

اثر عصاره علف چای (Hypericum perforatum) بر حاملگی موشهای نژاد C

دکتر هما محسنی کوچصفهانی^۱، دکتر کاظم پریور^۲، نسیم حیاتی رودباری^۳

^۱ استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تربیت معلم تهران

^۲ استاد، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات

^۳ مریب، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات

چکیده

سابقه و هدف: تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر عصاره گیاه علف چای (*Hypericum Perforatum*) بر سقط جنین و نقش اثرات ناهنجاری زایی احتمالی آن بر جنینهای موش کوچک آزمایشگاهی نژاد C/Balb بخصوص اثراًن بر سیستم عصبی در حال تکوین و مغز جنین و نیز بر تخدمان و رحم مادر حامله صورت گرفت.

روش بررسی: به موشهای حامله نژاد C/Balb میزان ۴۵۷ g/kg / ۱ (میزان تقریبی مصرف خوراکی انسان در روز) عصاره خشک شده گیاه در آب، به مدت ۷ روز (از زمان مشاهده درپوش واژنی به عنوان روز صفر حاملگی تا روز هفتم)، روزی یک بار خورانده شد. سپس جنینهای تجربی در روز ۱۵ حاملگی از رحم خارج گردیدند و با جنینهای ۱۵ روزه کنترل مقایسه شدند. در این مطالعه از دو گروه کنترل (تجویز placebo و بدون تجویز هیچ دارویی) استفاده شد. کلیه جنینهای تجربی و کنترل از نظر ویژگیهای ریخت‌شناختی خارجی و داخلی و میزان بقا مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها: در کلیه تجربیات، هیچگونه ناهنجاری خارجی یا داخلی مشخصی در جنینها و یا در رحم و تخدمان مادر حامله مشاهده نشد. از کلیه پارامترهای مورد بررسی فقط از نظر تعداد سلولهای جسم زرد و اندازه آنها و نیز تعداد فولیکول‌های آتروفیه شده در تخدمان نمونه‌های تجربی تغییر معنی‌داری نسبت به کنترل مشاهده شد. بعلاوه آنالیز هورمونی سرم خون مادران افزایش معنی‌دار FSH و LH و کاهش معنی‌دار میزان هورمون پروژسترون را در نمونه‌های تجربی در مقایسه با نمونه‌های کنترل نشان داد. نتیجه‌گیری: با توجه به مشاهدات فوق، می‌توان نتیجه گرفت استفاده از عصاره گیاه علف چای در دوران بارداری توسط مادر حامله موجب بروز ناهنجاری در جنینها و تغییر در رشد و نمو آنها نمی‌گردد و کاهش میزان پروژسترون در محدوده‌های حداقل نیاز برای حفظ بارداری قرار دارد.

وازگان کلیدی: عصاره گیاه علف چای، موش، حاملگی.

مقدمه

ساقه آن استوانه‌ای با دندنه‌های طولی مقابله هم و گلهای زرد، کوچک و واحد ۵ گلبرگ می‌باشد (۲). این گیاه از گذشته‌های دور به عنوان گیاه دارویی در طب سنتی مورد استفاده قرار گرفته است (۱) اما اخیراً به ویژه در درمان افسردگی‌های ملائم تا نسبتاً شدید در کشورهای اروپایی و آمریکا مورد توجه قرار گرفته است (۳). عمدۀ نگرانی مردم درخصوص این گیاه به مشکلات جنسی نظیر عدم ارگاسم یا کاهش آن و نیز عوارض جانبی آن معطوف می‌باشد (۴).

مطالعات بالینی در رابطه با اثر این گیاه در درمان افسردگی با استفاده از تنتورهای مایع و عصاره‌های جامد استاندارد شده

علف چای (*Hypericum perforatum*) گیاهی یک ساله است که در نواحی آفتابی با خاک شنی با زهکشی خوب و معمولاً در کنار جاده و در طول خطوط آهن رشد می‌کند (۱). جنس هایپریکوم واحد بیش از ۳۷۰ گونه است اما هایپریکوم پروفوراتوم از نظر ظاهر و ساختار شیمیایی با بقیه متفاوت بوده

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه تربیت معلم تهران، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی،

دکتر هما محسنی کوچصفهانی (email: kouchesfehani@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۲۸۴/۱۲/۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۲۸۵/۲/۵

صورت پلی‌گامی (۴ مosh ماده و یک mosh نر) صورت گرفت و روز مشاهده درپوش واژنی به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد. موشهای باردار به سه گروه تجربی، گروه کنترل placebo و کنترل بدون تجویز هیچ داروبی تقسیم شدند (n=۹) برای هر گروه). به گروه تجربی ۱/۴۵۷ gr/kg (میزان تقریبی مصرف خوراکی انسان در روز) از داروی مذکور که در آب مقطار حل شده بود به مدت ۷ روز (پس از مشاهده درپوش واژنی) و روزی یک بار خورانده شد. به گروه کنترل placebo نیز همان مقدار آب مقطار به مدت ۷ روز و روزی یک بار خورانده شد. سپس هر سه گروه تحت شرایط یکسانی نگاهداری شدند. در روز ۱۵ بارداری موشهای ماده توسط اتر بیهوش شدند و از قلب آنها خون گیری به عمل آمد و سرم خون جهت سنجش هورمون‌های استرادیول، پروژسترون، FSH و LH به انستیتو غدد داخلی و متابولیسم ارسال گردید. رحم و تخمدان هر یک از گروهها نیز جداسازی شد و جنینها از داخل رحم خارج شدند.

در گروه تجربی نیمی از موشهای یک mosh در هر یک از گروههای کنترل فاقد جنین بودند که رحم آنها نیز جداسازی گردید. سپس جنینها با استفاده از میکروسکوپ استریو از نظر وجود یا عدم وجود ناهنجاری ظاهری مورد بررسی قرار گرفتند. جهت سنجش‌های میکروسکوپی و هیستولوژیکی از کلیه نمونه‌ها برشهای بافتی به ضخامت ۶ میکرومتر تهیه شد و فاکتورهای مختلف سلولی و بافتی در جنینها (ضخامت ماده سفید و خاکستری مغز، تعداد سلولهای مگاکاریوسیت در کبد، اندازه سلولهای کبدی و هسته آنها، تعداد لوله‌های کلیوی و قطر آنها، تعداد و اندازه فولیکول‌های بدوي، اولیه، در حال رشد و رسیده و اثوسیت‌ها در تخمدان، تعداد فولیکول‌های آتروفیه شده، تعداد جسم زرد و تعداد و اندازه سلولهای آنها، ضخامت دیواره رحم و تعداد غدد رحمی) تعیین گردید.

جهت بررسیهای آماری از آنالیز واریانس یک عاملی با تکرار (ANOVA) استفاده شد. تجزیه و تحلیل نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS (version 11.0) انجام شد.

یافته‌ها

بر اساس روشهای اجرایی ذکر شده کلیه نمونه‌ها تحت بررسیهای ماکروسکوپی و میکروسکوپی قرار گرفتند. در بررسی ماکروسکوپی جنینها هیچگونه ناهنجاری و تغییر شکل مورفولوژیکی یا عدم رشد اندامهای خارجی در جنینهای تجربی در مقایسه با نمونه‌های کنترل رویت نشد. در

(Hypericin %۰/۳) صورت گرفته است که اثرات مفید آن را به اثبات رسانده است (۵). استفاده‌های درمانی تصویب شده این گیاه در کشورهای اروپایی شامل موارد زیر می‌باشند:

- مصرف خارجی در درمان زخم، کوفتگی و کبودی، دردهای عضلانی و سوختگیها.

- استفاده خوراکی به عنوان داروی ضدافسردگی و مسکن در رفع اختلالات روانی، بی‌نظمی در خواب، اضطراب و یا تهییج عصبی بخصوص مواردی که در ارتباط با یائسگی می‌باشد. به علاوه فرآورده‌های هایپریکوم برای ناراحتی‌های معده و روده استفاده می‌شوند (۱).

هایپریکوم واحد ترکیبات متعددی با فعالیت بیولوژیکی مانند نفتودیانترون‌ها، فلاونوئیدها، گزانتونها، پروآنتوسیانیدین‌ها، بافلاؤون‌ها، فلوروگلوسینول‌ها، روغهای ضروری، مشتقات اسید آمینه و فنیل پروپان‌ها می‌باشد (۶-۸). با توجه به این که گونه‌های هایپریکوم بوسیله بومیان آمریکایی و اروپاییان در گذشته به عنوان سقط کننده جنین استفاده می‌شد (۹) و از آنجاکه عمدترين اثر این گیاه خاصیت ضدافسردگی آن است و اطلاعات بالینی و تجربی منسجمی در رابطه با اثرات این گیاه بر رشد و نمو وجود ندارد و اثر گیاه بر حاملگی مشخص نیست، در تحقیق حاضر اثر عصاره گیاه هایپریکوم پروفوراتوم (علف‌چای) بر سقط جنین و نقش اثرات ناهنجاری‌زایی احتمالی آن بر جنینهای موش کوچک آزمایشگاهی نژاد Balb/C بخصوص اثر آن بر سیستم عصبی در حال تکوین و مغز جنین و نیز بر تخمدان و رحم مادر حامله بررسی گردید.

مواد و روشها

در این مطالعه به منظور بررسی اثرات زیستی داروی گیاهی هایپریکوم از عصاره الکلی این گیاه استفاده گردید که پس از خشک نمودن، در آب مقطار به عنوان حلال حل شد و به صورت خوراکی به موشهای کوچک آزمایشگاهی نژاد Balb/C با محدوده وزنی ۲۶-۳۴ گرم خورانده شد. نگاهداری موشهای که از انستیتو پاستور تهران تهیه شده بودند در اتاق مخصوص پرورش حیوانات با شرایط روشناهی و ۱۲ ساعت تاریکی و درجه حرارت ۲۳°C صورت گرفت.

ابتدا برای تعیین دوز کشنده (LD50)، دوزهای مختلف (LD50-۳/۳۳gr/kg-۱) از داروی مذکور به موشهای خورانده شد که هیچگونه اثرات مرگباری در آنها مشاهده نگردید. به این ترتیب این دارو حتی در دوزهای بالا فاقد LD50 می‌باشد. سپس جهت انجام تجربیات، آمیزش بین موشهای نر و ماده به

معنی داری را نشان نداد. در بررسی تعداد جسم زرد نیز تفاوت معنی داری مشاهده نشد. اما تعداد سلولهای جسم زرد افزایش معنی دار ($p < 0.001$) و اندازه سلولهای جسم زرد کاهش معنی داری ($p < 0.001$) در مقایسه با نمونه های کنترل داشت (جدول ۱).

در بررسی تعداد فولیکول های آتروفیه شده نیز افزایش معنی داری ($p < 0.001$) در نمونه های تجربی در مقایسه با کنترل رویت شد (جدول ۱). نتایج حاصل از آنالیز های هورمونی تفاوت معنی داری را در رابطه با هورمونهای LH و پروژسترون در نمونه های تجربی در مقایسه با نمونه های کنترل نشان داد (جدول ۱).

بحث

افسردگی یکی از رایج ترین مشکلات روانی در جهان امروز است که میلیونها نفر در دنیا به آن مبتلا هستند و در بین خانمهای ۲ تا ۳ برابر شایعتر از آقایان می باشد (۱۰). درمان افسردگی عمده ابا تجویز داروهای تغییر دهنده سروتونین صورت می گیرد (۱۰). داروهای ضد افسردگی شیمیایی از طریق عمل خود بر سیستم عصبی مرکزی و نوروترانسミترها عوارض جانبی ناخواسته زیادی نیز ایجاد می کنند. لذا در سالهای اخیر استفاده از داروهای گیاهی جایگزین که اثرات جانبی کمتری را ایجاد نمایند، مورد توجه قرار گرفته است. در این راستا تحقیقات متعددی در رابطه با اثر عصاره گیاه هایپریکوم پروفوراتوم در درمان افسردگی صورت گرفته است (۳). گرچه گیاه هایپریکوم برای هزاران سال به عنوان گیاه دارویی در طب سنتی برای انواع مقاصد درمانی مورد استفاده قرار گرفته است اما شناخت فعالیت و مکانیسمهای عمل آن جدید است. با وجود مطالعات بسیار زیاد در زمینه های افسردگی و مکانیسم عمل نورواندوکرینولوژیکی این گیاه در رابطه با اثرات آن در طی حاملگی به جز چند گزارش محدود گزارش دیگری وجود ندارد لذا در این تحقیق هدف اصلی بررسی اثر احتمالی عصاره استاندارد شده گیاه هایپریکوم پروفوراتوم (با محتوای هایپریسین 0.02%) بر سقط جنین و یا بروز هرگونه تغییرات احتمالی در رشد و نمو جنین و اؤژنز در مادر حامله بود.

نتایج مطالعات ما حاکی از عدم تأثیر عصاره گیاه هایپریکوم در طی حاملگی بر رشد و نمو جنینی و نیز بروز هرگونه ناهنجاری در موش است که با نتایج مطالعات Rayburn و همکارانش مطابقت دارد (۱۰، ۱۱). این محققین نیز فقدان اثر عصاره گیاه هایپریکوم را بر جنین و نوزاد با بکارگیری دوز

بررسیهای میکروسکوپی مقاطع جنینها نیز تفاوتی از نظر ویژگیهای ریخت شناختی داخلی مشاهده نشد.

در بررسیهای سیستم عصبی مرکزی از نظر وضعیت کلی بافت های مذکور و میزان رشد و نمو تفاوتی بین نمونه های تجربی و کنترل وجود نداشت. بررسی ضخامت بخش های ماده خاکستری و سفید در سیستم عصبی مرکزی نیز تفاوت معنی داری را نشان نداد.

در بررسی بافتی کبد از نظر وضعیت کلی بافت مذکور و میزان رشد و نمو تفاوتی بین نمونه های تجربی و کنترل مشاهده نشد. شمارش تعداد سلولهای مگاکاربوسیت در کبد و اندازه سلولهای کبدی و هسته آنها نیز تفاوت معنی داری را نشان نداد. در بررسی بافتی کلیه از نظر وضعیت کلی بافت مذکور و میزان رشد و نمو تفاوتی بین نمونه های تجربی و کنترل مشاهده نشد. شمارش تعداد لوله های کلیوی و قطر آنها نیز تفاوت معنی داری را نشان نداد.

در بررسی بافتی رحم مادر حامله از نظر وضعیت کلی بافت مذکور تفاوتی بین نمونه های تجربی و کنترل مشاهده نشد. در بررسی ضخامت دیواره رحم و تعداد غدد اندومتریال جداره رحم نیز تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

در بررسی تخدمان مادر حامله از نظر وضعیت کلی بافت مذکور تفاوتی بین نمونه های تجربی و کنترل مشاهده نشد.

جدول ۱- مقایسه بین تعداد و اندازه سلولهای جسم زرد و تعداد فولیکول آتروفیه شده در تخدمان و سطح LH و پروژسترون نمونه های تجربی، placebo و کنترل.

گروه	کنترل	تجربی placebo	تجربی	تعداد سلولهای جسم زرد در تخدمان
اندازه سلولهای جسم زرد در تخدمان (μm)	$33/85 \pm 1/36$	$29/30 \pm 1/36$	$48/25 \pm 1/61$	
تعداد فولیکول آتروفیه شده در تخدمان	$6/88 \pm 0/21$	$6/74 \pm 0/23$	$5/12 \pm 0/18$	
تعداد فولیکول آتروفیه شده در تخدمان (IU/L)	$1/85 \pm 0/30$	$1/85 \pm 0/44$	$5/75 \pm 0/44$	
(IU/L) FSH	$0/58 \pm 0/10$	$0/53 \pm 0/02$	$0/72 \pm 0/06$	
(IU/L) LH	$0/53 \pm 0/12$	$0/48 \pm 0/03$	$0/72 \pm 0/03$	
پروژسترون (ng/ml)	$69/93 \pm 9/72$	$65/53 \pm 7/74$	$50/10 \pm 1/70$	

* در گروه تجربی با $p < 0.001$ در مقایسه با دیگر گروهها معنی دار است

در گروه تجربی با $p < 0.05$ در مقایسه با دیگر گروهها معنی دار است

§ در گروه تجربی با $p < 0.01$ در مقایسه با دیگر گروهها معنی دار است

شمارش تعداد فولیکول های بدبوی، اولیه، در حال رشد و گرآف و اندازه آنها و نیز اندازه ائوسیت در آنها تفاوت

حضور غلظت پایین پروژسترون در تعدادی از مطالعات نشان داده شده است. مطالعات انجام شده توسط Milligan و همکاران نشان داد سطح طبیعی پروژسترون در روز ۳ حاملگی ۳۰nM و در روز ۵ حاملگی ۵۰nM است اما لانه‌گزینی با مقادیر کمتری از پروژسترون (۰.۲۵٪ یا کمتر نسبت به میزان طبیعی تا حد $1/6nM \pm 6/6nM$) نیز حفظ می‌شود (۱۳). در حالی که مقادیر نسبتاً کم پروژسترون قادر به حمایت از حاملگی تا زمان لانه‌گزینی است، همان میزان پروژسترون قادر به حمایت حاملگی در دوره بلافارسله بعد از لانه‌گزینی، بین روزهای ۵ و ۹ نمی‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد که حداقل غلظت پروژسترون مورد نیاز در طی این دوره ۴۰–۵۰nM است (۱۳) که با نتایج حاصل از تجربیات ما مطابقت دارد، بطوری که میزان پروژسترون اندازه‌گیری شده در سرم خون مادر حامله تجربی در روز $15/1 \pm 7/7nM$ ، $50/1 \pm 1/1nM$ بوده است که نسبت به میزان طبیعی آن که در موش حامله کنترل در روز ۱۵ اندازه‌گیری شده است ($69/93 \pm 9/73nM$) کاهش معنی‌داری داشته است اما چون در محدوده حداقل نیاز برای حفظ حاملگی قرار دارد سقطی را موجب نشده است. Elbaum و همکاران گزارش کردند کاهش غلظت پروژسترون در موشها تا ۲۰٪ حد طبیعی بوسیله برداشت جسم زرد هیچ گونه اثری بر بقای جنین و رشد جنین یا جفت ندارد (۱۴).

بعد از روز ۱۱ پروژسترون به تنهایی قادر به حفظ حاملگی نیست بلکه به مقادیر کم استراديول نیز نیاز می‌باشد. نیاز به استراديول در روز ۱۱ حاملگی آغاز می‌شود و به نظر می‌رسد حداقل ۳–۴ روز طول می‌کشد (۱۳). در این تحقیق، میزان استراديول سرم خون را در موشهای تجربی و کنترل در روز ۱۵ حاملگی اندازه‌گیری نمودیم که تغییری را نشان نداد (۴۰۰۰ pg/ml) لذا از ترسیم نمودار آن صرف نظر گردید.

در مجموع، یافته‌های مطالعه حاضر بروز هیچگونه ناهنجاری را در جنینها و یا تغییر در رشد و نمو آنها را نشان نمی‌دهد. وضعیت رحم طبیعی است و کاهش میزان پروژسترون خون در محدوده حداقل نیاز برای حفظ حاملگی قرار دارد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی و ریاست محترم دانشکده علوم پایه دانشگاه تربیت معلم که امکان اجرای این طرح را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

روزانه 180 mg/kg دو هفته قبل از حاملگی و برای تمام طول دوره حاملگی گزارش نمودند. از جمله پارامترهای مورد بررسی در تجربیات آنها ویژگیهای رشد و بلوغ فیزیکی نوزادان مانند اندازه نوزادان، وزن بدن، طول بدن، محیط سر، وضعیت بازشدن چشم‌ها، بیرون زدن دندانها و وضعیت اندامهای تناسلی خارجی بوده است. علاوه رشد و تکوین دومین نسل زاده‌ها نیز با نمونه‌های کنترل مقایسه شده و تفاوت معنی‌داری گزارش نشده است (۱۱).

ما در مطالعات خود رحم و تخدمان مادر حامله را نیز مورد بررسی قرار دادیم. بررسیهای انجام شده از نظر وضعیت کلی بافت مذکور تفاوت معنی‌داری را بین نمونه‌های تجربی و کنترل نشان نداد. در بررسی ضخامت دیواره رحم و نیز تعداد غدد اندومتریال جداره رحم نیز تفاوت معنی‌داری بین نمونه‌های تجربی و کنترل مشاهده نشد. بررسیهای انجام شده بر تخدمان مادر حامله نشان‌دهنده برخی تغییرات بافتی از نظر تعداد سلولهای جسم زرد و اندازه آنها و نیز تعداد فولیکول‌های آتروفیه می‌باشد. به علاوه نتایج حاصل از آنالیزهای هورمونی نیز افزایش معنی‌دار هورمونهای LH و FSH و کاهش معنی‌دار هورمون پروژسترون را در نمونه‌های تجربی در مقایسه با نمونه‌های کنترل نشان داد که این امر با توجه به اثر این گیاه بر سیستم عصبی و بنوروتانسیمیترها طبیعی به نظر می‌رسد. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد گیاه هایپریکوم تقریباً بر تمام نوروتانسیمیترهای شناخته شده تاحدی عمل می‌کند (۵). به علاوه مطالعات نشان می‌دهند فلاونوئیدهای هایپریکوم نقش مهمی در تنظیم عملکرد محور هیپوالتالاموس-هیپوفیز-آدرنال ایفا می‌کنند (۱۲). از آنجا که عملکرد تخدمان و رحم توسط محور هیپوالتالاموس-هیپوفیز-گناد و هورمونهای مترشحه از آنها کنترل می‌شود و با توجه به دوز بسیار بالای به کار گرفته شده در این تجربه (دوز معادل انسان در موش 180 mg/kg در روز می‌باشد) احتمال بروز اثرات بافتی و یا تغییرات هورمونی وجود دارد (۱۱، ۱۰). با توجه به اینکه اثر این گیاه بر سیستم عصبی و بر نوروتانسیمیترها بطور مستقیم و یا غیرمستقیم از طریق حساسیت گیرنده و تنظیم آن صورت می‌گیرد، این احتمال وجود دارد که کاهش معنی‌دار پروژسترون با وجود افزایش LH خون به علت عدم حساس شدن گیرنده‌ها در جسم زرد باشد. بهر حال، این کاهش در محدوده‌های حداقل نیاز برای حفظ بارداری قرار دارد که در نتیجه سقطی را به همراه نداشته است. توانایی جنینهای موش برای بقا و تکوین در

REFERENCES

1. Upton R. St John's wort monograph. Herbalgram 40. American Herbal Pharmacopoeia 1997;3-38.
2. Mabberley DJ. The Plant book ; A portable dictionary of the vascular plants. 2nd edition. Cambridge university press. 1997.
3. Snow JM. Hypericum perforatum L. (Hyperiaceae) protocol . J Bot Med 1996;2:16-21.
4. Wheatley D. LI 160, an extract of St John's wort versus amitriptylin in mild and moderately depressed outpatients; a controller 6-week clinical trial. Pharmacopsychiatry 1997;30:S77-S80.
5. Miller AL. St John's wort (Hypericum Perforatum): Clinical effects on depression and other conditions. Alt Med Rev 1998;3(1):18-26.
6. Wagner HB. Pharmaceutical quality of Hypericum extracts. J Geriatr Psychiatr Neurol 1994: S65-S68.
7. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals (translated from the German by Bisset, NG). CRC press scientific publishers. 1994;p:273-75.
8. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum Perforatum L. Pharmacopsychiatry 1997;30:S129-S134.
9. Hobbs C. St John's Wort (Hypericum perforatum L.). American Botanical Council and Herb Research Foundation. Herbal Gram. No.18/19 1989;;24-33.
10. Rayburn WF, Christensen HD, Gonzales CL. Effect of antenatal exposure to St John's wort (hypericum) on neurobehavior of developing mice. Am J Obstet Gynecol 2000;183(5):1225-31.
11. Rayburn WF, Gonzales CL, Christensen HD, Harkins TL, Kupiec TC. Impact of hypericum (St John's wort) given prenatally on cognition of mice off-spring. Neurotoxicology and Teratology 2001;23:629-37.
12. Butterweck V, Hegger M, Winterhoff H. Flavonoids of St. John's wort reduce HPA axis function in rat. Planta Med 2004;70(10):1008-11.
13. Milligan SR, Cohen PE. Silastic implants for delivering physiological levels of progesterone to mice. Reprod Fert Devel 1994;6:235-39.
14. Elbaum DJ, Bender EM, Brown JM, Keyes PL. Serum progesteron in pregnant rats with ectopic or in situ corpora lutea: correlation between amount of luteal tissue and progesterone concentration. Biol Reprod 1975;13:541-45.