



УДК 615.014.07:615.451.16:582.635.3:547.466
DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.4.12669>

ВИВЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ХМЕЛЮ ШИШОК

Л. В. Вронська

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

vronska_liudmyla@ukr.net

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
06.12.2021

Після доопрацювання / Revised:
15.12.2021

Прийнято до друку / Accepted:
16.12.2021

Ключові слова:

хмелю шишки;
екстракт;
амінокислоти;
аспарагінова кислота;
глутамінова кислота;
аргінін;
пролін;
аланін;
серин.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Вивчення амінокислотного складу сухого екстракту хмелю шишок.

Матеріали і методи. Сухий екстракт хмелю шишок отримували із вітчизняної сировини (ПРАТ «ЛІКТРАВИ») методом дробної мацерації, застосовуючи етанол (80–70 %, об/об) як екстрагент. Якісний і кількісний склад сухого екстракту досліджували, застосовуючи високоефективну рідинну хроматографію (хроматограф Agilent 1200, флуоресцентний детектор G1315A, автосамплер 1313A, колонка Zorbax Eclipse AAA 4,6x150 мм (3 мкм) («Agilent technologies», США)). Первинні амінокислоти дериватизувалися з о-фталевим альдегідом (OPA, Agilent 5061-3335), вторинні – з 9-флуоренілметилхлорформіатом (FMOС, Agilent 5061-3335), застосовували стандартні суміші амінокислот PN 5061-3334, PN 5062-2478 («Agilent technologies», США).

Результати й обговорення. Дослідження трьох серій сухого екстракту хмелю шишок, отриманих із різних зразків сировини, вказує на однорідність якісного складу – 15 амінокислот у вільному і 15 – у зв'язаному стані. Серед вільних амінокислот найвищим є вміст аспарагінової кислоти, аргініну і проліну. Домінуючими представниками серед зв'язаних амінокислот є аспарагінова і глутамінова кислоти, аланін, гліцин і серин. Склад і вміст амінокислот необхідно враховувати при вивченні біологічної активності та стандартизації сухого екстракту, при дослідженні умов зберігання екстракту та визначенні терміну його придатності.

Висновки. Хроматографічним методом (ВЕРХ) вивчено склад амінокислот у вільному і зв'язаному стані в сухому екстракті хмелю шишок. Загальний вміст амінокислот коливається у межах 3,2–3,5 %, з яких – 1,0–1,2 % у вільному стані.

Вступ. Хмелю шишки – традиційна лікарська сировина, яка застосовується як лікарський засіб і як сировина для отримання екстрактів та виготовлення на їхній основі багатокомпонентних готових лікарських засобів, головним чином, седативної дії та як активний фармацевтичний інгредієнт комплексних лікарських засобів, які застосовуються в уро-

логії [1]. Відомо численні наукові дослідження, присвячені пренільованим флавоноїдам хмелю шишок, які мають здатність діяти естрогеноподібно [2–10]. Протизапальна, антиоксидантна, антиліпопероксидативна активність, а також антиангіогенетичний, антипроліферативний та апоптотичний ефекти, які оцінювали в дослідженнях *in vitro*, обґрунтовано свід-

чать про потенційну хіміопреventивну активність хмелю шишок і його екстрактів [5, 10]. Екстрагуванню сировини та отриманню субстанції із передбачуваною дією та виділенню окремих класів сполук присвячена низка сучасних повідомлень [8, 11, 12]. Нова отримана субстанція має бути детально досліджена щодо якісного і кількісного складу як задля встановлення її складу і виявлення зв'язку між вмістом сполук та силою прояву її активності, так і з метою розуміння нового продукту і вибудовування стратегії його контролю, ідентифікування та оцінювання ризиків для якості [13, 14]. Зокрема, екстракти хмелю шишок, які отримують із застосуванням водно-спиртових екстрагентів, містять амінокислоти. Вони і поліпептиди і/або низькомолекулярні білкові компоненти можуть бути джерелом ризиків для якості екстрактів [15–17].

Мета роботи – вивчення амінокислотного складу сухого екстракту хмелю шишок.

Матеріали і методи. Сухий екстракт хмелю шишок отримували із сировини вітчизняного походження (ПРАТ «ЛІКТРАВИ») методом дробної мацерації, застосовуючи етанол (80–70 %, об/об) як екстрагент. Отриманий екстракт – гіроскопічний порошок оранжево-коричневого кольору із специфічним запахом хмелю. Попередні дослідження складу екстракту вказали на присутність флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, лупулонів, хумулонів і ксантохомулу, що цілком узгоджується із фармакопейними вимогами до якості хмелю шишок [18]. Якісний склад і кількісний вміст амінокислот у трьох серіях сухого екстракту вивчали хроматографічно із використанням хроматографа Agilent 1200 («Agilent technologies», США) у поєднанні із флуоресцентним детектором G1315A («Agilent technologies», США), дериватизацію амінокислот проводили перед колонкою із застосуванням автосамплера 1313A («Agilent technologies», США).

Пробопідготовку зразків здійснювали шляхом витримання точної наважки екстракту (0,15 г – для визначення вільних амінокислот і 0,012 г – для визначення загального вмісту) з розчинами хлоридної кислоти. Амінокислоти, які присутні у вільному стані, вилучали за допомогою 4 мл 0,1 моль/л розчину хлоридної кислоти при нагріванні (50 °C) і дії ультразвуку впродовж 3 год. Зв'язані амінокислоти вилучали з екстракту шляхом тривалого (24 год при 110 °C) гідролізу при дії 0,5мл 6 моль/л розчину хлоридної кислоти у герметично закупореній віалі; отриманий гідролізат розводили водою для хроматографії до 4 мл.

Отримані хлоридноокислі вилучення і гідролізат упарювали під вакуумом на роторному випарювачі до сухого за температури 50 °C, розчиняли сухий залишок у воді для хроматографії і повторювали упарювання ще двічі, видаляючи хлоридну кислоту. Отриманий після останнього упарювання сухий залишок розчиняли у воді для хроматографії і фільтрували (шприцеві мікрофільтри з регенованої целюлози із розміром пор 0,22 мкм). Отримані фільтрати

поміщали у вставку віали, а останню – в автосамплер.

Згідно з методикою [19] в онлайн-режимі автосамплера дериватизували амінокислоти: первинні, використовуючи о-фталевого альдегіду реагент (OPA, Agilent 5061-3335); вторинні – реагент 9-флуоренілметилхлорформіату (FMOC, Agilent 5061-3335). Для виявлення і кількісного визначення амінокислот застосовували розчини стандартних зразків L-амінокислот (PN 5061-3334, PN 5062-2478, «Agilent technologies», США).

Почергово хроматографували випробовувані розчини і розчини стандартів. Хроматографічні умови детально описані в [19, 20].

Результати й обговорення. В описаних умовах було проаналізовано три сухі екстракти шишок хмелю, отримані із сировини різних серій. Зразки хроматографічних профілів амінокислот у вільному стані та сумарного профілю вільних і зв'язаних амінокислот представлені на рисунках 1 і 2, а результати кількісного визначення наведені у таблиці.

Сухі екстракти хмелю шишок містять у вільному стані найбільше аргініну, аспарагінової кислоти і проліну; інші амінокислоти (глутамінова, серин, гістидин, гліцин, треонін, аланін, тирозин, валін, фенілаланін, ізолейцин, лейцин, лізин) містяться у незначній кількості – 0,002–0,050 %. Загальний вміст вільних амінокислот у трьох досліджуваних екстрактах становить 1,00–1,20 %. Зв'язані амінокислоти, головню, представлені аспарагіновою і глутаміновою кислотами, аланіном, гліцином і серином. Вміст зв'язаних амінокислот складає 2,19–2,34 %. Таким чином, у сухому екстракті хмелю шишок загальний вміст амінокислот коливається у межах 3,2–3,5 %, домінуючими є: аспарагінова кислота, аргінін, аланін, глутамінова кислота, пролін, гліцин і серин.

Аспарагінова кислота – протеїногенна речовина, яка бере участь в синтезі піримідинових основ і сечовини [15]. Аргінін – частково незамінна амінокислота, яка є донором NO, бере участь у синтезі креатинфосфату, поліамінів; є посередником синтезу інших амінокислот – проліну, глутамату, глутаміну; стимулює виділення гормону росту [21]. Глутамінова кислота бере участь у реакціях дезамінування та переамінування, сприяє зниженню вмісту аміаку в крові шляхом перетворення в глутамін. Її метаболізм у центральній нервовій системі був детально вивчений у зв'язку з метаболізмом азоту, постачанням енергії, її роллю як нейромедіатора та попередника іншого нейромедіатора (γ -аміномасляної кислоти) та її участю у метаболічній компартменталізації в межах різних клітинних елементів мозку [22]. Пролін відіграє важливу роль у синтезі протеїнів, метаболізмі, живленні, антиоксидантних та імунних реакціях; він є складовою частиною численних білків, які характеризуються біологічною активністю, зокрема, гормонів – інсуліну, адренкортикотропного гормону [23]. Гліцин –

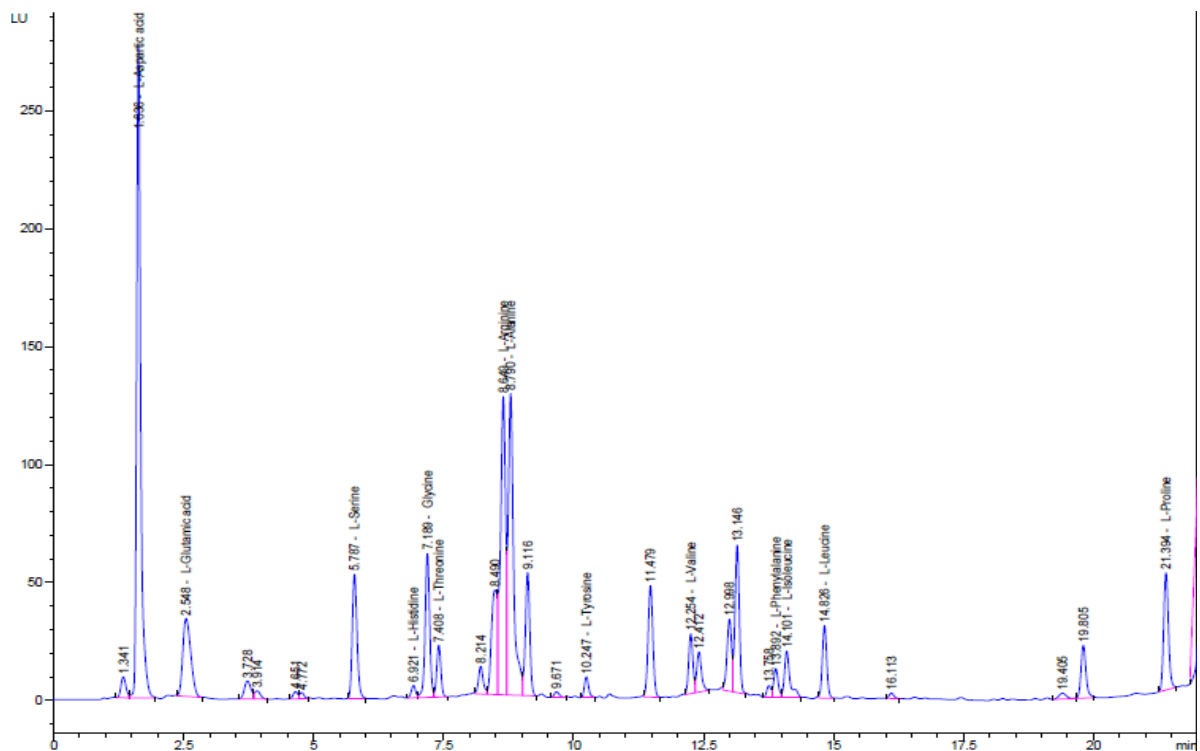


Рис. 1. Хроматограма профілю вільних і зв'язаних амінокислот, отримана при дослідженні сухого екстракту хмелю шишок.

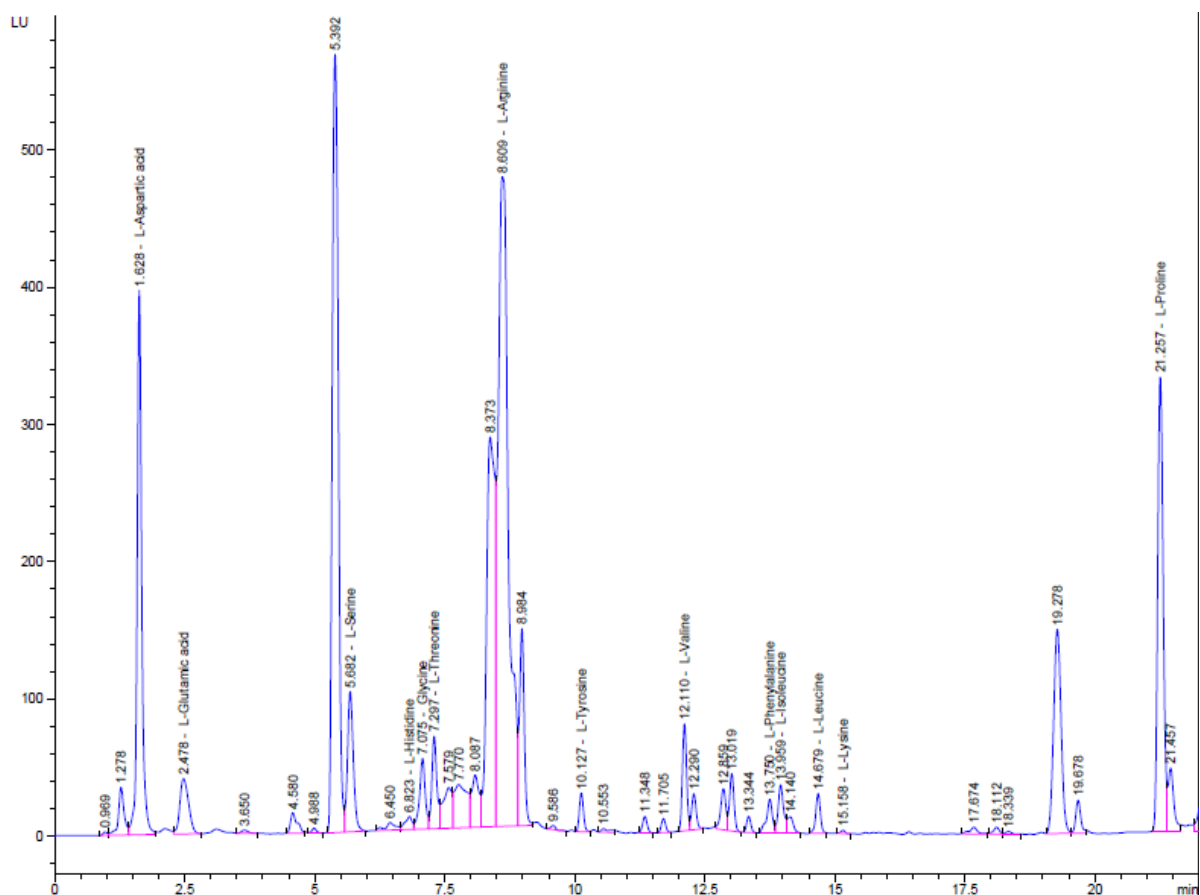


Рис. 2. Хроматограма профілю вільних амінокислот, отримана при дослідженні сухого екстракту хмелю шишок.

Таблиця

Результати визначення вмісту амінокислот у сухих екстрактах хмелю шишок

Речовина	Вміст, %								
	1 екстракт			2 екстракт			3 екстракт		
	у вільній формі	у зв'язаній формі	сумарно	у вільній формі	у зв'язаній формі	сумарно	у вільній формі	у зв'язаній формі	сумарно
Аспарагінова кислота	0,186	1,112	1,298	0,178	1,102	1,280	0,190	1,056	1,246
Глутамінова кислота	0,050	0,267	0,317	0,032	0,281	0,313	0,029	0,270	0,299
Серин	0,045	0,107	0,152	0,027	0,130	0,157	0,054	0,127	0,181
Гістидин	0,018	0,024	0,042	0,012	0,012	0,024	0,015	0,031	0,046
Гліцин	0,017	0,111	0,128	0,011	0,109	0,120	0,021	0,129	0,150
Треонін	0,029	0,034	0,063	0,010	0,012	0,022	0,018	0,015	0,033
Аргінін	0,571	0,050	0,621	0,535	0,030	0,565	0,596	0,038	0,634
Аланін	0,002	0,355	0,357	0,005	0,289	0,294	0,003	0,342	0,345
Тирозин	0,015	0,022	0,037	0,021	0,005	0,026	0,021	0,048	0,069
Валін	0,020	0,041	0,061	0,032	0,023	0,055	0,038	0,027	0,065
Фенілаланін	0,015	0,032	0,047	0,011	0,029	0,040	0,027	0,053	0,080
Ізолейцин	0,015	0,054	0,069	0,021	0,049	0,070	0,030	0,075	0,105
Лейцин	0,011	0,076	0,087	0,009	0,063	0,072	0,006	0,102	0,108
Лізін	0,004	0,017	0,021	0,002	0,028	0,030	0,010	0,010	0,020
Пролін	0,133	0,026	0,159	0,096	0,031	0,127	0,145	0,017	0,162
Сума	1,131	2,328	3,459	1,002	2,193	3,195	1,203	2,340	3,543

найпростіша амінокислота, яка є нейромедіатором у центральній нервовій системі, має захисну функцію при таких ураженнях тканин, як ішемія, гіпоксія та реперфузія [24]. Серин – гідроксиамінокислота, яка є вихідною речовиною для синтезу пуринових і піримідинових основ, внаслідок дезамінування утворює пірроиноградну кислоту, яка включається у цикл Кребса, входить до складу серинових пептидаз, які є важливими протеолітичними ферментами [25]. Таким чином, присутність амінокислот у вільному і зв'язаному стані, зокрема, глутамінової, аспарагінової, проліну, гліцину й аргініну, може позитивно впливати на регуляцію експресії генів, передачу сигналів клітинами, антиоксидантні реакції в організмі, імунітет [15–17, 21–25].

Знання амінокислотного профілю та співвідношення L- і D-енантіомерів є важливим при встановленні автентичності й якості органічної сировини рослинного чи тваринного походження [16, 17, 26, 27]. Хроматографічний профіль амінокислот і співвідношення енантіомерів може стати «прихованим» критерієм для встановлення якості та вирішення питання щодо оригінальності чи підробки сировини і/або готового лікарського засобу на її основі, а також критерієм дотримання певної оригінальної технології

цього засобу. Як правило, тривалість та інші технологічні умови впливають на взаємні перетворення енантіомерів і при певних встановлених технологічних параметрах ці перетворення матимуть стійкий тренд та супроводжуватимуться отриманням очікуваного співвідношення L- і D-енантіомерів. Разом із тим, присутність амінокислот і пептидів може бути додатковим чинником нестабільності і джерелом ризику для якості екстракту хмелю шишок впродовж зберігання [15–17].

Висновки. Методом високоефективної рідинної хроматографії досліджено склад амінокислот сухого екстракту хмелю шишок. Загальний вміст амінокислот коливається у межах 3,2–3,5 %, з яких – 1,0–1,2 % перебуває у вільному стані. Домінуючими амінокислотами є аспарагінова, аргінін, аланін, глутамінова, пролін, гліцин і серин. Присутні амінокислоти можуть позитивно впливати на біологічну активність сухого екстракту хмелю шишок, проте їхню динаміку необхідно вивчати і враховувати при виборі умов зберігання і встановленні терміну його придатності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

STUDY OF AMINO ACID COMPOSITION OF THE HOP STROBILE DRY EXTRACT

L. V. Vronska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

vronska_liudmyla@ukr.net

The aim of the work. Studying the amino acid composition of the hop strobili dry extract.

Materials and Methods. The hop strobile dry extract was obtained from domestic raw materials (PJSC "LIKTRAVY") by the method of fractional maceration, using ethanol (80–0%, v/v) as an extractant. The qualitative and quantitative composition of the dry extract was investigated using the high performance liquid chromatography (Agilent 1200 chromatograph, G1315A fluorescent detector, 1313A autosampler, Zorbax Eclipse AAA 4.6x150 mm (3 μm) column (Agilent technologies, USA)). Primary amino acids were derivatized with o-phthalic aldehyde (OPA, Agilent 5061-3335), secondary – with 9-fluorenylmethylchloroformate (FMOC, Agilent 5061-3335). The standard mixtures of amino acids PN 5061-3334, PN 5062 (Agilent technologies) were used.

Results and Discussion. The study of three series of the hop strobili dry extract obtained from different samples of raw materials indicates the homogeneity of the qualitative composition – 15 amino acids in the free and 15 – in the bound state. Among the free amino acids, the content of aspartic acid, arginine and proline is the highest. Aspartic and glutamic acids, alanine, glycine and serine are the dominant amino acids. The composition and content of amino acids must be taken into account when studying the biological activity and standardization of dry extract, when studying the storage conditions of the extract and determining its shelf life.

Conclusions. The composition of free and bound amino acids of the hop strobili dry extract was studied by chromatographic method (HPLC). The total content of amino acids ranges from 3.2 to 3.5 %, of which 1.0–1.2 % in the free state.

Key words: hop strobili; extract; amino acids; aspartic acid; glutamic acid; arginine; proline; alanine; serine.

Список бібліографічних посилань

1. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drz.com.ua/> (дата звернення: 26.11.2021)
2. Chadwick L. R., Pauli G. F., Farnsworth N. R. The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties. *Phytomedicine*. 2006. Vol. 13, No. 1–2. P. 119–131.
3. Comparison of the in vitro estrogenic activities of compounds from hops (*Humulus lupulus*) and red clover (*Trifolium pratense*). C. R. Overk, P. Yao, L. R. Chadwick et al. *J. Agric. Food Chem.* 2005. Vol. 53, No. 16. P. 6246–6253.
4. Biological and chemical standardization of a hop (*Humulus lupulus*) botanical dietary supplement. E. Krause, Y. Yuan, A. Hajirahimkhan et al. *Biomed. Chromatogr.* 2014. Vol. 28, No. 6. P. 729–734.
5. Zanolli P., Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J. Ethnopharmacol.* 2008. Vol. 116, No. 3. P. 383–396.
6. Tronina T., Popłoński J., Bartmańska A. Flavonoids as phytoestrogenic components of hops and beer. *Molecules*. 2020. Vol. 25, No. 18. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/18/4201> (дата звернення: 26.11.2021)
7. Дослідження сортів хмелю як вихідної сировини екстракту з підвищеним вмістом пренілових флавоноїдів / О. О. Добровольний та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 2. С. 11–17.
8. Дослідження ефективності виділення пренілових флавоноїдів із сировини хмелю (*Humulus lupulus* L.) етанолвмісними екстрагентами / О. О. Добровольний та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 49–52.
9. Identification and Biological Activity of Microbial Metabolites of Xanthohumol / Wimal Herath et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2003. Vol. 51, № 11. P. 1237–1240.
10. Structure–antioxidant–antiproliferative activity relationships of natural C7 and C7–C8 hydroxylated flavones and flavanones. S. Sordon, J. Popłoński, M. Milczarek et al. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8, No. 7. P. 210. URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/7/210> (дата звернення: 26.11.2021)
11. Grudniewska A., Popłoński J. Simple and green method for the extraction of xanthohumol from spent hops using deep eutectic solvents. *Separation and Purification Technology*. 2020. Vol. 250. 117196. 117196. URL: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1383586620316701?token=EC0C686C25E5F018-A9E25E743C78F4C2D8B0F598BCB06E3F2971F5F780CFEFB6395E51E126EF61CE8E2C13D9008BBAB5&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220201114502> (дата звернення: 26.11.2021)
12. Schulz C., Chiheb C., Pischetsrieder M. Quantification of co-, n-, and ad-lupulone in hop-based dietary supplements and phytopharmaceuticals and modulation of their contents by the extraction method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2019. Vol. 168. P. 124–132.
13. Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011». – Київ : МОЗ України, 2011. – 33 с. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standarti>

- zatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mo-zu-42-3-0-2011/ (дата звернення: 26.11.2021)
14. Настанова «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011». – Київ : МОЗ України, 2011. – 35 с. URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2019/02/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%9B%D0%97-%D0%A3%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D1%96%D0%BD%D0%BD%D1%8F-%D1%80%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%BC%D0%B8-ICH-Q9.pdf> (дата звернення: 26.11.2021)
 15. Friedman M. Chemistry, nutrition, and microbiology of D-amino acids. *J. Agric. Food Chem.* 1999. Vol. 47. P. 3457–3479.
 16. Dietary requirements of “nutritionally non-essential amino acids” by animals and humans. G. Wu, Z. Wu, Z. Dai et al. *Amino Acids.* 2013. Vol. 44. P. 1107–1113.
 17. Erbe T., Brückner H. Chromatographic determination of amino acid enantiomers in beers and raw materials used for their manufacture. *J. Chromatography A.* 2000. Vol. 881, No. 1–2. P. 81–91.
 18. Державна Фармакопея України: у 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Вид 2-ге. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
 19. Rapid, accurate, sensitive, and reproducible HPLC analysis of amino acid. Amino acid analysis using Zorbax Eclipse-AAA columns and the Agilent 1100 HPLC. J. W. Henderson R. D. Ricker, B. A. Bidlingmeyer, C. Woodward. *Agilent Technical Note.* 1999. No. 5980–1193E. URL: <https://www.agilent.com/cs/library/chromatograms/59801193.pdf> (дата звернення: 26.11.2021)
 20. Вронська Л. В. Вивчення амінокислотного профілю сировини листя шовковиці білої та сухого екстракту на його основі. *Фармацевтичний часопис.* 2021. № 1. С. 14–22.
 21. Morris S. M. Arginine metabolism revisited. *J. Nutr.* 2016. Vol. 146, No. 12. P. 2579S–2586S.
 22. Garattini S. Glutamic acid, twenty years later. *The Journal of Nutrition.* 2000. Vol. 130, No. 4. P. 901S–909S.
 23. Li P., Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids.* 2018. Vol. 50, No. 1. P. 29–38.
 24. Hall J. C. Glycine. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 1998. Vol. 22, No. 6. P. 393–398.
 25. Page M. J., Di Cera E. Serine peptidases: classification, structure and function. *Cell Mol. Life Sci.* 2008. Vol. 65, No. 7–8. P. 1220–1236.
 26. Brückner H., Westhauser T. Chromatographic determination of L- and D-amino acids in plants. *Amino Acids.* 2003. Vol. 24. P. 43–55.
 27. Liu Q., Bi Q., Tan N. Authentication of three main commercial *Pheretima* based on amino acids analysis. *Amino Acids.* 2021. Vol. 53. P. 1729–1738.

References

1. State Register of Ukraine Drugs (dated 26.11.2021). Electronic resource: <http://www.driz.com.ua/>
2. Chadwick LR, Pauli GF, Farnsworth NR. The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties. *Phytomedicine.* 2006 Jan;13(1-2):119-31. doi: 10.1016/j.phymed.2004.07.006
3. Overk CR, Yao P, Chadwick LR, Nikolic D, Sun Y, Cuendet MA, Deng Y et al. Comparison of the in vitro estrogenic activities of compounds from hops (*Humulus lupulus*) and red clover (*Trifolium pratense*). *J Agric Food Chem.* 2005 Aug 10;53(16): 6246-53. DOI: 10.1021/jf050448p
4. Krause E, Yuan Y, Hajirahimkhan A, Dong H, Dietz BM, Nikolic D, Pauli GF et al. Biological and chemical standardization of a hop (*Humulus lupulus*) botanical dietary supplement. *Biomed Chromatogr.* 2014;28(6): 729-34. DOI: 10.1002/bmc.3177.
5. Zanolli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol.* 2008;116(3): 383-96. DOI: 10.1016/j.jep.2008.01.011.
6. Tronina T, Popłoński J, Bartmańska A. Flavonoids as phytoestrogenic components of hops and beer. *Molecules.* 2020;25(18). DOI: 10.3390/molecules25184201.
7. Dobrovolnyi OO, Shmatenko OP, Shalamay AS, Rudenko VV. Study of extraction efficiency of prenylated flavonoids from hops raw (*Humulus lupulus* L.) by the ethanol containing extraction solvents. *Farmatsevtichnyi zhurnal.* 2015;2: 49-52. Available from <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/243>. Ukrainian.
8. Dobrovolnyi OO, Shalamay AS, Shmatenko OP, Prochenko LV. Research of hop cultivars as the starting raw material of extract with elevated contain of prenylflavonoids. *Pharm Review.* 2014;2: 11-7. DOI: 10.11603/2312-0967.2014.2.2907. Ukrainian.
9. Herath W, Ferreira D, Iqar Khan S, Ahmad Khan I. Identification and Biological Activity of Microbial Metabolites of Xanthohumol. *Chem Pharm Bull.* 2003;51(11): 1237-40. DOI: 10.1248/cpb.51.1237
10. Sordon S, Popłoński J, Milczarek M, Stachowicz M, Tronina T, Kucharska AZ, Wietrzyk J et al. Structure–antioxidant–antiproliferative activity relationships of natural C7 and C7–C8 hydroxylated flavones and flavanones. *Antioxidants.* 2019;8(7): 210. DOI: 10.3390/antiox8070210
11. Grudniewska A, Popłoński J. Simple and green method for the extraction of xanthohumol from spent hops using deep eutectic solvents. *Separation and Purification Technology.* 2020;250: 117196. DOI: 10.1016/j.seppur.2020.117196
12. Schulz C, Chiheb C, Pischetsrieder M. Quantification of co-, n-, and ad-lupulone in hop-based dietary supplements and phytopharmaceuticals and modulation of their contents by the extraction method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2019;168: 124-32. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.02.022

13. ICH Q8 Pharmaceutical development. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2011 [cited 2021 November 21]. Available from: <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>. Ukrainian.
14. ICH Q9 Quality risk management. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2011 [cited 2021 November 21]. Available from: <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>. Ukrainian.
15. Friedman M. Chemistry, nutrition, and microbiology of D-amino acids. *J Agric Food Chem*. 1999;47: 3457-79. DOI: 10.1021/jf990080u
16. Wu G, Wu Z, Dai Z, Yang Y, Wang W, Liu Ch, Wang B et al. Dietary requirements of "nutritionally non-essential amino acids" by animals and humans. *Amino Acids*. 2013;44:1107-13. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1444-2>. Ukrainian.
17. Erbe T, Brückner H. Chromatographic determination of amino acid enantiomers in beers and raw materials used for their manufacture. *J Chromatography A*. 2000;881(1-2): 81-91. DOI:10.1016/S0021-9673(00)00255-7
18. The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 3. [Державна Фармакопея України: у 3 т.] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. 2nd ed.; 2014. Ukrainian.
19. Henderson JW, Ricker RD, Bidlingmeyer BA, Woodward C. Rapid, accurate, sensitive, and reproducible HPLC analysis of amino acid. Amino acid Analysis using Zorbax Eclipse-AAA columns and the Agilent 1100 HPLC. Agilent Technical Note. 1999;5980: 1193E. Available from: <https://www.agilent.com/cs/library/chromatograms/59801193.pdf>
20. Vronska LV. Study of amino acid profile of white mulberry leaves material and dry extract based on it. *Farm chasop*. 2021;1: 14-22. doi:10.11603/2312-0967.2021.1.11981
21. Morris SM Jr. Arginine Metabolism Revisited. *J Nutr*. 2016;146(12): 2579S-2586S. DOI: 10.3945/jn.115.226621.
22. Garattini S. Glutamic acid, twenty years later. *J Nutr*. 2000;130(4S Suppl): 901S-9S. DOI: 10.1093/jn/130.4.901S.
23. Li P, Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids*. 2018;50(1): 29-38. DOI: 10.1007/s00726-017-2490-6.
24. Hall JC. Glycine. *J Parenter Enteral Nutr*. 1998;22(6): 393-8. DOI: 10.1177/0148607198022006393
25. Page MJ, Di Cera E. Serine peptidases: classification, structure and function. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(7-8): 1220-36. DOI: 10.1007/s00018-008-7565-9
26. Brückner H, Westhauser T. Chromatographic determination of L- and D-amino acids in plants. *Amino Acids*. 2003;24: 43-55. DOI: 10.1007/s00726-002-0322-8
27. Liu Q, Bi Q, Tan N. Authentication of three main commercial *Pheretima* based on amino acids analysis. *Amino Acids*. 2021;53: 1729-38. DOI: 10.1007/s00726-021-03043-2

Відомості про автора

Вронська Л. В. – канд. хім. наук, доцент кафедри фармації, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: vronska_liudmyla@ukr.net, ORCID 0000-0002-7223-6966

Information about the author

Vronska L. V. – PhD (Chemistry), Associate Professor of the Pharmacy Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: vronska_liudmyla@ukr.net, ORCID 0000-0002-7223-6966