

УДК 582.681+615.2



БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *HYPERICUM PERFORATUM* L. (HYPERICACEAE): ОБЗОР

А.Л. Буданцев¹, В.А. Приходько², И.В. Варганова¹, С.В. Оковитый²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ботанический институт им. В.Л. Комарова Российской академии наук (БИН РАН)

197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: abudantsev@mail.ru

Получено 24.06.2020

Принята к печати 20.02.2021

Hypericum perforatum L. (зверобой продырявленный) является лекарственным растением, которое в последнее время интенсивно изучается клиницистами, фармакологами и химиками. Результатами этого являются публикации как оригинальных статей, так и ряда обзоров, посвященных спектру биологической активности экстрактов и отдельных химических компонентов этого вида. В отличие от многих других известных лекарственных растений, фармакологическое изучение которых сопровождается установлением структур новых (или вновь обнаруженных) химических соединений, динамика современного изучения *H. perforatum* по большей части связана с детальным изучением механизмов его терапевтического действия и, в меньшей степени, с поиском новых компонентов.

Цель. Обзор сведений по биологической активности экстрактов и отдельных компонентов *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae) – зверобой продырявленного, опубликованных в научной литературе за последние 10 лет.

Материалы и методы. Для сбора и анализа сведений использовали электронные базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar и др. доступные ресурсы. Поиск в базах данных производился по публикациям за 2010–2020 гг. по таким ключевым словам, как: *Hypericum perforatum*, зверобой продырявленный, St. John's wort, биологическая активность зверобоя.

Результаты. В обзоре представлены сведения об антидепрессивной, нейропротекторной, ноотропной, анксиолитической активности, антибактериальным, цитотоксическим, противовоспалительным свойствам, анальгезирующем, гипогликемическом действии, а также других видах активности экстрактов *H. perforatum* и индивидуальных соединений (гиперицина, гиперфорина, аментофлавона и др.), выделенных из этого вида. Как известно, пул вторичных метаболитов этого вида включает нафтодиантроны, флавоноиды и другие фенольные соединения, несколько классов липофильных веществ, в том числе производных флороглюцина и терпеноиды. При этом наиболее подробно (помимо экстрактов и их фракций) изучалась биологическая активность фотореактивного нафтодиантрона гиперицина и гиперфорина – производного флороглюцина. Данный обзор посвящен анализу сведений по биологической активности зверобоя продырявленного, опубликованных в литературе с 2010 по 2020 годы. В настоящее время популярность *H. perforatum* связана, прежде всего, с его антидепрессивными свойствами, которые подтверждены многочисленными доклиническими исследованиями и клиническими испытаниями, хотя до сих пор нет единого мнения о возможности эффективности использования зверобоя для лечения как тяжелой, так и даже умеренной депрессии. Кроме того, в данном обзоре приведены сведения о нейропротекторной, ноотропной, противоэпилептической, анксиолитической, антибактериальной, антивирусной, противопаразитарной активности, противоопухолевых, цитотоксических, анальгезирующих, противовоспалительных и других свойств экстрактов и индивидуальных компонентов этого вида.

Заключение. Несмотря на известность *H. perforatum*, зверобой продырявленного, как растения с антидепрессивной активностью, продолжают интенсивные исследования, направленные на выяснение молекулярных механизмов действия экстрактов и индивидуальных соединений при патологиях нервной системы. Кроме этого, весьма перспективными могут стать исследования его антибактериальной, антивирусной, цитотоксической активности, наряду с определением возможности применения з. продырявленного при нарушениях обмена веществ, функций мочеполовой системы и в других областях медицины.

Ключевые слова: зверобой продырявленный; *H. perforatum*; антидепрессивная активность; нейропротекторная ак-

Для цитирования: А.Л. Буданцев, В.А. Приходько, И.В. Варганова, С.В. Оковитый. Биологическая активность *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae): обзор. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):17-31. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-17-31

© А.Л. Буданцев, В.А. Приходько, И.В. Варганова, С.В. Оковитый, 2021

For citation: A.L. Budantsev, V.A. Prikhodko, I.V. Varganova, S.V. Okovityi. Biological activity of *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae): a review. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):17-31. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-17-31

тивность; ноотропная активность; анксиолитическая активность; антибактериальная активность; цитотоксическая активность; гипогликемическая активность; гиперин; гиперфорин; аментофлавоны

Список сокращений: АФК – активные формы кислорода; ГАМК – γ -аминомасляная кислота; K562 – клетки линии K562 острожно эритроидного лейкоза; МАО-А – моноаминоксидаза А; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ЦНС – центральная нервная система; А375 и 501mel – клеточные линии не пигментированных клеток меланомы А375 и 501mel; ADAMTS8 – дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 8; ADAMTS9 дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 9; BDNF – мозговой нейротрофический фактор; CaMK-IV – Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая киназа IV типа; CLL – клетки линии CLL хронической лимфоцитарной лейкемии; COX2 – циклооксигеназа 2; CREB – фактор транскрипции CREB; D273 – клетки линии D273 медуллобластомы; HT-29 – клеточная линия HT-29 аденокарциномы толстой кишки; iNOS – индуцируемая NO-синтаза; JAK1 – янус-киназа 1; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; MCF-7 – клетки линии MCF-7 рака молочной железы; MEK – киназа митоген-активируемой протеинкиназы; mPGES – микросомальная простагландинсинтаза; NMDA – N-метил-D-аспарататные рецепторы; PC12 – клетки феохромоцитомы PC12; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB – протеинкиназа B; RINm5F – клетки линии RINm5F инсулиномы; SCC – клетки линии SCC чешуйчатой карциномы человека; TNF α – фактор некроза опухоли α ; TrkB – тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор B; TRPM2, TRPV1, TRPC6 – каналы транзитного рецепторного потенциального катиона TRPM2, TRPV1, TRPC6; U937 – клетки линии U937 острой миелоидной лейкемии; UCT Mel-1 – клеточная линия UCT Mel-1 пигментированных клеток меланомы; β_1 -AP – β_1 -адренорецептор

BIOLOGICAL ACTIVITY OF *HYPERICUM PERFORATUM* L. (HYPERICACEAE): A REVIEW

A.L. Budantsev¹, V.A. Prikhodko², I.V. Varganova¹, S.V. Okovityi²

¹ Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences
2, Prof. Popov St., St. Petersburg, Russia, 197376

² Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, Russia, 197376

E-mail: abudantsev@mail.ru

Received 24 June 2020

Accepted 20 Feb 2021

Hypericum perforatum L. (St. John's wort) is a medicinal plant that has been intensively studied by clinicians, pharmacologists, and chemists. It has resulted in the publication of both original articles and a number of reviews devoted to the general spectrum of the biological activity of its extracts and the separate chemical components of this species. Unlike many other known medicinal plants, the pharmacological study of which is accompanied by the establishment of new (or rediscovered) structures of chemical compounds, the dynamics of the present study of *H. perforatum* is mostly associated with a detailed study of the mechanisms of its therapeutic effect and less with the search for new components.

The aim of this work is to review and analyze the data on the biological activity of extracts and individual compounds of *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae), or St. John's wort, published in the scientific literature over the past 10 years.

Materials and methods. To collect and analyze the information, such electronic databases as PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and other available resources have been used. The following keywords and word combinations were used for search in the databases for 2010–2020: "*Hypericum perforatum*", "St. John's wort", "the biological activity of St. John's wort", "hypericin", "hyperforin".

Results. The review provides information on antidepressant, neuroprotective, nootropic, anxiolytic activity, antibacterial, cytotoxic, anti-inflammatory properties, analgesic, hypoglycaemic effects, and other types of activity of *H. perforatum* extracts, as well as individual compounds (hypericin, hyperforin, amentoflavone, and others) isolated from this species. It is well known that the secondary metabolites of St. John's wort are naphthodianthrone, flavonoids and other phenolic compounds, several classes of lipophilic substances including phloroglucinol derivatives and terpenoids. Apart from extracts and their fractions, the biological activity of photoreactive naphthodianthrone hypericin and hyperforin (a phloroglucinol derivative) has been studied in detail.

This review provides an analysis of published data from 2010 to 2020 on the biological activity of St. John's wort. At the present time *H. perforatum* is primarily well-known for its antidepressant-like properties, which are confirmed by numerous pharmacological studies and clinical trials. Still there is no consensus on the effective treatment of severe or even moderate depression with St. John's wort. This review also provides information on the neuroprotective, nootropic, antiepileptic, anxiolytic, antimicrobial, antiviral, antiprotozoal, antitumor, cytotoxic, analgesic, anti-inflammatory and other effects of *H. perforatum* extracts, as well as its individual compounds.

Conclusion. Despite the popularity of *H. perforatum* as a plant with an antidepressant-like activity, intensive research work continues to be carried out to elucidate the molecular mechanisms of the actions of extracts and individual compounds in disorders of the nervous system. Studying its antibacterial, antiviral, and cytotoxic activity may also open up some great prospects, along with determining the possibility of using St. John's wort in metabolic disorders, genitourinary disorders, and other fields of medicine.

Keywords: St. John's wort; antidepressant; neuroprotective; nootropic; anxiolytic; antibacterial; cytotoxic; hypoglycaemic activity; hypericin; hyperforin; amentoflavone

Abbreviations: ROI – reactive oxygen intermediate; GABA – γ -aminobutyric acid; K562 – K-lines of acute erythroid leucosis; MAO-A – monoamine oxidase A; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; CNS – central nervous system; A375 – human melanoma cell line; A375, 501mel – unpigmented melanoma cell lines; ADAMTS8, ADAMTS9 – a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 8, 9; BDNF – brain-derived neurotrophic factor; CaMK-IV – calcium/calmodulin-dependent protein kinase; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; CLL – chronic lymphocytic leukemia cell line; COX – cyclooxygenases; CREB – cAMP response element-binding protein; CUMS – chronic unpredictable mild stress; CXCL9, CXCL10, – C-X-C motif chemokine; CYP3a CYP2c – cytochromes; D273 – medulloblastoma cell line; GABA – γ -aminobutyric acid; HT-29 – colon adenocarcinoma cell line; HT22 – immortalised mouse hippocampal neuronal cell line; iNOS – inducible nitric oxide synthase; JAK1 – janus kinase 1; JEG-3 – choriocarcinoma cell line; K562 – acute erythroid leukemia cell line; MAO-A – monoamine oxidase A; MAPK – mitogen-activated protein kinase; MCF-7 – human breast cancer cell line; MEK – mitogen-activated protein kinase kinase; MG-63 osteosarcoma cell line; NGF – nerve growth factor; NMDAR – N-methyl-D-aspartate receptor; PC12 – pheochromocytoma cell line; PGE₂ – prostaglandin E₂; PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase; PKB/Akt – protein kinase; RINm5F – insulinoma cell line; SCC – human squamous carcinoma cell line; SH-SY5Y – neuroblastoma cell line; TNF α – tumor necrosis factor α ; TrkB – tropomyosin-related kinase B; TRPM2, TRPV1, TRPC6 – transient receptor potential cation channel; U937 – human acute myeloid leukemia cell line; UCT Mel-1 – pigmented melanoma cell line; β_1 -AR – β_1 -adrenergic receptors.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что *Hypericum perforatum* L. (зверобой продырявленный) как лекарственное растение был известен еще более 2000 лет назад, он и в настоящее время не потерял своей популярности и продолжает интенсивно изучаться клиницистами, фармакологами и химиками. Одним из показателей активного изучения *H. perforatum* может служить публикация в последнее десятилетие ряда обзоров, посвященных как общему спектру биологической активности экстрактов и отдельных химических компонентов этого вида, так и обзоров, посвященных отдельным типам активности, которые приведены в соответствующих разделах данной статьи. В отличие от многих других известных лекарственных растений, фармакологическое изучение которых сопровождается установлением структур новых (или вновь обнаруженных) химических соединений, динамика современного изучения *H. perforatum* по большей части, связана с детальным изучением механизмов его терапевтического действия и, в меньшей степени с поиском новых компонентов. Как известно, пул вторичных метаболитов этого вида включает нафтодиантроны, флавоноиды и другие фенольные соединения, несколько классов липофильных веществ, в том числе производных флороглюцина и терпеноиды. При этом наиболее подробно (помимо экстрактов и их фракций) изучалась биологическая активность фотореактивного нафтодиантрона гиперина и гиперфорина – производного флороглюцина [1–5].

В настоящее время популярность *H. perforatum* связана, прежде всего, с его антидепрессивными свойствами, которые подтверждены многочисленными доклиническими исследованиями и клиническими испытаниями, хотя до сих пор нет единого мнения о возможности эффективности использования зверобоя для лечения как тяжелой, так и даже умеренной депрессии [2].

Тем не менее, с разной степенью детализации, на разных моделях и с различных общих позиций,

изучение как этих, так и других ценных свойств *H. perforatum* продолжается с неухабной интенсивностью. Краткий свод таких исследований (конечно же, не исчерпывающий), проведенных в минувшее десятилетие, представлен в данном обзоре.

ЦЕЛЬ. Обзор сведений по биологической активности экстрактов и отдельных компонентов *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae) – зверобой продырявленный, опубликованных в научной литературе за последние 10 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сбора и анализа сведений использовали электронные базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar и др. доступные ресурсы. Поиск производили по публикациям за 2010–2020 гг., по ключевым словам: *Hypericum perforatum*, зверобой продырявленный, St. John's wort, биологическая активность зверобоя, гиперин, гиперфорин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Антидепрессивная активность

Несмотря на популярность препаратов зверобоя в качестве «мягких» антидепрессантов, механизм их действия еще не вполне изучен. Согласно современным представлениям, в число наиболее активных компонентов растения входят нафтодиантрон гиперина, производные флороглюцина гиперфорин и адгиперфорин, бифлавоноид аментофлавоин и другие флавоноиды [6–13].

По данным систематического обзора и мета-анализа, включавшего 27 клинических исследований и при лечении легкой и среднетяжелой депрессии препараты зверобоя не уступают по эффективности наиболее распространенным синтетическим антидепрессантам, но отличаются от них лучшей переносимостью [14–16]. *H. perforatum* наиболее эффективен для лечения легкой и среднетяжелой депрессии [15–18], а также депрессивных расстройств, сопровождающихся соматизацией и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта [19].

Стандартизированные экстракты *H. perforatum* WS 5572, LI 160, WS 5570 и ZE 117 при малом депрессивном расстройстве по эффективности были сопоставимы с сертралином и имипрамином [20, 21]. При депрессии средней тяжести препараты *H. perforatum* были не менее эффективны, чем циталопрам [22] и более эффективны, чем пароксетин [23]. По данным ретроспективного обсервационного исследования, у пациентов с депрессией средней тяжести препарат IperiPlex®, содержащий полифракционный экстракт зверобоя, по эффективности значительно превосходил монофракционный препарат Nervaxon® [24]. У пациентов с тяжелой и среднетяжелой депрессией эффективность препаратов *H. perforatum* неоднозначна [25, 26].

Результаты мультицентрового обсервационного исследования показали, что препараты Гелариум® и Гелариум-425®, содержавшие этанольный экстракт *H. perforatum*, обладали хорошей переносимостью у пациентов с легкой и среднетяжелой депрессией [27]. Однако, препараты *H. perforatum* имеют большую частоту возникновения специфических побочных эффектов, включая реакции со стороны нервной и репродуктивной систем, органов слуха и зрения, печени и почек [28]. Сообщается о развитии психоза у пациента, принимавшего настой *H. perforatum* без назначения врача [29].

Экстракт *H. perforatum* (30–100 мг/кг) потенцировал токсичность йохимбина, а его максимальный антидепрессивный эффект наблюдался при дозе 90 мг/кг [14]. Как флуоксетин, так и этанольный экстракт *H. perforatum* при хроническом введении вызывали характерные изменения профиля экспрессии генов в нейронах гиппокампа и гипоталамуса крыс с моделью хронического стресса. Эти изменения затрагивали ряд биомолекул, принимающих участие в развитии нейровоспалительных реакций и оксидативного стресса, а также ассоциированных с болезнью Альцгеймера [30].

В 2018 г. T. Herrera с соавт. показали, что *H. perforatum* в различных лекарственных формах является ингибитором моноаминоксидазы А (МАО-А). Из всех идентифицированных компонентов растения наибольшей активностью обладали кверцетин ($IC_{50}=3.4$ мкг/мл) и его гликозиды; вклад гиперперидина в общий эффект препарата был оценен как незначительный ($IC_{50}=17.9$ мкг/мл), а гиперфорин вообще не проявил активности в исследованном диапазоне концентраций. По мнению авторов, с учетом среднего содержания действующих веществ в суммарных препаратах *H. perforatum*, ингибирующий эффект этого растения в отношении МАО-А следует считать аддитивным [31].

Сравнение эффективности гиперперидина и венлафаксина (ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина) на модели хронического непредсказуемого стресса (ХНС) показало, что они предотвращали снижение аппетита и потерю массы тела, способствовали снижению уровня кортикостерона в крови, а также повышали исследовательскую активность животных и уменьшали ангедонию. При

этом перечисленные эффекты наступали значительно быстрее при приеме гиперперидина, нежели венлафаксина. Кроме этого, гиперперидин оказывал влияние на метаболизм норадреналина, серотонина, а также возбуждающих аминокислот (глутамата и глутамина) [12]. Гиперперидин ингибировал вход ионов кальция в нейроны гиппокампа и вызывал удлинение потенциала действия, что может положительно влиять на синаптическую пластичность [32].

При инкубации с гиперфоринном и гиперозидом в клетках глиобластомы уменьшалась латеральная мобильность β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР) и происходила их интернализация. Связанное с этим снижение уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) для гиперфорина и гиперозида в нормальных условиях составило 10% и 5% соответственно, а при стимуляции клеток 10 мкМ раствором добутамина – 23% и 15%. Аналогичные эффекты наблюдались при инкубации клеток в среде, содержащей трициклический антидепрессант дезипрамин [7]. Установлено, что экстракт *H. perforatum* и гиперфорин увеличивали пресинаптическую концентрацию кальция, тем самым стимулируя выброс возбуждающего медиатора глутамата [33].

В. Pochwat с соавторами показали, что гиперфорин потенцировал антидепрессивное действие антагониста N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов ланицемина как у мышей, подвергнутых хроническому введению кортикостерона, так и у здоровых особей. Комбинация ланицемина и гиперфорина повышала экспрессию синапсина I, A_1 -субъединицы глутаматного рецептора и белка-нейротрофина BDNF в нейронах фронтальной коры. Гиперфорин также уменьшал выраженность когнитивных нарушений, вызванных дизоципином – NMDA-антагонистом с выраженными диссоциативными и психотомиметическими свойствами. При этом *in vitro* гиперфорин в концентрациях 0.3–10 мкМ не оказывал влияния на электрическую активность NMDA-рецепторов [13].

Адгиперфорин изучен хуже, чем гиперфорин, однако известно, что он также проявлял антидепрессивную активность, стимулировал исследовательскую активность, уменьшал выраженность ангедонии и гиподинамии. Он угнетал обратный захват норадреналина, серотонина и дофамина *in vitro*, а также, аналогично гиперфорину, обладал свойствами антагониста резерпина *in vivo* [8, 34].

Нейропротекторная активность

Этанольный экстракт *H. perforatum*, содержащий 6.0% гиперфорина, стимулировал рост нейритов на мембранах нейронов линии HT22 и повышал их устойчивость к токсическому действию глутамата, а также препятствовал выбросу фактора некроза опухоли α макрофагами [35]. Предварительная обработка клеток феохромоцитомы линии PC12 экстрактом *H. perforatum* повышала их жизнеспособность при воздействии токсических концентраций пероксида водорода и предупреждала фрагментацию ДНК [36]. Экстракт *H. perforatum* нормализовал подвижность

мембранных белков и фосфолипидов в клетках глиобластомы, что создавало условия для эффективной трансмембранной передачи сигнала [37]. Этилацетатный, водный и метанольный экстракты *H. perforatum* оказывали ингибирующее действие в отношении ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а этилацетатный и водный экстракты – также в отношении тирозиназы [38].

Вытяжка из *H. perforatum* уменьшала выраженность оксидативного стресса в лейкоцитах, полученных от пациентов с рассеянным склерозом. Благодаря активации антиоксидантных систем и нормализации внутриклеточной концентрации кальция, замедлялся процесс апоптотической гибели клеток [39]. Аналогичный эффект, связанный с блокадой кальциевых каналов под действием *H. perforatum*, также наблюдался в нейронах задних корешков спинного мозга [40]. Позднее было установлено, что активные компоненты *H. perforatum* блокируют каналы TRPM2 и TRPV1, обеспечивающие вход в клетку ионов кальция в условиях оксидативного стресса [41].

Экстракт, содержащий 6% гиперфорина (4 мг/кг/д × 45 д), эффективно предотвращал дегенерацию нейронов черной субстанции у крыс под влиянием хронического введения ротенона. В то же время активность экстракта, содержавшего только 0.2% гиперфорина, а также чистого кверцетина при аналогичных условиях введения была существенно ниже [42]. У крыс, получавших этанольный экстракт *H. perforatum* (200 мг/кг/д) на протяжении 1 недели до и 1 недели после введения 6-гидроксидофамина, выживаемость нейронов черной субстанции была выше, а выраженность астроглиоза, нейровоспаления, оксидативного стресса и моторных нарушений – меньше, чем в контрольной группе [43]. Как экстракт зверобоя, так и чистый гиперфорин оказывали благоприятное влияние на течение экспериментального аллергического энцефаломиелита – общепринятой модели рассеянного склероза – у мышей [44, 45]. Этанольный экстракт зверобоя также предупреждал апоптоз нервных клеток и уменьшал проявления нейротоксичности оксалиплатина у крыс [46].

В исследовании S. Valvassori и соавторов экстракт *H. perforatum* (300 мг/кг/д, 28 дней) значительно улучшал способность животных к запоминанию и распознаванию объектов, а также снижал уровни транскрипционных факторов BDNF и NGF в гиппокампе [47].

В эксперименте *ex vivo* на изолированных клетках гиппокампа гиперфорин (0.3 мМ, 24 ч) вызывал сдвиг процентного соотношения в сторону пеньковых шипиков (stubby spines) с одновременным уменьшением доли тонких шипиков (thin spines) [48]. Интересно, что аналогичные морфологические изменения наблюдаются при использовании классических антидепрессантов, таких как флуоксетин [49], имипрамин или ролипрам [50], однако они происходят значительно медленнее и, вероятно, имеют другой механизм возникновения [48].

Под действием гиперфорина в клетках феохромоцитомы PC12 и нейронах гиппокампа происходила

активация киназ MEK (киназа митоген-активируемой протеинкиназы) и MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы B (PKB) и Ca²⁺/кальмодулин-зависимой киназы IV типа (CaMK-IV) [51]. Эти изменения в конечном итоге приводили к фосфорилированию и активации фактора транскрипции CREB (белка, связывающего элементы, чувствительные к циклическому аденозинмонофосфату), который считается одной из перспективных терапевтических мишеней для лечения болезни Альцгеймера [52–54]. При этом терапевтический эффект препаратов *H. perforatum* при лечении болезни Альцгеймера не зависит от концентрации в них гиперфорина [55]. Нейропротекторное действие гиперфорина было подтверждено в условиях токсического воздействия алюминия мальтолата на клетки линий PC12 и SH-SY5Y [56].

В эмбриональных нейронах коры головного мозга гиперфорин стимулировал фосфорилирование CREB, а также экспрессию кальциевых каналов TRPC6 и рецепторов BDNF TrkB [57]. В тканях головного мозга трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера экстракт *H. perforatum* снижал уровень β-амилоида и увеличивал содержание Р-гликопротеина [58]. В другом эксперименте экстракт *H. perforatum*, а также гиперфорин и высокие концентрации кверцетина, напротив, угнетали активность Р-гликопротеина в клетках эндотелия сосудов мозга [59]. Метанольный экстракт *H. perforatum* уменьшал активность ацетилхолинэстеразы и уровень глутамата, а также стимулировал норадренергическую и дофаминергическую передачу у крыс с болезнью Альцгеймера, индуцированной алюминия хлоридом. У животных, получавших экстракт, замедлялось накопление β-амилоида и снижалась выраженность оксидативного стресса [60]. Применение *H. perforatum* у крыс в течение 28 дней после механического повреждения седалищного нерва уменьшало выраженность нейровоспалительных процессов и реакций перекисного окисления липидов, а также снижало уровни циркулирующих провоспалительных факторов [61].

Гиперфорин значительно уменьшал объем инфаркта и тяжесть неврологического дефицита при интрацеребровентрикулярном введении крысам с окклюзией средней мозговой артерии. Под действием гиперфорина снижалась скорость кальпаин-опосредованной деградации TRPC6, что позволяло поддерживать нормальную активность CREB и, в конечном итоге, жизнеспособность нейронов в ишемизированной области [62].

Предполагается, что активация TRPC6 – не основной или, по меньшей мере, не единственный механизм действия гиперфорина [9, 34]. Так, полное отсутствие TRPC6 никак не сказывалось на количественных характеристиках трансмембранных ионных токов в клетках микроглии, обработанных раствором гиперфорина. Высокая липофильность молекулы и наличие выраженной зависимости от pH среды позволили предположить, что гиперфорин выступает в

роли протонофора и осуществляет перенос протонов через мембраны без участия молекул-посредников [34]. Тем не менее, в эксперименте *in vivo* нейротропная активность гиперфорина полностью подавлялась при предварительном введении мышам лариксила ацетата и МК-2206, соответственно блокировавших TRPC6 и PKB [13].

Аментофлавоны и гиперцицин, по-видимому, оказывают противоположное влияние на активность пути МАРК в сравнении с гиперфоринами [63–65]. Аментофлавоны предупреждают гибель нейронов гиппокампа линии HT22, подвергнутых воздействию токсических концентраций глутамата. Помимо сохранения активности основных антиоксидантных ферментов и уменьшения продукции активных форм кислорода (АФК), под действием аментофлавонов в нейронах наблюдалось снижение скорости фосфорилирования МАРК [66].

Показано, что аментофлавоны оказывали непосредственное влияние на холинергическую передачу в ЦНС. Он существенно уменьшал тяжесть ретроградной амнезии, вызванной скополамином, ингибируя ацетилхолинэстеразу и поддерживая активность антиоксидантных систем, что способствовало сохранению долговременной пространственной памяти [67].

Ноотропная активность

Проведенный в 2016 г. метаанализ однозначно подтвердил наличие у *H. perforatum* ноотропных эффектов, которые не сводятся лишь к проявлениям его антидепрессивной активности. В качестве вероятных механизмов ноотропного действия *H. perforatum* авторы рассматривали его влияние на 5-HT₂-серотониновые рецепторы, а также процессы нейротрансмиссии, опосредуемые дофамином, глутаматом и γ -аминомасляной кислотой (ГАМК) [68]. При длительном применении *H. perforatum* происходит угнетение продукции адренокортикотропина и, как следствие, кортикостерона – основного глюкокортикоидного гормона, опосредующего реакции на хронический стресс у грызунов [68, 69]. Экстракт *H. perforatum* (125, 250 и 500 мг/кг/д × 30 д) предупреждал повышение уровня кортикостерона и фактора некроза опухоли α в крови и тканях гиппокампа крыс, подвергнутых двусторонней овариэктомии [70].

Ноотропное действие препаратов *H. perforatum* подтверждено экспериментально в условиях острого [71] и хронического иммобилизационного стресса [72], а также когнитивного дефицита, вызванного метаболическими нарушениями [73].

Препараты *H. perforatum* оказывали положительное влияние на синаптическую пластичность нейронов у животных [74, 75] и у человека [76]. В исследовании с участием здоровых добровольцев однократный прием 250 мг таблетированного сухого экстракта *H. perforatum* (Remotiv®) способствовал улучшению кратковременной вербальной и пространственной памяти. Характерно, что такого эффекта не наблюдалось

у испытуемых, получавших препарат с дозировкой 500 мг, несмотря на то, что в обеих дозах *H. perforatum* улучшал настроение и эмоциональное состояние пациентов. Сравнение с другими нейротропными средствами (циталопрам, бромокриптин, сульпирид), а также наличие у препарата обратного дозозависимого эффекта позволило предположить, что в основе его ноотропного действия может лежать стимуляция дофаминергической нейротрансмиссии [77].

Эффективность *H. perforatum* для лечения расстройств аутистического спектра невелика. При применении препарата зверобоя у пациентов наблюдалось незначительное уменьшение раздражительности, стереотипии и других поведенческих отклонений, но результаты оценки состояния с помощью балльных шкал практически не изменялись [78].

Противоэпилептическая активность

Наличие противоэпилептической активности *in vitro* и *in vivo* было показано в ряде исследований для аментофлавонов, который оказывал антиоксидантное действие, ингибировал нейровоспалительные реакции, а также повышал сродство ГАМК к ГАМК_A-рецепторам, действуя подобно бензодиазепинам [79–81]. Эфирная фракция экстракта *H. perforatum* снижала порог судорожной готовности и способствовала увеличению длительности разрядов последствия, а бутанольная и водная фракции, напротив, замедляли процесс эпилептогенеза [82]. Метанольный экстракт *H. perforatum* уменьшал продолжительность судорожных припадков и смертность мышей с эпилепсией, индуцированной пикротоксином [83].

Анксиолитическая активность

Анксиолитические свойства *H. perforatum* тесно связаны с его ноотропным, нейропротекторным и антидепрессивным действием, и, вероятно, обусловлены его влиянием на моноаминергическую передачу и нейровоспалительные процессы [71, 74].

Анксиолитическое действие аментофлавонов (25 мг/кг), наблюдавшееся у мышей при однократном введении, уменьшалось при предварительном введении антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила. Это позволило предположить, что в основе противотревожной активности аментофлавонов лежит взаимодействие с бензодиазепиновыми сайтами ГАМК_A-рецепторов [84]. Этот механизм действия был впоследствии подтвержден путем визуализации при помощи радиолигандов [85].

R. Crupi с соавторами сообщали о снижении тревожности мышей с хроническим кортикостерон-индуцированным стрессом при трехнедельном приеме метанольного экстракта *H. perforatum* (30 мг/кг/д) [74]. После однократного шестичасового эпизода иммобилизации мыши, предварительно получавшие вытяжку из *H. perforatum* (50 или 100 мг/кг/д × 5 д), проявляли большую исследовательскую активность и имели меньший уровень тревожности, однако полной нормализации этих показателей не происходило

[71]. Экстракт *H. perforatum* (100 или 200 мг/кг/д×14 д) оказывал анксиолитическое и антидепрессивное действие у крыс со стрептозотоциновой моделью сахарного диабета II типа [86].

Антибактериальная, противовирусная и противопротозойная активность

Антибактериальной активности *H. perforatum* посвящен обзор Z. Saddiqe с соавторами [87]. Сведения об антибактериальной активности экстрактов и отдельных компонентов зверобоя продырявленного оказались неоднозначными. Так, большая часть образцов мацерированных верхушек побегов, выдержанных в оливковом масле, в целом показали слабую активность, за исключением нескольких в отношении *Trypanosoma brucei rhodesiense* и *Staphylococcus aureus* [88]. Умеренную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, наряду с рядом разцов мацератов, проявлял гиперфорин (но не гиперрицин) [89]. Водная фракция этанольного экстракта была активной в отношении *Streptococcus sobrinus* и *Lactobacillus plantarum* [90], а спиртовой экстракт и гиперрицин – в отношении *Lactobacillus acidophilus*, что дало основание рекомендовать их для антисептической обработки ротовой полости [91]. Гиперрицин под воздействием света был активным в отношении *Candida albicans*, *C. parapsilosis* и *C. krusei* [92], а также в отношении *Staphylococcus aureus*, но оказался неактивным к *Escherichia coli* [93]. Гиперфорин и метанольный экстракт надземной части проявляли активность в отношении *Mycobacterium JLS*, однако гиперрицин и псевдогиперрицин оказались неактивными [94]. Антивирусная активность выявлена у этилацетатного и этанольного экстрактов в отношении вируса инфекционного бронхита (IBV штамм M41) *in vitro* и *in vivo* [95], вируса гриппа A/PR/8/34 H1N1 [96], вируса гриппа A [97] и вируса гепатита B [98].

Противоопухолевые и цитотоксические свойства

В 2017 г. был опубликован обзор, посвященный свойствам видов *Hypericum* при злокачественных новообразованиях [99]. Установлено, что под влиянием УФ-излучения усиливалась антипролиферативная активность водно-спиртового экстракта в отношении клеток линии A375 (меланома) [100]. Продолжаются исследования цитотоксической активности отдельных компонентов *H. perforatum* в фотодинамической терапии. Так, в частности, гиперфорин и аристофолин (синтетическое производное гиперфорина) при фотодинамической терапии с использованием гиперрицина стимулировали апоптоз клеток линии HT-29 (аденокарцинома толстой кишки) [101] и гибель как непигментированных (A375 и 501mel), так и пигментированных (UCT Mel-1) клеток меланомы [102]¹. Фотоактивирован-

ный гиперрицин вызывал апоптоз клеток линий RINm5F (инсулинома) [103], SCC (чешуйчатая карцинома человека) [104], D273 (медуллобластома) [105] и оказался эффективным при анапластическом раке щитовидной железы [106]. Экстракты цветков ингибировали рост и вызывали апоптоз клеток линии K562 (острый эритроидный лейкоз) [107], этанольный экстракт блокировал пролиферацию и вызывал апоптоз клеток линии MCF-7 (рак молочной железы) [108], гиперфорин индуцировал апоптоз клеток линии CLL (хроническая лимфоцитарная лейкемия) *ex vivo* [109]. Гиперрицин проявлял цитотоксическую активность в отношении клеток линии MCF-7 [110], усиливал высвобождение ADAMTS8 и ADAMTS9 – ферментов семейства металлопротеиназ с антиангиогенными и противоопухолевыми свойствами в клетках линии MCF-7 [111]. Гиперфорин вызывал апоптоз клеток линии U937 (острая миелоидная лейкемия) [112]. Эфирное масло обладало антиангиогенными свойствами [113].

Анальгезирующие, противовоспалительные и ранозаживляющие свойства

Противовоспалительным и анальгезирующим свойствам экстрактов *H. perforatum*, а также отдельных его компонентов посвящен ряд обзоров [114–118]. В эксперименте сухой экстракт был эффективным при нейропатической боли [119]. *In silico* установлено, что противовоспалительные свойства гиперрицина могут быть связаны с ингибированием активности янус-киназы 1 (JAK1) [120]. Гиперфорин ингибировал активность циклооксигеназ 1 и 2 и микросомальной простагландинсинтазы (mPGES), играющих ключевую роль в процессах воспаления и опухолевого роста [121]. В минувшем десятилетии получили продолжение исследования 4-компонентной фракции этанольного экстракта, состоящей из аментофлавона, кверцетина, хлорогеновой кислоты и псевдогиперрицина, обладающей противовоспалительными свойствами [122, 123]. При этом установлено, что этот экстракт, в отличие от отдельных компонентов, такими свойствами не обладал [124]. Экстракт верхушек цветущих побегов *H. perforatum* способен подавлять продукцию провоспалительных факторов и стимулировать образование противовоспалительных факторов в культуре адипоцитов [125].

Клинические испытания показали, что экстракт обладал ранозаживляющими свойствами в отношении кожной раны при кесаревом сечении [126], а также при псориазе, снижая при этом концентрацию фактора некроза опухоли α (TNF α) в клетках кожи, эндотелия и дендритных клетках [127]. Этанольный экстракт предотвращал перекисное окисление липидов в нейтрофилах больных с болезнью Бехчета [128]. Масляный экстракт оказался эффективным для предупреждения и лечения пролежней [129]. Ранозаживляющие свойства экстрактов *H. perforatum* были подтверждены экспериментальными исследованиями на разных

¹ Сообщалось, что цитотоксическое действие фотодинамического гиперрицина выше в отношении непигментированных клеток меланомы линии A375 по сравнению с пигментированными линии Mel-1; в этой связи высказано предположение о роли меланина в хеморезистентности клеток меланомы.

моделях [130-133], в том числе на животных с сахарным диабетом [134-136]. В экспериментах масляный экстракт препятствовал сужению просвета пищевода при его ожоговом поражении [137] и был эффективен при щелочном ожоге роговицы глаза, обладая также противовоспалительными, антиангиогенными и антифибробластными свойствами [138]. Гиперфорин был предложен как средство для лечения гипертрофических рубцов, снижая миграцию фибробластов на 2D и 3D моделях искусственной кожи [139].

Гиполипидемические и гипогликемические свойства

Гиполипидемические и гипогликемические свойства установлены для экстрактов надземной части *H. perforatum* [141-143]. Водно-спиртовой экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг (15 дней) обладал гипохолестеринемическими свойствами [144], аналогичные свойства были установлены для водного экстракта надземной части в дозе 300 мг/кг (60 дней) [145]. Метанольный экстракт и гиперфорин *in vitro* предупреждали поражение β -клеток поджелудочной железы цитокинами iNOS, CXCL9, CXCL10 и COX2, что связано с развитием диабета I типа [146]. Установлено также, что избыточный прием экстракта цветков, гиперперина и гиперперина может иметь негативные последствия при диабете и ожирении, поскольку они препятствуют дифференциации преадипоцитов и индуцируют инсулинорезистентность жировых клеток [147].

Эффективность *H. perforatum* при поражениях мочеполовой системы

Побеги в виде порошка в дозе 200 мг/кг (8 недель) оказывали нефропротекторное действие при диабетической нефропатии [148]. Метанольный экстракт верхушек побегов, гиперперин и гиперперин оказывали спазмолитическое действие, модулируя сокращение изолированного мочевого пузыря; при этом активность гиперперина была связана с деполяризацией мембран, а гиперперина – с воздействием на холинергическую систему [149]. Водно-спиртовой экстракт листьев снижал количество и размеры камней в почках, образование которых было индуцировано этиленгликолем [150].

В клиническом исследовании порошок (270-330 мкг, 2 мес.) снижал внезапное появление жара, климактерических симптомов и депрессию [151], экстракт был эффективным для снижения негативных симптомов предменструального синдрома [152]. В эксперименте экстракт (25 мкг/мл) и гиперперин (5 и 75 нг/мл) увеличивали концентрацию кальция в клетках плаценты линии JEG-3 [153]. Прием экстракта (100 мг/кг и 300 мг/кг) от спаривания до родов увеличивал продолжительность созревания плода и вызывал поражение его печени в результате окислительного стресса [154], в тех же дозах экстракт ухудшал функцию яичников и снижал фертильность [155].

Эффективность экстрактов *H. perforatum* при поражениях челюстно-лицевой области

Водный экстракт надземной части активировал регенерацию костной ткани при расширении среднего небного шва, проводимого при коррекции прикуса [156]. В эксперименте показано, что стандартизированный метанольный экстракт восстанавливал костные ткани челюсти на модели стресса [157], этанольный экстракт активировал восстановление клеток пульпы зубов [158], масляный экстракт способствовал заживлению костной ткани при внедрении трансплантата [159].

Другие виды активности

Экстракты оказывали защитное действие при поражении печени, вызванном парацетамолом [160, 161], петролейно-эфирный экстракт листьев обладал гепатопротекторными свойствами на модели ишемии-реперфузии органа [162], экстракт ускорял печеночный клиренс технеция-99 [163]. Фракции водно-этанольного экстракта надземной части обладали спазмолитическими, бронхорасширяющими, вазодилатирующими и кардиотропными свойствами [164], полисахариды и метанольный экстракт семян – антиоксидантными [165, 166]. Предполагается, что антиоксидантные свойства обуславливают противовоспалительное и фотопротективное действие на кожу гиперперина [167]. Сухой экстракт в дозах 250 и 500 мг/кг снижал частоту приступов переизбытка [168]. Экстракт листьев обладал антимуtagenными свойствами [169], гиперперин – антигенотоксическими на разных моделях *in vitro* [170] и ДНК-протекторными [171]. Этанольный экстракт стимулировал пролиферацию остеобластов линии MG-63 на модели остеопороза после удаления яичников [172]. Водно-спиртовой экстракт в дозе 110 мг/кг, 2 недели, улучшал показатели клеточного иммунитета [173], метанольный экстракт надземной части в оливковом масле препятствовал развитию мирингосклероза после миринготомии [174]. β -Дикетон 2,6,9-триметил-8-децен-3,5-дион, гиперператин В, D, F, 15-эпи-гиперператин D и 32-эпи-гиперператин E ингибировали активность ацетилхолинэстеразы [175, 176], метанольный экстракт стимулировал активность цитохромов CYP3A и CYP2C в печени и почках [177].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на известность *H. perforatum* – зверобоя продырявленного – как растения с антидепрессивной активностью, продолжаются интенсивные исследования, направленные на выяснение молекулярных механизмов действия экстрактов и индивидуальных соединений при различных патологиях нервной системы. Кроме этого, весьма перспективными могут стать исследования его антибактериальной, противовирусной, цитотоксической активности наряду с определением возможности применения при нарушениях обмена веществ, функций мочеполовой системы и в других областях медицины.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по плановой теме Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН ААА-А19-119031290052-1 «Сосудистые растения Евразии: систематика, флора, растительные ресурсы».

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

А.Л. Буданцев – написание раздела «Введение», разделов: «Антибактериальная, противовирусная, противопротозойная активность», «Противоопухолевые и цитотоксические свойства», «Анальгезирующие, противовоспалительные и ранозаживляющие свойства», составление библиографического списка; И.В. Варганова – составление разделов: «Антибактериальная, противовирусная, противопротозойная активность», «Противоопухолевые и цитотоксические свойства», «Анальгезирующие, противовоспалительные и ранозаживляющие свойства», «Гиполипидемические и гипогликемические свойства», «Другие виды активности», перевод текста на английский язык, составление библиографического списка; В.А. Приходько – составление разделов «Антидепрессивная активность», «Нейропротекторная активность», «Ноотропная активность», «Противо-эпилептическая активность», «Анксиолитическая активность», «Эффективность *H. perforatum* при поражениях мочеполовой системы», «Эффективность экстрактов *H. perforatum* при поражениях челюстно-лицевой области», перевод текста на английский язык, составление библиографического списка; С.В. Оковитый – составление разделов «Антидепрессивная активность», «Нейропротекторная активность», «Ноотропная активность», «Противоэпилептическая активность», «Анксиолитическая активность», «Эффективность *H. perforatum* при поражениях мочеполовой системы».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Istikoglou C.I., Mavreas V., Geroulanos G. History and therapeutic properties of Hypericum perforatum from antiquity until today // *Psychiatriki*. – 2010. – Vol. 21, No.4. – P. 332–338.
- Klemow K.M., Bartlow A., Crawford J., Kocher N., Shah J., Ritsick M. Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) // *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; – 2011. – Chapter 11.
- Russo E., Scicchitano F., Whalley B.J., Mazzitello C., Ciriaco M., Esposito S., Patanè M., Upton R., Pugliese M., Chimirri S., Mammì M., Palleria C., De Sarro G. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions // *Phytother Res*. – 2014. – Vol. 28, No.5. – P. 643–655. DOI: 10.1002/ptr.5050.
- Wölfle U., Seelinger G., Schempp C.M. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) // *Planta Med*. – 2014. – Vol. 80, No.2–3. – P. 109–120. DOI: 10.1055/s-0033-1351019.
- Marrelli M., Statti G., Conforti F. *Hypericum* spp.: An update on the biological activities and metabolic profiles // *Mini Rev. Med. Chem*. – 2020. – Vol. 20, No.1. – P. 66–87. DOI: 10.2174/1389557519666190926120211.
- Nährstedt A., Butterweck V. Lessons learned from herbal medicinal products: the example of St. John's wort // *J. Nat. Prod*. – 2010. – Vol. 73, No.5. – P. 1015–1021. DOI: 10.1021/np1000329.
- Jakobs D., Hage-Hülsmann A., Prenner L., Kolb C., Weiser D., Häberlein H. Downregulation of β 1-adrenergic receptors in rat C6 glioblastoma cells by hyperforin and hyperoside from St John's wort // *J. Pharm. Pharmacol*. – 2013. – Vol. 65, No.6. – P. 907–915. DOI: 10.1111/jphp.12050.
- Tian J., Zhang F., Cheng J., Guo S., Liu P., Wang H. Antidepressant-like activity of adhyperforin, a novel constituent of *Hypericum perforatum* L. // *Sci Rep*. – 2014. – No.4. – P.5632. DOI: 10.1038/srep05632.
- Friedland K., Harteneck C. Hyperforin: To be or not to be an activator of TRPC(6) // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol*. – 2015. – Vol. 169. – P. 1–24. DOI: 10.1007/112_2015_25.
- Oliveira A.I., Pinho C., Sarmiento B., Dias A.C. Neuroprotective Activity of *Hypericum perforatum* and Its Major Components // *Front Plant Sci*. – 2016. – No.7. – P.1004. DOI: 10.3389/fpls.2016.01004.
- Schmidt M., Butterweck V. The mechanisms of action of St. John's wort: an update // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 2015. – Vol. 165, No.11–12. – P. 229–235. DOI: 10.1007/s10354-015-0372-7.
- Zhai X., Chen F., Chen C., Zhu C., Lu Y. LC-MS/MS based studies on the anti-depressant effect of hypericin in the chronic unpredictable mild stress rat model // *J. Ethnopharmacol*. – 2015. – Vol. 169. – P. 363–369. DOI: 10.1016/j.jep.2015.04.053.
- Pochwat B., Szewczyk B., Kotarska K., Rafał-Ulińska A., Siwiec M., Sowa J.E., Tokarski K., Siwek A., Bouron A., Friedland K., Nowak G. Hyperforin potentiates antidepressant-like activity of lanicemine in mice // *Front. Neurosci*. – 2018. – Vol. 11. – P. 456. DOI: 10.3389/fnol.2018.00456.
- Bukhari I.A., Dar A. Behavioral profile of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) extract. A comparison with standard antidepressants in animal models of depression // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2013. – Vol. 17, No.8. – P. 1082–1089. DOI: 10.1111/bpa.12069.
- Apaydin E.A., Maher A.R., Shanman R., Booth M.S., Miles J.N.V., Sorbero M.E., Hempel S. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder // *Syst. Rev*. – 2016. – Vol. 5, No.1. – P. 148. DOI: 10.1186/s13643-016-0325-2.
- Ng Q.X., Venkatanarayanan N., Ho C.Y.X. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: a meta-analysis // *J. Affect. Disord*. 2017. Vol. 210. P. 211–221. DOI: 10.1016/j.jad.2016.12.048.
- Sarris J. St. John's wort for the treatment of psychiatric disorders // *Psychiatr. Clin*. – 2013. – Vol. 36, No.1. – P. 65–72. DOI: 10.1016/j.psc.2013.01.004.
- Zirak N., Shafiee M., Soltani G., Mirzaei M., Sahebkar A. *Hypericum perforatum* in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action // *J. Cell. Physiol*. – 2019. – Vol. 234, No.6. – P. 8496–8508. DOI: 10.1002/jcp.27781.
- Bitran S., Farabaugh A.H., Ameral V.E., LaRocca R.A., Clain A.J., Fava M., Mischoulon D. Do early changes in the HAM-D-17 anxiety/somatization factor items affect

- treatment outcome among depressed outpatients? Comparison of two controlled trials of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) versus an SSRI // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26, No.4. – P. 206–212. DOI: 10.1097/YIC.0b013e328343ba08.
20. Kasper S., Caraci F., Forti B., Drago F., Aguglia E. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 20, No.11. – P. 747–765. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.07.005.
 21. Gastpar M. *Hypericum* extract WS[®] 5570 for depression – An overview // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 17. – Suppl. 1. – P. 1–7. DOI: 10.3109/13651501.2013.813554.
 22. Cipriani A., Purgato M., Furukawa T.A., Trespidi C., Imapadore G., Signoretti A., Churchill R., Watanabe N., Barbui C. Citalopram versus other antidepressive agents for depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 7. – CD006534. DOI: 10.1002/14651858.CD006534.pub2.
 23. Seifritz E., Hatzinger M., Holsboer-Trachsler E. Efficacy of *Hypericum* extract WS[®] 5570 compared with paroxetine in patients with a moderate major depressive episode – a subgroup analysis // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 20, No.3. – P. 126–132. DOI: 10.1080/13651501.2016.1179765.
 24. Pierro F. di, Risso P., Settembre R. Role in depression of a multi-fractionated versus a conventional *Hypericum perforatum* extract // *Panminerva Medica.* – 2018. – Vol. 60, No.4. – P. 156–160. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03518-8.
 25. Grobler A.C., Matthews G., Molenberghs G. The impact of missing data on clinical trials: a re-analysis of a placebo controlled trial of *Hypericum perforatum* (St John's wort) and sertraline in major depressive disorder // *Psychopharmacology.* – 2014. – Vol. 231, No.9. – P. 1987–1999. DOI: 10.1007/s00213-013-3344-x.
 26. Purgato M., Papola D., Gastaldon C., Trespidi C., Magni L.R., Rizzo C., Furukawa T.A., Watanabe N., Cipriani A., Barbui C. Paroxetine versus other antidepressive agents for depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 4. – CD006531. DOI: 10.1002/14651858.CD006531.pub2.
 27. Melzer J., Brignoli R., Keck M.E., Saller R. A *Hypericum* extract in the treatment of depressive symptoms in outpatients: an open study // *Forschende Komplementärmedizin.* – 2010. – Vol. 17, No.1. – P. 7–14. DOI: 10.1159/000277628.
 28. Maher A.R., Hempel S., Apaydin E., Shanman R.M., Booth M., Miles J.N.V., Sorbero M.E. St. John's Wort for major depressive disorder: a systematic review // *Rand Health Q.* – 2016. – Vol. 5, No.4. – P. 12.
 29. Ferrara M., Mungai F., Starace F. St John's wort (*Hypericum perforatum*)-induced psychosis: a case report // *J. Med. Case Rep.* – 2017. – Vol. 11, No.1. – P. 137. DOI: 10.1186/s13256-017-1302-7.
 30. Jungke P., Ostrow G., Li J.-L., Norton S., Nieber K., Kelber O., Butterweck V. Profiling of hypothalamic and hippocampal gene expression in chronically stressed rats treated with St. John's wort extract (STW 3-VI) and fluoxetine // *Psychopharmacology.* – 2011. – Vol. 213, No.4. – P. 757–772. DOI: 10.1007/s00213-010-2032-3.
 31. Herraiz T., Guillén H. Monoamine oxidase-A inhibition and associated antioxidant activity in plant extracts with potential antidepressant actions // *BioMed Res. Int.* – 2018. – P.4810394. DOI: 10.1155/2018/4810394.
 32. Wang Y., Shi X., Qi Z. *Hypericum* prolongs action potential duration in hippocampal neurons by acting on K⁺ channels // *Brit. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159, No.7. – P. 1402–1407. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00513.x.
 33. Vance K.M., Ribnicky D.M., Hermann G.E., Rogers R.C. St. John's Wort enhances the synaptic activity of the nucleus of the solitary tract // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30, No.7–8. – P. S37–S42. DOI: 10.1016/j.nut.2014.02.008.
 34. Sell T.S., Belkacemi T., Flockerzi V., Beck A. Protonophore properties of hyperforin are essential for its pharmacological activity // *Sci. Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 7500. DOI: 10.1038/srep07500.
 35. Bonaterra G.A., Schwendler A., Hüther J., Schwarzbach H., Schwarz A., Kolb C., Abdel-Aziz H., Kinscherf R. Neurotrophic, cytoprotective, and anti-inflammatory effects of St. John's wort extract on differentiated mouse hippocampal HT-22 neurons // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 955. DOI: 10.3389/fphar.2017.00955.
 36. Zou Y.-P., Lu Y.-H., Wei D.-Z. Protective effects of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. against hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells // *Phytother. Res.* – 2010. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. S6–S10. DOI: 10.1002/ptr.2852.
 37. Keksel N., Busmann H., Unger M., Drewe J., Boonen G., Häberlein H., Franken S. St John's wort extract influences membrane fluidity and composition of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in rat C6 glioblastoma cells // *Phytomedicine.* – 2019. – Vol. 54. – P. 66–76. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.06.013.
 38. Altun M.L., Yılmaz B.S., Orhan I.E., Citoglu G.S. Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant effects of *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort) // *Industr. Crops Prod.* – 2013. – Vol. 43. – P. 87–92. DOI: 10.1016/j.indcrop.2012.07.017.
 39. Nazıroğlu M., Kutluhan S., Övey İ.S., Aykur M., Yurekli V.A. Modulation of oxidative stress, apoptosis, and calcium entry in leukocytes of patients with multiple sclerosis by *Hypericum perforatum* // *Nutrit. Neurosci.* – 2014. – Vol. 17, No.5. – P. 214–221. DOI: 10.1179/1476830513Y.0000000083.
 40. Nazıroğlu M., Çiğ B., Özgül C. Modulation of oxidative stress and Ca²⁺ mobilization through TRPM2 channels in rat dorsal root ganglion neuron by *Hypericum perforatum* // *Neuroscience.* – 2014. – Vol. 263. – P. 27–35. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.006.
 41. Özdemir Ü.S., Nazıroğlu M., Şenol N., Ghazizadeh V. *Hypericum perforatum* attenuates spinal cord injury-induced oxidative stress and apoptosis in the dorsal root ganglion of rats: involvement of TRPM2 and TRPV1 channels // *Mol. Neurobiol.* – 2016. – Vol. 53, No.6. – P. 3540–3551. DOI: 10.1007/s12035-015-9292-1.
 42. Gómez del Río M.A., Sánchez-Reus M.I., Iglesias I., Pozo M.A., García-Arencibia M., Fernández-Ruiz J., García-García L., Delgado M., Benedí J. Neuroprotective properties of standardized extracts of *Hypericum perforatum* on rotenone model of Parkinson's disease // *CNS Neurolog. Disord.-Drug Targ.* – 2013. – Vol. 12, No.5. – P. 665–679. DOI: 10.2174/1871527311312050013.
 43. Kiasalari Z., Baluchnejadmojarad T., Roghani M. *Hypericum perforatum* hydroalcoholic extract mitigates motor dysfunction and is neuroprotective in intrastriatal 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2016. – Vol. 36, No.4. – P. 521–530. DOI: 10.1007/s10571-015-0230-6.
 44. Nosratabadi R., Rastin M., Sankian M., Haghmorad D., Tabasi N., Zamani S., Aghae A., Salehipour Z., Mahmoudi M. St. John's wort and its component hyperforin alleviate experimental autoimmune encephalomyelitis through expansion of regulatory T-cells // *J. Immunotoxicol.* – 2016. – Vol. 13, No.3. – P. 364–374. DOI: 10.3109/1547691X.2015.1101512.
 45. Selek Ş., Eşrefoğlu M., Meral İ., Bulut H., Çağlar H.G., Sonuc G., Yıldız C., Teloglu E.S., Dogan N., Yuce B., Tiftik E., Bayındır N. Effects of *Oenothera biennis* L. and *Hypericum perforatum* L. extracts on some central nervous system myelin proteins, brain histopathology and oxidative stress in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis // *Biotech. Histochem.* – 2019. – Vol. 94, No.2. – P. 75–83. DOI: 10.1080/10520295.2018.1482001.
 46. Cinci L., Cesare Mannelli L. di, Maidecchi A., Mattoli L.,

- Ghelardini C. Effects of Hypericum perforatum extract on oxaliplatin-induced neurotoxicity: in vitro evaluations // *Zeitschr. Naturforsch., C: Biosci.* – 2017. – Vol. 72, No.5–6. – P. 219–226. DOI: 10.1515/znc-2016-0194.
47. Valvassori S.S., Borges C., Bavaresco D.V., Varela R.B., Resende W.R., Peterle B.R., Arent C.O., Budni J., Quevedo J. Hypericum perforatum chronic treatment affects cognitive parameters and brain neurotrophic factor levels // *Braz. J. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 40, No.4. – P. 367–375. DOI: 10.1590/1516-4446-2017-2271.
 48. Leuner K., Li W., Amaral M.D., Rudolph S., Calfa G., Schuwald A.N., Harteneck C., Inoue T., Pozzo-Miller L. Hyperforin modulates dendritic spine morphology in hippocampal pyramidal neurons by activating Ca²⁺-permeable TRPC6 channels // *Hippocampus.* – 2013. – Vol. 23, No.1. – P. 40–52. DOI: 10.1002/hipo.22052.
 49. Ampuero E., Rubio F.J., Falcon R., Sandoval M., Díaz-Véliz G., González R.E., Earle N., Dagnino-Subiabre A., Aboitiz F., Orrego F., Wyneken U. Chronic fluoxetine treatment induces structural plasticity and selective changes in glutamate receptor subunits in the rat cerebral cortex // *Neurosci.* – 2010. – Vol. 169, No.1. – P. 98–108.
 50. Marchetti C., Tafi E., Middei S., Rubinacci M.A., Restivo L., Ammassari-Teule M., Marie H. Synaptic adaptations of CA1 pyramidal neurons induced by a highly effective combinational antidepressant therapy // *Biol. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, No.2. – P. 146–154. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.017.
 51. Heiser J.H., Schuwald A.M., Sillani G., Ye L., Müller W.E., Leuner K. TRPC 6 channel-mediated neurite outgrowth in PC 12 cells and hippocampal neurons involves activation of RAS/MEK/ERK, PI 3K, and CAMKIV signaling // *J. Neurochem.* – 2013. – Vol. 127, No.3. – P. 303–313.
 52. Jin N., Qian W., Yin X., Zhang L., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., Gong C.-X., Liu F. CREB regulates the expression of neuronal glucose transporter 3: a possible mechanism related to impaired brain glucose uptake in Alzheimer's disease // *Nucl. Acids Res.* – 2013. – Vol. 41, No.5. – P. 3240–3256. DOI: 10.1093/nar/gks1227.
 53. Teich A.F., Nicholls R.E., Puzzo D., Fiorito J., Purgatorio R., Fà M., Ottavio A. Synaptic therapy in Alzheimer's disease: a CREB-centric approach // *Neurotherapeutics.* – 2015. – Vol. 12, No.1. – P. 29–41.
 54. Bartolotti N., Bennett D.A., Lazarov O. Reduced pCREB in Alzheimer's disease prefrontal cortex is reflected in peripheral blood mononuclear cells // *Mol. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 21, No.9. – P. 1158–1166. DOI: 10.1038/mp.2016.111.
 55. Hofrichter J., Krohn M., Schumacher T., Lange C., Feistel B., Walbroel B., Heinze H.-J., Crockett S., Scharbel T.F., Pahnke J. Reduced Alzheimer's disease pathology by St. John's Wort treatment is independent of hyperforin and facilitated by ABC1 and microglia activation in mice // *Current Alzheimer Res.* – 2013. – Vol. 10, No.10. – P. 1057–1069. DOI: 10.2174/15672050113106660171.
 56. Wang H., Shao B., Yu H., Xu F., Wang P., Yu K., Han Y., Song M., Li Y., Cao Z. Neuroprotective role of hyperforin on aluminum maltolate-induced oxidative damage and apoptosis in PC12 cells and SH-SY5Y cells // *Chem.-Biol. Interact.* – 2019. – Vol. 299. – P. 15–26. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.11.016.
 57. Gibon J., Deloulme J.-C., Chevallier T., Ladevèze E., Abrous D.N., Bouron A. The antidepressant hyperforin increases the phosphorylation of CREB and the expression of TrkB in a tissue-specific manner // *Int. J. Neuropsychopharm.* – 2013. – Vol. 16, No.1. – P. 189–198. DOI: 10.1017/S146114571100188X.
 58. Brenn A., Grube M., Jedlitschky G., Fischer A., Strohmeier B., Eiden M., Keller M., Groschup M.H., Vogelgesang S. St. John's wort reduces beta-amyloid accumulation in a double transgenic Alzheimer's disease mouse model // *role of P-glycoprotein* // *Brain Pathol.* – 2014. – Vol. 24, No.1. – P. 18–24. DOI: 10.1111/bpa.12069.
 59. Ott M., Huls M., Cornelius M.G., Fricker G. St. John's Wort constituents modulate P-glycoprotein transport activity at the blood-brain barrier // *Pharmaceut. Res.* – 2010. – Vol. 27, No.5. – P. 811–822. DOI: 10.1007/s11095-010-0074-1.
 60. Cao Z., Wang F., Xiu C., Zhang J., Li Y. Hypericum perforatum extract attenuates behavioral, biochemical, and neurochemical abnormalities in aluminum chloride-induced Alzheimer's disease rats // *Biomed. Pharmacotherapy.* – 2017. – Vol. 91. – P. 931–937. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.022.
 61. Uslusoy F., Naziroğlu M., Övey İ.S., Sönmez T.T. Hypericum perforatum L. supplementation protects sciatic nerve injury-induced apoptotic, inflammatory and oxidative damage to muscle, blood and brain in rats // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 71, No.1. – P. 83–92. DOI: 10.1111/jphp.12741.
 62. Lin Y., Zhang J.-C., Fu J., Chen F., Wang J., Wu Z.-L., Yuan S.-Y. Hyperforin attenuates brain damage induced by transient middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats via inhibition of TRPC6 channels degradation // *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* – 2013. – Vol. 33, No.2. – P. 253–262. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.164.
 63. Chang Y., Wang S.J. Hypericin, the active component of St. John's wort, inhibits glutamate release in the rat cerebrocortical synaptosomes via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 634, No.1–3. – P. 53–61. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.02.035.
 64. Ouyang Z., Zhai Z., Li H., Liu X., Qu X., Li X., Fan Q., Tang T., Qin A., Dai K. Hypericin suppresses osteoclast formation and wear particle-induced osteolysis via modulating ERK signalling pathway // *Biochem. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 90, No.3. – P. 276–287. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.06.009.
 65. Do M.H., Kim S.Y. Hypericin, a naphthodianthrone derivative, prevents methylglyoxal-induced human endothelial cell dysfunction // *Biomol. Therap.* – 2017. – Vol. 25, No.2. – P. 158–164. DOI: 10.4062/biomolther.2016.034.
 66. Jeong E.J., Hwang L., Lee M., Lee K.Y., Ahn M.-J., Sung S.-H. Neuroprotective biflavonoids of *Chamaecyparis obtusa* leaves against glutamate-induced oxidative stress in HT22 hippocampal cells // *Food Chem. Toxicol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 397–402. DOI: 10.1016/j.fct.2013.12.003.
 67. Ishola I.O., Tota S., Adeyemi O.O., Agbaje E.O., Narender T., Shukla R. Protective effect of *Cnestis ferruginea* and its active constituent on scopolamine-induced memory impairment in mice: a behavioral and biochemical study // *Pharmaceut. Biol.* – 2013. – Vol. 51, No.7. – P. 825–835. DOI: 10.3109/13880209.2013.767360.
 68. Ben-Eliezer D., Yechiam E. Hypericum perforatum as a cognitive enhancer in rodents: A meta-analysis // *Sci. Reports.* – 2016. – Vol. 6. – P. 35700. DOI: 10.1038/srep35700.
 69. Gong S., Miao Y.-L., Jiao G.-Z., Sun M.-J., Li H., Lin J., Luo M.-J., Tan J.-H. Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, No.2. – P. e0117503. DOI: 10.1371/journal.pone.0117503.
 70. El-Bakly W.M., Hasanin A.H. Hypericum perforatum decreased hippocampus TNF- α and corticosterone levels with no effect on kynurenine/tryptophan ratio in bilateral ovariectomized rats // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 18, No.3. – P. 233–239. DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.3.233.
 71. Kumar A., Garg R., Prakash A.K. Effect of St. John's Wort (Hypericum perforatum) treatment on restraint stress-induced behavioral and biochemical alteration in mice // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2010. – Vol. 10, No.1. – P. 18. DOI: 10.1186/1472-6882-10-18.
 72. Prakash D.J., Arulkumar S., Sabesan M. Effect of nanohypericum (Hypericum perforatum gold nanoparticles) treatment on restraint stress-induced

- behavioral and biochemical alteration in male albino mice // *Pharmacogn. Res.* – 2010. – Vol. 2, No.6. – P. 330–334. DOI: 10.4103/0974-8490.75450.
73. Hasanein P., Shahidi S. Effects of *Hypericum perforatum* extract on diabetes-induced learning and memory impairment in rats // *Phytother. Res.* – 2011. – Vol. 25, No.4. – P. 544–549. DOI: 10.1002/ptr.3298.
 74. Crupi R., Mazzon E., Marino A., La Spada G., Bramanti P., Battaglia F., Cuzzocrea S., Spina E. *Hypericum perforatum* treatment: effect on behaviour and neurogenesis in a chronic stress model in mice // *BMC Complement. Alternat. Med.* – 2011. – Vol. 11, No.1. – P.7. DOI: 10.1186/1472-6882-11-7.
 75. Trofimiuk E., Holownia A., Braszko J.J. St. John's wort may relieve negative effects of stress on spatial working memory by changing synaptic plasticity // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 383, No.4. – P. 415–422. DOI: 10.1007/s00210-011-0604-3.
 76. Concerto C., Boo H., Hu C., Sandilya P., Krish A., Chusid E., Coira D., Aguglia E., Battaglia F. *Hypericum perforatum* extract modulates cortical plasticity in humans // *Psychopharmacology.* – 2018. – Vol. 235, No.1. – P. 145–153. DOI: 10.1007/s00213-017-4751-1.
 77. Yechiam E., Ben-Eliezer D., Ashby N.J.S., Bar-Shaked M. The acute effect of *Hypericum perforatum* on short-term memory in healthy adults // *Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 236, No.2. – P. 613–623. DOI: 10.1007/s00213-018-5088-0.
 78. Niederhofer H. St John's Wort treating patients with autistic disorder // *Phytother. Res.* – 2009. – Vol. 23, No.11. – P. 1521–1523. DOI: 10.1002/ptr.2580.
 79. Diniz T.C., Silva J.C., de Lima-Saraiva S.R.G., Ribeiro F.P.R. de A., Pacheco A.G.M., de Freitas R.M., Quintans-Júnior L.J., Quintans J. de S.S., Mendes R.L., Almeida J.R.G. da S. The role of flavonoids on oxidative stress in epilepsy // *Oxidat. Med. Cell. Longev.* – 2015. DOI: 10.1155/2015/171756.
 80. Zhang Z., Sun T., Niu J.-G., He Z.-Q., Liu Y., Wang F. Amentoflavone protects hippocampal neurons: anti-inflammatory, antioxidative, and antiapoptotic effects // *Neural Regenerat. Res.* – 2015. – Vol. 10, No.7. – P. 1125. DOI: 10.4103/1673-5374.160109.
 81. Rong S., Wan D., Fan Y., Liu S., Sun K., Huo J., Zhang P., Li X., Xie X., Wang F., Sun T. Amentoflavone affects epileptogenesis and exerts neuroprotective effects by inhibiting NLRP3 inflammasome // *Front. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 856. DOI: 10.3389/fphar.2019.00856.
 82. Ivetic V., Trivic S., Pogancev M.K., Popovic M., Zlinskić J. Effects of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extracts on epileptogenesis // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16, No.9. – P. 8062–8075. DOI: 10.3390/molecules16098062.
 83. Etemad L., Heidari M.R., Heidari M., Moshiri M., Behravan E., Abbasifard M., Azimzadeh B.S. Investigation of *Hypericum perforatum* extract on convulsion induced by picrotoxin in mice // *Pak. J. Pharmaceut. Sci.* – 2011. – Vol. 24, No.2. – P. 233–236.
 84. Ishola I.O., Chatterjee M., Tota S., Tadigopulla N., Adeyemi O.O., Palit G., Shukla R. Antidepressant and anxiolytic effects of amentoflavone isolated from *Cnestis ferruginea* in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2012. – Vol. 103, No.2. – P. 322–331. DOI: 10.1016/j.pbb.2012.08.017.
 85. Çiçek S.S. Structure-dependent activity of natural GABA (A) receptor modulators // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23, No.7. – P. 1512. DOI: 10.3390/molecules23071512.
 86. Husain G.M., Chatterjee S.S., Singh P.N., Kumar V. Beneficial effect of *Hypericum perforatum* on depression and anxiety in a type 2 diabetic rat model // *Acta Polon. Pharmaceut.* – 2011. – Vol. 68, No.6. – P. 913–918.
 87. Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. // *J. Ethnopharmacol.* – 2010. – Vol. 131, No.3. – P. 511–521. DOI: 10.1016/j.jep.2010.07.034.
 88. Orhan I.E., Kartal M., Gülpinar A.R., Cos P., Matheussen A., Maes L., Tasdemir D. Assessment of antimicrobial and antiprotozoal activity of the olive oil macerate samples of *Hypericum perforatum* and their LC-DAD-MS analyses // *Food Chem.* – 2013. – Vol. 138, No.2–3. – P. 870–875. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.11.053.
 89. Lyles J.T., Kim A., Nelson K., Bullard-Roberts A.L., Hajdari A., Mustafa B., Quave C.L. The chemical and antibacterial evaluation of St. John's Wort oil macerates used in Kosovar traditional medicine // *Front. Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1639. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01639.
 90. Süntar I., Oyardı O., Akkol E.K., Özçelik B. Antimicrobial effect of the extracts from *Hypericum perforatum* against oral bacteria and biofilm formation // *Pharm. Biol.* – 2016. – Vol. 54, No.6. – P. 1065–1070. DOI: 10.3109/13880209.2015.1102948.
 91. Khadem Nezhad S., Taghavi Zenouz A., Aghazadeh M., Samadi Kafil H. Strong antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. against oral isolates of *Lactobacillus* spp. // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand, France).* – 2017. – Vol. 63, No.11. – P. 58–62. DOI: 10.14715/cmb/2017.63.11.11.
 92. López-Chicón P., Paz-Cristobal M.P., Rezusta A., Aspiroz C., Royo-Cañas M., Andres-Ciriano E., Gilaberte Y., Agut M., Nonell S. On the mechanism of *Candida* spp. photoinactivation by hypericin // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2012. – Vol. 11, No.6. – P. 1099–1107. DOI: 10.1039/c2pp25105a.
 93. Yow C.M., Tang H.M., Chu E.S., Huang Z. Hypericin-mediated photodynamic antimicrobial effect on clinically isolated pathogens // *Photochem. Photobiol.* – 2012. – Vol. 88, No.3. – P. 626–632. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2012.01085.x.
 94. Mortensen T., Shen S., Shen F., Walsh M.K., Sims R.C., Miller C.D. Investigating the effectiveness of St John's wort herb as an antimicrobial agent against mycobacteria // *Phytother. Res.* – 2012. – Vol. 26, No.9. – P. 1327–1333. DOI: 10.1002/ptr.3716.
 95. Chen H., Muhammad I., Zhang Y., Ren Y., Zhang R., Huang X., Diao L., Liu H., Li X., Sun X., Abbas G., Li G. Antiviral activity against infectious bronchitis virus and bioactive components of *Hypericum perforatum* L. // *Front. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 10. – P.1272. DOI: 10.3389/fphar.2019.01272.
 96. Huang N., Singh N., Yoon K., Loiacono C.M., Kohut M.L., Birt D.F. The immuno-regulatory impact of orally-administered *Hypericum perforatum* extract on Balb/C mice inoculated with H1n1 influenza A virus // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, No.9. – P. e76491. DOI: 10.1371/journal.pone.0076491.
 97. Pu X., Liang J., Shang R., Zhou L., Wang X., Li Y. Therapeutic efficacy of *Hypericum perforatum* L. extract for mice infected with an influenza A virus // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90, No.2. – P. 123–130. DOI: 10.1139/y11-111.
 98. Pang R., Tao J., Zhang S., Zhu J., Yue X., Zhao L., Ye P., Zhu Y. In vitro anti-hepatitis B virus effect of *Hypericum perforatum* L. // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 30, No.1. – P. 98–102. DOI: 10.1007/s11596-010-0118-0.
 99. Brito L.C., Berenger A.L.R., Figueiredo M.R. An overview of anticancer activity of *Garcinia* and *Hypericum* // *Food Chem. Toxicol.* – 2017. – Vol. 109, Pt 2. – P. 847–862. DOI: 10.1016/j.fct.2017.03.053.
 100. Menichini G., Alfano C., Marrelli M., Toniolo C., Provenzano E., Statti G.A., Nicoletti M., Menichini F., Conforti F. *Hypericum perforatum* L. subsp. *perforatum* induces inhibition of free radicals and enhanced phototoxicity in human melanoma cells under ultraviolet light // *Cell Prolif.* – 2013. – Vol. 46, No.2. – P. 193–202. DOI: 10.1111/cpr.12020.
 101. Šemeláková M., Mikeš J., Jendželovský R., Fedoročko P. The pro-apoptotic and anti-invasive effects of hypericin-mediated photodynamic therapy are enhanced by hyperforin or aristoforin in HT-29 colon adenocarcinoma

- cells // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2012. – Vol. 117. P. 115–125. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2012.09.003.
102. Kleemann B., Loos B., Scriba T.J., Lang D., Davids L.M. St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) photomedicine: hypericin-photodynamic therapy induces metastatic melanoma cell death // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No.7. – P. e103762. DOI: 10.1371/journal.pone.0103762.
 103. Yi J., Yang X., Zheng L., Yang G., Sun L., Bao Y., Wu Y., Huang Y., Yu C., Yang S.N., Li Y. Photoactivation of hypericin decreases the viability of RINm5F insulinoma cells through reduction in JNK/ERK phosphorylation and elevation of caspase-9/caspase-3 cleavage and Bax-to-Bcl-2 ratio // *Biosci. Rep.* – 2015. – Vol. 35, No.3. – pii: e00195. DOI: 10.1042/BSR20150028.
 104. Sharma K.V., Davids L.M. Hypericin-PDT-induced rapid necrotic death in human squamous cell carcinoma cultures after multiple treatment // *Cell Biol. Int.* – 2012. – Vol. 36, No.12. – P. 1261–1266. DOI: 10.1042/CBI20120108.
 105. Ritz R., Scheidle C., Noell S., Roser F., Schenk M., Dietz K., Strauss W.S. In vitro comparison of hypericin and 5-aminolevulinic acid-derived protoporphyrin IX for photodynamic inactivation of medulloblastoma cells // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No.12. – P. e51974. DOI: 10.1371/journal.pone.0051974.
 106. Kim H., Kim S.W., Seok K.H., Hwang C.W., Ahn J.C., Jin J.O., Kang H.W. Hypericin-assisted photodynamic therapy against anaplastic thyroid cancer // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2018. – Vol. 24. – P. 15–21. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.008.
 107. Valletta E., Rinaldi A., Marini M., Franzese O., Roscetti G. Distinct *Hypericum perforatum* L. total extracts exert different antitumor activity on erythroleukemic K562 cells // *Phytother. Res.* – 2018. – Vol. 32, No.9. – P. 1803–1811. DOI: 10.1002/ptr.6114.
 108. You M.K., Kim H.J., Kook J.H., Kim H.A. St. John's wort regulates proliferation and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells by inhibiting AMPK/mTOR and activating the mitochondrial pathway // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, No.4. – pii: E966. DOI: 10.3390/ijms19040966.
 109. Zaher M., Tang R., Bombarda I., Merhi F., Bauvois B., Billard C. Hyperforin induces apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells through upregulation of the BH3-only protein Noxa // *Int. J. Oncol.* – 2012. – Vol. 40, No.1. – P. 269–276. DOI: 10.3892/ijo.2011.1206.
 110. Mirmalek S.A., Azizi M.A., Jangholi E., Yadollah-Damavandi S., Javidi M.A., Parsa Y., Parsa T., Salimi-Tabatabaee S.A., Ghasemzadeh Kolagar H., Alizadeh-Navaei R. Cytotoxic and apoptogenic effect of hypericin, the bioactive component of *Hypericum perforatum* on the MCF-7 human breast cancer cell line // *Cancer Cell. Int.* – 2017. – Vol. 16. – P. 3. DOI: 10.1186/s12935-016-0279-4.
 111. Ocak Z., Acar M., Gunduz E., Gunduz M., Demircan K., Uyeturk U., Ozlü T. Effect of hypericin on the ADAMTS-9 and ADAMTS-8 gene expression in MCF7 breast cancer cells // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17, No.9. – P. 1185–90.
 112. Merhi F., Tang R., Piedfer M., Mathieu J., Bombarda I., Zaher M., Kolb J.P., Billard C., Bauvois B. Hyperforin inhibits Akt1 kinase activity and promotes caspase-mediated apoptosis involving Bad and Noxa activation in human myeloid tumor cells // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, No.10. – e25963. DOI: 10.1371/journal.pone.0025963.
 113. Kıyan H.T., Demirci B., Başer K.H., Demirci F. The in vivo evaluation of anti-angiogenic effects of *Hypericum* essential oils using the chorioallantoic membrane assay // *Pharm. Biol.* – 2014. – Vol. 52, No.1. – P. 44–50. DOI: 10.3109/13880209.2013.810647.
 114. Raak C., Büssing A., Gassmann G., Boehm K., Ostermann T. A systematic review and meta-analysis on the use of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) for pain conditions in dental practice // *Homeopathy.* – 2012. – Vol. 101, No.4. – P. 204–210. DOI: 10.1016/j.homp.2012.08.001.
 115. Melo M.S. de, Quintans J. de S., Araújo A.A., Duarte M.C., Bonjardim L.R., Nogueira P.C., Moraes V.R., de Araújo-Júnior J.X., Ribeiro E.A., Quintans-Júnior L.J. A systematic review for anti-inflammatory property of Clusiaceae family: a preclinical approach // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2014. – P. 960258. DOI: 10.1155/2014/960258.
 116. Hammer K.D., Birt D.F. Evidence for contributions of interactions of constituents to the anti-inflammatory activity of *Hypericum perforatum* // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2014. – Vol. 54, No.6. – P. 781–789. DOI: 10.1080/10408398.2011.607519.
 117. Stojanović N.M., Radulović N.S., Randjelović P.J., Laketić D. Antinociceptive properties of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and other *Hypericum* species // *Nat. Prod. Commun.* – 2016. – Vol. 11, No.11. – P. 1741–1747.
 118. Galeotti N. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions // *J. Ethnopharmacol.* – 2017. – Vol. 200. – P. 136–146. DOI: 10.1016/j.jep.2017.02.016.
 119. Sanna M.D., Ghelardini C., Galeotti N. St. John's Wort potentiates anti-nociceptive effects of morphine in mice models of neuropathic pain // *Pain Med.* – 2017. – Vol. 18, No.7. – P. 1334–1343. DOI: 10.1093/pm/pnw241.
 120. Dellafiora L., Galaverna G., Cruciani G., Dall'Asta C., Bruni R. On the mechanism of action of anti-inflammatory activity of hypericin: An in silico study pointing to the relevance of Janus kinases inhibition // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23, No.12. – Pii: E3058. DOI: 10.3390/molecules23123058.
 121. Koeberle A., Rossi A., Bauer J., Dehm F., Verotta L., Northoff H., Sautebin L., Werz O. Hyperforin, an anti-inflammatory constituent from St. John's Wort, inhibits microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 and suppresses prostaglandin E(2) formation in vivo // *Front. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 7. DOI: 10.3389/fphar.2011.00007.
 122. Hammer K.D., Yum M.Y., Dixon P.M., Birt D.F. Identification of JAK-STAT pathways as important for the anti-inflammatory activity of a *Hypericum perforatum* fraction and bioactive constituents in RAW 264.7 mouse macrophages // *Phytochemistry.* – 2010. – Vol. 71, No.7. – P. 716–725. DOI: 10.1016/j.phytochem.2010.02.006.
 123. Huang N., Rizshsky L., Hauck C., Nikolau B.J., Murphy P.A., Birt D.F. Identification of anti-inflammatory constituents in *Hypericum perforatum* and *Hypericum gentianoides* extracts using RAW 264.7 mouse macrophages // *Phytochemistry.* – 2011. – Vol. 72, No.16. – P. 2015–2023. DOI: 10.1016/j.phytochem.2011.07.016.
 124. Huang N., Rizshsky L., Hauck C.C., Nikolau B.J., Murphy P.A., Birt D.F. The inhibition of lipopolysaccharide-induced macrophage inflammation by 4 compounds in *Hypericum perforatum* extract is partially dependent on the activation of SOCS3 // *Phytochemistry.* – 2012. – Vol. 76. – P. 106–116. DOI: 10.1016/j.phytochem.2011.12.001.
 125. Hatano T., Sameshima Y., Kawabata M., Yamada S., Shinozuka K., Nakabayashi T., Mizuno H. St. John's wort promotes adipocyte differentiation and modulates NF- κ B activation in 3T3-L1 cells // *Biol. Pharm. Bull.* – 2014. – Vol. 37, No.7. – P. 1132–1138.
 126. Samadi S., Khadivzadeh T., Emami A., Moosavi N.S., Tafaghodi M., Behnam H.R. The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean // *J. Altern. Complement. Med.* – 2010. – Vol. 16, No.1. – P. 113–117. DOI: 10.1089/acm.2009.0317.
 127. Mansouri P., Mirafzal S., Najafzadeh P., Safaei-Naraghi Z., Salehi-Surmaghi M.H., Hashemian F. The impact of topical Saint John's Wort (*Hypericum perforatum*) treatment on tissue tumor necrosis factor-alpha levels in plaque-type psoriasis: A pilot study // *J. Postgrad. Med.* – 2017. – Vol. 63, No.4. – P. 215–220. DOI: 10.4103/0022-3859.201423.
 128. Nazıroğlu M., Sahin M., Cığ B., Aykur M., Erturan I., Ugan Y. *Hypericum perforatum* modulates apoptosis and calcium mobilization through voltage-gated and TRPM2 calcium

- channels in neutrophil of patients with Behcet's disease // *J. Membr. Biol.* – 2014. – Vol. 247, No.3. – P. 253–262. DOI: 10.1007/s00232-014-9630-7.
129. Yücel A., Kan Y., Yesilada E., Akin O. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report // *J. Ethnopharmacol.* – 2017. – Vol. 196. – P. 236–241. DOI: 10.1016/j.jep.2016.12.030.
130. Paterniti I., Briguglio E., Mazzon E., Galuppo M., Oteri G., Cordasco G., Cuzzocrea S. Effects of *Hypericum perforatum*, in a rodent model of periodontitis // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2010. – Vol. 10. – P. 73. DOI: 10.1186/1472-6882-10-73.
131. Süntar I. P., Akkol E. K., Yilmazer D., Baykal T., Kirmizibekmez H., Alper M., Yeşilada E. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. // *J. Ethnopharmacol.* – 2010. – Vol. 127. – P. 468–477.
132. Prisăcaru A.I., Andrițoiu C.V., Andriescu C., Hăvârneanu E.C., Popa M., Motoc A.G., Sava A. Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2013. – Vol. 54, No.4. – P. 1053–1059.
133. Orhan I.E., Kartal M., Gülpinar A.R., Yetkin G., Orlikova B., Diederich M., Tasdemir D. Inhibitory effect of St. John's Wort oil macerates on TNF α -induced NF- κ B activation and their fatty acid composition // *J. Ethnopharmacol.* – 2014. – Vol. 155, No.2. – P. 1086–1092. DOI: 10.1016/j.jep.2014.06.030.
134. Tanideh N., Namazi F., Andisheh Tadbir A., Ebrahimi H., Koochi-Hosseiniabadi O. Comparative assessment of the therapeutic effects of the topical and systemic forms of *Hypericum perforatum* extract on induced oral mucositis in golden hamsters // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2014. – Vol. 43, No.10. – P. 1286–1292. DOI: 10.1016/j.ijom.2014.05.013.
135. Farsak M., Özdağlı G., Özmüş D., Çömelekoğlu Ü., Yalın S., Bozdoğan Arpacı R., Gen R., Kanık A., Ümit Talas D. Effects of *Hypericum perforatum* on an experimentally induced diabetic wound in a rat model // *Wounds.* – 2017. – Vol. 29, No.2. – P. E10–E17.
136. Altan A., Aras M.H., Damlar İ., Gökçe H., Özcan O., Alpaslan C. The effect of *Hypericum perforatum* on wound healing of oral mucosa in diabetic rats // *Eur. Oral Res.* – 2018. – Vol. 52, No.3. – P. 143–149. DOI: 10.26650/eor.2018.505.
137. Akay M.A., Akduman M., Tataroğlu A.Ç., Eraldemir C., Kum T., Vural Ç., Yıldız G.E. Evaluation of the efficacy of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) oil in the prevention of stricture due to esophageal corrosive burns // *Esophagus.* – 2019. – Vol. 16, No.4. – P. 352–361. DOI: 10.1007/s10388-019-00671-2.
138. Yılmaz U., Kaya H., Turan M., Bir F., Şahin B. Investigation the effect of *Hypericum perforatum* on corneal alkali burns // *Cutan. Ocul. Toxicol.* – 2019. – Vol. 38, No.4. – P. 356–359. DOI: 10.1080/15569527.2019.1622560.
139. Füller J., Müller-Goymann C. C. Anti-proliferative and anti-migratory effects of hyperforin in 2D and 3D artificial constructs of human dermal fibroblasts – A new option for hypertrophic scar treatment? // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2018. – Vol. 126. – P. 108–114. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.03.003.
140. Sharma K.V., Davids L.M. Depigmentation in melanomas increases the efficacy of hypericin-mediated photodynamic-induced cell death // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2012. – Vol. 9, No.2. – P. 156–163. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2011.09.003.
141. Arokiyaraj S., Balamurugan R., Augustian P. Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* – 2011. – Vol.1, No.5. – P. 386–390. DOI: 10.1016/S2221-1691(11)60085-3.
142. Can Ö.D., Öztürk Y., Öztürk N., Sagratini G., Ricciuti M., Vittori S., Maggi F. Effects of treatment with St. John's Wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin-diabetic rats // *Fitoterapia.* – 2011. – Vol. 82, No.4. – P. 576–584. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.01.008.
143. You M.K., Rhuy J., Jeong K.S., Bang M.A., Kim M.S., Kim H.A. Effect of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on obesity, lipid metabolism and uterine epithelial proliferation in ovariectomized rats // *Nutr. Res. Pract.* – 2014. – Vol. 8, No.3. – P. 292–296. DOI: 10.4162/nrp.2014.8.3.292.
144. Husain G.M., Chatterjee S.S., Singh P.N., Kumar V. Hypolipidemic and antiobesity-like activity of standardised extract of *Hypericum perforatum* L. in rats // *ISRN Pharmacol.* – 2011. – P. 505247. DOI: 10.5402/2011/505247.
145. Moghaddam M.H.G., Roghani M., Maleki M. Effect of *Hypericum perforatum* aqueous extracts on serum lipids, aminotransferases, and lipid peroxidation in hyperlipidemic rats // *Res. Cardiovasc. Med.* – 2016. – Vol. 5, No.2. – P. e31326. DOI: 10.5812/cardiovascmed.31326.
146. Novelli M., Beffy P., Menegazzi M., De Tata V., Martino L., Sgarbossa A., Porozov S., Pippa A., Masini M., Marchetti P., Masiello P. St. John's wort extract and hyperforin protect rat and human pancreatic islets against cytokine toxicity // *Acta Diabetol.* – 2014. – Vol. 51, No.1. – P. 113–121.
147. Richard A.J., Amini Z.J., Ribnicky D.M., Stephens J.M. St. John's Wort inhibits insulin signaling in murine and human adipocytes // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1822, No.4. – P. 557–563. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.12.005.
148. Abd El Motteleb D.M., Abd El Aleem D.I. Renoprotective effect of *Hypericum perforatum* against diabetic nephropathy in rats: Insights in the underlying mechanisms // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2017. – Vol. 44, No.4. – P. 509–521. DOI: 10.1111/1440-1681.12729.
149. Valeri A., Capasso R., Valoti M., Pessina F. Effects of St John's wort and its active constituents, hypericin and hyperforin, on isolated rat urinary bladder // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 64, No.12. – P. 1770–1776. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2012.01556.x.
150. Khalili M., Jalali M.R., Mirzaei-Azandaryani M. Effect of hydroalcoholic extract of *Hypericum perforatum* L. leaves on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats // *Urol. J.* – 2012. – Vol. 9, No.2. – P. 472–479.
151. Eatemadnia A., Ansari S., Abedi P., Najar S. The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial // *Complement. Ther. Med.* – 2019. – Vol. 45. – P. 109–113. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.05.028.
152. Ghazanfarpour M., Kaviani M., Asadi N., Ghaffarpassand F., Ziyadlou S., Tabatabaee H.R., Dehghankhalili M. *Hypericum perforatum* for the treatment of premenstrual syndrome // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 113, No.1. – P. 84–85. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.11.007.
153. Conceição A.O. da, Takser L., Lafond J. Effect of St. John's Wort standardized extract and hypericin on in vitro placental calcium transport // *J. Med. Food.* – 2010. – Vol. 13, No.4. – P. 934–942. DOI: 10.1089/jmf.2009.0161.
154. Kahyaoğlu F., Gökçimen A., Demirci B. Investigation of the embryotoxic and teratogenic effect of *Hypericum perforatum* in pregnant rats // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol.15, No.2. – P.87–90. DOI: 10.4274/tjod.84429.
155. Demirci B., Kahyaoğlu F., Atakul T., Yılmaz M., Özoran Y. Detrimental effect of *Hypericum perforatum* on ovarian functions // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2019. – Vol. 20, No.2. – P. 65–69. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2018.2018.0041.
156. Halicioğlu K., Çörekçi B., Akkaş İ., Irgin C., Özcan F., Yılmaz F., Türker A. Effect of St John's wort on bone formation in the orthopaedically expanded premaxillary suture in rats: a histological study // *Eur. J. Orthod.* – 2015. – Vol. 37, No.2. – P. 164–169. DOI: 10.1093/ejo/cju028.
157. Seferos N., Petrokkinos L., Kotsiou A., Rallis G., Tesseromatis C. *Hypericum perforatum* L. treatment

- restored bone mass changes in swimming stressed rats // *Stomatologija*. – 2016. – Vol. 18, No.1. – P. 9–13.
158. Mendi A., Gökçınar Yağcı B., Saraç N., Kızıloğlu M., Uğur A., Uçkan D., Yılmaz D. The effects of *Hypericum perforatum* L. on the proliferation, osteogenic differentiation, and inflammatory response of mesenchymal stem cells from different niches // *Cells Tissues. Organs*. – 2018. – Vol. 205, No.4. – P. 208–216. DOI: 10.1159/000491633.
159. Damlar I., Arpaç O.F., Tatlı U., Altan A. Effects of *Hypericum perforatum* on the healing of xenografts: a histomorphometric study in rabbits // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 55, No.4. – P. 383–387. DOI: 10.1016/j.bjoms.2016.12.003.
160. Aydin A., Sakrak O., Yılmaz T.U., Kerem M. The effects of *Hypericum perforatum* on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2014. – Vol. 115, No.4. – P. 209–215.
161. Hohmann M.S., Cardoso R.D., Fattori V., Arakawa N.S., Tomaz J.C., Lopes N.P., Casagrande R., Verri W.A.Jr. *Hypericum perforatum* reduces paracetamol-induced hepatotoxicity and lethality in mice by modulating inflammation and oxidative stress // *Phytother. Res.* – 2015. – Vol. 29, No.7. – P. 1097–1101. DOI: 10.1002/ptr.5350.
162. Bayramoglu G., Bayramoglu A., Engur S., Senturk H., Ozturk N., Colak S. The hepatoprotective effects of *Hypericum perforatum* L. on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats // *Cytotechnology*. – 2014. – Vol. 66, No.3. – P. 443–448. DOI: 10.1007/s10616-013-9595-x.
163. Mohammadinia S., Abedi S.M., Noaparast Z. *St. John's Wort* accelerates the liver clearance of technetium-99-sestamibi in rats // *Nucl. Med. Commun.* – 2018. – Vol. 39, No.9. – P. 839–844. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000880.
164. Khan A.U., Gilani A.H., Najeeb-ur-Rehman. Pharmacological studies on *Hypericum perforatum* fractions and constituents // *Pharm. Biol.* – 2011. – Vol. 49, No.1. – P. 46–56. DOI: 10.3109/13880209.2010.494307.
165. Heinrich M., Lorenz P., Daniels R., Stintzing F.C., Kammerer D.R. Lipid and phenolic constituents from seeds of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum tetrapterum* Fr. and their antioxidant activity // *Chem. Biodivers.* – 2017. – Vol. 14, No.8. – e1700100. DOI: 10.1002/cbdv.201700100.
166. Heydarian M., Jooyandeh H., Nasehi B., Noshad M. Characterization of *Hypericum perforatum* polysaccharides with antioxidant and antimicrobial activities: Optimization based statistical modeling // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2017. – Vol. 104, Pt A. – P. 287–293. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.049.
167. Meinke M.C., Schanzer S., Haag S.F., Casetti F., Müller M.L., Wölfle U., Kleemann A., Lademann J., Schempp C.M. In vivo photoprotective and anti-inflammatory effect of hyperforin is associated with high antioxidant activity in vitro and ex vivo // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2012. – Vol. 81, No.2. – P. 346–350. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.03.002.
168. Micioni Di Bonaventura MV, Vitale G, Massi M, Cifani C. Effect of *Hypericum perforatum* Extract in an Experimental Model of Binge Eating in Female Rats // *J. Obes.* – 2012. Vol. 2012. – P.956137. DOI: 10.1155/2012/956137.
169. Peron A.P., Mariucci R.G., de Almeida I.V., Düsman E., Mantovani M.S., Vicentini V.E. Evaluation of the cytotoxicity, mutagenicity and antimutagenicity of a natural antidepressant, *Hypericum perforatum* L. (*St. John's wort*), on vegetal and animal test systems // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2013. – Vol. 13. – P. 97. DOI: 10.1186/1472-6882-13-97.
170. Imreova P., Feruszova J., Kyzek S., Bodnarova K., Zdurienkova M., Kozics K., Mucaji P., Galova E., Sevcovicova A., Miadokova E., Chalupa I. Hyperforin exhibits antigenotoxic activity on human and bacterial cells // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22, No.1. – Pii: E167. DOI: 10.3390/molecules22010167.
171. Ševčovičová A., Šemeláková M., Plšíková J., Loderer D., Imreová P., Gálová E., Kožurková M., Miadoková E., Fedoročko P. DNA-protective activities of hyperforin and aristoforin // *Toxicol. In Vitro*. – 2015. – Vol. 29, No.3. – P. 631–637. DOI: 10.1016/j.tiv.2015.01.016.
172. You M.K., Kim D.W., Jeong K.S., Bang M.A., Kim H.S., Rhuy J., Kim H.A. *St. John's Wort* (*Hypericum perforatum*) stimulates human osteoblastic MG-63 cell proliferation and attenuates trabecular bone loss induced by ovariectomy // *Nutr. Res. Pract.* – 2015. – Vol. 9, No.5. – P. 459–465. DOI: 10.4162/nrp.2015.9.5.459.
173. Abtahi Froushani S.M., Esmaili Gouvarchin Galee H., Khamisabadi M., Lotfallahzade B. Immunomodulatory effects of hydroalcoholic extract of *Hypericum perforatum* // *Avicenna J. Phytomed.* – 2015. – Vol. 5, No.1. – P. 62–68.
174. Eğılmez O.K., Kökten N., Ekici A.I., Kalcioğlu M.T., Yesilada E., Tekin M. The effect of *Hypericum perforatum* L. (*St. John's Wort*) on prevention of myringosclerosis after myringotomy in a rat model // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 79, No.7. – P. 1128–1134. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.05.009.
175. Radulović N.S., Genčić M.S., Stojanović N.M., Randjelović P.J., Baldovini N., Kurteva V. Prenylated β -diketones, two new additions to the family of biologically active *Hypericum perforatum* L. (*Hypericaceae*) secondary metabolites // *Food Chem. Toxicol.* – 2018. – Vol. 118. – P. 505–513. DOI: 10.1016/j.fct.2018.05.009.
176. Guo Y., Zhang N., Sun W., Duan X., Zhang Q., Zhou Q., Chen C., Zhu H., Luo Z., Liu J., Li X. N., Xue Y., Zhang Y. Bioactive polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum perforatum* // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16, No.43. – P. 8130–8143. DOI: 10.1039/c8ob02067a.
177. Yang J.F., Liu Y.R., Huang C.C., Ueng Y.F. The time-dependent effects of *St. John's wort* on cytochrome P450, uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, glutathione S-transferase, and NAD(P)H-quinone oxidoreductase in mice // *J. Food Drug. Anal.* – 2018. – Vol. 26, No.1. – P. 422–431. DOI: 10.1016/j.jfda.2017.01.004.

АВТОРЫ

Буданцев Андрей Львович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией растительных ресурсов ФГБУН «Ботанический институт им. В.Л. Комарова» РАН. ORCID ID: 0000-0002-8916-7450. E-mail: abudantsev@mail.ru

Приходько Вероника Александровна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4690-1811. E-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com

Варганова Ирина Викторовна – научный сотрудник лаборатории растительных ресурсов ФГБУН «Ботанический институт им. В.Л. Комарова» РАН. ORCID ID: 0000-0002-5054-6410. E-mail: varganova_irina@mail.ru

Оковитый Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4294-5531. E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com