

Przeciwdepresyjne działanie dziurawca

Antidepressant activity of St. John's wort

prof. dr hab. Iwona Wawer¹, dr hab. n. farm. Katarzyna Paradowska², dr Wojciech Łuszczyna³

¹Karpacka Państwowa Uczelnia, Krosno

²Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Wydawnictwo Medyk, redakcja „Leku w Polsce”

■ **Słowa kluczowe:** dziurawiec, *Hypericum perforatum*, depresja, bioaktywne związki, hiperycyna, hiperforyna.

■ **Keywords:** St. John's wort, *Hypericum perforatum*, depression, bioactive compounds, hypericin, hyperforin.

■ **Abstract:** Phytotherapy can be beneficial for patients with depressive symptoms, especially seniors, and herbal drugs containing the extract of St John's wort (*Hypericum perforatum*) are effective and widely used. Pharmacologically active molecules of interest include hypericin, hyperforin and their derivatives. These compounds can be isolated in small amounts from herb, but the methods of their total organic synthesis should be developed. Actually, antidepressant effects of St John's wort appear to be attributable to the hyperforin, rather than to hypericin. The effects result from the action of complex mixture of constituents. Standardization of the extracts for the production of drugs should include major compounds responsible for antidepressant activity: hypericin, hyperforin and total flavonoids.

■ Wprowadzenie

Depresja

Minister Zdrowia ustanowił przed 20 laty Ogólnopolski Dzień Walki z Depresją, który przypada 23 lutego. Celem tego dnia jest upowszechnienie wiedzy na temat depresji i zachęcenie chorych do leczenia. *Depresja dotyka ludzi w różnym wieku, z różnych środowisk. W najgorszym przypadku depresja może być przyczyną samobójstwa i jest drugą najczęściej występującą przyczyną zgonów w grupie 15-29 lat. Dbamy, by dostępne leki przeciw tej chorobie były bezpieczne i skuteczne* – napisał na Twitterze prezes URPL, dr **Grzegorz Cessak**.

Depresja, druga najczęstsza przyczyna niepełnosprawności wynikającej ze stanu zdrowia na świecie, jest poważną chorobą, znacząco

wpływającą na jakość życia pacjentów i ich zdolność funkcjonowania w każdym obszarze życia. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) objawia się smutkiem, utratą zainteresowań i przyjemności, poczuciem winy, niską samooceną, zaburzeniami snu i apetytu, uczuciem zmęczenia i osłabieniem koncentracji. Szacuje się, że ok. 50% pacjentów z depresją nigdy nie trafi do psychiatry. Objawy depresji dotyczą 10-20% populacji, 3-4% populacji wykazuje objawy choroby depresyjnej (ok. 1,5 mln w Polsce), ale znacznie częściej depresja występuje u osób starszych, powyżej 65. r.ż. Nasilenie objawów depresji obserwuje się od początku pandemii COVID-19, co wynika ze społecznej izolacji, braku kontaktów z rodziną i przyjaciółmi.

Etiologia choroby nie jest do końca poznana. Istnieje bardzo wiele teorii – wydaje się uprawnionym stwierdzenie, że jest to choroba wieloprzyczynowa, powodowana przez różnorodne czynniki bio-psycho-społeczne. Ze względu na ten fakt diagnostyka depresji nie jest sprawą prostą i jednoznaczną. Pomocne są kryteria rozpoznawania epizodu depresyjnego według ICD-10 (tab. 1). Mnogość przyczyn depresji, jak również nieswoistość objawów (brak objawów patognomicznych) utrudniają postawienie diagnozy. Depresja może pozostać nierozpoznana przez dłuższy czas i stać się przyczyną niezrozumienia sytuacji chorego, który często jest odbierany jako osoba leniwa, antypatyczna, aspołeczna, niechlujna.

Dla potwierdzenia pełnego epizodu depresji konieczne jest stwierdzenie co najmniej 2 objawów podstawowych (obniżony nastrój nie musi być jednym z nich) i 2 objawów dodatkowych. Objawy utrzymują się przez okres co najmniej 2 tygodni.

W zależności od liczby i nasilenia objawów wyróżniamy depresję:

- łagodną,
- umiarkowaną,
- ciężką.

Kryteria depresji łagodnej według tab. 1 to:

- co najmniej dwa objawy podstawowe (A),
- jeden lub więcej objawów dodatkowych (B),
- $A + B \geq 4$.

Objawy nie muszą osiągać maksymalnego nasilenia. Pacjent ma zwykle trudności w wyko-

nywaniu pracy i codziennych obowiązków, jednak ich spełnianie nie jest zaburzone całkowicie. Jeżeli objawy depresji łagodnej lub umiarkowanej utrzymują się ok. 2-4 tygodni, zalecana jest konsultacja psychiatryczna. W przypadku ciężkich objawów konsultacja powinna być bezwzględnie.

Leczenie depresji nie należy do zadań łatwych. Powszechnie stosowane syntetyczne leki przeciwdepresyjne nie działają tak, jak to widzimy na filmach – 10 minut po połknięciu. Takie „filmowe” są też oczekiwania pacjentów. Tymczasem leki z tej grupy zaczynają działać najwcześniej po kilku tygodniach systematycznego stosowania (okres ten może wydłużyć się nawet do kilku miesięcy). Znacznie szybciej od efektów terapeutycznych, pojawiają się działania niepożądane, czasem o dużym nasileniu, co powoduje samowolne przerwanie terapii. Syntetyczne leki przeciwdepresyjne wchodzi też w liczne, często bardzo groźne interakcje z innymi lekami czy ze składnikami pożywienia i alkoholem, co powinno powodować zmianę diety (przykładem jest tyramina występująca w serach (głównie pleśniowych), wędzonych rybach, suszonych wędlinach czy kiszonkach, ale także w suplementach diety. Niestety, pacjent rzadko jest o tym dokładnie informowany przez lekarza, często nie czyta ulotek, co skutkuje odstawieniem leku po kilku tygodniach zażywania przez około połowę pacjentów (dane NFZ). Jednak sprzedaż leków przeciwdepresyjnych i innych o działaniu psychotropowym dynamicznie rośnie, co obecnie związane może być z pandemią COVID-19

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania epizodu depresyjnego według ICD-10

Objawy podstawowe (A)	Objawy dodatkowe (B)
Obniżony nastrój	Osłabienie koncentracji i uwagi
Zmniejszenie energii prowadzące do wzmożonej męczliwości i zmniejszenia aktywności	Niska samoocena i mała wiara w siebie
Utrata zainteresowań i zdolności do radowania się	Poczucie winy i małej wartości (nawet w epizodach o łagodnym nasileniu)
	Pesymistyczne, czarne widzenie przyszłości
	Myśli i czyny samobójcze
	Zaburzenia snu
	Zmniejszony apetyt

– i tak tylko od marca do kwietnia 2020 r. (miesiąc do miesiąca) sprzedaż leków przeciwpsychotycznych, uspokajających i nasennych wzrosła o 24%, przeciwdepresyjnych – aż o 33%, co może oznaczać dalszą utratę kontroli lekarzy nad leczeniem, z opisanymi powyżej skutkami.

W tej sytuacji warto zwrócić się w stronę natury, zwłaszcza w przypadkach depresji o łagodnym i średnim nasileniu. Naturalne leki OTC ordynowane są w aptece, w związku z tym to farmaceuta może stać się osobą podejmującą interwencję terapeutyczną w ramach opieki farmaceutycznej.

■ Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Przedłużająca się pandemia koronawirusa i wzrost przypadków depresji powoduje także zwiększenie zainteresowania preparatami ziołowymi. W leczeniu lekkich postaci depresji, a zwłaszcza u starszych pacjentów dobre wyniki daje **fitoterapia z wykorzystaniem preparatów dziurawca**. Leki z ekstraktem z dziurawca korzystnie działają też w stanach wyczerpania psychicznego i umysłowego.

W tradycyjnej medycynie naparów z dziurawca używano przy dolegliwościach wątroby, a nalewki na poprawę nastroju. Obserwacja ta okazała się inspirująca dla współczesnych farmakologów w badaniach nad związkami o działaniu przeciwdepresyjnym. Które związki obecne w ekstrakcie z dziurawca działają przeciwdepresyjnie i jaki jest mechanizm ich działania? Na to pytanie nie ma jednoznacznej odpowiedzi, ale warto poznać opinie naukowców i wyniki prowadzonych prac.

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) to pospolita roślina naszych łąk, jej żółte kwiatki pojawiają się w końcu czerwca. Kwiaty po roztarciu wydzielają czerwony sok, stąd ludowe nazwy: krew św. Jana, ziele świętojańskie.

Dziurawiec należy do roślin leczniczych, które są uprawiane na plantacjach. Surowiec farmaceutyczny w postaci suszonego ziele jest standaryzowany, jednak zawartość substancji czynnych jest zmienna, bo zależy od odmiany i warunków klimatycznych [1,2]. Jednocześnie

rośnie popyt na wysokiej jakości standaryzowane ekstrakty; są one składnikami leków, ale także suplementów diety i kosmetyków.

Według zasad nowoczesnej fitoterapii, leki produkowane z roślin muszą być przebadane w badaniach klinicznych, pokazujących ich skuteczność i bezpieczeństwo. Jednak badania, które miałyby udowodnić korzyści leków roślinnych, są bardzo trudne do przeprowadzenia. Do wykonania badań *in vitro* (na liniach komórkowych), *in vivo* (na zwierzętach), a przede wszystkim do badań klinicznych są potrzebne w większych ilościach poszczególne związki obecne w ekstrakcie. W przypadku ziele dziurawca to głównie hiperycyna i hiperforyna.

■ Hiperycyna i hiperforyna z *Hyperici herba*

Ziele dziurawca (*Hyperici herba*) ma monografie Farmakopei Polskiej, Europejskiej, Komisji Europejskiej, ESCOP i WHO.

Według monografii, najbardziej charakterystyczne dla tego surowca są naftodiantrony i związki pokrewne, w tym pseudohiperycyna i hiperycyna, które odpowiadają za czerwoną barwę soku. Ziele powinno zawierać nie mniej niż 0,08% hiperycyny i wszystkich jej pochodnych liczone w odniesieniu do suchej masy [3]. Zawartość pseudohiperycyny jest około 2-4 razy większa niż hiperycyny.

W dziurawcu są pochodne floroglucyny; najwięcej jest hiperforyny (2-4,4%). Stwierdzono obecność flawonoidów, biflawonoidów, glikozydów kwercetyny (hiperozyd, rutyna), luteoliny oraz ksantonów (tab. 2).

W wyciągach wodnych są takie związki jak fenolokwasy i glikozydy flawonoidowe rozpuszczalne w wodzie, które działają korzystnie w przypadku dolegliwości wątroby i układu pokarmowego. Wyciągi alkoholowe i olejowe z ziele dziurawca zawierają hiperycynę, hiperforynę (ryc. 1) i związki pochodne **działające przeciwdepresyjnie**.

Początkowo surowiec standaryzowano na zawartość flawonoidów w przeliczeniu na hiperozyd, w ilości nie mniejszej niż 1,8%.

Depremin 612mg

*Hyperici herbae extractum
siccum quantificatum*
612 mg, tabletki powlekane

NATURALNA RÓWNOWAGA

LEK ZIOŁOWY BEZ RECEPTY

przeznaczony do krótkotrwałego leczenia objawów
łagodnych zaburzeń depresyjnych



Depremin 612mg; 1 tabletkę zawiera 612 mg wyciągu (w postaci wyciągu suchego, kwantyfikowanego) z *Hypericum perforatum* L., herba (ziele dziurawca) (DERpierzotny3-6:1), co odpowiada: 0,6 mg – 1,8 mg sumy hiperycyn w przeliczeniu na hiperycynę, 36,72 mg – 91,80 mg sumy flawonoidów w przeliczeniu na rutynę, nie więcej niż 36,72 mg hyperforyny; rozpuszczalnik ekstrakcyjny: etanol 60% (V/V). **Wskazania:** Produkt leczniczy roślinny przeznaczony do krótkotrwałego leczenia objawów łagodnych zaburzeń depresyjnych. **Przeciwwskazania:** Jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku. Jeśli pacjent jednocześnie stosuje leki o działaniu zmniejszającym reakcję odrzucenia przeszczepu: cyklosporynę, takrolimus do użytku ogólnoustrojowego, leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV: amprenawir, indynawir i inne inhibitory proteazy, leki przeciwnowotworowe: irynotekan i leki przeciwwzakrzepowe: warfarynę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Depremin 612mg należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Podczas leczenia należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie UV (ultrafioletowe). Z uwagi na brak wystarczających danych, stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Colfarm S.A., ul. Wojska Polskiego 3, 39-300 Mielec.

PRODUCENT: Zakłady Farmaceutyczne COLFARM S.A.
ul. Wojska Polskiego 3, 39-300 Mielec, infolinia: 800 800 178

www.colfarm.pl

COLFARM

Przed użyciem zapoznaj się z ulotką, która zawiera wskazania, przeciwwskazania, dane dotyczące działań niepożądanych i dawkowanie oraz informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego, bądź skonsultuj się z lekarzem lub farmaceutą, gdyż każdy lek niewłaściwie stosowany zagraża Twojemu życiu lub zdrowiu.

Tabela 2. Związki biologicznie czynne dziurawca *Hypericum perforatum*

Naftodiantrony	Hiperycyna i jej pochodne (pseudohiperycyna, protohiperycyna, protopseudohiperycyna, cyklopseudohiperycyna)
Pochodne floroglucyny	Hiperforyna, adhiperforyna, furanohiperforyna, hydroperoksykadiforyna
Flawonoidy	Flawonole (kwercetyna, kemferol), flawony (luteolina), biflawonoidowe pochodne apigeniny (amentoflawon, biapigenina) oraz glikozydy kwercetyny (hiperozyd, rutyna, kwercytryna, izokwercytryna, 3-O- β -glukuronid kwercetyny) i glikozydy luteoliny
Ksantony	Pochodne γ -pironu – tetrahydroksyksantonu; mangiferyna, γ -mangostyn, garcynon-E, garcynon-C
Kwasy fenolowe	Kwas kawowy, chlorogenowy, kumarowy
Garbniki katechinowe	Katechina, epikatechina, procyjanidyna B2
Składniki olejku eterycznego	Germakren D, β -kariofilen, α -pinen, β -pinen, β -ocimen, mircen, α -terpineol, undekan, limonen, metylobutenol, 2-metylooctan

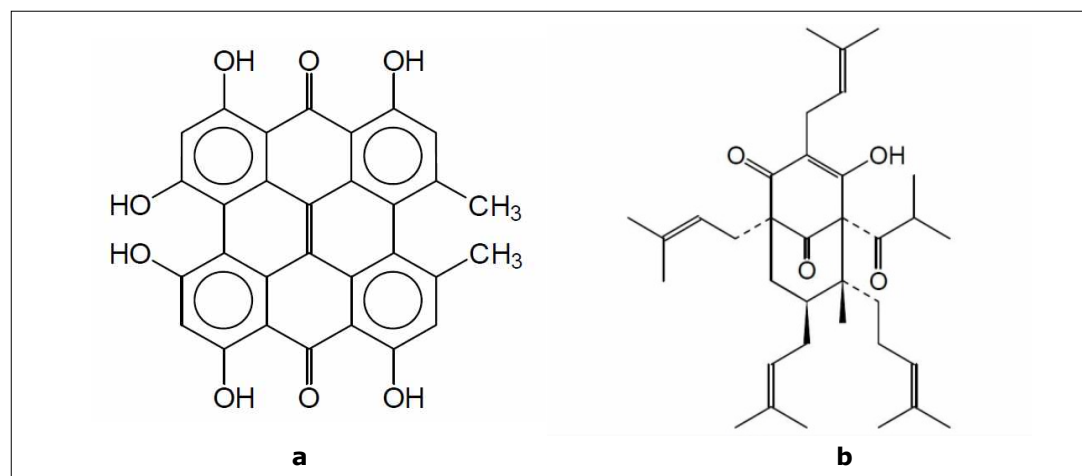
Obecnie, według Farmakopei Polskiej X, surowiec standaryzowany jest na zawartość sumy hiperycyn w przeliczeniu na hiperycynę, w ilości nie mniejszej niż 0,08% [4].

Prowadzone są próby uprawy dziurawca, aby zwiększyć zawartość pożądaných substancji czynnych. Na zawartość flawonoidów i innych związków polifenolowych w roślinach uprawianych w Polsce ma wpływ termin zbioru ziele [5]. Zawartość hiperforyny i rutyny w ziele można zwiększyć przez optymalizację temperatury i intensywności światła [6].

Izolacja hiperycyny i hiperforyny z ziele jest pracochłonna, głównie z powodu małej zawartości tych związków w surowcu oraz ich niestabilności w świetle i w podwyższonej temperaturze. Wię-

sze ilości można wyizolować z surowca roślinnego, stosując ekstrakcję dwutlenkiem węgla w warunkach nadkrytycznych [7]. Proces optymalizowano na zawartość hiperforyny, zmieniając ciśnienie i gęstość fluidu, ale wzrost temperatury był niekorzystny, bo hiperforyna ulegała degradacji.

Duże zainteresowanie farmakologów hiperycyną i hiperforyną stymuluje prace nad ich chemiczną syntezą. Pierwsze syntezы hiperycyny miały wydajność poniżej 10%, ale proces opisany w 2018 r. umożliwia otrzymanie jej z wydajnością 90-96% [8]. Pochodne hiperycyny są poszukiwane jako fotouczulacze w terapii fotodynamicznej nowotworów. Warto odnotować doniesienia o antywirusowej aktywności hiperycyny, etylohiperycyny i związków pochodnych [9].

**Rycina 1.** Wzory chemiczne hiperycyny (a) i hiperforyny (b)

Hiperforyna jest reprezentantem policyklicznych prenylowanych floroglucynoli. Jej totalna synteza chemiczna jest skomplikowana, otrzymuje się ją z niską wydajnością [10]. To substancja bardzo niestabilna, która pod wpływem światła i podwyższonej temperatury ulega utlenieniu.

■ Działanie przeciwdepresyjne: hiperycyna czy hiperforyna?

W licznych badaniach klinicznych potwierdzono, że **dziurawiec działa skutecznie w przypadku łagodnej i umiarkowanej depresji**. Przegląd i metaanalizę 23 randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności dziurawca w leczeniu depresji opublikowano w 1996 r. [11]. Stwierdzono, że ekstrakty z ziela były skuteczniejsze niż placebo i miały mniej efektów ubocznych niż standardowe leki antydepresyjne.

Jednak badania nie dały pewności, że dziurawiec jest bardziej skuteczny niż syntetyczne leki. Przegląd prac na temat antydepresyjnego działania dziurawca wykonany w 2017 r. [12] pokazuje ponad 5 tys. publikacji, które ukazały się w latach 1960-2016, co dobitnie świadczy o skali zainteresowania tym surowcem na całym świecie.

Podanie ekstraktu z dziurawca ma wpływ na czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Badania encefalograficzne pokazały, że u pacjentów stosujących ekstrakty z dziurawca następują zmiany aktywności odpowiednich fal mózgowych, świadczących o odprężeniu. Korzystny wpływ dziurawca wynikający z badań psychoaktywności to zmniejszenie uczucia zmęczenia, niechęci do pracy, poprawa snu, lepsza zdolność koncentracji.

Który związek lub grupa związków odpowiada za działanie uspokajające i przeciwdepresyjne? Ustalono, że wyciągi z ziela hamują wychwyt zwrotny serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, podobnie jak przeciwdepresyjne leki syntetyczne. Z dotychczasowych badań wynika, że hiperforyna wykazuje właściwości hamujące wychwyt zwrotny neuroprzekazników, ale hiperycyna i kemferol nie mają takich właściwości.

Uważano, że to hiperycyna hamuje aktywność enzymów: monoaminooksydazy (MAO) i katecholo-O-metylotransferazy (COMT). Jednak podobnie działały wyciągi z dziurawca bez hiperycyny, co sugerowało, że za aktywność surowca (np. hamowanie zwrotnego wchłaniania neurotransmiterów, oddziaływanie z receptorami GABA) odpowiada cały zespół związków bioaktywnych.

Działanie przeciwdepresyjne przypisywane hiperycynie zostało więc zakwestionowane [13], prawdopodobnie wynika ono z obecności innych związków. Pochodne floroglucyny: hiperforyna i adhiperforyna wykazały właściwości przeciwdepresyjne w zwierzęcym modelu depresji [14, 15]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Xiang i wsp. [16] zwrócono uwagę na kluczową rolę hiperforyny. Interesujące, że działa też frakcja flawonoidowa, zawierająca glikozydy kwercetyny. Pokazano, że flawonoidy działają w podobny sposób jak imipramina, syntetyczny lek przeciwdepresyjny [17].

Możliwe wyjaśnienie mechanizmu przyniosły eksperymenty na myszach poddanych chronicznemu stresowi [18]. W wyniku stresu obserwowano spadek stężenia cynku w korze mózgowej. Natomiast podawanie hiperforyny (2,5 lub 5 mg/kg) powodowało wzrost jego stężenia w hipokampie, co korelowało z efektem antydepresyjnym.

Obecnie uważa się, że za korzystne efekty w leczeniu stanów depresyjnych odpowiada **hiperforyna** i kilka innych związków działających synergicznie, m.in. są to naftodiantrony, pochodne floroglucyny oraz flawonoidy.

■ Zastosowanie kliniczne wyciągu z dziurawca

Dziurawiec zwyczajny jest składnikiem leków ziołowych w sprzedaży bez recepty (OTC). W wielu krajach (m.in. USA, Niemcy) preparaty z dziurawca są alternatywą dla leków syntetycznych w leczeniu epizodów depresji o łagodnym i umiarkowanym przebiegu. Na polskim rynku występuje w postaci suszonego ziela, soku, inkraktu, kapsułek, tabletek oraz jako składnik płynów doustnych o działaniu uspokajającym lub stosowanych w niestrawności.

Substancją czynną leku stosowanego w przypadku łagodnej depresji jest **wyciąg suchy z ziela**. Wyciąg zawiera oznaczoną ilość hiperycyn (suma hiperycyn w przeliczeniu na hiperycynę) i hyperforyny oraz oznaczoną zawartość flawonoidów (suma flawonoidów w przeliczeniu na rutynę).

Dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego należy stosować odpowiednio przygotowane preparaty z dobrych surowców roślinnych w dawce minimum 300 mg na dobę; zazwyczaj stosuje się 600 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Jeśli po upływie 4 tygodni nie nastąpiła poprawa (lub pacjent czuje się gorzej), należy zwrócić się do lekarza.

Dziurawiec może być stosowany w leczeniu **łagodnej oraz umiarkowanej postaci depresji**. Można też stosować lek w **depresji towarzyszącej przewlekłym zespołom bólowym** (efekt analgetyczny) oraz **u kobiet w okresie menopauzy** (łagodzenie jej objawów).

Jak już wspomniano, w wielu krajach (m.in. USA, Niemcy) preparaty z dziurawca są akceptowaną alternatywą dla leków syntetycznych w leczeniu epizodów depresji o łagodnym i umiarkowanym przebiegu.

Preparaty na bazie dziurawca są bardzo dobrze tolerowane, a działania niepożądane zaobserwowano o 30% rzadziej niż u pacjentów przyjmujących syntetyczne leki przeciwdepresyjne.

Preparaty zawierające wyciągi z dziurawca powinny być jednak stosowane pod kontrolą lekarza i/lub farmaceuty, aby uniknąć interakcji z innymi lekami (m.in. syntetycznymi przeciwdepresyjnymi, przeciwwzakrzepowymi, przeciw-wirusowymi – stosowanymi w leczeniu HIV, hamującymi odrzucanie przeszczepów, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi). Ryzyko wystąpienia interakcji rośnie u osób starszych przyjmujących systematycznie kilka syntetycznych leków z różnych grup terapeutycznych. Długotrwałe przyjmowanie dziurawca, zwłaszcza wyższych dawek, może powodować reakcje fototoksyczne (zwiększenie wrażliwości na promieniowanie UV-A; dotyczy to zwłaszcza osób o jasnej karnacji).

■ Podsumowanie

Standaryzowany wyciąg z dziurawca to wieloskładnikowy lek roślinny. Jego składniki działają wielokierunkowo, wpływają na różne mechanizmy biologiczne.

Leki zawierające wyciąg z ziela dziurawca są przeznaczone do leczenia objawów łagodnych i średnio wyrażonych zaburzeń depresyjnych – zostały udokumentowane korzyści terapeutyczne stosowania dziurawca w tych wskazaniach. © ®

Autor korespondujący:

dr hab. n. farm. Katarzyna Paradowska
katarzyna.paradowska@wum.edu.pl

Nadesłano: 26-02-2021

Piśmiennictwo:

1. Southwell I, Bourke Ch. Seasonal variation in hypericin content of *Hypericum perforatum* L. *Phytochem.* 2001;56:5:437-441.
2. Puente Molins M, Corral J, Aliyu O i wsp. Biogeographic variation in genetic variability, apomixis expression and ploidy of *St. John's wort* (*Hypericum perforatum* L.) across its native and introduced range. *Annals of Botany* 2014;113,3:417-427.
3. Monografia EMA: European Medicines Agency. Herbal medicines for human use. Assessment report on *Hypericum perforatum* L. herba. 12.11.2009.
4. Farmakopea Polska Wydanie X, Tom I, Warszawa 2014; 899-901, 1486-1487.
5. Makarova K, Sajkowska-Kozielewicz JJ, Zawada K, i wsp. Harvest time affects antioxidant capacity, total polyphenol and flavonoid content of Polish *St. John's wort's* (*Hypericum perforatum* L.) flowers. *Sci Rep.* 2021;11(1): 3989.
6. Kuo CH, Chou YC, Liao KC, Shieh CJ, Deng TS. Optimization of light intensity, temperature, and nutrients to enhance the bioactive content of hyperforin and rutin in *St. John's Wort*. *Molecules.* 2020;25(18):4256.
7. Römpp H i wsp. Enrichment of hyperforin from *St. John's wort* (*Hypericum perforatum*) by pilot-scale supercritical carbon dioxide extraction. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21(4):443-51.
8. Zhang Y, Shang K i wsp. Highly efficient green synthesis and photodynamic therapeutic study of hypericin and its derivatives. *RSC Adv.* 2018;8:21786-21792.
9. Yip L, Hudson JB i wsp. Antiviral activity of a derivative of the photosensitive compound hypericin. *Phytomedicine.* 1996;3;185-190.
10. Sparling BA, Moebius DC i wsp. Enantioselective total synthesis of hyperforin. *J Am Chem Soc.* 2013;135(2):644-7.
11. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, i wsp. *St. John's wort* for depression - an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 1996; 313(7052):253-8.
12. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of *Hypericum perforatum* (*St. John's wort*) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017; 210:211-221.
13. Kubin A, Wierrani F i wsp. Hypericin – the facts about a controversial agent. *Curr Pharm Des.* 2005;11:233-253.
14. Cervo L, Rozio M i wsp. Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts. *Psychopharmacology.* 2002;164:423-428.
15. Tian J, Zhang F i wsp. Antidepressant-like activity of adhyperforin, a novel constituent of *Hypericum perforatum*. *L. Sci Rep.* 2014;4:5632.
16. Xiang Ng Q, Venkatanarayanan N i wsp. Clinical use of *Hypericum perforatum* (*St. John's wort*) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;210:211-221.
17. Butterweck V, Jürgenliemk G i wsp. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Med.* 2000;66:3-6.
18. Szweczyk B, Pochwat B i wsp. Antidepressant-like activity of hyperforin and changes in BDNF and zinc levels in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Behav Brain Res.* 2019;372:112045.