

## **HYPERICUM PERFORATUM L. – CHARACTERIZATION AND MAIN BIOACTIVE COMPOUNDS**

**Bianca-Alexandra BÎLC, Adina-Daniela DATCU**

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Pestalozzi 16, Timișoara

\*Corresponding author e-mail: bianca.bilc98@e-uvt.ro

Received 15 December 2018; accepted 21 December 2018

### **ABSTRACT**

*This review aims to describe *Hypericum perforatum* morphology, anatomy of secretory structures and bioactive compounds. *Hypericum* genus contains approximately 400 species worldwide. This species has a wide distribution in Romania and is used in traditional medicine due to its numerous compounds. The chemical constituents from the aerial parts include tannins, flavonoids, naphthodianthrones, volatile oils and prenylated phloroglucinols. *Hypericum* extract is largely used to treat mild to moderate depression, but it is also a remedy against ulcers, dyspepsia, abdominal pains, bacterial infections, burns, sciatica and migraine headaches. Naphthodianthrones are typical compounds found in St. John's Wort. Although there are significant variations depending on the developmental stage of the plant, hypericin and pseudohypericin occur in the flowers and leaves of the fresh plant material in concentrations of 0.03% to 0.3% of dry weight.*

**KEY WORDS:** *hypericin, flavonoids, pseudohypericin, tannins*

### **INTRODUCERE**

*Hypericum perforatum* L. (sunătoarea sau pojarnița) face parte din familia Hypericaceae. Genul *Hypericum* conține aproximativ 400 de specii la nivel mondial (Mabberley, 1987), în flora României fiind prezente 12 specii (Ciocârlan, 2000). Este nativă în Europa, Vestul Asiei, Nordul Africii, Madeira, dar a fost naturalizată în multe alte părți din lume, cum ar fi America de Nord și Australia (Saddique et al. 2010). Planta prezintă o diseminare rapidă datorită unei producții crescute de semințe, astfel putând invada pășuni, zone ruderales, margini de drumuri (Saddique et al. 2010).

Conform Florei R.P.R., *H. perforatum* are o tulpină lemnoasă în partea inferioară, este înaltă de 20-100 cm, cilindrică, cu două muchii longitudinale și tulpini adventive. Frunzele sunt sesile, ovale până la eliptice sau liniar-ovale, cele inferioare rotunjite la bază, cele de sus îngustate spre bază, glabre, cu multe puncte transparente, la margine și pe față cu puncte negre. Florile sunt incluse în inflorescențe de tip dicaziu, care trec în bostrixuri; dicaziul terminal, împreună cu ramurile laterale terminate în dicazii, formează un corimb sau mai rar un panicul (Săvulescu et al. 1956). Sepalele sunt lanceolate, ascuțite,

nefimbriate, glabre sau punctate, cu glande negre. Petalele de un galben frumos, lungi de 10 până la 13 mm, de două ori mai lungi decât sepalele, negru punctate. Staminele sunt mai scurte decât petalele. Capsula ovală, de două ori mai lungă decât caliciul, neregulat veziculoasă. Sămânța este cilindrică, la ambele capete fiind acuminată, fin alveolată. Înfloarește în lunile iunie-septembrie (Săvulescu et al. 1956). Este o specie frecvent întâlnită în țara noastră, din etajul stepei până în etajul fagului, în pajiști și tufărișuri, oligotrofă și xeromezofită (Ciocârlan, 2000).

Utilizarea sunătoarei este documentată de circa 2400 de ani. În plus, aceasta se găsește descrisă în ierbarele lui Gerard (1597) și Withering (1796). Mai mult decât atât, s-a raportat că unele specii din genul *Hypericum* au fost folosite de triburile amerindiene (Saddique et al. 2010).

Din punct de vedere anatomic, sunătoarea conține diferite tipuri de structuri secretoare, respectiv buzunare și canale secretoare (Bottega et al. 1999; Ciccarelli et al. 2001a). Buzunarele secretoare sunt sferice sau oblonge, constituite dintr-o cavitate subepidermică delimitată de două rânduri de celule. Stratul intern este aplatizat, format din mici celule secretoare, iar cel extern din celule parenchimatice cu pereții mai îngroșați (Ciccarelli et al. 2001b; Ianovici, 2010). La *H. perforatum* există trei tipuri de canale secretoare. Tipul A se caracterizează prin prezența a patru celule poligonale ce delimitează un lumen îngust. Aceste celule prezintă pereți foarte subțiri în partea dinspre lumenul canalului. Canalele de tip A sunt foarte greu de observat în stadiile timpurii ale dezvoltării plantei datorită numărului redus de celule și sunt asociate cu nervurile, mai ales cu zona de floem (Ciccarelli et al. 2001b).

Canalele de tip B sunt schizogene și se caracterizează prin prezența unui lumen mare. În secțiune transversală, canalele de tip B au aceeași structură ca buzunarele secretoare (Ciccarelli et al. 2001b).

Canalele de tip C sunt schizo-lisigene și sunt constituite dintr-o cavitate mare delimitată de unul sau mai multe straturi de celule secretoare cu pereți înguști. Aceste structuri prezintă la exterior unul sau două straturi de celule parenchimatice (Ciccarelli et al. 2001b).

### **Proprietăți principale ale speciei *Hypericum perforatum***

*H. perforatum* conține o sumă de compuși chimici ce îi conferă proprietăți medicinale, fiind astfel folosită extern, pentru tratarea eczemelor, arsurilor, dar și pentru uz intern (Butterweck, 2003). Astfel, extractele ce conțin sunătoare sunt un remediu împotriva ulcerelor, dispepsiei, durerilor abdominale, infecțiilor bacteriene, migrenei și sciaticii. Extractul apos (infuzia) din părțile aeriene înflorite ale lui *Hypericum* a fost utilizat ca remediu împotriva diferitelor boli, inclusiv inflamații urogenitale, diabet zaharat, nevralgii, boli de

inimă, gastrită, hemoroizi și ulcer peptic în medicina populară turcă (Yesilada et al. 1993; Yesilada et al. 1995). Mai mult decât atât, s-a constatat că extractul în ulei de măsline al părților aflate în fenofaza de înflorire constituie un remediu popular aplicat pentru recuperarea rapidă a inflamațiilor de la nivel tegumentar (Yesilada et al. 1993; Yesilada et al. 1995; Süntar et al. 2010).

Pe de altă parte, se cunoaște faptul că extractele din florile de sunătoare sunt folosite ca antidepresive, pentru tratarea depresiei minore sau moderate (Spiridon et al. 2011). În ultimii ani, mai multe studii realizate pe *H. perforatum* au testat eficiența acestora față de medicamentația de tip placebo, dar și față de alte tratamente standard antidepresive (Apaydin et al. 2016).

Mai mult decât atât, *Hypericum* poate preveni dezvoltarea bolii Alzheimer, întrucât extractele alcoolice au prezentat activitate inhibitoare asupra enzimei numită acetilcolinesterază (Ferreira et al. 2006; Hernandez et al. 2010). Astfel de extracte conțin în principal compuși de natură fenolică (Hernandez et al. 2010; Rainha et al. 2013).

Efectul extractului alcoolic din părțile aeriene aflate în fenofaza de înflorire asupra leziunilor gastrice induse de consumul de etanol a fost investigat și s-a raportat o activitate puternic antiulcerală la șoareci (Yesilada & Gürbüz, 1998). Unul dintre studiile experimentale privind activitatea de vindecare a rănilor utilizând extracte din această specie a fost realizat de Öztürk et al. (2007), folosind fibroblaste embrionare de pui. Aceștia au studiat efectul extractului hidroalcoolic 50% și au obținut rezultatele pozitive în modelul in vitro utilizat.

Capacitatea lui *H. perforatum* de vindecare a rănilor in vivo a fost studiată de Rao et al. (1991) folosind metode experimentale asemănătoare, însă au administrat extractul pe cale orală, nu locală, grupurilor de șobolani pentru a evalua activitatea. Un alt studiu clinic a fost efectuat de Lavagna et al. (2001) și a vizat explorarea potențialului unui amestec de extracte de *H. perforatum* și *Calendula arvensis* asupra reconstrucției epiteliale a rănilor chirurgicale. Ei au obținut rezultate mai bune cu acest tip de amestec, comparativ cu grupul de control. În ciuda acestei conștientizări comune, efectul de vindecare al rănilor prin aplicarea topică a extractelor de *H. perforatum* nu au fost investigate anterior prin utilizarea unor astfel de modele experimentale in vivo (Süntar et al. 2010).

Multe alte specii ale genului *Hypericum* au fost de asemenea raportate ca fiind utile pentru vindecarea rănilor. Au fost testate activitățile antiinflamatorii și capacitatea de vindecare ale diverselor leziuni ale unei alte specii răspândite, *Hypericum scabrum*, care s-a dovedit a fi ineficientă. Aceste date indică faptul că activitatea de vindecare a rănilor poate fi atribuită numai unor specii de *Hypericum* (Süntar et al. 2010).

Pe de altă parte, studiile anterioare au arătat că speciile genului *Hypericum* posedă proprietăți antibacteriene și antivirale semnificative (Andersen et al. 1991; Cecchini et al. 2007), care ar putea fi implicate în activitatea de vindecare a rănilor. Se cunoaște faptul că primul scop al managementului rănilor este menținerea plăgii curată, fără infecții și complicații. Agenții care ajută la vindecarea rapidă a leziunii sunt întotdeauna necesari (Clark, 1991). Conform studiului realizat de către Sântar et al. (2010), *H. perforatum* scurtează perioada de inflamație și mărește rezistența împotriva infecțiilor. Este probabil ca aceasta să constituie o barieră împotriva contaminării microbiene la începutul perioadei de vindecare a rănilor. Deoarece speciile genului *Hypericum* au principii antibacteriene active cum ar fi hiperforina și flavonoidele, apare vindecarea mai rapidă și mai eficientă a rănilor (Herrera et al. 1996; Cecchini et al. 2007). Flavonoidele sunt compuși activi antioxidanți responsabili pentru inhibarea peroxidării lipidelor, cu acțiune protectivă asupra leziunilor celulare și care determină o creștere a viabilității fibrelor de colagen (Getie et al. 2002; Shetty et al. 2008; Sântar et al. 2010).

#### **Metode de obținere a extractelor de *Hypericum***

Prepararea extractului cu ulei de măsline. Părțile aeriene uscate și măcinate din *Hypericum perforatum* (50 g) sunt plasate într-un vas din sticlă transparentă care conține ulei de măsline (500 ml), iar recipientul este iluminat zilnic câte 12 ore, timp de 4 săptămâni, în sezonul de vară. Acest extract a fost folosit în experimente fără o prelucrare ulterioară (Sântar et al. 2010).

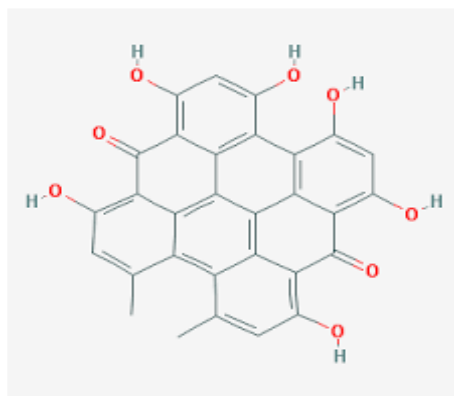
Prepararea extractelor alcoolice. O fracție de 100 g din *Hypericum perforatum* sub formă de pulbere se supune extracției cu etanol 96% (2000 ml) la temperatura camerei și apoi realizează de evaporare până la uscare pentru a se obține extractul etanolic (Sântar et al. 2010).

#### **Compuși biologici activi din *H. perforatum***

Extracte hidroalcoolice (60% etanol sau 80% metanol) din părțile aeriene ale plantei conțin un spectru de șase grupuri majore de compuși chimici: naftodiantrone, floroglucinoli, flavonoide, biflavone, fenilpropani și proantocianidine. În plus, sunt prezente cantități mai mici de taninuri, xantone, uleiuri esențiale și aminoacizi. Toți acești compuși reprezintă principalii constituenți din planta uscată (Nahrstedt & Butterweck, 1997; Greeson et al. 2001; Galeotti, 2017).

Naftodiantronele sunt compuși specifici genului *Hypericum* (Hegnauer, 1989), au o culoare roșie intensă și proprietăți fototoxice (Schey et al. 2000). Componentele majore ale acestui grup de compuși sunt hipericinele. Din plantă au fost izolate două protoderivative, protohipericina și pseudohypericina,

dar datorită naturii lor instabile sunt transformate în mod eficient în produsele stabile, adică hipericină (Figura 1) și, respectiv, pseudohipericină (Saddiqe et al. 2010).



**FIG. 1.** Structura chimică a hipericinei  
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=5281051>)

Pseudohipericina este principala naftodiantronă din *H. perforatum*, prezentă de obicei în cantități de două până la patru ori mai mari decât hipericina (Brantner et al. 1994; Upton, 1997). Ciclopseudohipericina, un produs de oxidare al pseudohipericinei, a fost de asemenea raportat și este parțial responsabil pentru culoarea roșie a extractelor *H. perforatum* (Haeberlain et al. 1992). Conținutul de hipericină (aproximativ 0,1-0,15%) include atât hipericina, cât și pseudohipericina (Vanhaelen & Vanhaelen-Fastre, 1983) și uneori este denumită "hipericină totală" (Saddiqe et al. 2010).

Hipericina este principalul constituent fotosensibilizant al *H. perforatum* și a fost propusă ca un fotosensibilizator pentru terapia fotodinamică a cancerului. Pseudohipericina nu prezintă fototoxicitate (Vandenbogaerde et al. 1998; Saddiqe et al. 2010).

Derivații de fluoroglucinol sunt larg răspândiți în genul *Hypericum*. Doi compuși strâns înrudiți găsiți în *H. perforatum* sunt hiperforina, care reprezintă 2,0% - 4,5% din conținutul de floroglucin și adhidorforină (0,2% - 1,9%) care conține o grupare suplimentară metil (Hobbs, 1989, 1997). Aceștia se găsesc numai în părțile reproducătoare ale plantelor, respectiv aproximativ 2% în flori, 4,4% în fructele coapte și 4,5% în fructele necoapte (Maisenbacher & Kovar, 1992; Tekel'ová et al. 2000). Cu toate acestea, preparatele tradiționale, cum ar fi ceaiurile și tincturile din plante, conțin o cantitate mică sau chiar deloc, de hiperforină (Meier, 2001; Saddiqe et al. 2010). Deși hiperforina este destul de instabilă, în special în soluții apoase și atunci când este expusă la lumină și căldură, este prezentă în multe extracte comerciale la concentrații de 0-6% (Melzer et al. 1998; Saddiqe et al. 2010).

Hiperforinele din *H. perforatum* prezintă compuși foarte interesanți din punct de vedere farmacologic, deși activitățile lor farmacologice sunt încă puțin cunoscute. Hiperforina în sine, a fost demonstrat că inhibă sau modulează mai multe sisteme de neurotransmițători in vitro. Este un inhibitor puternic de absorbție a serotoninei, dopaminei și noradrenalinei, de aproximativ  $0,5 \text{ mgL}^{-1}$  în preparate sinaptozomale (Chatterjee et al. 1998). Aceasta susține rolul posibil al hiperforinei în activitatea antidepresivă a plantei medicinale. Mecanismul activității sale antidepresive este considerat a fi inhibarea receptării sinaptice a neurotransmițătorilor (Chatterjee et al. 2001). Compusul a fost investigat foarte intens ca un nou agent antineoplazic (Schempp et al. 2002). Hiperforina are, de asemenea, activitate împotriva malariei, prezentând o acțiune asupra *Plasmodium falciparum* și activitatea sa nu a fost dependentă în mod critic de sensibilitatea acesteia la fenol, respectiv autooxidarea, nici de prezența nesaturării pe resturile prenil (Verotta et al. 2007; Saddiqe et al. 2010).

Flavonoidele cuprind grupul major de compuși biologic activi în *H. perforatum* (2-4%). Compușii flavonoidici identificați până în prezent includ kaempferolul, luteolina, miricetina și quercetina (Nahrstedt & Butterweck, 1997; Kurth & Spreemann, 1998; Hansen et al. 1999; Naeem et al. 2010). Hiperozidele (hiperina) și rutina domină, de obicei, printre glicozidele din *H. perforatum*, fiind urmate de quercitrină și isoquercitrină (Pietta et al. 2001). Mártonfi et al. (2001) au identificat un chemotip fără rutină în Italia (Saddiqe et al. 2010).

S-a arătat că glicozidele flavonoidice au activitate spasmolitică (Morales & Lozoya, 1994). Acești compuși inhibă, de asemenea, monoaminoxidaza A, enzima responsabilă de catabolismul aminelor biogene și catechol-O-metiltransferaza (Thiede & Walper, 1994). Studiile efectuate de Sparenberg et al. (1993) au arătat cea mai mare activitate o au quercetina, kaempferolul și luteolina, în timp ce glicozidele prezintă cea mai redusă activitate. Cu toate acestea, nivelul de flavonoide prezente în *H. perforatum* este prea mic pentru a fi responsabil pentru eficacitatea terapeutică a plantei de *Hypericum* (Jurgenliemk & Nahrstedt, 2002). Unele flavonoide se pot lega de receptorii de benzodiazepină (Medina et al. 1997) și s-a susținut că flavonoidele din *H. perforatum* pot acționa în același mod (Haeberlain et al. 1994; Viola et al. 1994). În plus, s-a demonstrat că rutina este esențială pentru activitatea antidepresivă a extractelor din *H. perforatum* (Nöldner & Schötz, 2002; Saddiqe et al. 2010).

Biflavonele sunt un grup rar de flavone dimerice găsite în surse vegetale. Trei biflavone ce au fost detectate în *H. perforatum* sunt 6,8 diquercetina (Kurkin & Pravdivtseva, 2007), 3,8 -biopigenina ( $0,1 \pm 0,5\%$ ) și

amentoflavona (0,01-0,05%) (Berghöefer & Höelzl, 1987, 1989). Importanța terapeutică a acestor biflavone în *H. perforatum* este încă necunoscută. Cu toate acestea, s-a demonstrat că amentoflavona posedă activități antiinflamatorii și analgezice (Kim et al. 1998; Saddiqe et al. 2010). Nielsen et al. (1988) și Baureithel et al. (1997) au raportat că amentoflavona se leagă de receptorii benzodiazepinei din creier, având o afinitate comparabilă cu diazepamul (Saddiqe et al. 2010).

Fenilpropanii apar în principal ca esteri ai acizilor hidroxicinamici, cum ar fi acidul cafeic și cel p-cumaric. Acidul clorogenic a fost detectat în extractul *H. perforatum* la concentrații sub 1% (Nahrstedt & Butterweck, 1997). Rolul său din punct de vedere farmacologic, în această plantă, nu este cunoscut. În afară de acidul clorogenic, au fost de asemenea raportați acizi ferulici și izoferulici (Hobbs, 1989; Upton, 1997; Saddiqe et al. 2010).

Proantocianidinele sunt reprezentate de taninuri. Concentrația lor totală variază de la 2 la 4%, cu o concentrație maximă în stadiul dinaintea înfloririi (Brantner et al. 1994). Procianidina dimerică a fost izolată din plantă împreună cu alte procianidinele dimerice, trimerice și tetramerice (Melzer et al. 1989). Diferitele efecte biologice ale proantocianidinelor includ efectul antioxidant (Bagchi et al. 2000), antimicrobian (Scalbert, 1991) și antiviral (De Bruyne et al. 1999), dar nici un efect antidepresiv nu a fost încă raportat (Saddiqe et al. 2010).

**Uleiuri volatile.** Uleiul esențial al lui *H. perforatum* conține compuși alifatici (2-metil octan, n-decan, n-nonan, n-decan, n-undecan, n-tetradecanol, 2-metildecen și 2-metil-dodecan), alături de terpenoide (geraniol,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen,  $\beta$ -cariofilenă, humulenă) (Brondz et al. 1983; Gudzik et al. 1997; Mockuté et al. 2003; Akhbari & Batooli, 2009). Au fost indicate diferențe în biosinteza sesquiterpenelor și hidrocarburilor alifactice, în flori și frunze. Datele au arătat că concentrațiile de cariofiline și oxicariofiline în uleiurile esențiale din frunze sunt mai mari decât cele din flori, în timp ce dodecanolul, spatulenolul, viridiflorolul, carotolul și tetradecanolul sunt prezente în cantități mai mari în flori (Radusiene et al. 2005; Saddiqe et al. 2010).

**Alți compuși din extractele de *H. perforatum*** sunt xantone (1,3,6,7-tetrahidroxantonă și kielcorina C) (Nielsen & Arends, 1978), acizi (isovalerian, nicotinic, miristic, palmitic și stearic), carotenoizi, colină, nicotinamidă (Rücker et al. 1995) și glicozide bisantrachinonice (Wirz et al. 2000; Saddiqe et al. 2010).

## CONCLUZII

Lucrarea de față a prezentat specia *Hypericum perforatum* sub aspect morfologic, dar și al compușilor prezenți în părțile supraterane. Această specie

este larg răspândită în România și se folosește de mult timp în preparate precum infuzii. S-a arătat faptul că extractele hidroalcoolic sau alcoolic au de asemenea efecte asupra diverselor afecțiuni. Multitudinea proprietăților sunătoarei este datorată diversității compușilor. Astfel, în frunze, flori sau fructe se întânesc protohipericină, pseudohipericină, taninuri, flavonoide.

Chiar dacă până în acest moment, o mare parte din efectele compușilor din plantele de *H. perforatum* au fost descrise, încă mai este necesară realizarea de experimente pentru a înțelege acțiunea compușilor necaracterizați.

## BIBLIOGRAFIE

- Akhbari M., Batooli H. 2009. Composition of *Hypericum perforatum* L. volatile oil from kashan oil composition of *Hypericum perforatum* L. American–Eurasian Journal of Sustainable Agriculture 3: 107–110.
- Andersen D.O., Weber N.D., Wood S.G., Hughes B.G., Murray B.K., North J.A. 1991. In vitro virucidal activity of selected anthraquinones and anthraquinone derivatives. Antiviral Research 16: 185–196.
- Apaydin E. A., Maher A. R., Shanman R., Booth M. S., Miles J. N. V., Sorbero M. E., Hempel S. 2016. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. Systematic Reviews 5: 148
- Bagchi D., Bagchi M., Stohs S.J., Das D.K., Ray S.D., Kuszynski C.A., Joshi S.S., Pruess H.G. 2000. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. Toxicology 148: 187–197.
- Berghöfer R., Höelzl J. 1987. Biflavonoids in *Hypericum perforatum*: Part 1. Isolation of I3,I18 -biapigenin. Planta Medica 53: 216–217.
- Berghöfer R., Höelzl J. 1989. Isolation of I3,I18 - biapigenin (amentoflavone) from *Hypericum perforatum*. Planta Medica 55: 91.
- Brantner A., Kartnig T., Quehenberger F. 1994. Vergleichende phytochemische untersuchungen an *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum maculatum* Crantz. Scientia Pharmaceutica 62: 261–276.
- Bottega S., Garbari F., Pagni A.M. 1999. Secretory structures in *Hypericum elodes* L. (Hypericaceae). I. Preliminary observations. Atti della Società Toscana di Scienze Naturali Memorie Serie B 106: 93-98.
- Brondz I., Greibrokk T., Aasen A.J. 1983. n-Alkanes of *Hypericum perforatum*: a revision. Phytochemistry. 22: 295–296.
- Butterweck V. 2003. Mechanism of action of St. John's Wort in depression. What is known? CNS Drugs 17: 539–562
- Cecchini C., Cresci A., Coman M.M., Ricciutelli M., Sagratini G., Vittori S., Lucarini D., Maggi F. 2007. Antimicrobial activity of seven *Hypericum* entities from central Italy. Planta Medica 73: 564–566.
- Chatterjee S.S., Bhattacharya S.K., Wonnemann M., Singer A., Muller W.E. 1998. Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. Life Sciences 63: 499–510.
- Chatterjee S.S., Biber A., Weibezahn C. 2001. Stimulation of glutamate, aspartate and gammaaminobutyric acid release from synaptosomes by hyperforin. Pharmacopsychiatry 34 (1): 11–19.
- Ciccarelli D., Andreucci A.C., Pagni A.M. 2001a. The 'black nodules' of *Hypericum perforatum* L. subsp. *perforatum*: morphological, anatomical and histochemical studies during the course of ontogenesis. Israel Journal of Plant Sciences 49: 33-40.
- Ciccarelli D., Andreucci A.C., Pagni A.M. 2001b. Translucent Glands and Secretory Canals in *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae): morphological, anatomical and histochemical studies during the course of ontogenesis. Annals of Botany 88: 637-644.
- Ciocârlan V. 2000. Flora ilustrată a României: Pteridophyta et Spermatophyta. ed. 2, Editura Ceres, București. 1138p.
- Clark R.A.F. 1991. Cutaneous Wound Repair, Oxford University, New York. 576 p.
- De Bruyne T., Pieters L., Witvrouw M., De Clercq E., Vanden Berghe D., Vlietinck A.J. 1999. Biological evaluation of proanthocyanidin dimers and related polyphenols. Journal of Natural Products. 62: 954–958.



- Ferreira A., Proença C., Serralheiro M.L.M., Araújo M.E.M. 2006. The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. *J. Ethnopharmacol.* 108: 31–37.
- Galeotti N. 2017. *Hypericum perforatum* (St. John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *Journal of Ethnopharmacology.* 200: 136-146
- Getie M., Mariam T. G., Reitz R., Neubert R.H. 2002. Evaluation of the release profiles of flavonoids from topical formulations of the crude extract of the leaves of *Dodonaea viscosa* (Sapindaceae). *Pharmazie* 57: 320–322.
- Greeson J.M., Sanford B., Monti D.A. 2001. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology* 153: 402–414.
- Haeblerlain H., Tschiersch K.-P., Schäfer H.L. 1994. Flavonoids from *Leptospermum scoparium* with affinity to the benzodiazepine receptor characterized by structure activity relationships and in vivo studies of a plant extract. *Pharmazie* 49: 912–922.
- Haeblerlain H., Tschiersch K.P., Stock S., Hoelzl J. 1992. St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.): Part I. Identification of an additional naphthodianthrone. *Pharmazeutische Zeitung Wissenschaft* 137: 169–174.
- Hansen S.H., Jensen A.G., Cornett C., Bjørnsdottir I., Wright B., Wilson I.D. 1999. High-performance liquid chromatography on-line coupled to high-field NMR and mass spectrometry for structure elucidation of constituents of *Hypericum perforatum* L. *Analytical Chemistry* 71: 5235–5241.
- Hegnauer R. 1989. *Chemotaxonomie der Pflanzen*, vol. VII. Birkhäuser Verlag, Berlin.
- Hernandez M., Falé P., Araújo M., Serralheiro M. 2010. Acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of the water extracts of several *Hypericum* species. *Food Chem.* 120: 1076–1082.
- Herrera R.M., Nrez M., Marín-Herrera D.A., Lopez-García R., Rabanal R.M. 1996. Antimicrobial activity of extracts from plants endemic to the Canary Islands. *Phytotherapy Research* 10: 364–366.
- Hobbs C. 1989. St. John's wort. *Herbal Gram* 18/19: 24–33.
- Hobbs C. 1997. St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.): a review. Available from: [http://www.christopherhobbs.com/website/library/articles/article files/stjohnswort 01.html](http://www.christopherhobbs.com/website/library/articles/article%20files/stjohnswort%2001.html).
- Ianovici N. 2010. *Citohistologie și morfoanatomia organelor vegetative*, Ed. Miron, Timișoara, 385 p.
- Jurgeniemi G., Nahrstedt A. 2002. Phenolic compounds from *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* 68: 88–91.
- Kim H.K., Son K.H., Chang H.W., Kang S.S., Kim H.P. 1998. Amentoflavone, a plant biflavone: a new potential anti-inflammatory agent. *Archives of Pharmacal Research* 21: 406–410.
- Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E. 2007. Flavonoids from the aerial parts of *Hypericum perforatum*. *Chemistry of Natural Compounds* 43 (5): 620–621.
- Kurth H., Spreemann R. 1998. Phytochemical characterization of various St. John's Wort extracts. *Advances in Therapy* 15: 117–128.
- Mabberley D.J. 1987. *The Plant Book*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Maisenbacher P., Kovar K.A. 1992. Adhyperforin: a homologue of hyperforin from *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* 58: 291–293.
- Medina J.H., Viola H., Wolfman C., Marder M., Wasowski C., Calvo D., Paladini A.C. 1997. Overview – flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochemistry Research* 22: 419–425.
- Meier B. 2001. Comparing phytochemicals: the example of St. John's Wort. *Advances in Therapy* 18: 35–45.
- Melzer M., Fuhrken D., Kolkman R. 1998. Hyperforin im Johanniskraut. *Deutsche Apotheker-Zeitung* 138: 56–62.
- Mockutė D., Bernotienė G., Judžentienė A. 2003. Volatile compounds of the aerial parts of wild St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) plants. *Chemija (Vilnius)* 14: 108–111.
- Morales M.A., Lozoya X. 1994. Calcium-antagonist effects of quercetin on aortic smooth muscle. *Planta Medica* 60: 313–317.
- Naeem I., Saddiqe Z., Patel A.V., Hellio C. 2010. Flavonoid analysis and antibacterial activity of extracts of *Hypericum perforatum*. *Asian Journal of Chemistry* 22: 3596–3600.
- Nahrstedt A., Butterweck V. 1997. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 30: 129–134.
- Nielsen H., Arends P. 1978. Structure of the xanthone lignoid kielcorin. *Phytochemistry* 17: 2040–2041.
- Nöldner M., Schötz K. 2002. Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extracts in the forced swimming test. *Planta Medica* 68: 577–580.

**BILC & DATCU:** *Hypericum perforatum* L. – characterization and main bioactive compounds

- Pietta P., Gardana C., Pietta A. 2001. Comparative evaluation of St. John's wort from different Italian regions. *Farmaco* 56: 491–496.
- Radusiene J., Judzentiene A., Bernotiene G. 2005. Essential oil composition and variability of *Hypericum perforatum* L. growing in Lithuania. *Biochemical Systematics and Ecology* 33: 113–124.
- Rainha N., Koci K., Coelho A. V., Lima E., Baptista J., Ferreira M. F. 2013. HPLC- UV- ESI- MS analysis of phenolic compounds and antioxidant properties of *Hypericum undulatum* shoot cultures and wild-growing plants, *Phytochemistry* 86: 83-91.
- Rucker G., Manns D., Hartmann R., Bonsels U. 1995. A C50-hydroperoxide from *Hypericum perforatum*. *Archive der Pharmazie* 328: 725–730.
- Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. 2010. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology* 131: 511-521
- Săvulescu T., Beldie Al., Buia Al., Guşuleac M., Nyárády E.I., Prodan I., Răvăruţ M. 1956. Flora Republicii Populare Române, Editura Academiei Republicii Populare Române, vol. IV.
- Scalbert A. 1991. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry* 30: 3875–3883.
- Schempp C.M., Kirkin V., Simon-Haarhaus B., Kersten A., Kiss J., Termeer C.C., Gilb B., Kaufmann T., Borner C., Sleeman J.P., Simon J.C. 2002. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's Wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene* 21: 1242–1250.
- Schey K.L., Patat S., Chignell C.F., Datillo M., Wang R.H., Roberts J.E. 2000. Photooxidation of lens alpha-crystallin by hypericin (active ingredient in St. John's Wort). *Journal of Photochemistry and Photobiology* 72: 200–203.
- Shetty S., Udupa S., Udupa L. 2008. Evaluation of antioxidant and wound healing effects of alcoholic and aqueous extract of *Ocimum sanctum* Linn in rats. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 5: 95–101.
- Spiridon I., Bodirlau R., Teaca C. A. 2011. Total phenolic content and antioxidant activity of plants used in traditional Romanian herbal medicine. *Central European Journal of Biology* 6 (3): 388-396.
- Süntar I. P., Akkol E. K., Yılmaz D., Baykal T., Kırmıyıkmez H., Alper M., Yeşilada E. 2010. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology* 127: 468-477
- Tekel'ová D., Repečak M., Zemkova E., Toth J. 2000. Quantitative changes of dianthrones, hyperforin and flavonoids content in the flower ontogenesis of *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* 66: 778–780.
- Thiede H.M., Walper A. 1994. Inhibition of MAO and COMT by *Hypericum* extracts and hypericin. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 7: S54–S56.
- Upton R. (Ed.) 1997. *St. John's Wort-Hypericum perforatum*. *American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. Herbal Gram* (40) (Summer), 32 pp.
- Vandenberghe A.L., Kamuhabwa A., Delaey E., Himpens B.E., Merlevede W.J., De Witte P.A. 1998. Photocytotoxic effect of pseudohypericin versus hypericin. *Journal of Photochemistry and Photobiology* 45: 87–94.
- Verotta L., Appendino G., Bombardelli E., Brun R. 2007. In vitro antimalarial activity of hyperforin, a prenylated acylphloroglucinol. A structure–activity study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17: 1544–1548.
- Viola H., Wolfman C., Destein M.L., Wasowski C., Pena C., Medina J.H., Paladini A.C. 1994. Isolation of pharmacologically active benzodiazepine receptor ligands from *Tilia tomentosa*. *Journal of Ethnopharmacology* 44: 47–53.
- Wirz A., Simmen U., Heilmann J., Calis I., Meier B., Sticher O. 2000. Bisanthraquinone glycosides of *Hypericum perforatum* with binding inhibition to CRH-1 receptors. *Phytochemistry* 55: 941–947.
- Yesilada E., Gürbüz I. 1998. Evaluation of the anti-ulcerogenic effect of the flowering herbs of *Hypericum perforatum*. *Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi University* 15: 25–31.
- Yesilada E., Honda G., Sezik E., Tabata M., Fujita T., Tanaka T., Takeda Y., Takaishi Y. 1995. Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *Journal of Ethnopharmacology* 46: 133–152.
- Yesilada E., Honda G., Sezik E., Tabata M., Goto K., Ikeshiro Y. 1993. Traditional medicine in Turkey. IV. Folk medicine in the Mediterranean subdivision. *Journal of Ethnopharmacology* 39: 31–38.