

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ХМЕЛЮ (HUMULUS LUPULUS)

Тетяна Носальська, Інна Довга, Артур Мартинов,
Віктор Казмірчук, Олена Батрак

Інститут мікробіології та імунології
ім. І. І. Мечникова Національної академії
медичних наук України

Хміль – унікальна рослина, що належить до роду *Humulus* родини Cannabaceae. Шишки хмелю містять близько 100 гірких речовин, яких поки що не виявлено в інших рослинах, 325 компонентів ефірної

олії та понад 70 поліфенольних сполук. Більшість сполук хмелю біологічно активні і мають лікувальні властивості. У народній медицині шишки хмелю використовують вже більш 2500 років. Відомо, що гіркі речовини хмелю затримують ріст мікроорганізмів (бактерій, грибів), підсилюють секрецію шлункового соку та поліпшують апетит. Серед поліфенолів рутин та катехіни мають високу Р-вітамінну активність, позитивно впливають на кровоносні судини, запобігають атеросклерозу. Шишки хмелю містять значну кількість катехінів й антоціанідинів, які майже повністю знешкоджують вплив на організм людини стронцію-90. Терпеноїди заспокоїливо діють на центральну нервову систему, а також мають високі антисептичні властивості. [1].



Рис. 1. Хміль або *Humulus lupulus*

До складу ефірної олії хмелю, основна кількість якої знаходиться в залізцях, входить близько 230 сполук моно- і сесквітерпенового ряду. Серед них ідентифіковані сесквітерпени гумулен (15–25 %), α - та β -селініни, селіна-3,7(11)-дієн, селіна-4(14),7(11)-дієн, сесквітерпеновий спирт лупаренол, аліфатичні терпенові спирти гераніол і ліналоол, кетон лупарон, від 30 до 50 % аліфатичних терпенів (β -мірцен, фарнезен, β -каріофілен, пінен та ін), 30–40 % складних ефірів спирту мірценолу, а також 2-метилбутілізобутират, 2-метилпропілізобутират, метилові ефіри деценової та декадієнової кислот. В ефірній олії виявлено також органічні кислоти, кетони аліфатичного ряду (метилононілокетон, 2-тридеканон) і лупанон-феноловий складний ефір, який має слабкий запах валеріани і при гідролізі розкладається на

ізовалеріанову кислоту та фенол. Встановлено, що компонентом, який відповідає за седативну дію ефірної олії хмелю, є летючий спирт 2-метил-3-бутен-2-ол.

В ефірній олії шишок хмелю виявлено 23 ароматичні сполуки, а також містяться сірковмісні сполуки. [2].

Повідомлялося, що біологічно активні речовини (БАР) хмелю проявляють снодійну та седативну дію, також є дані про поведінкові ефекти БАР хмелю. Lee K. та співав. [3] досліджували вплив БАР *Humulus lupulus* на ЦНС за допомогою декількох поведінкових тестів, таких як спонтанна рухова активність, тест стрижня, що обертається, посилення пентобарбітального сну, гіпотермічні, знеболювальні та протисудомні тести у мишей. Екстракти хмелю (Emil Flachsmann AG) вводили мишам ICR (30-40 г, вік

6-8 тижнів) у дозах 100, 250 або 500 мг/кг внутрішньочеревно за тридцять хвилин до кожного тесту.

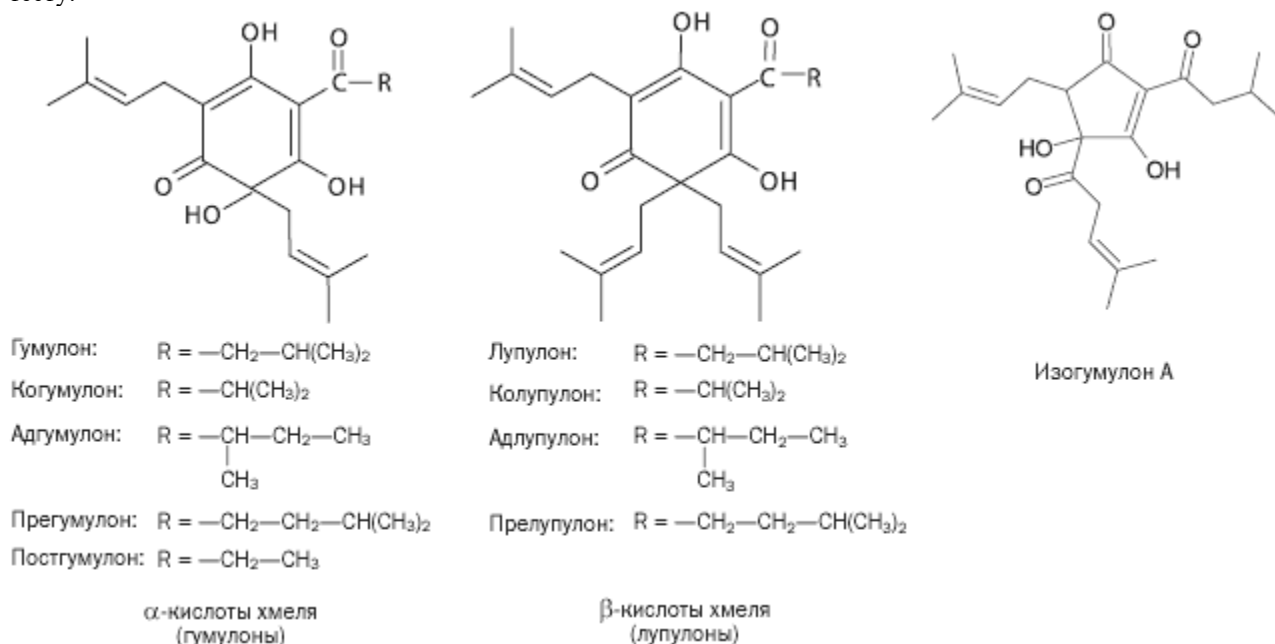


Рис. 2. Альфа та бета кислоти хмелю

Спонтанна рухова активність, виміряна протягом 1 години, дозозалежно пригнічувалась при дозах вище 250 мг/кг внутрішньочеревно.

Час, протягом якого миші могли залишатися на стрижні, що обертається (13 об/хв, діаметр 5,5 см, час відсічки 2 мм), зменшився на 59% і 65% при дозах 250 і 500 мг/кг інтраперитонеально, відповідно.

Час початку тонічних судом м'язів розгиначів та час виживання після введення пентилентетразолу (100 мг/кг внутрішньочеревно) були значно збільшені при введенні екстракту хмелю. Час до початку судом та час виживання після введення пентилентетразолу були значно збільшені при дозі 500 мг/кг ($p < 0,001$), але не при 250 мг/кг.

Екстракт хмелю викликав залежно від дози збільшення часу сну у мишей, які отримували пентобарбітал (35 мг/кг, внутрішньочеревно). Час сну, спричинений пентобарбіталом, збільшувався залежно від дози; незначно при 100 мг/кг, у 1,9 разу при 250 мг/кг ($p < 0,05$) та у 2,6 разу при 500 мг/кг ($p < 0,01$).

У тесті з гарячою пластиною латентний час облизування передніх лап збільшувався при дозах 100 та 250 мг/кг ($p < 0,01$).

Екстракт хмелю (500 мг/кг, внутрішньочеревно) викликав значне залежно від часу падіння ректальної температури. Значне та залежно від часу зниження ректальної температури спостерігалось після дози 500 мг/кг ($p < 0,001$ через 120 хвилин).

Таким чином, БАР хмелю виявляли седативні та снодійні властивості у нижчих дозах (100-250 мг/кг), а в вищій дозі 500 мг/кг також чинили протисудомну та гіпотермічну дію. [3,4].

Schiller H. та співав. [5] показали седативний ефект ліпофільного екстракту хмелю. Вони досліджували кілька етанольних екстрактів (40 % об./об. і 90 % м/м) та екстрактів CO_2 з різних сортів хмелю, а також фракції α -кислот і β -кислот і ефірну олію хмелю. Всі вивчені фракції хмелю збільшували кетамін-індукований час сну у мишей. Збільшення тривалості кетамінового наркозу виявилось специфічним центральним ефектом і не було викликано фармакокінетичною взаємодією, що може бути підтверджено порівнянням збільшенням часу сну, викликаного ефіром.

Хоча альфа-гіркі кислоти виявилися найбільш активними складовими, бета-гіркі кислоти та ефірна олія хмелю також проявляли седативну активність. [5].

Butterweck V. та співав. [6] оцінювали гіпотермічну активність БАР хмелю у мишей. У дозі 250 мг/кг ліпофільний екстракт хмелю значно знижував температуру тіла у самців мишей BL6/C57 (T-1,1 °C) через 2 години після внутрішньошлункового введення. Ефекти рослинного екстракту були порівняні з дією мелатоніну (50 мг/кг, $\Delta T - 0,8$ °C, 2 години після внутрішньочеревного введення). Гіпотермічні ефекти мелатоніну, і екстракту хмелю можуть бути антагонізовані конкурентним антагоністом рецепторів мелатоніну, лузидолом. За результатами отриманих даних автори дійшли висновку, що гіпотермічні ефекти БАР хмелю опосередковано активацією рецепторів мелатоніну. Оскільки відомо, що мелатонін має як снодійну, так і гіпотермічну дію на фізіологічному рівні і що снодійний ефект може бути опосередкований гіпотермічною дією мелатоніну, аналогічний ефект можна припустити для БАР хмелю. Автори також

дійшли висновку, що ані α - та β -кислоти, ані ефірна олія не є відповідальними за ці ефекти.

Franco L. та співавтори [7] досліджували седативний ефект БАР хмелю на ритм активності/відпочинку звичайних перепелів на підставі того, що ці птахи мають схожий на людей денний ритм сну/неспанья. Дози, що вводились, становили 1, 2 і 11 мг сухого екстракту хмелю по одній капсулі на день о 18:00 протягом одного тижня. Контрольна група отримувала капсули лише з метилцелюлозою, а базальна група не отримувала лікування. Було виконано хронобіологічний аналіз активності птахів. При дозі 2 мг спостерігалось статистично значуще ($p < 0,05$) зниження середньої арифметичної нічної активності порівняно з групами базального контролю та інших доз, тобто на 1 мг та 11 мг. Автори дійшли висновку, що концентрація 2 мг екстракту хмелю була більш ефективною для зниження нічної активності ніж інші дози екстрактів хмелю, а також для збереження циркадного ритму активності/відпочинку.

Zanolì P. та співавтори [8] вивчили вплив ефірної олії *Humulus lupulus* та фракції, що містить α -кислоти, на центральну нервову систему щурів. Обидві речовини, що тестувалися, були здатні продовжувати час сну пентобарбіталу, не впливаючи на латентний період до втрати рефлексу випрямлення. Цей ефект був дозозалежним починаючи з мінімальної дози 10 мг/кг. Ні ефірна олія, ні α -кислотна фракція не впливали на рухову активність у тесті «відкрите поле» і не чинили анксиолітичного ефекту у щурів, підданих тесту з піднятим хрестоподібним лабіринтом. Цікаво, що обидві сполуки знижували час нерухомості під час тесту на поведінковий розпач при триразовому введенні (24, 5 та 1 година) перед тестом.

Таким чином, ефірна олія *Humulus lupulus* виявляє: (а) пентобарбітальну властивість поліпшення сну, не впливаючи на рухову поведінку щурів; (б) антидепресивну активність. Такі ж ефекти були викликані введенням фракції *Humulus lupulus*, що містить α -кислоти, які можна розглядати як основну причину посиленого пентобарбітального ефекту та антидепресивних властивостей. [8].

У досліджах *in vitro* показано вплив БАР водного екстракту хмелю на реактивність грудних судин у самців та самок щурів Sprague Dawley. Використовували кільця грудної артерії з інтактним ендотелієм від самців щурів (MALE), самок щурів з хибною оваріектомією (Sham OVX) та оваріектомованих самок щурів (OVX). Автори оцінили релаксацію, викликану БАР водного екстракту хмелю ($10^{-9}, 10^{-2}$ г/л) у кільцях аорти, попередньо скорочених норепінефрином (10^{-7} М), за відсутності або у присутності L-NAME (10^{-4} М), індометацину (10^{-5} М), тапсигаргіну (10^{-4} М), іберіотоксину (3×10^{-8} М), апаміну (3×10^{-8} М) і ТЕА (3×10^{-4} М). БАР водного екстракту хмелю індукували релаксацію кілець грудних артерій з інтактним ендотелієм у щурів MALE та Sham OVX, тоді як у щурів OVX спостерігався слабкий ефект. Ця вазорелаксація сильно інгібувалася в присутності L-NAME, індометацину та тапсигаргіну.

Отримані дані показали, що вазодилатація, викликана БАР водного екстракту хмелю, у самців та інтактних самок щурів опосередковується активацією NOS, продуктами циклооксигенази та шляхами Ca^{2+} . Більш того, отримані результати показали, що вплив БАР хмелю на підвищення реактивності судин не залежав від статі, але залежав від гормонального статусу.

Проведене дослідження вперше вказує на те, що БАР водного екстракту хмелю проявляють сильнодіючу вазодилаторну дію на кільця грудних артерій з нешкодженим ендотелієм у самців і самок щурів, які зазнали фіктивної операції, і що це розширення судин, ймовірно, залежить від гормонального статусу. Більш того, вазорелаксація, викликана БАР хмелю, сильно інгібувалася інгібіторами NOS, простагліцином та SERCAs, що передбачає участь активації NOS, продуктів циклооксигенази та шляхів Ca^{2+} в індукованій хмелем вазодилатації. [9].

Одним із БАР ефірної олії хмелю є α -гумулен - рослинний сесквітерпен з вираженими протизапальними властивостями. Оцінено вплив цієї сполуки на експериментальній моделі алергічного запалення дихальних шляхів. З цією метою самки мишей BALB/c були сенсibilізовані та заражені овальбуміном. Тварини щодня отримували α -гумулен або транс-каріофіллен (50 мг/кг перорально) або α -гумулен (1 мг/мл, аерозолем) як профілактично (протягом 22 днів) або лікувально (з 18-го по 22-й день) лікування. В якості позитивного контролю використовували дексаметазон або будесонід. Запалення визначали на 22-й день після імунізації.

Встановлено, що профілактичне або терапевтичне застосування α -гумулену значно зменшило залучення еозинофілів до рідини бронхоальвеолярного лаважу (РБЛ). Крім того, α -гумулен відновлює INF-g і знижує рівні IL-5, CCL11 і LTb4 у РБЛ, а також продукування IL-5 у лімфатичних вузлах середостіння (аналіз *in vitro*). Крім того, α -гумулен знижував активацію NF-kB і AP-1, експресію Р-селектину і посилював секрецію слизу в легенях.

Таким чином, α -гумулен, який застосовувався або перорально, або у вигляді аерозолю, демонстрував помітні протизапальні властивості на мишачій моделі алергічного запалення дихальних шляхів, ефект, який, ймовірно, був опосередкований через зменшення медіаторів запалення, експресії молекули адгезії та активації факторів транскрипції. [10-12].

Запалення є типовою реакцією, коли організм зазнає травми або інфекції. Щури з виразковим колітом, які отримували 50 або 100 мг/кг D-лімонену, мали значно нижчу активність захворювання та пошкодження слизової оболонки товстої кишки порівняно з групою без лікування [13]. Лімонен також був здатний пригнічувати хімічно викликане запалення у мишей [14]. β -мірцен був чудовим інгібітором запалення в хондроцитах людини та сповільнював руйнування хряща та прогресування остеоартриту [15].

Миші з гострим панкреатитом, спричиненим церулеїном, показали знижене вироблення фактора некрозу пухлин (TNF)- α та інтерлейкінів (IL)-1 β та IL-6 при лікуванні α -пініном. Ці результати вказують на протизапальну дію α -пініну. Виявлено, що протизапальна активність α -пініну відбувається через пригнічення мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK) і шлях ядерного фактора каппа В (NF- κ B).[16].

Відомі антиоксидантні властивості ефірних олій та інших компонентів хмелю. Більшість поліфенолів хмелю виявляють нижчу або вищу активність. Навпаки, антиоксидантні властивості терпенових сполук можуть змінюватися; та сама сполука може поводитися нейтрально, проявляти відносно сильні антиоксидантні властивості або, у багатьох випадках, може також діяти як прооксидант. Наприклад, ліналоол здатний зменшувати окислювальний стрес від індукованого H₂O₂ окислення ліпідів у мозку морських свинок. [17]. Ефект внутрішньоочеревинного введення ліналоолу (120 мг/кг маси тіла) був порівняним з ефектами вітаміну Е та ліпоевої кислоти. Проте дослідження, засновані на здатності очищати радикал 2,2-дифенілпікрилгідрозил (DPPH), дали суперечливі результати.

Встановлені відносно сильні (IC₅₀ = 16,4 мкг/мл) антиоксидантні властивості ліналоолу. Для інших монотерпенових спиртів, таких як гераніол і терпінеол, прооксидантні ефекти не були доведені, а сесквітерпеновий спирт фарнезол продемонстрував навіть помірні антиоксидантні властивості. Найзначніший монотерпен мірцен хмелю в дозі 7,5 мг/кг маси тіла зміг запобігти окислювальному пошкодженню клітин щурів Вістар за рахунок підвищення активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази, що, можливо, дозволить використовувати його в майбутньому для профілактики виразкової хвороби. [18]. Антиоксидантні ефекти також були підтверджені різними методами для інших незначних монотерпенових вуглеводнів, що зустрічаються в хмелі, таких як β -пінін і γ -терпінен [19], які в концентраціях від 50 до 1000 мкг /мл, демонстрували різні ефекти при використанні аналізу β -каротин/ліноленова кислота та методу DPPH та лімонену. Сесквітерпенові вуглеводи α -гумулен і β -каріофілен є одними з найважливіших компонентів ефірних олій хмелю.

У мікромолярних концентраціях каріофілен був сильним поглиначем гідроксильних радикалів і супероксид-аніонів, але не радикала DPPH (IC₅₀ = 132 мкг/мл).

Одним із самих відомих БАР хмелю є ксантохумол (XN) – пренільований флавоноїд. Повідомлялося, що XN пригнічує адипогенез або збільшує апоптоз клітин і, отже, може використовуватися для запобігання ожиріння. У клітинах 3T3-L1 як очищений XN, так і екстракт хмелю, багатий на XN, інгібують диференціювання преадипоцитів за рахунок зменшення основних

маркерних білків адипоцитів, таких як рецептор, що активується проліфератором пероксисом (PPAR)- γ , білки, що зв'язують підсилювач CCAAT (C/EBP)- α та білок, що зв'язує жирні кислоти (AP2). Крім того, XN також індукує апоптоз у зрілих адипоцитах через мітохондріальний шлях. Активність XN щодо диференціювання та апоптозу на адипоцитах посилюється при використанні у поєднанні з гутгулстероном та гонокіолом. Крім впливу на адипоцити, XN також впливає на біоенергетику клітин м'язів. XN може послаблювати метаболічний синдром, принаймні частково, за рахунок роз'єднання мітохондрій та індукції стресової реакції. Нещодавні дослідження показали, що при годуванні щурів дієтою з високим вмістом жирів, збагаченої екстрактом хмелю, XN пригнічує збільшення маси тіла, маси печінки та рівня триацилгліцерину у плазмі та печінці. Механізми пов'язані з регуляцією метаболізму жирних кислот у печінці та інгібуванням всмоктування жирів у кишечнику. XN виконує профілактичну функцію щодо збільшення маси тіла, викликаного переїданням, молекулярні механізми цього ефекту ще потрібно знайти. [20].

Повідомлялося, що XN посилює метаболізм глюкози у плазмі. Висока доза XN (16,9 мг/кг) надавала позитивний вплив на масу тіла і метаболізм глюкози у опасистих самців щурів. [20].

У моделі клітин HepG2 XN інгібує синтез тригліцеридів (TG) у мікросомальній мембрані та перенесення знову синтезованих TG у просвіт мікросом. Більш того, XN знижує секрецію аполіпопротеїну В (ApoB) дозозалежним чином, як у базальних, так і в багатих ліпідами умовах, і це зниження пов'язане з посиленням клітинної деградації ApoB. Ці результати вказують на його потенційне використання при лікуванні гіпертригліцеридемії. Дослідження також показали, що XN є інгібітором діацилгліцерин-ацилтрансферази, який бере участь у синтезі тригліцеридів. [20].

Антибактеріальна активність хмелю, переважно щодо грампозитивних бактерій, відома багато років і добре задокументована. Значний обсяг досліджень в основному вказує на високий антибактеріальний потенціал щодо грампозитивних бактерій, будь то екстракти хмелю, багаті на пренільовані ацилфлороглюцини і халкони, або ефірна олія хмелю, отримана з різних сортів. Згідно з літературними даними, екстракти, багаті на ефірні олії, менш активні, ніж екстракти, багаті на пренільовані ацилфлороглюцини, але спостерігалася незначна або помірна активність ефірної олії хмелю проти деяких грамнегативних бактерій, таких як *Escherichia coli* та *Yersinia enterocolitica*. Була продемонстрована вибірковість дії та ефективність екстрактів хмелю, багатих на пренільовані фенольні сполуки, на штами грампозитивних бактерій, пов'язаних зі здоров'ям людини, включаючи *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Micrococcus*, а також штами *Mycobacterium*. Деякі дослідження були також зосереджені на патогенних бактеріях людини, які часто зустрічаються в

біомедичній та харчовій промисловості, таких як *Clostridium botulinum* та *Listeria monocytogenes*.

Антибактеріальна активність хмелю в основному приписується гірким кислотам, зокрема α -кислотам і β -кислотам, які також мають протигрибкову активність. Антибактеріальний потенціал зростає за рахунок ступеня гідрофобності ацилфлороглоюцинів. Кількість та довжина ацильних або пренільних бічних ланцюгів позитивно впливають на антибактеріальний ефект. Таким чином, ефективність знижується наступним чином: β -кислоти (лупулон), α -кислоти (гумулон), ізо- α -кислоти (ізогумулон). [21].

Лупулон також показав значну антибактеріальну активність проти кількох грамнегативних бактерій *Helicobacter pylori*, включаючи резистентні штами.

Середній МІС-гіркої кислоти, виміряний для всіх штамів *H. pylori*, склав 8,17 мг/л (граничні значення 3,0 і 24,0 мг/л); для β -гіркої кислоти середній МІС становив 3,05 мг/л (граничні значення від 1,5 до 6,0 мг/л). [22].

Таким чином, біологічно активні речовини хмелю зумовлюють усю широту його фармакологічної активності.

Анотація.

В статті описано фармакологічні властивості біологічно активних речовин хмелю, в тому числі ефірної олії хмелю. В ефірній олії шишок хмелю виявлено 23 ароматичні сполуки, а також містяться сірковмісні сполуки. Широко відомі гіпнотичні та седативні властивості шишок хмелю. Фармакологічне дослідження ряду біологічно активних речовин хмелю (ефірної олії, натрію-лупулінату, екстракту хмелю) показало, що зі збільшенням їх дози спостерігається наркотичний стан, зменшення больових рефлексів, зниження порога больової чутливості, після чого настають параліч і тварин. Снодійний ефект проявляється у дозі 0,004 мг/г маси тварин. При дослідженні седативної та гіпнотичної дії різних фракцій екстракту шишок хмелю та очищених індивідуальних сполук встановлено, що нейротропна активність засобів з хмелю обумовлена вмістом у них 2-метил-3-бутен-2-олу, який за структурою подібний до відомої синтетичної сполуки з гіпнотичною дією - метилпентинолом. Протизапальна активність ефірної олії хмелю в основному залежить від гумулону, який виявився потужним інгібітором експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) через взаємодію з NF κ B, що призводить до вираженої протизапальної активності. α -гумулен, який застосовувався або перорально, або у вигляді аерозолу, демонстрував помітні протизапальні властивості на мишачій моделі алергічного запалення дихальних шляхів, ефект, який, ймовірно, був опосередкований через зменшення медіаторів запалення, експресії молекули адгезії та активації факторів транскрипції. Відомі антиоксидантні властивості ефірної олії та інших компонентів хмелю. Більшість поліфенолів хмелю виявляють нижчу або вищу активність.

Антиоксидантні ефекти були підтверджені різними методами для монотерпенових вуглеводнів, що зустрічаються в хмелі, таких як β -пінен і γ -терпінен, які в концентраціях від 50 до 1000 мкг/мл, демонстрували різні ефекти при використанні аналізу β -каротин/ліноленова кислота та методу DPPH. Антибактеріальна активність хмелю, переважно щодо грампозитивних бактерій, відома багато років і добре задокументована. Значний обсяг досліджень в основному вказує на високий антибактеріальний потенціал щодо грампозитивних бактерій, будь то екстракти хмелю, багаті на пренільовані цилфлороглоюцини і халкони, або ефірна олія хмелю. Таким чином, біологічно активні речовини хмелю зумовлюють усю широту його фармакологічної активності.

Pharmacological properties of biologically active substances of hops (*Humulus Lupulus*)

Nosalska Tetyana, Dovha Inna, Martynov Artur, Kazmirchuk Viktor, Batrak Olena

In recent years, medicinal products of plant origin are gaining more and more popularity in the treatment of many diseases. Due to the presence in plants of many active substances with various pharmacological effects, it is possible to use herbal preparations for the treatment of many diseases. Medicinal products of plant origin have a wide spectrum of pharmacological action. Common hops are widely used in the treatment of insomnia and nervous disorders, as well as in diseases of some parts of the gastrointestinal tract. 23 aromatic compounds were found in the essential oil of hop cones, as well as sulfur-containing compounds. The hypnotic and sedative properties of hop cones are widely known. Thus, in an experiment on male rats, it was shown that the administration of the extract of hop cones in doses of 50 and 100 mg/kg showed a pronounced sedative effect, which exceeds the effect of diazepam. The hypnotic properties of hops have been experimentally confirmed in various types of animals: rats, mice, pigeons, and dogs. But regarding the sedative effect of hops, conflicting results have been obtained. Obviously, this is related to the low stability of biologically active substances in the process of storage and processing of raw materials. A pharmacological study of a number of biologically active substances of hops (essential oil, sodium lupulinate, hop extract and its mixture with valerian dialysate) showed that with an increase in their dose, a narcotic state is observed, a decrease in pain reflexes, a decrease in the threshold of pain sensitivity, followed by paralysis and animals. The hypnotic effect is manifested in a dose of 0.004 mg/g of animal weight. When studying the sedative and hypnotic effect of different fractions of the extract of hop cones and purified individual compounds, it was established that the neurotropic activity of hop preparations is due to the content of 2-methyl-3-buten-2-ol in them, which is structurally similar to a known synthetic compound with a hypnotic effect - Methylpentinol. In tests on rats, 2-methyl-3-buten-2-ol

was not inferior to the synthetic analogue in terms of pharmacological activity. The anti-inflammatory activity of hop essential oil is mainly dependent on humulone, which has been shown to be a potent inhibitor of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression through interaction with NF κ B, leading to pronounced anti-inflammatory activity. α -humulene, administered either orally or as an aerosol, demonstrated marked anti-inflammatory properties in a murine model of allergic airway inflammation, an effect that was likely mediated through reduction of inflammatory mediators, adhesion molecule expression, and activation of transcription factors. The antioxidant properties of essential oil and other components of hops are known. Most hop polyphenols show lower or higher activity. In contrast, the antioxidant properties of terpene compounds can vary; the same compound may behave neutrally, exhibit relatively strong antioxidant properties, or, in many cases, may also act as a pro-oxidant. Antioxidant effects were also confirmed by different methods for other minor monoterpene hydrocarbons found in hops, such as β -pinene and γ -terpinene, which at concentrations between 50 and 1000 μ g/ml showed different effects using the β -carotene/linolenic acid assay, acid and the DPPH method. The sesquiterpene carbohydrates α -humulene and β -caryophyllene are one of the most important components of hop essential oils. The antibacterial activity of hops, mainly against Gram-positive bacteria, has been known for many years and is well documented. A significant amount of research mainly points to a high antibacterial potential against gram-positive bacteria, whether it is hop extracts rich in prenylated acylphloroglucins and chalcones, or hop essential oil obtained from different varieties. According to the literature, extracts rich in essential oils are less active than extracts rich in prenylated acylphloroglucins, but little or moderate activity of hop essential oil against some Gram-negative bacteria such as *Escherichia coli* and *Yersinia enterocolitica* was observed. The selectivity and efficacy of hop extracts rich in prenylated phenolic compounds against strains of Gram-positive bacteria associated with human health, including *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Micrococcus*, and *Mycobacterium* strains, have been demonstrated. Some studies have also focused on human pathogenic bacteria frequently found in the biomedical and food industries, such as *Clostridium botulinum* and *Listeria monocytogenes*. The antibacterial activity of hops is mainly attributed to bitter acids, particularly α -acids and β -acids, which also have antifungal activity. The antibacterial potential increases due to the degree of hydrophobicity of acylphloroglucins. The number and length of acyl or prenyl side chains have a positive effect on the antibacterial effect. Thus, the effectiveness decreases as follows: β -acids (lupulone), α -acids (humulone), iso- α -acids (isohumulone). Lupulone also showed significant antibacterial activity against several gram-negative *Helicobacter pylori* bacteria, including resistant strains. Thus, the biologically active substances of hops determine the entire breadth of its pharmacological activity.

Keywords: hops, *Humulus Lupulus*, biologically active substances, pharmacological properties

References

1. Lyashenko M., Mykhaylov M., Galak G., Khomenko T. Medicinal properties of hops // Food and processing industry. 2002. N. 12. P. 19-20.
2. Zuzuk B.M., Kutsik R.V. Curly hops (syn. common hops). *Humulus lupulus* L. // Pharmacist. 2004. N. 13.
3. Effects of *Humulus lupulus* Extract on the Central Nervous System in Mice / Lee K., Jung J., Song D., Kräuter M., Kim Y. // *Planta Med.* 1993. 59. S 1. A691–A691.
4. New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. / Zanolli P., Rivasi M., Zavatti M., Brusiani F., Baraldi M. // *J. Ethnopharmacol.* 2005. 102. №1. P.102–106.
5. Schiller H., Forster A., Vonhoff C., et al. Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts // *Phytomed.* 2006. 13. №8. P. 535–541.
6. Butterweck V., Brattstroem A., Grundmann O., Koetter U. Hypotermic effects of hops antagonized with competitive melatonin receptor antagonist luzindole in mice // *J. Pharm. Pharmacol.* 2007. 59. №4. P. 549-552.
7. Franco L., Sánchez C., Bravo R., et al. The sedative effects of hops(*Humulus lupulus*), component beer, on the activity/rest rhythm // *Acta Physiol . Hungarica.* 2012. 99. №2. P. 133–139.
8. Zanolli P., Rivasi M., Zavatti M., et al. New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L // *J. Ethnopharmacol.* 2005. 102. №1. P. 102-106.
9. Figard H., Girard C., Mouglin F., et al. Effects of aqueous hop. rats: Mechanisms and influence of gender and hormonal status// *Phytomed.* 2008. 15. №3. P. 185-193.
10. Rogerio, A. P., Andrade, E. L., Leite, D. F., et al. Preventive and therapeutic anti-inflammatory properties of the sesquiterpene α -humulene in experimental airways allergic inflammation // *Br. j. pharmacol.* 2009. 158. №4. P. 1074-1087.
11. Ceremuga T.E., Johnson L.A., Adams-Henderson J.M., et al. Investigation of anxiolytic effects of xanthohumol, a component of *humulus lupulus* (Hops), в свинці Sprague-Dawley rat // *AANA J.* 2013. 81. №3. P. 193-198.
12. Chaudhary, S.; Siddiqui, M.; Athar, M.; Alam, M. S. D-Limonene modulates inflammation, oxidative stress and Ras-ERK pathway to inhibit murine skin tumorigenesis. // *Human & Exp. Toxicol.* 2012. 31. №8. P. 798–811.
13. Yu, Xiao; Lin, Hongyan; Wang, Yu; et al. D-limonene exhibits antitumor activity by inducing autophagy and apoptosis in lung cancer. // *OncoTargets and Therapy.* 2018. 11. P. 1833–1847.
14. Souza, M. C., Siani, A. C., Ramos, M. F. S., et al. Evaluation of anti-inflammatory activity of essential oils from two Asteraceae species // *Intern. J. Pharm. Sci.* 2003. 58. №8. P. 582-586.

15. Rufino, A. T.; Ribeiro, M.; Sousa, C.; et al. Evaluation of the anti-inflammatory, anti-catabolic and pro-anabolic effects of E-caryophyllene, myrcene and limonene in a cell model of osteoarthritis // *Eur. J. Pharmacol.* 2015. 750. P. 141–150.
16. Kim, Dae-Seung; Lee, Hyun-Ja; Jeon, Yong-Deok; et al. Alpha-Pinene Exhibits Anti-Inflammatory Activity Through the Suppression of MAPKs and the NF- κ B Pathway in Mouse Peritoneal Macrophages // *Am. J. Chinese Med.* 2015. 43. №4. P. 731–742.
17. Çelik, S., & Ozkaya, A. Effects of intraperitoneally administered lipoic acid, vitamin E, and linalool on the level of total lipid and fatty acids in guinea pig brain with oxidative stress induced by H₂O₂ // *BMB Reports.* 2002. 33. №6. P. 547-552.
18. Bonamin, F., Moraes, T. M., Dos Santos, R. C., et al. The effect of a minor constituent of essential oil from *Citrus aurantium*: The role of β -myrcene in preventing peptic ulcer disease // *Chemico-biological interactions.* 2014. 212. P. 11-19.
19. Ruberto, G., & Baratta, M. T. Antioxidant activity of selected essential oil components in two lipid model systems // *Food chemistry.* 2000. 69. №2. P. 167-174.
20. Liu M., Hansen P.E., Wang G. Et al. Pharmacological profile of xanthohumol, a prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus*) // *Molecules.* 2015. 20.№1. P. 754-779.
21. Bocquet L., Sahpaz S., Rivière C. An Overview of the Antimicrobial Properties of Hop // *Natural Antimicrob. Agents.* 2018. P. 31–54.
22. Čermák P., Palečková V., Houška M. Et al. Inhibitory effects of fresh hops on *Helicobacter pylori* strains // *Czech J. Food Sci.* 2015. 33. №4. P. 302-307.