах народов не только Средиземноморских, но и многих других стран [5]. Листья и плоды растения применяются в традиционной медицине народов разных стран для снижения высокого уровня глюкозы в крови, при лечении заболеваний вызванных грибковыми и бактериальными инфекциями. Извлечения из листьев лавра проявляют про-

тивовоспалительные, успокаивающие, противоэпилептические свойства [6–10]. Настой из сухих листьев используют при различных желудочно-кишечных заболеваниях, а также при метеоризме в качестве ветрогонного средства [11]. Плоды лавра были включены в шестой выпуск Российской Фармакопеи и в Государственную Фармакопею СССР первого издания. Листья лавра благородного являются официальным сырьём (*Lauri Folium*) в Иране [12].

Биологически активные соединения, содержащиеся в эфирном масле и извлечениях из листьев лавра благородного, как экспериментально установлено, способствуют заживлению мелких ран [13], обладают противовоспалительной, противоболевой [14], иммуностимулирующей [15], нейрозащитной [13, 16], антихолинергической, антиокислительной, противоязвенной, антиконвульсантной, антимуtagenной, инсектицидной, антибактериальной, противовирусной, противогрибковой [13] и ларвицидной [17] активностью. Некоторые публикации посвящены характеристике противоракового потенциала эфирного масла [18], метанольного [19], этанольного и водного извлечения [20] из листьев и плодов лавра. В научной литературе описаны антибактериальные свойства эфирного масла [21–22], водного [23], эта-

нольного [24] и метанольного извлечений [25]. Антибактериальная активность извлечений, по мнению некоторых исследователей, связана с присутствием терпеновых и фенольных веществ [26–27]. Листья лавра также входят в состав сборов [28] и лекарственных средств для лечения диабета [29–30], а извлечения из них в состав биологически активных добавок для пищи [31]. Эфирное масло лавра используется в косметологии и в производстве духов и мыла.

Химический состав листьев исследовался достаточно широко в разных странах, где это растение произрастает в естественных местах обитания или культивируется. В предыдущих исследованиях в листьях и плодах лавра были обнаружены разные группы химических соединений. 1,8-Цинеол – главный компонент эфирного масла листьев лавра, что следует из результатов многих исследований с содержанием до 70% [32–33]. Плоды содержат жирное и эфирное масло, именно эта смесь была известна ранее под названием «масло лавра» и содержала в качестве одного из компонентов лауростеарин – эфир лауриновой кислоты. Состав жирных кислот плодов был изучен В. Ozcan с соавторами [7]. Корни и листья лавра благородного – источник сесквитерпеновых лактонов [34]. Два отчетливых химических типа, содержащие лауренобиолит и костунолит, как главные вещества, были идентифицированы в них [35–37]. У сесквитерпеновых лактонов, обнаруженных в лавровых листьях, установлены разные фармакологические свойства: ингибирование продукции NO [36] и поглощения этанола [38], повышение активности печёночной глутатион-S-трансферазы [3]. В последнее десятилетие активно изучается цитотоксическая активность этих соединений в отношении различных линий опухолевых клеток [39–40]. Достаточно часто исследовалась антиокислительная активность различных извлечений из листьев дикорастущего [10, 41–42] и культивируемого лавра [6, 11]. В последние годы появилось несколько обзорных работ, посвящённых биологически активным соединениям лавра благородного [13, 43]. Однако информация о накоплении в растении фенольных соединений в этих статьях представлена крайне ограниченно. Фенольные соединения листьев и плодов дикорастущего и культивируемого лавра изучались в разных регионах его

произрастания. Возрастающий интерес к этой группе природных соединений лавра связан не только с разнообразием идентифицированных структур, но и с актуальными видами фармакологической активности (антиокислительной и противораковой), которые с ней связывают.

ЦЕЛЬЮ исследования являлся обзор научной информации по изучению фенольных соединений дикорастущего и культивируемого лавра благородного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (PubMed, ScholarGoogle,) и библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninca), а также приложения ResearchGate для семантического поиска. Методы исследования – анализ и обобщение научной литературы за период с 2000 года по настоящее время.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании Н.В. Kang с соавторами [44] этанольное извлечение из листьев лавра оказалось цитотоксичным в отношении *Staphylococcus aureus* 209p и обладало самой высокой алкилперокси-радикалулавливающей (ROO•) активностью среди 120 видов изученных растений. После обработки этого извлечения хлороформом, этилацетатом, н-бутанолом и водой, наибольшую активность показала этилацетатная фракция. Из неё авторы выделили главный флавонол листьев растения, который по спектральным характеристикам был идентифицирован как изокверцитрин (1) (см. табл. 1). Дальнейшее изучение антиоксидантной активности этого соединения установило, что она сопоставима с активностью известных антиоксидантов, таких как эпигаллокатехин, ресвератрол и выше, чем у бутилгидроксианизола, бутилгидрокситолуола и аскорбиновой кислоты.

Из метанольного извлечения свежих листьев лавра S. de Marino с соавторами [45] выделили несколько соединений, в том числе фенольный глюкозид (2) и флавоноиды (3 и 4). Изучение влияния этих веществ на продукцию оксида азота в активированных липополисахаридом крысиных макрофагах (J774) показало, что наиболее активен из них кемпферол-3-O- α -L-(3",4"-ди-Е-п-кумароил) рамнозид (3).

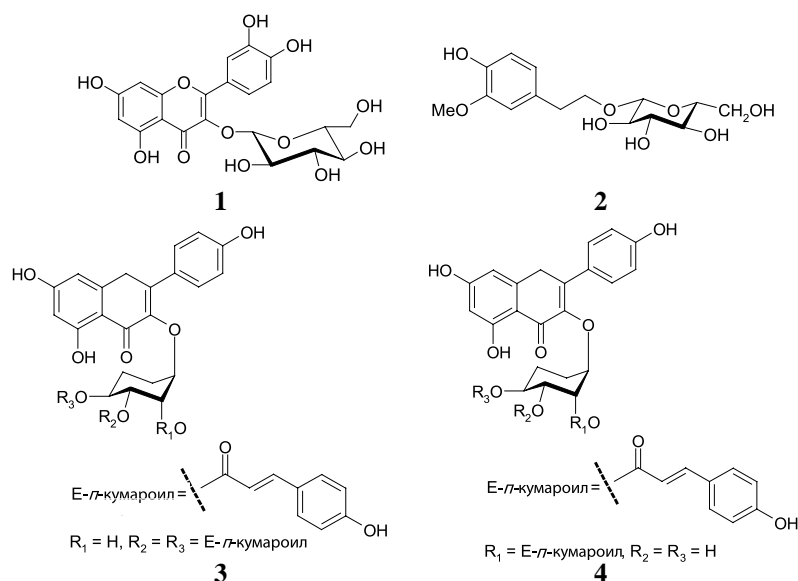


Таблица 1 – Фенольные соединения лавра благородного

№ п/п	Группа веществ / название соединения	Морфологическая часть растения	Содержание, %	Фармакологическая активность	Ссылка
Флавоноиды					
1.	Изокверцитрин (1)*	Листья	++	Антиоксидантная активность	[44]
2.	Кемпферол-3-О-α-L-(3'',4''-ди-E- <i>п</i> -кумароил) рамнозид (3)	Листья	0,00027	Ингибитор продукции оксида азота в активированных липополисахаридом крысиных макрофагах (J774)	[45]
3.	Кемпферол-3-О-α-L-(2''-E- <i>п</i> -кумароил) рамнозид (4)	Листья	0,00022	—***	[45]
4.	Лютеолин (9)	Листья	до 0,45±0,05 (в пересчете на сухой вес)	—	[48]
5.	Кемпферол-3-О-глюкопиранозид (16)	Листья	0,0092	Антиоксидантная активность	[11]
6.	Кемпферол-3-О-рамнопиранозид (17)	Листья	0,00112	Антиоксидантная активность	[11]
7.	Кемперол-3-О-(2'',4''-ди-E- <i>п</i> -кумароил)-рамнозид (18)	Листья	0,00916	Антиоксидантная активность	[11]
8.	Кемпферол-3-О-арабинопиранозид (19)	Листья	0,0064	Антиоксидантная активность	[11]
9.	Кемпферол-3-О-[6-О-(рамнопиранозил) глюкопиранозид] (20)	Листья	0,00112	Антиоксидантная активность	[11]
10.	Кверцетин-3-О-глюкопиранозид (21)	Листья	0,0152	Антиоксидантная активность	[11]
11.	Кверцетин-3-О-рамнопиранозид (22)	Листья	0,0084	Антиоксидантная активность	[11]
12.	Кверцетин-3-О-[6-О-(рамнопиранозил) глюкопиранозид] (23)	Листья	0,0062	Антиоксидантная активность	[11]
13.	3'-Метокси-кверцетин-3-О-[6-О-(рамнопиранозил) глюкопиранозид] (24)	Листья	0,00488	Антиоксидантная активность	[11]
14.	3'-Метокси-кверцетин-3-О-глюкопиранозид (25)	Листья	0,008	Антиоксидантная активность	[11]
15.	Изовитексин 2''-рамнозил (27)	Листья	0,00536	Антиоксидантная активность	[11]
16.	Рутин (29)	Листья	0,0929±0,19 (в пересчете на сухой вес)	Антиоксидантная активность	[54]
17.	Кемпферол-3-О-α-L-(3''-Z, 4''-E-ди- <i>п</i> -кумароил)-рамнопиранозид (30)	Листья	0,000627	Ингибитор натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы. Антибактериальная активность в отношении <i>St. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>M. luteus</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>Pr. vulgaris</i>	[55]

Продолжение таблицы 1

№ п/п	Группа веществ / название соединения	Морфологическая часть растения	Содержание, %	Фармакологическая активность	Ссылка
18.	Кемпферол-3-О-α-L-(3'', 4''-ди-Z-п-кумароил)-рамнопиранозид (31)	Листья	0,000307	Ингибитор натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы. Антибактериальная активность в отношении <i>St. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>M. luteus</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>Pr. vulgaris</i>	[55]
19.	Кемпферол-3-О-α-L-(3'', 4''-ди-E-п-кумароил)-рамнопиранозид (32)	Листья	0,00243	Ингибитор натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы. Антибактериальная активность в отношении <i>St. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>M. luteus</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>Pr. vulgaris</i>	[55]
20.	Кемпферол-3-О-α-L-(2''-E, 4''-Z-ди-п-кумароил)-рамнопиранозид (33)	Листья	0,00275	Ингибитор натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы. Антибактериальная активность в отношении <i>St. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>M. luteus</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>Pr. vulgaris</i>	[55]
21.	Кемпферол-3-О-α-L-(2'', 4''-ди-E-п-кумароил)-рамнопиранозид (34)	Листья	0,0105	Ингибитор натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы. Антибактериальная активность в отношении <i>St. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>M. luteus</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>Pr. vulgaris</i>	[55]
22.	Кемпферол-3-О-α-L-(2''-Z, 4''-E-ди-п-кумароил)-рамнопиранозид (35)	Листья	0,00349	Ингибитор натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы. Антибактериальная активность в отношении <i>St. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>M. luteus</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>Pr. vulgaris</i>	[55]
23.	2',β-Дигидрокси-α,β-дигидрохалкон-α-О-гексозид (37)	Листья	+	–	[56]
24.	2'-Гидрокси-α,β-дигидрохалкон-α-О-гексозид (40)	Листья	+	–	[56]
25.	Апигенин-6,8-ди-С-гексозид (41)	Листья	+	–	[56]
26.	Апигенин-6-С-(2''-О-деоксигексозил)-гексозид (42)	Листья	+	–	[56]
27.	8-С-Гексозил апигенина (43)	Листья	+	–	[56]
28.	Кверцетин-3-О-(6''-О-деоксигексозил)-гексозид (44)	Листья	+	–	[56]
29.	Тетраметокси-дигидрокверцетин-3-О-пентозид (45)	Листья	+	–	[56]
30.	Кемпферол-3-О-(6''-О-деоксигексозил)-гексозид (46)	Листья	+	–	[56]
31.	Кверцетин-3-О-гексозид (изомер 1 и 2) (47)	Листья	+	–	[56]
32.	Изорамнетин-3-О-(6''-О-деоксигексозил)-гексозид (48)	Листья	+	–	[56]
33.	Кверцетин-3-О-пентозид (49)	Листья	+	–	[56]
34.	Кемпферол-3-О-гексозид (50)	Листья	+	–	[56]
35.	Кверцетин-3-О-деоксигексозид (51)	Листья	+	–	[56]
36.	Изорамнетин-3-О-гексозид (52)	Листья	+	–	[56]
37.	Кемпферол-3-О-пентозид (53)	Листья	+	–	[56]
38.	Кемпферол-3-О-деоксигексозид (54)	Листья	+	–	[56]
39.	Лютеолина 6-С-глюкозид (59)	Листья	+	–	[57]
40.	Апигенина 8-С-глюкозид (60)	Листья	+	–	[57]
41.	Апигенина 6-С-глюкозид (61)	Листья	+	–	[57]
42.	Кверцетина 3-О-глюкозид (62)	Листья	+	–	[57]
43.	Кемпферола 3-О-рутинозид (63)	Листья	+	–	[57]

Окончание таблицы 1

№ п/п	Группа веществ / название соединения	Морфологическая часть растения	Содержание, %		Фармакологическая активность	Ссылка
44.	Кемпферола 3-О-глюкозид (64)	Листья	+	–		[57]
Фенольные кислоты						
45.	3,4-Дигидроксибензойная кислота (10)	Листья		до 5,0±0,4 (в пересчете на сухой вес)	–	[48]
46.	Галловая кислота (11)	Листья		до 1,40±0,15 (в пересчете на сухой вес)	Антиоксидантная активность	[48]
		Плоды		0,02	–	[61]
47.	Ванилиновая кислота (12)	Листья		до 1,40±0,15 (в пересчете на сухой вес)	Антиоксидантная активность	[48, 52]
48.	Розмариновая кислота (13)	Листья		до 0,02 (в пересчете на сухой вес)	Антиоксидантная активность	[48]
49.	Кофейная кислота (14)	Листья	+		Антиоксидантная активность	[52]
50.	Феруловая кислота (15)	Листья	+		Антиоксидантная активность	[52]
51.	3,4-Дигидроксибензойной кислоты гексозид (36)	Листья	+	–		[56]
52.	Кумаровой кислоты гексозид (39)	Листья	+	–		[56]
53.	Кумаровая кислота (65)	Листья	+	–		[59]
54.	2-Гидроксициннамовая кислота (66)	Листья	+	–		[59]
Антоцианины						
55.	Цианидин 3-О-глюкозид (5)	Плоды		0,56	–	[47]
56.	Цианидин 3-О-рутинозид (6)	Плоды		0,73	–	[47]
57.	Пеонидин 3-О-глюкозид (7)	Плоды		0,0063 в сумме	–	[47]
58.	Пеонидин 3-О-рутинозид (8)	Плоды	+	–		[47]
Фенольные гликозиды						
59.	Фенольный гликозид / 2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-этил-О-β-D-глюкопиранозид (2)	Листья		0,00032	–	[45]
60.	Фенольное соединение / 1-(2'-гидроксифенил)-1-гидроксифенилпропан-α-О-гексозид (38)	Листья	+	–		[56]
Флаван-3-олы						
61.	Катехин (26)	Листья		0,00916	Антиоксидантная активность	[11]
				1,06	–	[61]
62.	Эпикатехина гексозид (55)	Листья	+	–		[57]
63.	(+)-Галлокатехин (56)	Листья	+	–		[57]
64.	(+)-Катехин (57)	Листья	+	–		[57]
65.	(-)-Эпикатехин (58)	Листья	+	–		[57]
66.	Эпикатехин (67)	Листья		1,29	–	[61]
		Плоды		0,65	–	
67.	Эпигаллокатехин (68)	Листья		0,40	–	[61]
		Плоды		0,51	–	
68.	Эпикатехингаллат (69)	Плоды		0,16	–	[61]
69.	Циннамтаннин В1 (28)	Листья		0,00092	Антиоксидантная активность	[11]

Примечание:

* – номер соединения в тексте статьи;

** – вещества обнаружены в указанном объекте, но количественное содержание не установлено;

*** – активность этого соединения в данном исследовании не определялась.

Метанольные извлечения пяти видов растительного сырья, приобретённых в Droga (Portoroz, Словения), в том числе листья лавра, были исследованы группой авторов [46]. Сумма фенольных соединений определялась колориметрическим методом с использованием реактива Folin–Ciocalteu. В извлечении из листьев лавра их содержание составило 99,7 г/кг (в пересчёте на галловую кислоту). Проантоцианидины в гидролизованных кислотой извлечениях исследовались спектрофотометрически при длине волны 540 нм (в сумме 29,9 г/кг). Свободные флавоны (апигенин и лютеолин) и флавонолы (кемпферол, мирицетин и кверцетин) в гидролизованных извлечениях определяли методом ВЭЖХ. Детектирование проводилось при 367 нм с использованием стандартных образцов апигенина, лютеолина, кверцетина, мирицетина и кемпферола в качестве внешних стандартов. Авторами были идентифицированы кверцетин и кемпферол. Содержание флавоноидов (в сумме) составило 80,1 мг/кг.

Состав антоцианов, выделенных из очищенных от семян плодов лавра, был впервые определен L. Longo и G. Vasapollo [47]. Соединения выделялись 0,1% водным раствором метанола подкисленным хлористоводородной кислотой с последующей очисткой извлечения в твердофазном картридже С-18 и идентифицировались с помощью ВЭЖХ-МС анализа. Содержание антоцианов в плодах составила 217 мг/г. Главные антоцианы – цианидин 3-О-глюкозид (5,90 мг/г, т.е. 41% от суммы) и цианидин 3-О-рутинозид (6,116 мг/г – 53%). Кроме того, два минорных антоциана идентифицированы как 3-О-глюкозид (7) и 3-О-рутинозид пеонидина (8) (10,6 мг/г, т.е. 5% от суммы) (см. табл. 1).

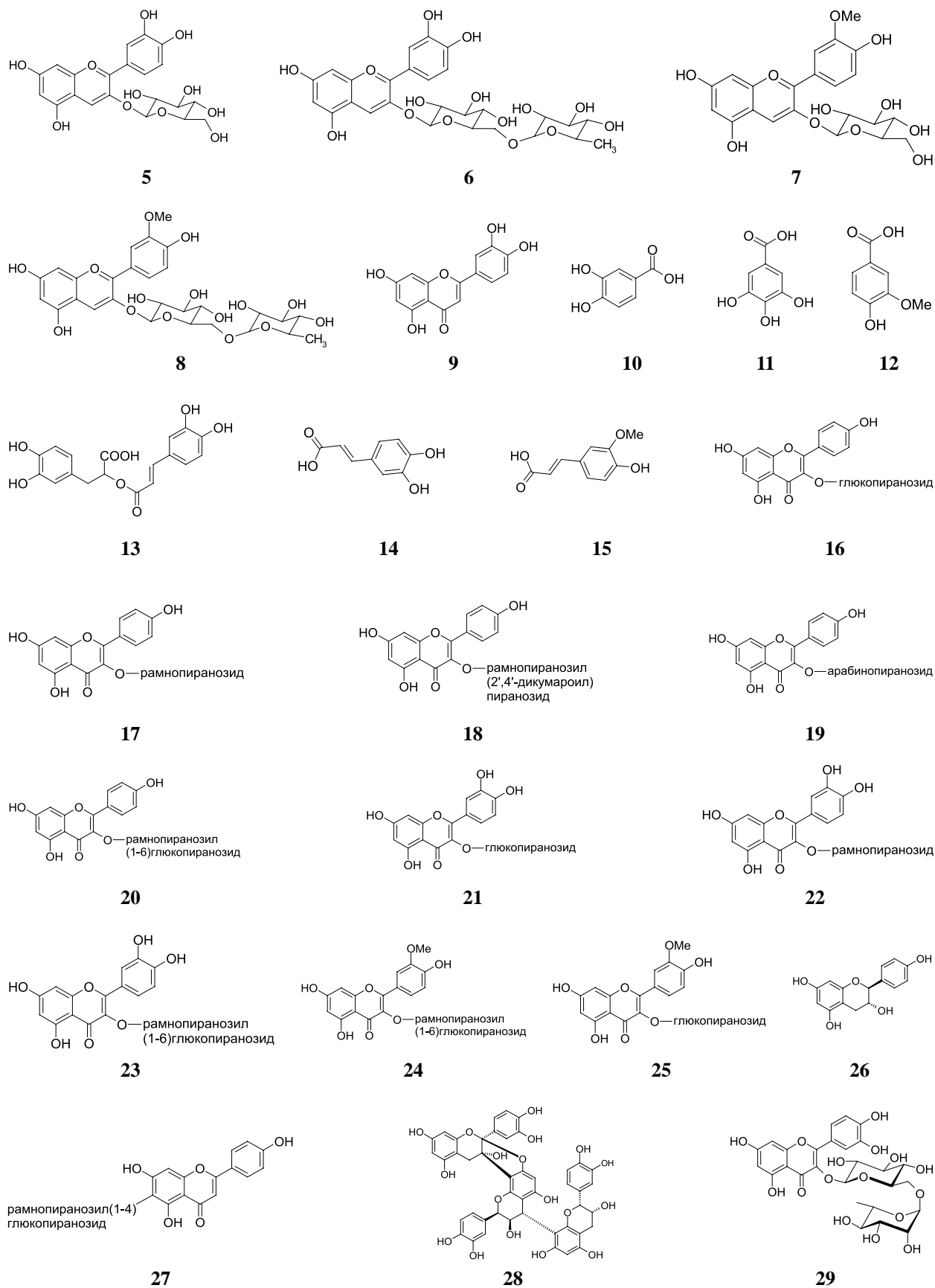
Собранные в первой половине февраля, мае, августе и ноябре 2007 г. в области Patra (Греция) листья лавра V. Parageorgiou с соавторами разделили на две части. Одну часть образцов подвергли воздушно-теневого сушке при температуре окружающей среды, а другую – сублимационной (в течение 6 часов при –60°C) [48]. Сумма фенольных соединений определялась колориметрическим методом с использованием реактива Folin–Ciocalteu [49] и галловой кислоты в качестве стандарта. Спектр поглощения относительно дистиллированной воды был измерен при 765 нм, а калибровочная кривая построена по галловой кислоте. Для определения содержания суммы флавоноидов также использовали колориметрию, а в качестве референтного вещества (-)-эпикатехин. Спектр смеси был измерен при 510 нм. Результаты показали существенное различие в содержании суммы фенольных соединений в зависимости от фазы развития растений. Сумма флавоноидов в экстракте из листьев лавра, собранных в мае (начало плодоношения) составила 2,90 мг/г в пересчёте на (-)-эпикатехин и сухое сырьё. Сумма фенольных соединений достигала максимального уровня во время стадии

начала плодоношения (80,30 мг в пересчёте на галловую кислоту / г сухого сырья), тогда как самое низкое содержание отмечалось в конце плодоношения (22,90 мг/г в пересчёте на галловую кислоту и сухое сырьё). Эти результаты значительно отличались от данных установленных во время полного цветения (51,30 мг/г в пересчёте на галловую кислоту и сухое сырьё) и в стадию бутонизации (42,60 мг/г в пересчёте на галловую кислоту и сухое сырьё). Извлечения лавра, полученные из сублимационно-высушенного сырья, продемонстрировали подобную сезонную вариацию. Главными фенольными компонентами во всех исследованных извлечениях являлись флавоноиды. Концентрация лютеолина (9) была относительно высока (в пределах от 0,20 до 4,50 мг/г сухого веса). Фенольные кислоты – 3,4-дигидроксibenзойная (10), галловая (11), ванилиновая (12) и розмариновая (13) обнаружены в низких концентрациях (см. табл. 1). Сублимационная сушка вызвала существенное уменьшение (почти на 50%) суммы фенольных соединений и флавоноидов практически во всех изученных образцах листьев лавра. В значительной степени это было связано с уменьшением содержания лютеолина и большинства фенольных кислот (главным образом гидроксициннамовых). Этот результат исследования согласуется с данными других авторов, в соответствии с которыми сублимационная сушка вызвала потерю 87% суммы флавонолов в экстрактах *Posidonia oceanica* L. [50].

О подобных изменениях, то есть, разрушении гидроксициннамовых кислот и флавоноидов и увеличении содержания галловой кислоты было известно и ранее, но не были установлены причины [51]. Вполне возможно, как считают авторы, к потере в содержании гидроксициннамовых кислот и флавоноидов могла привести стадия размораживания растительного материала после сублимационной сушки.

M. Muchuweti с соавторами [52], применив высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), установил присутствие кофейной (14), феруловой (15) и ванилиновой (12) кислот в извлечениях из листьев лавра (см. табл. 1).

Антиокислительная активность и сумма фенольных соединений некоторых специй (*Mentha piperita* L., *Rhus coriaria* L., *Thymbra spicata*, *Salvia officinalis*, *Rosmarinus officinalis* L., *Capparis ovata* L., *Origanum vulgare* L., *Laurus nobilis* L. и *Capsicum annum* L.) были определены A. Ünver с соавторами [53]. Наивысшие значения антиоксидантной активности в единицах ТЕАС (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) были получены для шалфея (1,783) и розмарина (1,241). Для извлечения из листьев лавра она составила $1,001 \pm 0,020$ ммоль ТЕ/г извлечения. Значения антирадикальной активности (IC_{50} , мг/мл) – $1,901 \pm 0,034$ мг/мл. Сумма фенольных соединений (колориметрия с реактивом Folin–Ciocalteu) составила $288,15 \pm 1,34$ мг/г извлечения в пересчёте на галловую кислоту.



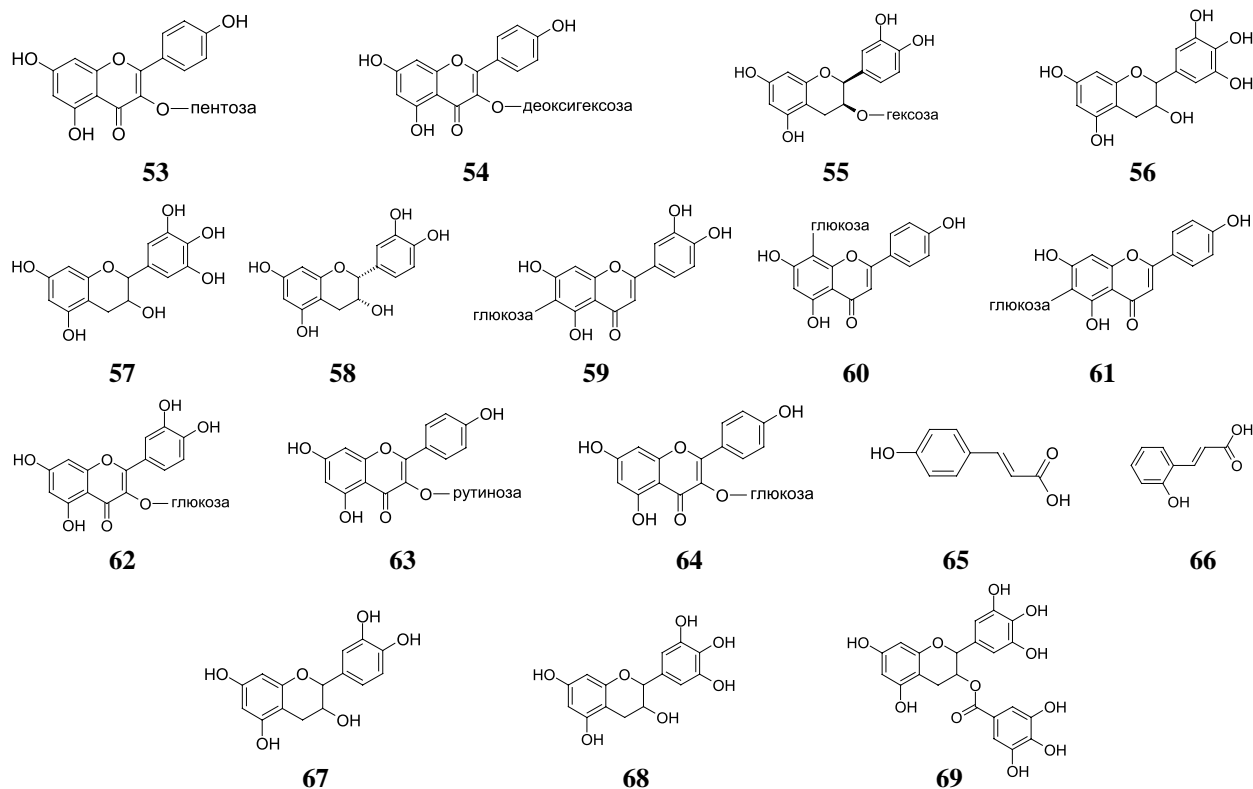


Таблица 2 – Содержание суммы флавоноидов в извлечениях из листьев лавра по Kaupovic с соавторами [42]

Содержание суммы флавоноидов (мг/г) в извлечениях				
этанольное	хлороформное	этилацетатное	бутанольное	водное
0,76	1,02	1,56	1,07	0,68

Таблица 3 – Антирадикальная активность извлечений из листьев лавра по Kaupovic с соавторами [42]

Радикалы	IC ₅₀ (мкг/см ³)				
	этанольное	хлороформное	этилацетатное	бутанольное	водное
DPPH*	127,38	139,42	83,24	181,35	161,83
O ₂ ^{•-}	327,60	429,43	163,57	288,64	486,32
NO	168,77	322,84	158,63	386,80	618,42

Примечание: * – DPPH – 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил

Таблица 4 – Ингибирующая активность гликозидов кемпферола из листьев лавра в отношении натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы по Lee с соавторами [55]

№	Соединения	IC ₅₀ (мкМ)
1 (30)*	Кемпферол-3-O-α-L-(3''-Z, 4''-E-ди-п-кумароил)-рамнопиранозид	6,4±0,3
2 (31)	Кемпферол -3-O-α-L-(3'', 4''-ди-Z-п-кумароил)-рамнопиранозид	10,4±0,6
3 (32)	Кемпферол-3-O-α-L-(3'',4''-ди-E-п-кумароил)-рамнопиранозид	5,0±0,1
4 (33)	Кемпферол-3-O-α-L-(2''-E,4''-Z-ди-п-кумароил)-рамнопиранозид	4,0±0,1
5 (34)	Кемпферол-3-O-α-L-(2'',4''-ди-E-п-кумароил)-рамнопиранозид	5,2±0,2
6 (35)	Кемпферол-3-O-α-L-(2''-Z,4''-E-ди-п-кумароил)-рамнопиранозид	5,1±0,1
7.	Кемпферол**	>669,3
8.	Афзелин**	>463,0
9.	п-Кумаровая кислота**	>1218,0
10.	Оубаин**	4,6±0,1

Примечание:

*-Цифра, указанная в скобках, соответствует номеру соединения в тексте.

**-Соединения, использованные в качестве образцов сравнения.

Таблица 5 – Группы фенольных соединений идентифицированные в листьях лавра и извлечениях из них (мг/г, n=18) [57]

Образец сырья/ извлечение	Количественное содержание фенольных соединений			
	Флаван-3-олы	Флавоны	Флавоноиды	Фенольные соединения
Культивируемый	*56 ± 8	4,4 ± 0,2	26 ± 2	86 ± 11
Дикорастущий	60 ± 4	2,6 ± 0,4	7 ± 2	71 ± 6
Метанольное извлечение	63,6 ± 0,4	4 ± 1	19 ± 10	86 ± 11
Водное извлечение	52 ± 5	3 ± 1	15 ± 9	70 ± 5

Примечание: * – среднее значение.

Таблица 6 – Результаты количественного определения фенольных соединений в листьях и побегах лавра благородного по Musienko и Kyslychenko [60]

№ п/п	Количественное содержание (x ± Δx), % в пересчёте на сухое сырьё (n=5)		
	окисляемые фенолы	гидроксикоричные кислоты	флавоноиды
Побеги			
1	4,80 ± 0,12	1,35 ± 0,08	0,85 ± 0,03
2	4,54 ± 0,17	1,29 ± 0,07	0,81 ± 0,07
Листья			
1	5,25 ± 0,16	1,73 ± 0,05	0,95 ± 0,06
2	5,04 ± 0,11	1,71 ± 0,05	0,91 ± 0,05

Примечание. 1 – образец из окрестностей г. Алушта, 2 – образец из окрестностей пос. Рыбачье.

Таблица 7 – Количественное содержание фенольных соединений и флавоноидов в листьях лавра благородного по Vinha с соавторами [62]

Извлечения	Фенольные соединения, мг/г	Флавоноиды, мг/г в пересчёте
	в пересчёте на галловую кислоту	на эпикатехин
Водное	14,37±0,79	14,12±0,93
Спиртоводное (вода-этанол 1:1)	43,03±0,35	30,15±0,25
Спиртовое	31,09±0,31	20,88±0,88

Таблица 8 – Состав мономерных (катехин и эпикатехин) и олигомерных флаван-3-олов (проантоцианидины А-типа) в листьях лавра по Vinha с соавторами [62]

Флаван-3-олы	Извлечения		
	Водное	Спиртоводное (вода-этанол 1:1)	Спиртовое
(+)-Катехин	0,41*	0,58	0,04
(-)-Эпикатехин	0,99	3,44	0,67
Сумма мономеров	1,40	4,02	0,71
Димерные проантоцианидины	1,49	16,97	5,25
Тримерные проантоцианидины 1	0,48	1,24	0,32
Тримерные проантоцианидины 2	1,73	5,05	2,46
Тетрамерные проантоцианидины	1,02	1,16	0,32
Сумма флаван-3-олов	6,12	28,44	9,06

Примечание: * – результаты даны в мг/г в пересчёте на эпикатехин и сухой вес.

Фитохимические исследования настоя листьев лавра, собранных в ноябре 2003 г. в S. Basilio (провинция Кальяри, Сардиния, Италия) были выполнены группой авторов [11] с использованием полупрепаративной ВЭЖХ с диодной матрицей в качестве детектора и тандемной масс-спектрометрии. В водном настое листьев были обнаружены следующие вещества: кемпферол-3-О-гликопиранозид (**16**); кемпферол-3-О-рамнопиранозид (**17**); кемпферол-3-О-(2",4"-ди-Е-п-кумароил)-рамнозид (**18**); кемпферол-3-О-арабинопиранозид (**19**); кемпферол-3-О-[6-О-(рамнопиранозил) глюкопиранозид] (**20**); кверцетин-3-О-гликопиранозид (**21**); кверцетин-3-О-рамнопиранозид (**22**); кверцетин-3-О-[6-О-(рамнопиранозил) глюкопиранозид] (**23**); 3'-метокси-кверцетин-3-О-[6-О-(рамнопиранозил) глюкопиранозид] (**24**); 3'-метокси-кверцетин-3-О-гликопиранозид (**25**); катехин (**26**); 2"-рамнозиллизовитексина (**27**); циннамтаннин В1 (**28**) (см. табл. 1).

Содержание производных кемпферола и кверцетина в настое составило $0,31 \pm 0,01$ мг/100 мл и $2,11 \pm 0,01$ мг/100 мл, соответственно. Таким образом, в расчете на 200 мл настоя количественное содержание флавоноидов, по данным исследователей, составило приблизительно 5,0 мг.

М. Lu с соавторами [54] обнаружили присутствие флавоноидов и фенольных кислот в этанольных экстрактах лавровых листьев. Содержание фенольных кислот, установленное методом ультраэффективной жидкостной хроматографии составило $474,1 \pm 12,7$ (мг/г сухого веса), рутина (**29**) – $929,4 \pm 19,3$ (мкг/г сухого веса) и неидентифицированных флавоноидов – $2138,2 \pm 42,7$ (мг/г сухого веса). Сумма фенольных соединений (колориметрия по Folin-Ciocalteu) в пересчете на галловую кислоту и сухое сырье составила $46,79 \pm 3,22$ мг/г.

В. Kaurinovic с соавторами исследовали листья культивируемого лавра, собранные в июне 2008 в окрестностях Ulcinj (Черногория) [42]. Сумма флавоноидов в высушенных листьях определялась колориметрическим методом, основанным на свойстве флавоноидов и флавоновых гликозидов образовывать комплексы с ионами алюминия. Поглощение исследуемых растворов измеряли при $\lambda = 430$ нм.

Результаты определений приведены в таблице 2.

Максимальное содержание флавоноидов было обнаружено в этилацетатной фракции, а наименьшее – в водной. Результаты изучения антирадикальной активности этих извлечений в отношении свободных радикалов (DPPH, NO, O₂[•]) представлены в таблице 3. Этилацетатное извлечение показало самое сильное ингибирующее влияние, поскольку значение IC₅₀ было достигнуто при самой низкой концентрации.

Полученные результаты характеризуют выраженное ингибирующее действие флавоноидов из листьев лавра в отношении DPPH радикалов.

Из листьев лавра, купленных в Турции (Orege Forest Agricultural and Food Products Foreign Trade Ltd.) в августе 2007 г. в результате экстракции (CH₂Cl₂, MeOH), последующего фракционирования и разделения с использованием нормально-фазной вакуумной флеш-хроматографии на силикагеле и полупрепаративной ВЭЖХ были выделены аморфные твердые вещества [55]. Метаболиты были идентифицированы как кемпферол-3-О-α-L-(3"-Z, 4"-E-ди-п-кумароил)-рамнопиранозид (**30**), кемпферол-3-О-α-L-(3", 4"-ди-Z-п-кумароил)-рамнопиранозид (**31**), кемпферол-3-О-α-L-(3", 4"-ди-E-п-кумароил)-рамнопиранозид (**32**), кемпферол-3-О-α-L-(2"-E, 4"-Z-ди-п-кумароил)-рамнопиранозид (**33**), кемпферол-3-О-α-L-(2", 4"-ди-E-п-кумароил)-рамнопиранозид (**34**) и кемпферол-3-О-α-L-(2"-Z, 4"-E-ди-п-кумароил)-рамнопиранозид (**35**) (см. табл. 1).

Все соединения исследовались *in vitro* на способность ингибировать натрий-калиевую аденозинтрифосфатазу, выделенную из коры головного мозга свиней.

Сравнение взаимосвязи структуры и активности ацилированных гликозидов кемпферола показывает, что вещество **3(32)**, у которого есть группа E-п-кумароила в положении C-3" в рамнопиранозидном кольце, было более активным, чем вещества **1(30)** и **2(31)** с группами Z-п-кумароила в C-3" положении. Вещества **5(34)** и **6(35)** имели почти те же самые значения IC₅₀ в отношении Na⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазы. Вещество **4(33)** демонстрировало самый мощный ингибирующий потенциал из всех тестируемых веществ. Присутствие E-п-кумароила в положении C-2" и Z-п-кумароила в положении C-4" в рамнопиранозидном кольце, по мнению авторов, определяло высокую ингибирующую активность исследованных соединений. Как известно, у ингибиторов натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы есть значительный терапевтический потенциал в отношении некоторых заболеваний сердца, таких как сердечная недостаточность и сердечные аритмии. Поэтому полученные результаты позволяют продолжить исследование в этом направлении далее. Антибактериальная активность ацилированных гликозидов кемпферола была также изучена в отношении нескольких грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*. Вещества **1–6** (табл. 4) показали ингибирующую активность в отношении всех исследованных бактерий, за исключением *E. coli*. Вещества **4(33)** и **6(35)** демонстрировали значения минимальной ингибирующей концентрации в диапазоне 0,65–2,08 мкг/мл. Активность исследованных соединений немного уступала действию препарата сравнения ампициллина.

Из полярных фракций метанольного извлечения листьев лавра, собранных в Caserta (Италия) в мае 2011 г., S. Pacifico с соавторами выде-

лили и идентифицировали более 20 фенольных соединений [56]: гексозид 3,4-дигидроксибензойной кислоты (36); 2',β-дигидрокси-α,β-дигидрохалкон-α-О-гексозид (37); 1-(2'-гидроксифенил)-1-гидроксифенилпропан-α-О-гексозид (38); гексозид кумаровой кислоты (39); 2'-гидрокси-α,β-дигидрохалкон-α-О-гексозид (40); апигенин-6,8-ди-С-гексозид (41); апигенин-6-С-(2"-О-деоксигексозил)-гексозид (42); 8-С-гексозил апигенина (43); кверцетин-3-О-(6"-О-деоксигексозил)-гексозид (44); тетра-метокси-дигидрокверцетин-3-О-пентозид (45); кемпферол-3-О-(6"-О-деоксигексозил)-гексозид (46); кверцетин-3-О-гексозид (изомеры 1 и 2) (47); изорамнетин-3-О-(6"-О-деоксигексозил)-гексозид (48); кверцетин-3-О-пентозид (49); циннамтаннин В1 (28); кемпферол-3-О-гексозид (50); кверцетин-3-О-деоксигексозид (51); изорамнетин-3-О-гексозид (52); кемпферол-3-О-пентозид (53); кемпферол-3-О-деоксигексозид (54) (см. табл. 1).

Фракции, из которых были выделены данные соединения, показали высокую антиоксидантную активность. Авторы исследования заключают, что богатые фенольными соединениями извлечения из листьев лавра благородного представляют интерес с точки зрения поиска эффективных растительных средств в предотвращении и лечении болезни Альцгеймера и других возрастных дегенеративных заболеваний.

Исследование М. Dias с коллегами ставило своей целью сравнительное изучение образцов культивируемых и дикорастущих листьев лавра по пищевой ценности, некоторых групп природных соединений, в том числе фенольных [57]. Для этого образец сырья (воздушно-сухие листья) от культивируемых растений был куплен в компании Ervital в Каштру-Дайри (Castro Daire) в Португалии. Согласно данным производителя листья были собраны в 2012 г. Дикорастущее сырьё (свежие листья) заготовлено осенью того же года в Браганса (Bragança), Португалия и в последующем высушено. Оба образца лиофилизировали, чтобы сохранить, насколько возможно, их нативный химический состав до анализа. Фенольные соединения определялись методом ВЭЖХ и идентифицировались по их УФ- и масс-спектрам, временам удерживания и сравнением со стандартными образцами. Фенольный профиль исследованных образцов характеризовался присутствием флаван-3-олов, флавонолов и флавонов. В составе соединений из этих групп были обнаружены: гексозид эпикатехина (55), (+)-галлокатехин (56), тетрамер процианидина, (+)-катехин (57), димер процианидина, (-)-эпикатехин (58), тетрамер процианидина (А- и В-типа связей), тример процианидина, лютеолина 6-С-глюкозид (59), апигенина 8-С-глюкозид (60), 2"-О-рамнозил-С-гексозил-апигенин, кверцетин 3-О-рутинозид (29), апигенина 6-С-глюкозид (61), кверцетин 3-О-глюкозид (62), кверцетин О-гексозид, кемпферол 3-О-рутинозид

(63), кверцетин О-пентозид, кемпферол 3-О-глюкозид (64) (см. табл. 1), изорамнетин О-рутинозид, кверцетин О-рамнозид, изорамнетин О-гексозид, кемпферол О-пентозид, изорамнетин О-пентозид, кемпферол О-гексозид, изорамнетин О-рамнозид.

Культивируемое сырьё содержало фенольные вещества в более высокой концентрации, особенно производные флавонов и флавонолов. Однако содержание флаван-3-олов было сходно в обоих образцах. Именно эта группа фенольных соединений была преобладающей в культивируемом и дикорастущем лавре. Метанольное извлечение и настой, полученные из образца листьев от культивируемых растений, кроме того, показали более высокую антиоксидантную активность.

Продолженные позднее этими авторами исследования [58] выявили активность (*in vitro*) фенольных извлечений в отношении линий опухолевых клеток человека, а также клеток бактерий и грибов. Установлено, что извлечения из образцов дикорастущих листьев лавра сильнее ингибировали линии опухолевых клеток (HeLa, MCF7, NCI-H460 и HCT15). Метанольные извлечения имели более высокую антибактериальную активность. Различия в биологической активности, по мнению авторов, могли быть связаны с различным содержанием фенольных соединений.

Согласно результатам, представленным в таблице 5, культивируемые образцы показали более высокие концентрации флавоноидов и флавонов. С другой стороны, метанольные извлечения отличались высоким содержанием флаван-3-олов.

Высушенные листья лавра, приобретённые на рынке в Сальтильо, Coahuila, Мексика, в ноябре 2010 г. были исследованы на содержание фенольных соединений и влияние нескольких экспериментальных факторов на процессы их экстракции из сырья. Среди исследованных факторов особое внимание было уделено соотношению твёрдое тело : жидкость и концентрации растворителя [59]. Лучшие результаты были получены при ультразвуковой экстракции 1 г растительного образца с 12 мл 35%-ного этанола в течение 40 минут. Выход фенольных веществ составил 17,32±1,52 мг/г. ВЭЖХ-анализ обнаружил присутствие в извлечениях двух фенольных кислот – кумаровой (65) и 2-гидроксициннамовой (66).

Изучение химического состава двух образцов листьев и побегов лавра благородного, собранных в ноябре 2013 г. в Крыму в окрестностях г. Алушта (1) и пос. Рыбачье (2) показало, что они содержат углеводы, жирные кислоты, аминокислоты и фенольные вещества [60]. Авторами исследования определено содержание основных групп БАВ, в том числе фенольных соединений, в разных образцах побегов и листьев лавра благородного (таблица 6).

Как следует из данных таблицы 6, содержание окисляемых фенолов, гидроксикоричных кислот и флавоноидов в образцах листьев различалось незна-

чительно. При этом содержание суммы окисляемых фенолов составило не менее 4,5%, суммы гидрокси-коричных кислот – не менее 1,3%, суммы флавоноидов – не менее 0,8%. Полученные авторами данные показывают, что содержание исследованных групп фенольных соединений немного выше в образцах листьев лавра в сравнении с побегами. Образец листьев и побегов лавра №1 показал самое высокое содержание фенольных соединений.

Сырье лавра благородного (листья и плоды), заготовленное в Крыму в 2013 году, изучали методом ВЭЖХ-УФ [61]. В листьях лавра обнаружены 3 соединения флавановой природы, доминирующим компонентом оказался эпикатехин (**67**), содержание которого составило 1,29%. Кроме того, обнаружены катехин (1,06%) и эпигаллокатехин (**68**) (0,40%). В плодах также было обнаружено 3 соединения флавановой природы, при этом доминирующими компонентами были эпикатехин (0,65%) и эпигаллокатехин (0,51%). Химическим различием исследованных образцов сырья являлось наличие в листьях катехина, а в плодах – галловой кислоты (0,02%) и эпикатехингаллата (**69**) (0,16%).

Фенольный профиль и антиокислительная активность листьев лавра, собранных на севере Португалии, Азорских островах и Мадейре (Португалия) были проанализированы A. Vinha с соавторами [62]. Высушенные листья использовались для получения водного, спиртового и спиртоводного (вода-этанол 1:1) извлечений. Фенольный профиль экстрактов определялся с помощью ВЭЖХ с детектором на диодной матрице, совмещённой с масс-спектрометром. Результаты исследования представлены в таблицах 7 и 8.

Наибольшая антиоксидантная активность в исследовании с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом

была выявлена у спиртового извлечения, а наименьшая – у водного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные характеризуют листья, плоды и побеги лавра благородного как ценные сырьевые источники фенольных соединений, таких как фенольные кислоты, флавоноиды, проантоцианидины и т.д. В сумме их содержание в листьях может достигать до 99,7 г/кг (в пересчёте на галловую кислоту). Антоцианы в плодах лавра накапливаются в количестве до 217 мг в пересчёте на цианидин 3-глюкозид /г очищенного от косточек сырья. Количественное содержание этих групп веществ варьирует в зависимости от места сбора, источника сырья (культивируемые или дикорастущие растения), времени (фазы) его заготовки, способа сушки и извлечения из сырья и т.д. Фенольные соединения лавра по результатам проведённых исследований проявляют выраженную антиоксидантную и антирадикальную активность, оказывают ингибирующее влияние на продукцию NO, натрий-калиевую аденозинтрифосфатазу, на линии опухолевых клеток (HeLa, MCF7, NCI-H460 и HCT15), характеризуются антибактериальным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Дальнейшее более глубокое исследование лавра благородного культивируемого в России актуально, позволит оценить качество его сырья по содержанию фенольных соединений и разработать методики его стандартизации по этой группе действующих веществ. Кроме того, разработка нормативной документации на сырьё лавра благородного позволит существенно расширить внедрение в медицинскую практику новых лекарственных средств на его основе.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Marzouki, H., Piras, A., Salah, K. B. H., Medini, H., Pivetta, T., Bouzid, S., Falconieri, D. Essential oil composition and variability of *Laurus nobilis* L. growing in Tunisia, comparison and chemometric investigation of different plant organs // *Natural product research*. 2009. Vol. 23. Is. 4. P. 343–354.
- Barla, A., Topcu, G., Oksuz, S., Tumen, G., Kingston, D.G.I. Identification of cytotoxic sesquiterpenes from *Laurus nobilis* L. // *Food Chemistry*. 2007. Vol. 104, Is. 4. P. 1478–1484.
- Fang, F., Sang, S., Chen, K.Y., Gossiau, A., Ho, C.-T., Rosen, R.T. Isolation and identification of cytotoxic compounds from Bay leaf (*Laurus nobilis*) // *Food Chemistry*. 2005. Vol. 93, Is. 3. P. 497–501.
- Ivanoic, J., Misin, D., Ristic, M., Pesic, O., Zizovic, I. Supercritical CO₂ extract and essential oil of bay (*Laurus nobilis* L.) – chemical composition and antibacterial activity // *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2010. Vol. 75. P. 395–404.
- Ouchikh, O., Chahed, T., Ksouri, R., Taarit, M.B., Faleh, H., Abdelly, C., Kchouk, M.E., Marzouk, B. The effects of extraction method on the measured tocopherol level and antioxidant activity of *L. nobilis* vegetative organs // *Journal of Food Composition and Analysis*. 2011. Vol. 24. P. 103–110.
- Conforti, F., Statti, G., Uzunov, D., Menichinia, F. Comparative chemical composition and antioxidant activities of wild and cultivated *Laurus nobilis* L. Leaves

- and *Foeniculum vulgare* subsp. *piperitum* (Ucria) Coutinho Seeds // *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2006. Vol. 29. P. 2056–2064.
7. Ozcan, B., Esen, M., Sangun, M.K., Coleri, A., Caliskan, M. Effective antibacterial and antioxidant properties of methanolic extract of *Laurus nobilis* seed oil // *Journal of Environmental Biology*. 2010. Vol. 31. P. 637–641.
 8. Polovka, M., Suhaj, M. Detection of caraway and bay leaves irradiation based on their extracts antioxidant properties evaluation // *Food Chemistry*. 2010. Vol. 119. P. 391–401.
 9. Speroni, E., Cervellati, R., Dall'Acqua, S., Guerra, M.C., Greco, E., Govoni, P., Innocenti, G. Gastroprotective effect and antioxidant properties of different *Laurus nobilis* L. leaf extracts // *Journal of Medicinal Food*. 2011. Vol. 14. P. 499–504.
 10. Ramos, C., Teixeira, B., Batista, I., Matos, O., Serrano, C., Neng, N.R., Nogueira, J.M.F., Nunes, M.L., Marques, M. Antioxidant and antibacterial activity of essential oil and extracts of bay leaf *Laurus nobilis* Linnaeus (Lauraceae) from Portugal. *Natural Product Research*. 2012. Vol. 6. P. 518–529.
 11. Dall'Acqua, S., Cervellati, R., Speroni, E., Costa, S., Guerra, M.C., Stella, L., Greco, E., Innocenti, G. Phytochemical composition and antioxidant activity of *Laurus nobilis* L. leaf infusion // *Journal of Medicinal Food*. 2009. Vol. 12. P. 869–876.
 12. Ghannadi A. Lauri Folium. In: "Iranian Herbal Pharmacopoeia". Tehran: Publications of Iranian Ministry of Health (2002).
 13. Ramling P., Meera M., Priyanka P. Phytochemical and Pharmacological Review on *Laurus Nobilis* // *Int. J. of Pharm. and Chem. Sci.* 2012. Vol. 1, Is. 2. P. 595–602.
 14. Esra K., Ilkay O., Erdem Y. Evaluation of Some Plants Used in Turkish Folk Medicine for Their Anti-inflammatory and Antinociceptive Activities // *Pharmac. Biol.* 2007. Vol. 45, Is. 7. P. 547–555.
 15. Bilen S., Bulut M. Effect of Laurel (*Laurus nobilis*) on the non-Specific immune responses of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum) // *J. of Animal and Veterinary Advances*. 2010. Vol. 9, Is. 8. P. 1275–1277.
 16. Shin J., Oh K., Lee S., Nam K., Koo U., Kim K.H., Mar W. Neuroprotective Effect of the n-Hexane Extracts of *Laurus nobilis* L. in Models of Parkinson's Disease // *Biomol. Ther.* 2011. Vol. 19, Is. 1. P. 118–125.
 17. Rizi M.V. Chemical Composition and Larvicidal Activity of the Essential Oil of *Laurus nobilis* L. from Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* // *Iranian J. of Pharm. Sci.* 2009. Vol. 5, Is. 1. P. 47–50.
 18. Saab A.M., Tundis R., Loizzo M.R., Lampronti I., Borgatti M., Gambari R., Menichini F., Esseyly F., Menichini F. Antioxidant and antiproliferative activity of *Laurus nobilis* L. (Lauraceae) leaves and seeds essential oils against K562 human chronic myelogenous leukaemia cells // *Natural Product Research*. 2012. Vol. 26. P. 1741–1745.
 19. Kaileh, M., W. V. Berghe, E. Boone, T. Essawi, G. Haegeman. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity // *Journal of Ethnopharmacology*. 2007. Vol. 113, Is. 3. P. 510–516.
 20. Al-Kalaldehy, J.Z., Abu-Dahab, R. Afifi F.U. Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells // *Nutrition Research*. 2010. Vol. 30, Is. 4. P. 271–278.
 21. de Corato, U., O. Maccioni, M. Trupo, G. Di Sanzo. Use of essential oil of *Laurus nobilis* obtained by means of a supercritical carbon dioxide technique against post harvest spoilage fungi // *Crop Protection*. 2010. Vol. 29, Is. 2. P. 142–147.
 22. Millezi, A. F., D. S. Caixeta, D. F. Rossoni, M. G. Cardoso, and R. G. Piccoli. In vitro antimicrobial properties of plant essential oils *Thymus vulgaris*, *Cymbopogon citratus* and *Laurus nobilis* against five important foodborne pathogens // *Ciencia e Tecnologia de Alimentos*. 2012. Vol. 32. P. 167–172.
 23. Adwan, G., Mhanna M. Synergistic effects of plant extracts and antibiotics on *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical specimens // *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2008. Vol. 3. P. 134–139.
 24. Al-Hussaini, R., Mahasneh A.M. Microbial growth and quorum sensing antagonist activities of herbal plants extracts // *Molecules*. 2009. Vol. 14, Is. 9. P. 3425–3435.
 25. Fukuyama N., Ino C., Suzuki Y., Kobayashi N., Hamamoto H., Sekimizu K., Orihara Y. Antimicrobial sesquiterpenoids from *Laurus nobilis* L. // *Natural Product Research*. 2011. Vol. 25, Is. 14. P. 1295–1303.
 26. Otsuka, N., M.-H. Liu, S. Shiota et al. Anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) compounds isolated from *Laurus nobilis* // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2008. Vol. 31, Is. 9. P. 1794–1797.
 27. Liu, M.-H., N. Otsuka, K. Noyori et al. Synergistic effect of kaempferol glycosides purified from *Laurus nobilis* and fluoroquinolones on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2009. Vol. 32, Is. 3. P. 489–492.
 28. Огай М.А., Степанова Э.Ф. Разработка и исследование гипогликемического фитосбора // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2006. № 2. С. 332–333.
 29. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Ларионов Л.П., Петров А.Ю. Фармакологические исследования и технология фитогелей для коррекции последствий сахарного диабета // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2009. № 2. С. 171–173.
 30. Пат. 2071783 Россия, МКИ 6 А 61 К 35/78. Способ получения средства для лечения сахарного диабета / Бабякин А.Ф., Найданова Л.Ф., Мазуров В.И., Руженков Д.В., Кириченко Н.Н. № 93044820/14; Заявл. 07.09.93; Опубл. 20.01.97, Бюл. № 2.
 31. Патент на изобретение. Смирнов В.М. Биологически активная пищевая добавка и способ повышения умственной и физической работоспособности человека // Номер патента: 2176895. Страна: Россия. Год: 2001. Дата регистрации: 22.11.1999. Номер заявки: 99124708/13. МПК: 7А 23Л 1/30 А, 7А 61К 35/78 В.
 32. Diáz-Maroto, M.; Rez-Coello, M.; Cabezudo, M. Effect of drying method on the volatiles in bay leaf (*Laurus nobilis* L.) // *J. Agric. Food Chem.* 2002. Vol. 50. P. 4520–4524.
 33. Насухова, Н.М., Коновалов Д.А. Динамика накопления эфирного масла в листьях лавра благородного // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014. № 5. С. 94–95.
 34. Насухова, Н.М., Коновалов Д.А. Сесквитерпеновые лактоны листьев и плодов *Laurus nobilis* L. (лавра благородного) // *Фармация и фармакология*. 2014. № 2 (3). С. 23–33.
 35. El-Feraly, S.; Benigni, D. Sesquiterpene lactones of *Laurus nobilis* leaves // *J. Nat. Prod.* 1980. Vol. 43. P. 527–531.
 36. Matsuda, H.; Kagerura, T.; Toguchida, I.; Ueda, H.; Morikawa, T.; Yoshikawa, M. Inhibitory Effects of sesquiterpene from Bay leaf on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages: structure requirement and role of heat shock protein induction // *Life Sci.* 2000. Vol. 66. P. 2151–2157.
 37. Сенченко С.П., Насухова Н.М., Агова Л.А., Коновалов Д.А. Использование ВЭЖХ и капиллярного электрофореза для количественного определения костунолида и дегидрокостуслактона в листьях лавра благородного // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014. № 4 (52). С. 18–20.
 38. Yoshikawa, M.; Shimoda, H.; Uemura, T.; Morikawa, T.; Kawahara, Y.; Matsuda, H. Alcohol absorption inhibitors from Bay leaf (*Laurus nobilis*): Structure-requirements

- of sesquiterpenes for the activity // *Bioorg. Med. Chem.* 2000. Vol. 8. P. 2071–2077.
39. Rasul, A., Parveen, S., & Ma, T. (2012). Costunolide: A novel anti-cancer sesquiterpene lactone // *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 7(1), 6–13.
 40. Lin, X., Peng, Z., & Su, C. (2015). Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostunolide. *International journal of molecular sciences*, 16(5), 10888–10906.
 41. Emam, A.M., Mohamed, M.A., Diab, Y.M., Megally, N.Y. Isolation and structure elucidation of antioxidant compounds from leaves of *Laurus nobilis* and *Emex spinosus* // *Drug Discoveries & Therapeutics*, 2010. Vol. 4. P. 202–207.
 42. Kaurinovic, B., Popovic, M., Vlaisavljevic, S. In vitro and in vivo effects of *Laurus nobilis* L. leaf extracts // *Molecules*. 2010. Vol. 15. P. 3378–3390.
 43. Нестерова, О. В., Доброхотов, Д. А., & Дидманидзе, И. О. (2015). Анализ фитохимических свойств и некоторых показателей качества листьев лавра благородного // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*, (1), 23–30.
 44. Kang, Yu K.W., Jun W.J., Chang I.S., Han S.B., Kim H.Y., Cho H.Y. Isolation and characterization of alkyl peroxy radical scavenging compound from leaves of *Laurus nobilis* // *Biol. Pharm. Bull.* 2002. Vol. 25, Is.1. P. 102–108.
 45. de Marino S., Borbone N., Zollo F., Ianaro A., Di Meglio P., Iorizzi M. Megastigmane and Phenolic Components from *Laurus nobilis* L. Leaves and Their Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production // *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52. P. 7525–7531.
 46. Škerget, M., Kotnik, P., Hadolin, M., Hraš, A. R., Simonič, M., & Knez, Ž. (2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities // *Food chemistry*, 89(2), 191–198.
 47. Longo, L., & Vasapollo, G. (2005). Anthocyanins from bay (*Laurus nobilis* L.) berries // *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(20), 8063–8067.
 48. Papageorgiou V., Mallouchos A., Komaitis M. Investigation of the Antioxidant Behavior of Air- and Freeze-Dried Aromatic Plant Materials in Relation to Their Phenolic Content and Vegetative Cycle // *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 56. P. 5743–5752.
 49. Singleton, V. L., & Rossi, J. A. (1965). Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *American journal of Enology and Viticulture*, 16(3), 144–158.
 50. Cannac, M.; Ferrat, L.; Barboni, T.; Pergent, G.; Pasqualini, V. The influence of tissue handling on the flavonoid content of the aquatic plant *Posidonia oceanica* // *J. Chem. Ecol.* 2007. Vol. 33. P. 1083–1088.
 51. Moure, A.; Cruz, J. M.; Franco, D.; Dominguez, J. M.; Sineiro, J.; Dominguez, H.; Jose Nunez, M.; Parajo, J. C. Natural antioxidants from residuals sources // *Food Chem.* 2001. Vol. 72. P. 145–171.
 52. Muchuweti, M., Kativu, E., Mupure, C. H., Chidewe, C., Ndhala, A. R., Benhura, M. A. N. Phenolic composition and antioxidant properties of some spices // *American Journal of Food Technology*. 2007. Vol. 2, Is. 5. P. 414–420.
 53. Ünver, A., Arslan, D., Özcan, M.M., Akbulut, M. Phenolic content and antioxidant activity of some spices // *World Applied Sciences Journal*. 2009. Vol. 6, Is. 3. P. 373–377.
 54. Lu, M., Yuan, B., Zeng, M., Chen, J. Antioxidant capacity and major phenolic compounds of spices commonly consumed in China // *Food Research International*. – 2011. Vol. 44, Is. 2. P. 530–536.
 55. Lee, S., Chung, S.-Ch., Lee, S.-H., Park, W., Oh, I., Mar, W., Shin, J., Oh, K.-B. Acylated kaempferol glycosides from *Laurus nobilis* leaves and their inhibitory effects on Na⁺/K⁺-adenosine triphosphatase // *Biol. Pharm. Bull.* 2012. Vol. 35, Is. 3. P. 428–432.
 56. Pacifico, S., Gallicchio, M., Lorenz, P., Duckstein, S.M., Potenza, N., Galasso, S., Marciano, S., Fiorentino, A., Stintzing, F.C., Monaco, P. Neuroprotective Potential of *Laurus nobilis* Antioxidant Polyphenol-Enriched Leaf Extracts // *Chemical research in toxicology*. 2014. Vol. 27, Is. 4. P. 611–626.
 57. Dias, M.I., Barros, L., Duenas, M., Alves, R.C., Oliveira, M.B.P., Santos-Buelga, C., Ferreira, I.C. Nutritional and antioxidant contributions of *Laurus nobilis* L. leaves: would be more suitable a wild or a cultivated sample? // *Food chemistry*. 2014. Vol. 156. C. 339–346.
 58. Dias, M.I., Barreira, J., Calheta, R.C., Queiroz, M.J.R., Oliveira, M. B. P. P., Soković, M., Ferreira, I.C. Two-dimensional PCA highlights the differentiated antitumor and antimicrobial activity of methanolic and aqueous extracts of *Laurus nobilis* L. from different origins // *BioMed research international*. 2014. Vol. 2014. 10 p.
 59. Muñoz-Márquez, D.B., Martínez-Ávila, G.C., Wong-Paz, J.E., Belmares-Cerda, R., Rodríguez-Herrera, R., Aguilar, C.N. Ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from *Laurus nobilis* L. and their antioxidant activity // *Ultrasonics sonochemistry*. 2013. Vol. 20, Is. 5. P. 1149–1154.
 60. Musienko, S.G., Kyslychenko, V.S. The quantitative content of the main groups of biologically active substances in the bay laurel raw material // *Вісник Фармації*. 2014. №4(80). С. 22–24.
 61. Мусієнко, С.Г., Кисличенко, В.С. Дослідження фенольних сполук сировини лавра благородного // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика*. 2014. №. 23 (4). С. 341–344.
 62. Vinha, A. F., Guido, L. F., Costa, A. S., Alves, R. C., & Oliveira, M. B. P. (2015). Monomeric and oligomeric flavan-3-ols and antioxidant activity of leaves from different *Laurus sp.* *Food & function*, 6(6), 1944–1949.

АВТОРЫ

Коновалов Дмитрий Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0960-6127. Research-

er ID: B-7017-2017. Scopus Author ID: 56436041900. E-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru

Алиева Наида Махмудовна – старший преподаватель кафедры нормальной физиологии, Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: nasuhov.5@mail.ru