

УДК 615.322.015.4:582.677.2[581.45]

**СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ ЛИСТЬЕВ И ПЛОДОВ LAURUS NOBILIS L.
(ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО)**

Д.А. Коновалов¹, Н.М. Насухова²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

²Дагестанский государственный университет, г. Махачкала

Лавр благородный (*Laurus nobilis* L.) распространен в Средиземноморском регионе, Европе и Америке. Широко культивируется также в странах Аравийского полуострова и Северной Африки.

В качестве основных действующих веществ в растении описаны: компоненты эфирного масла, сесквитерпеновые лактоны, алкалоиды и фенольные соединения (флавоноиды, фенольные кислоты и лигнаны).

В растении обнаружены более 30 сесквитерпеновых лактонов. Структурные типы этих соединений включают эвдесманолиты, гермакранолиты, гваянолиты.

Сесквитерпеновые лактоны, выделенные из листьев и плодов *Laurus nobilis*, обладают антибактериальной, противогрибковой, антидиабетической, противовоспалительной, гепатозащитной, нейрозащитной и цитотоксической активностью. Они ингибируют поглощение спирта, повышают активность печеночной глутатион-S-трансферазы. Большинство этих видов активности у сесквитерпеновых лактонов лавра обусловлены присутствием в их структуре α -метилен- γ -бутиролактонной части.

Таким образом, содержащие сесквитерпеновые лактоны листья и плоды *Laurus nobilis* могли бы быть важным источником сырья для создания новых лекарственных средств.

Ключевые слова: сесквитерпеновые лактоны, лавр благородный, костунолит.

SESQUITERPENE LACTONES OF LEAVES AND FRUITS OF LAURUS NOBILIS L.

D.A. Konovalov¹, N.M. Nasuhova²

¹Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of the SGEI HPT VolgSMU of Minzdrav of Russia, Pyatigorsk

²Dagestan state university, Makhachkala

Bay laurel (*Laurus nobilis* L.) is common in the Mediterranean region, Europe and America. Widely cultivated in the countries of the Arabian Peninsula and North Africa. As the basic active substances in plants: essential oil components, sesquiterpene lactones, alkaloids, and phenolic compounds (flavonoids, phenolic acids and lignans) are described.

In the plant more than 30 sesquiterpene lactones are found. Structural types of these compounds include eudesmanolides, germacranolides, guaianolides.

Sesquiterpene lactones isolated from the leaves and fruits of *Laurus nobilis*, possess antibacterial, antifungal, anti-diabetic, anti-inflammatory, hepatoprotective, neuroprotective and cytotoxic activity. They inhibit the absorption of alcohol increases the activity of hepatic glutathione-S-transferase. Most of these types of activity of sesquiterpene lactones from laurel due to the presence within their structure of α -methylene- γ -butyrolactone part.

Thus, sesquiterpene lactones-containing leaves and fruits *Laurus nobilis* could have been an important source of raw materials for the creation of new medicines.

Key words: sesquiterpene lactones, *Laurus nobilis* L., costunolide.

Laurus nobilis L. (лавр благородный, сем. Lauraceae) – вечнозеленый кустарник или дерево высотой 15-20 м., широко распространен в Средиземноморском регионе и Европе [9]. Его листья являются одними из самых популярных кулинарных специй во многих странах мира.

Растение сейчас встречается в качестве дикорастущего в Европе и Америке. Оно культивируется в крупном масштабе в Европе, Америке, в странах Аравийского полуострова и Северной Африки (от Ливии до Марокко).

Отвар или чай из лавровых листьев традиционно используются в народной медицине при астме, болезнях сердца, нарушении пищеварения, диарее, мигрени, дисменорее и ревматических болях [6,9].

Химический состав лавровых листьев широко изучен. Были идентифицированы моно- и сесквитерпены эфирного масла, сесквитерпеновые лактоны, алкалоиды апорфинового типа, флавоноидные гликозиды, антоцианины, фенольные кислоты и лигнаны [14,16]. Различные сесквитерпеновые лактоны обсуждались в качестве хемотаксономических маркеров [10,16,19]. Сесквитерпеновые лактоны, выделенные из листьев и плодов *Laurus nobilis*, представлены в таблице 1.

Сесквитерпеновые лактоны, выделенные из *Laurus nobilis*, обладают разными фармакологическими активностями: антибактериальной, противогрибковой [6], антидиабетической, противовоспалительной (ингибируют производство NO), гепатопротективной [11], нейрозащитной [15], ингибируют поглощение спирта, повышают активность печеночной глутатион-S-трансферазы, цитотоксичны и индуцируют апоптоз [5].

El-Ferally и сотрудники выделили из листьев *Laurus nobilis* пять сесквитерпеновых лактонов: костунолид, артеморин, верлоторин, сантамарин и рейнозин [4].

Hibasami и др. [8] показали, что сесквитерпеновые лактоны костунолид и залузанин D ответственны за наблюдаемую в эксперименте противоопухолевую активность. Они показывают сильное рост-ингибирующее влияние в отношении клеток миелоидного лейкоза (HL-60) человека и вызывают апоптоз. Известно, что α -метил- γ -бутиролактонная часть сесквитерпеновых лактонов важна для проявления цитотоксической (противоопухолевой) активности.

Однако, Matsuda и др. обнаружили, что костунолид, имеющий эту часть, также проявлял гастропротективное действие [13].

Yoshikawa и др. показали, что α -метил- γ -бутиролактонная часть выделенных из листьев *L. nobilis* сесквитерпеновых лактонов необходима для ингибирования повышения этанола крови [20]. Uchiyama N. с соавторами установил, что несколько сесквитерпеновых лактонов из этого растения проявляют трипаноцидную активность благодаря образованию ковалентной связи между их α,β -ненасыщенной γ -лактонной частью и нуклеофилами [18].

Хроматографическое разделение активных извлечений из листьев *Laurus nobilis* привело к выделению известных сесквитерпеновых лактонов: дегидрокостус лактона, артеморина, костунолида и двух новых – 5 α ,9-диметил-3-метил-3,3 α ,4,5,5 α ,6,7,8-октагидро-1-оксациклопента[с]азулен-2-она и 3 β -хлородегидрокостус лактона [2].

Новый лактон лауроксепин был получен A.Varla и др. (2007) из метанольного извлечения плодов лавра благодаря управляемому биопробой процессу фракционирования [1]. Эти авторы также выделили костунолид, газаниолид, сантамарин, рейнозин, 11,13-дегидросантонин и спирафолид. A.Varla и др. обнаружили кроме известных сесквитерпеноидов, спирафолид-лактон с редкой структурой, включающей оксепиновое кольцо. Соединение показало самую высокую овариальную

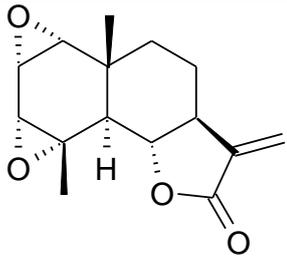
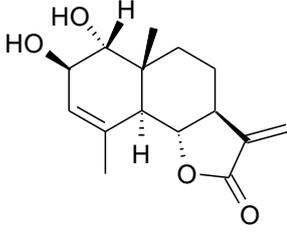
цитотоксическую активность. Эта активность была выше, чем у газанолида и костунолида [1]. Спирафолид может ингибировать дофамин-индуцированное производство реакционно-активных форм кислорода и апоптоз в нейронных клетках SH-SY5Y [7].

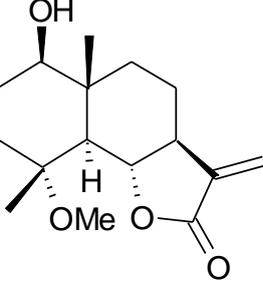
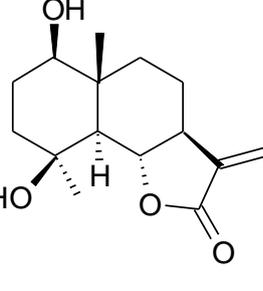
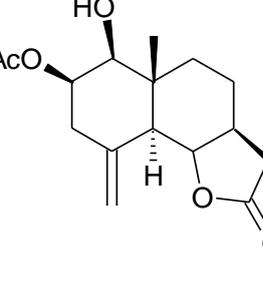
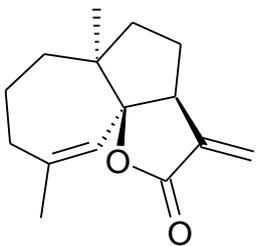
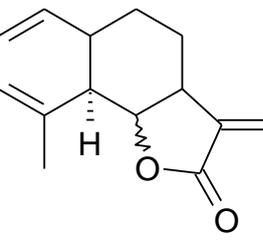
Костунолид и дегидрокостус лактон показали противотуберкулезную активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv с минимальными ингибирующими концентрациями 6,25 и 12,5 мг/л, соответственно. Противотуберкулезная активность в отношении лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M. tuberculosis* их смеси была выше, чем для чистых лактонов [12].

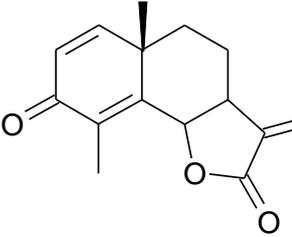
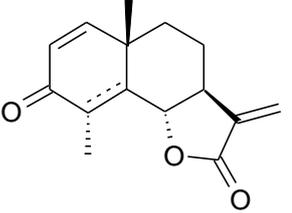
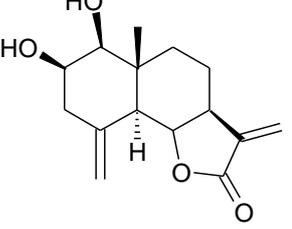
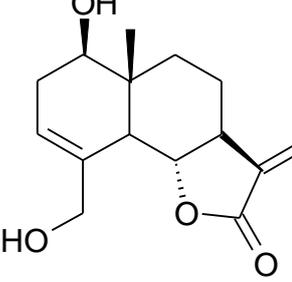
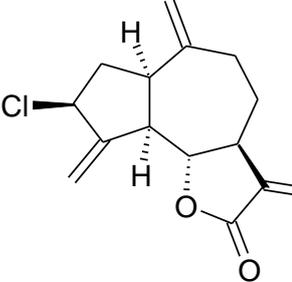
10 сесквитерпеновых лактонов: рейнозин, гидропероксид-магнолиалида, 1 β ,2 β -дигидрокси-5 α ,6 β ,7 α H-эвдесма-4(15),11(13)-диен-12,6-олид, сантамарин, магнолиалид, 3 α -пероксиармефолин, 13-дегидросантонин, тубиферин, ангидропероксикустунолид, люцентолид были выделены E. Julianti и др. из листьев *L. nobilis*. Эти соединения показали различные уровни цитотоксичности по отношению к лейкоцитным клеткам K562 [9].

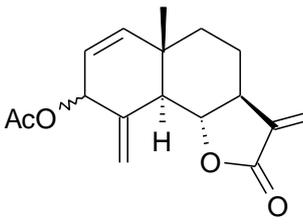
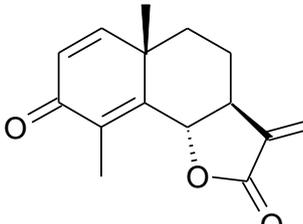
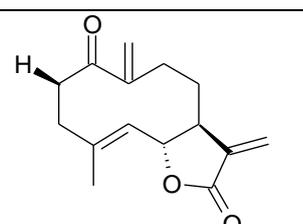
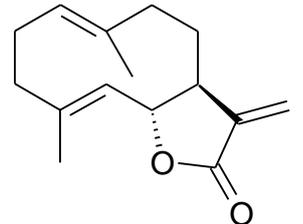
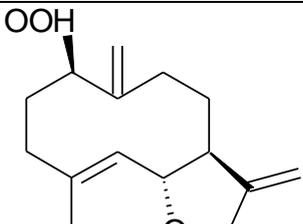
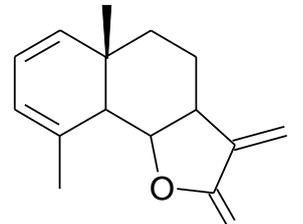
Таким образом, содержащиеся сесквитерпеновые лактоны листья и плоды *Laurus nobilis* могли бы быть важным источником сырья для создания новых лекарственных средств.

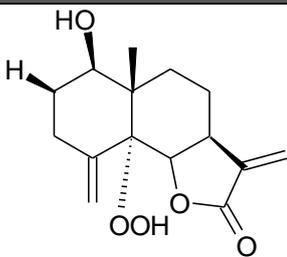
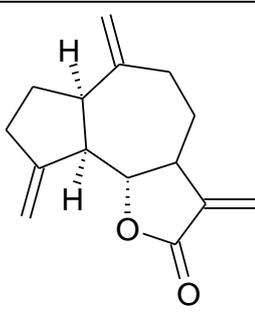
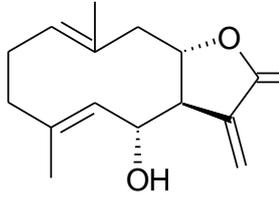
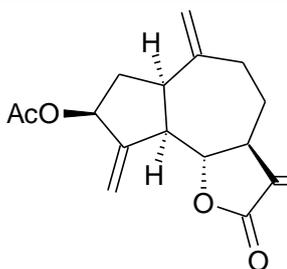
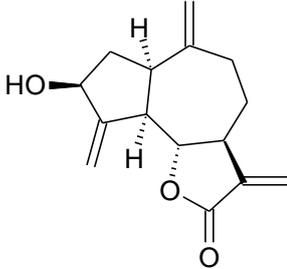
Таблица 1 - Сесквитерпеновые лактоны *Laurus nobilis*

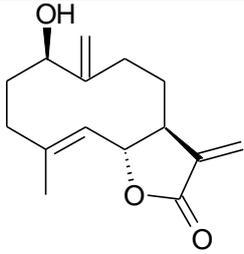
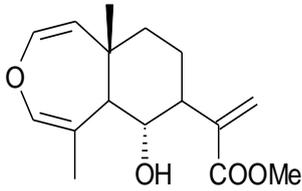
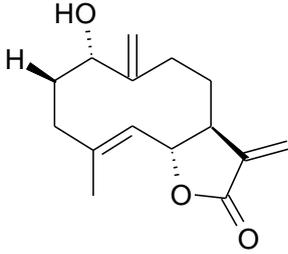
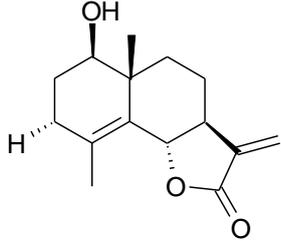
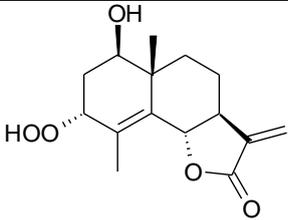
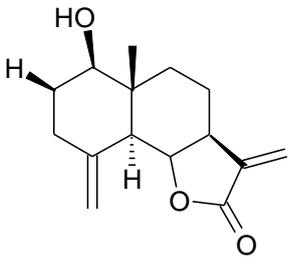
№	Название (синоним)	Структура	Часть растения, орган	Содержание, %	Источник
1.	(3 α S,5 α R,6R,7R,8R,9S,9 α S,9 β S)-6,7,8,9-диэпокси-5 α ,9-диметил-3-метилен-5,3 α ,4,5,6,7,8,9 α ,9 β -октагидробензо [γ] [1] бензофуран-2-он		лист	-	[9]
2.	(3 α S,5 α R,6R,7R,9 α S,9 β S)-6,7-дигидрокси-5 α ,9-диметил-3-метилен-4,5,6,7,9 α ,9 β -гексагидро-3 α H-бензо[γ] [1] бензофуран -2-он				

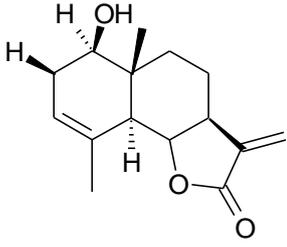
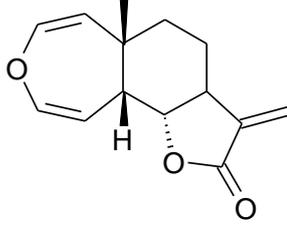
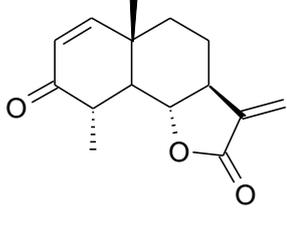
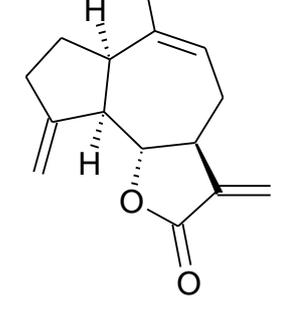
3.	(3 α S,5 α R,6R,9R,9 α S,9 β S)-6-гидрокси-9-метокси-5 α ,9-диметил-3-метилен-3 α ,4,5,6,7,8,9 α ,9 β -октагидробензо[γ][1]бензофуран-2-он				
4.	(3 α S,5 α R,6R,9S,9 α S,9 β S)-6,9-дигидрокси-5 α ,9-диметил-3-метилен-6,3 α ,4,5,6,7,8,9 α ,9 β -октагидробензо[γ][1]бензофуран-2-он				
5.	(3 α S,5 α R,6S,7R,9 α R,9 β S)-6-Гидрокси-7-ацетокси-5 α -метил-3,9-метилен-3 α ,4,5,6,7,8,9 α ,9 β -октагидробензо[γ][1]бензофуран-2-он				
6.	5 α ,9-диметил-3-метилен-3,3 α ,4,5,5 α ,6,7,8-октагидро-1-оксациклопента[с]азулен-2-он		лист	0,00137	[2]
7.	10-эпигазаниолид		лист	-	[5]

8.	11,13-дегидросантонин		плод	0,0033	[1]
9.	13-дегидросантонин		лист	-	[9]
10.	1 β ,2 β -гидрокси- 5 α ,6 β ,7 α H-эвдесма- 4(15),11(13)-диен-12,6- олид		лист	-	[9]
11.	1 β ,15-дигидрокси- 5 α H,7 α H-эвдесма- 3,11(13)-диен-12,6 α -олид		лист	0,27	[3]
12.	3 β -хлордегидрокостус лактон		лист	0,0013	[2]

13.	3 α -ацетоксиэвдесма-1,4(15),11(13)-триен-12,6 α -олид		лист	0,004	[20]
14.	3-оксоэвдесма-1,4,11(13)-триен-12,6 α -олид		лист	0,009	[20]
15.	Ангидропероксикостунолид		лист	-	[9]
16.	Артеморин		лист	0,0069	[2]
				0,5	[4]
17.	Верлоторин		лист	0,14	[4]
18.	Газаниолид		плод	0,013	[1]
			лист	-	[5]

19.	Гидропероксид магнолиалид		лист	-	[9]
20.	Дегидрокостус лактон		лист	0,001075	[17]
				0,00697	[2]
				0,008	[20]
21.	Деацетиллауренобиолит		лист	сл.	[4]
				0,08	[6]
22.	Залузанин D		лист	0,0012875	[17]
				0,006	[20]
23.	Залузанин C		лист	0,0039625	[17]
24.	Костунолит		лист	0,29	[3]
				1,8	[4]

				0,18	[20]
				-	[5]
				0,0038	[3]
				0,0010125	[17]
			плод	0,03	[1]
25.	Лауроксепин		плод	0,003	[1]
26.	Люцентолид		лист	-	[9]
27.	Магнолиалид		лист	-	[9]
28.	3α-Пероксиармефолин		лист	-	[9]
29.	Рейнозин		лист	0,62	[3]
				0,25	[4]
				-	[9]
				0,018	[20]
				-	[5]
				0,0006375	[17]

			плод	0,0038	[1]
30.	Сантамарин		лист	0,25	[3]
				0,15	[4]
				-	[9]
				0,041	[20]
			плод	0,0028	[5]
31.	Спиратолид		лист	-	[5]
			плод	0,0028	[1]
32.	Тубиферин		лист		[9]
33.	Эремантин		лист	0,0005125	[17]

* Примечание: знак «-» означает отсутствие данных

Библиографический список

1. Barla A., Topcu G., Oksuz S. et al. Identification of cytotoxic sesquiterpenes from *Laurus nobilis* L. // *Food Chemistry*. 2007. Vol.104. P. 1478–1484.
2. Dall'Acqua St., Viola G., Giorgetti M. et al. Innocenti G. Two New Sesquiterpene Lactones from the Leaves of *Laurus nobilis* // *Chem. Pharm. Bull.* 2006. Vol.54, Is.8. P. 1187-1189.
3. De Marino S., Borbone N., Zollo F. et al. New Sesquiterpene Lactones from *Laurus nobilis* Leaves as Inhibitors of Nitric Oxide Production // *Planta med.* 2005. Vol. 71. P. 706-710.
4. El-Ferally F.S., Benigni D.A. Sesquiterpene lactones of *Laurus nobilis* leaves // *Journal of natural products*. 1980. Vol. 43, Is. 4. P. 527-531.
5. Fang F., Sang Sh., Chen K.Y. et al. Isolation and identification of cytotoxic compounds from Bay leaf (*Laurus nobilis*) // *Food Chemistry*. 2005. Vol.93. P. 497-501.
6. Fukuyama N., Ino Ch., Suzuki Y. et al. Antimicrobial sesquiterpenoids from *Laurus nobilis* L. // *Natural Product Research*. 2011. Vol. 25, N 14. P. 1295-1303.
7. Ham A., Kim B., Koo Uk. et al. Spirafolide from Bay Leaf (*Laurus nobilis*) Prevents Dopamine-induced Apoptosis by Decreasing Reactive Oxygen Species Production in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells // *Arch. Pharm. Res.* 2010. Vol. 33, N 12. P. 1953-1958.
8. Hibasami H., Yamada Y., Moteki H. et al. Sesquiterpenes (costunolide and zaluzanin D) isolated from laurel (*Laurus nobilis* L.) induce cell death and morphological change indicative of apoptotic chromatin condensation in leukemia HL-60 cells // *International Journal of Molecular Medicine*. 2003. Vol. 12. P. 147-151.
9. Julianti E., Jang K. H., Lee S. et al. Sesquiterpenes from the leaves of *Laurus nobilis* L. // *Phytochemistry*. 2012. Vol. 80. P.70-76.
10. Konovalova D.S., Konovalov D.A. Sesquiterpene lactones of feverfew as biologically active substances // *Human Ecology*. 2008. № 3. P. 3-7.
11. Lim S., Lee S.-J., Nam K.-W. et al. Hepatoprotective effects of reynosin against thioacetamide-induced apoptosis in primary hepatocytes and mouse liver // *Arch. Pharm. Res.* 2013. Vol.36, Is. 4. P. 485-494.
12. Luna-Herrera J., Costa M.C., Gonzalez H.G. et al. Synergistic antimycobacterial activities of sesquiterpene lactones from *Laurus* spp. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007. Vol. 59, Is. 3. P. 548-552.
13. Matsuda H., Shimoda H., Ninomiya K. et al. Inhibitory mechanism of costunolide, a sesquiterpene lactone isolated from *Laurus nobilis*, on blood-ethanol elevation in rats: involvement of inhibition of gastric emptying and increase in gastric juice secretion // *Alcohol and Alcoholism*. – 2002. – Vol. 37. – P. 121-127.
14. Pacifico S., Gallicchio M., Lorenz P. et al. Apolar *Laurus nobilis* leaf extracts induce cytotoxicity and apoptosis towards three nervous system cell lines // *Food and Chemical Toxicology*. 2013. Vol.62. P. 628–637.
15. Patrakar R., Mansuriya M., Patil P. Phytochemical and Pharmacological Review on *Laurus Nobilis* // *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*. 2012. Vol. 1, Is. 2. P. 595-602.
16. Roshchina V.V., Melnikova E.V., Gordon R.Y. et al. A study of the radioprotective activity of proazulenes using a chemosensory model of *Hippeastrum hybridum* pollen // *Doklady Biophysics*. 1998. Vol. 358. P. 20-23.
17. Tanaka R., Sakano Y., Shimizu K. et al. Constituents of *Laurus nobilis* L. inhibit recombinant human lanosterol synthase // *J. Nat. Med.* 2006. Vol. 60. P. 78-81.
18. Uchiyama N., Matsunaga K., Kiuchi F. et al. Trypanocidal terpenoids from *Laurus nobilis* L. // *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 2002. Vol. 50. P. 1514-1516.
19. Ustiuzhanin A.A., Konovalov D.A., Shreter A.I. et al. Content of chamazulenes in *Achillea millefolium* L s.l. from European part of USSR // *Rastit. Resur.* 1987. Vol. 23, Is. 3. P. 424-

429.

20. Yoshikawa M., Shimoda H., Uemura T. et al. Alcohol absorption inhibitors from bay leaf (*Laurus nobilis*): structure-requirements of sesquiterpenes for the activity // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2000. Vol. 8. P. 2071–2077.

Коновалов Дмитрий Алексеевич – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармакогнозии, профессор Пятигорского медико-фармацевтического института–филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов – фитохимия, химия природных соединений, хемотаксономия. E-mail: konovalov_da@pochta.ru

Насухова Наида Махмудовна – аспирант Дагестанского государственного университета, кафедра фармакогнозии.