

PREGLED NAJNOVEJŠIH RAZISKAV DVOKRPEGA GINKA (GINKGO BILOBA): POTENCIAL ZA NOVE INDIKACIJE

REVIEW OF THE LATEST RESEARCH ON GINKGO (GINKGO BILOBA): POTENTIAL FOR NEW INDICATIONS

AVTORJA / AUTHORS:

Sara Papa, dipl. kozmet.¹
izr. prof. dr. Janez Mravljak, mag farm.²

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: janez.mrvljak@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Dvokrpi ginko (*Ginkgo biloba* L.), ena najboljše raziskanih in najpogosteje uporabljenih zdravilnih rastlin, že dolga desetletja vzbuja zanimanje zaradi svojih potencialnih terapevtskih lastnosti. Izvleček listov dvokrpega ginka je pridobil široko priznanje tudi v sodobni farmakologiji in klinični praksi, kjer se je uveljavil zaradi svoje sposobnosti izboljšanja nevroloških težav, zlasti z dokazanimi učinki na izboljšanje stanja demence. V zadnjem času se pojavljajo obetavne raziskave, ki kažejo na potencialne nove indikacije, ki jih bomo v tem članku podrobneje pregledali.

KLJUČNE BESEDE:

delovanje, *Ginkgo biloba*, raziskave, uporaba

ABSTRACT

Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), one of the best-researched and most commonly used medicinal plants, has been of interest for its potential therapeutic properties for decades. Ginkgo leaf extract has also gained widespread recognition in modern pharmacology and clinical practice, and has gained recognition due to its ability to enhance neurological disorders, particularly with demonstrated effects on improving dementia conditions. Promising research has recently emerged indicating potential new indications, which we will examine in more detail in this article.

KEY WORDS:

effects, *Ginkgo biloba*, research, usage

1 UVOD

Dvokrpi ginko (*Ginkgo biloba* L.) je do 30 m visoko drevo golosemenk, ki izvira iz Kitajske. Ima prepoznavne, na videz pahljačaste liste, ki so globoko razcepljeni do dvokrpi, usnjati, vilasto žilnati in dolgopecljati. Rastlina je dvodomna, z neopaznimi cvetovi, ki na ženskih drevesih dozoriijo v plodove zelo neprijetnega vonja po butanojski kislini. Dvokrpi ginko je edini preživeli predstavnik skupine, ki je bila pred približno 270 milijoni let razširjena po vsem svetu, zato mu pravimo tudi živi fosil (1).

Po pozitivnih rezultatih številnih kliničnih raziskav na odraslih, starih 50 let in več, v katerih so proučevali njegovo učinkovitost pri izboljšanju spomina, je Evropska agencija za zdravila (EMA) priznala izvleček listov dvokrpega ginka kot zdravilo rastlinskega izvora za izboljšanje (s starostjo povezane) kognitivne okvare in kakovosti življenja pri blagi demenci (2). Takšno priznanje s strani EMA na podlagi stroge ocene varnosti in učinkovitosti odpira vrata za širšo uporabo te rastline v izboljšanju kakovosti življenja in obvladovanju različnih zdravstvenih izzivov.

Namen tega članka je predstaviti nove raziskave, v katerih raziskovalci poročajo o novih mehanizmih delovanja oz. novih potencialnih načinih uporabe izvlečkov dvokrpega ginka. V prvem delu članka bomo obravnavali raziskave *in vitro* in *in vivo* ter v drugem delu klinične raziskave. Pri tem moramo poudariti, da učinkov, proučevanih v znanstvenih raziskavah, ki ne izvirajo iz kliničnih raziskav ali raziskav na ljudeh, ne moremo enostavno ekstrapolirati na učinke pri ljudeh.

V raziskavah najpogosteje uporabljajo izvleček EGb 761, standardiziran izvleček iz listov dvokrpega ginka, ki vsebuje 24 % flavonoidov in 6 % terpenskih laktonov. Flavonoidni del skoraj v celoti sestavljajo flavanol-O-glikozidi, kot so kvercetin, kempferol in izoramnetin (preglednica 1), ki so glikozilirani z glukozo ali ramnozo (3). Standardizirani izvleček ima tudi definirano razmerje med rastlinsko drogo in končnim izdelkom ali DER (drug to extract ratio). DER za EGb 761 je 35–67 : 1, kar pomeni, da iz 35 do 67 kg listov pridobijo 1 kg izvlečka. Poleg izvlečkov iz listov v raziskavah uporabljajo tudi izvlečke iz semen in eksokarpa plodov.

2 RAZISKAVE IN VITRO IN IN VIVO

2.1 ANTIDIABETIČNI UČINKI

Raziskave kažejo, da je eden od glavnih mehanizmov, s katerim izvleček listov dvokrpega ginka preprečuje diabetes, povečanje števila β -celic in stimuliranje izločanja inzulina. Poleg učinka na β -celice in inzulini izvleček listov dvokrpega ginka dokazano izboljša antioksidativni status z zmanjšanjem oksidativnega stresa (4–7).

Z novejšimi raziskavami *in vivo* se znanstveniki posvečajo tudi protivnetnemu delovanju izvlečkov dvokrpega ginka, s katerimi so potrdili dobre antidiabetične učinke. Priyanka in sod. so ugotovili, da je bilobalid (preglednica 1) zaščitil adipocite pred inzulinsko odpornostjo, ki jo povzroča pomanj-

kanje kisika, ter zmanjšal vnetje s povečanjem izločanja specifičnega protivnetnega mediatorja adiponektina. Prav tako je blokiral serinsko fosforilacijo receptorjev substrata inzulinskega receptorja 1 v inzulinski signalni kaskadi, zmanjšal vnetno tvorbo adipokinov in zmanjšal aktivacijo jedrnega dejavnika kappa B/c-Jun N-končne kinaze. Z zmanjšanjem teh mediatorjev je bilobalid pokazal protivnetne lastnosti, ki lahko prispevajo k antidiabetičnim učinkom (8).

V raziskavi, objavljeni leta 2021, so Jing in sod. preverili vpliv izvlečka semen dvokrpega ginka na znižanje ravni krvnega sladkorja pri miših s sladkorno boleznijo tipa 2. Semena so pripravili tako, da so po segrevanju v mikrovalovni pečici odstranili zunanjo lupino, šest ur sušili v pečici in jih nato zdrobili v prah ter presejali skozi sito. Tako pripravljen prah so uporabljali v štiritedenskem prehranjevanju miši z mešano prehrano (prehrana je vsebovala 1,35 % semen dvokrpega ginka). Rezultati so pokazali zmanjšane ravni krvnega sladkorja ter znižane ravni inzulina v serumu. Predlagan mehanizem delovanja je posreden ali neposreden vpliv na presnovo lipidov, presnovo krvnega sladkorja in signalne poti presnove inzulina (9).

V drugi raziskavi so proučevali vpliv semen dvokrpega ginka na presnovo lipidov pri debelih miših. Semena so bila pripravljena po podobnem protokolu kot v raziskavi (9). Miši so razdelili v štiri skupine: miši brez hiperlipidemije (NC), miši s hiperlipidemijo (HC), miši s hiperlipidemijo, ki so peroralno prejemale semena dvokrpega ginka (HC/DGP), in miši s hiperlipidemijo, ki so peroralno prejemale pšenično moko (HC/WF). Po 18 tednih so v serumu zabeležili skoraj enake ravni trigliceridov in holesterola z nizko gostoto lipoproteinov v HC/DGP in NC. Ravni trigliceridov in holesterola z nizko gostoto lipoproteinov pa so bile znatno višje v skupini HC/WF in skupini HC. Prav tako so poročali o manjši masi telesne maščobe v primeru skupine HC/DGP, medtem ko se je teža telesne maščobe v primeru HC in HC/WF, povečala (10). Z učinkom na holesterol in trigliceride pripisujemo semenu dvokrpega ginka tudi antilipidemične učinke.

2.2 VAZOAKTIVNI UČINKI

Izvečki dvokrpega ginka kažejo vazoaktivne učinke *in vitro* in *in vivo* preko prilagajanja ravni dušikovega oksida. Dušikov oksid ima več funkcij, odvisno od celičnega okolja, v katerem se sprosti (11). V raziskavah *in vitro* in *in vivo* so opazili, da je izvleček listov dvokrpega ginka v normalnih fizioloških pogojih povečal raven dušikovega oksida, kar je vodilo v vazodilatacijo ter povečan pretok krvi (12). Takšen vazodilatacijski učinek je posledica sposobnosti izvlečka,

da aktivira encim endotelijsko sintazo dušikovega oksida (eNOS) ter uravnava molekularne poti, ki vodijo do sinteze dušikovega oksida. Po aktivaciji ima eNOS povečano afiniteto za kalcijeve ione, kar prav tako vodi v vazodilatacijo (11, 12, 13). Vazodilatacijski učinek so pripisali ginkolidom, bilobalidu ter flavonoidnim glikozidom (12, 14, 15).

V drugi raziskavi *in vitro* so poročali o zmanjšani tvorbi dušikovega oksida v stanju, ko niso bili vzpostavljeni normalni fiziološki pogoji. Med stanjem pomanjkanja kisika, kjer dušikov oksid deluje kot prozvetna molekula, je izvleček listov dvokrpega ginka zmanjšal izražanje jedrnega dejavnika kappa B, ta pa je pomemben za regulacijo transkripcije encima inducibilne sintaze dušikovega oksida (iNOS), ki je pomemben za tvorbo dušikovega oksida. Domnevajo, da so za učinke odgovorni terpeni (16).

2.3 ANTIDEPRESIVNI UČINKI

Pri raziskavah na miših so opazili antidepresivne učinke izvlečka dvokrpega ginka. Poročajo, da so se ravni tumorske nekroze α , interleukina 1 in serotonina v hipokampusu po dajanju izvlečka listov znižale, kar kaže na učinke, podobne antidepresivom. Izvleček listov je tudi zaviral sproščanje serotonina v periferni krvi in aktiviral antiapoptotične poti, povezane z ob hipoksiji induciranim faktorjem 1 (17).

V drugi raziskavi so zdravili z izvlečkom listov dvokrpega ginka skupino podgan, za kontrolo so uporabili placebo. Skupina podgan, ki je prejela izvleček, je po končani raziskavi kazala manj depresivnih znakov (18). Ti rezultati nakazujejo, da ima izvleček listov dvokrpega ginka potencialne antidepresivne učinke preko regulacije izražanja beljakovin možganskega nevrotrofičnega dejavnika v hipokampalnem jedru (4, 18, 19).

2.4 UČINKI PROTI RAKU

Velika pozornost je namenjena tudi raziskavam, ki proučujejo učinek izvlečkov dvokrpega ginka na rakava stanja. Pri raziskavi učinka izvlečka listov na človeške rakave celice želodca SGC7901 *in vitro* in *in vivo* so opazili, da je izvleček povzročil povečanje števila celic v fazi G1 (prva faza celičnega cikla), medtem ko se je zmanjšalo število celic v fazi S (druga faza celičnega cikla). Raziskovalci so tudi ugotovili, da so celice, ki so bile izpostavljene izvlečku, pokazale zmanjšano raven mRNA in beljakovin, kot sta ciklin D1 in protoonkogen c-Myc. S tem ko izvleček zavira izločanje ciklina D1 in c-Myc, prispeva k zaviranju napredovanja rakavih celic. Podobne učinke so raziskovalci opazili na rakavih celicah želodca. Učinke so povezali z zaviranjem si-

gnalnih poti, kot je z zunajceličnimi signali regulirana kinaza 1/2, posredovana z Ras 1 (4, 20, 21).

Pri raziskavi učinkovitosti izvlečka iz eksokarpa plodov dvokrpega ginka na podganah so v primeru Lewisovega pljučnega raka opazili zmanjšane ravni izražanja p-Akt/Akt, vaskularnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF), receptorja VEGF (VEGFR) in β -katenina, kar prispeva k zaviranju metastaz pljučnega karcinoma. Ravni mRNA VEGF in VEGFR2 so bile podobno znižane, kar lahko pomeni, da izvleček iz eksokarpa zavira tumorsko angiogenezo in ima posledično protitumorne učinke (22).

3 KLINIČNE RAZISKAVE

3.1 NEVROPROTEKTIVNI UČINKI

Klinične raziskave, v katerih so proučevali dajanje EGb 761 bolnikom z demenco, so pokazale, da EGb 761 stabilizira ali upočasni upad duševne funkcije, še posebej pri posameznikih, ki kažejo nevropsihične simptome. Raziskovalci se predvsem osredotočajo na oblike demence, povezane s postopno izgubo kognicije in spomina, vključno z vaskularno demenco, demenco z Lewyjevim telesci in frontotemporalno demenco (4).

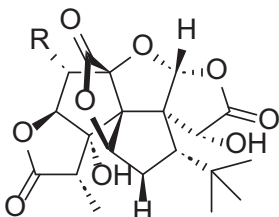
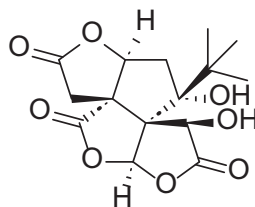
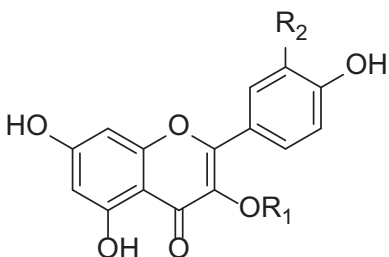
V dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih raziskavah pri bolnikih z blago kognitivno okvaro je EGb 761 pokazal boljše učinkovitost v primerjavi s placebom v smislu izboljšanja kognitivnih funkcij. Pri uporabi tako placeba kot tudi EGb 761 niso poročali o resnih neželenih učinkih (23, 24). V primeru blage do zmerne demence je EGb 761 pokazal boljše rezultate kot placebo pri izboljšanju kognitivnih funkcij, nevropsihičnih simptomov, vsakodnevne funkcionalnosti in kakovosti življenja (25, 26). V zadnjih nekaj desetletjih so objavili veliko kliničnih preiskovanj s pozitivnimi rezultati v smislu simptomatske učinkovitosti in varnosti, čeprav je bilo najdaljše trajanje spremljanja v teh raziskavah omejeno na 12 do 52 tednov (15).

3.2 ANTIDEPRESIVNI UČINKI

V klinični raziskavi so Dai in sod. potrdili antidepresivne učinke EGb 761. V raziskavi, ki je vključevala 136 starejših bolnikov z depresijo, so dokazali zmanjšane koncentracije serumskega označevalca S100B (označevalec možganske poškodbe, ki je v primeru depresije povišan) ob kombinirani

Preglednica 1: Struktura in delovanje izbranih zdravilnih učinkovin, ki jih vsebuje dvokrpi ginko (4, 7, 13, 32).

Table 1: Structure and function of selected active compounds from ginkgo (4, 7, 13, 32).

Učinkovina	Struktura	Delovanje
Diterpeni		
Ginkolid A R = H		<ul style="list-style-type: none"> - protivnetno - imunomodulatorno - nevroprotektivno pri ishemični možganski kapi
Ginkolid B R = OH		<ul style="list-style-type: none"> - protivnetno - vazoprotektivno - nevroprotektivno pri ishemični možganski kapi - antioksidativno - antiidiabetično - proapoptotsko
Ginkolid K		<ul style="list-style-type: none"> - antioksidativno - imunomodulatorno - nevroprotektivno pri ishemični možganski kapi
Seskviterpeni		
Bilobalid		<ul style="list-style-type: none"> - protivnetno - vazoprotektivno - antioksidativno - antiidiabetično - nevroprotektivno - antiishemično - zaščitni učinek na krvnožilni sistem
Flavonoidi		
Kvercetin R ₁ = H, R ₂ = OH		<ul style="list-style-type: none"> - protivnetno - antioksidativno - protimikrobno - antiidiabetično - protirakavo - nevroprotektivno - zaščitni učinek na krvnožilni sistem
Kempferol R ₁ = H, R ₂ = H		<ul style="list-style-type: none"> - protivnetno - antioksidativno
Izoramnetin R ₁ = H, R ₂ = OCH ₃		<ul style="list-style-type: none"> - protivnetno - nevroprotektivno - antihipertenzivno - protirakavo - hipoglikemično - zaščitni učinek na krvnožilni sistem



terapiji EGb 761 in citaloprama. Rezultati so pokazali dobro sinergistično delovanje, čas nastopa delovanja je bil hitrejši v primeru zgoraj omenjene kombinacije kot pa pri monoterapiji. Tudi v tej raziskavi svetujejo EGb 761 kot dopolnitev k terapiji za izboljšanje kognitivnih funkcij pri starejših bolnikih z depresijo (27).

Herrschaft in sod. so uporabili EGb 761 pri pacientih z generalizirano anksiozno motnjo, razdeljenih v dve skupini. Ena skupina, ki je vključevala 195 ljudi, je prejela EGb 761 v obliki tablet, medtem ko je druga skupina, sestavljena iz 197 ljudi, prejela placebo v obliki tablet. Raziskava je trajala 24 tednov. Rezultati so pokazali izboljšane kognitivne sposobnosti in zmanjšano anksioznost (28).

3.3 TINITUS

Ker dvokrpi ginko deluje preko več mehanizmov hkrati, znanstveniki predpostavljajo, da bi ga lahko uporabili za zdravljenje tinitusa, ki velja za simptom in ne za samostojno bolezen (8, 29). V raziskavi so Procházková in sod. primerjali delovanje EGb 761 in pentoksifilina na izboljšanje stanja tinitusa. Rezultati niso pokazali očitne prednosti ene učinkovine pred drugo v smislu učinkovitosti, prenašanje EGb 761 pa je bilo veliko boljše. V tej dvojno slepi raziskavi, v katero je bilo vključenih 196 bolnikov, so ugotovili, da sta bili učinkovini podobno učinkoviti pri zmanjševanju trpljenja bolnikov s subkroničnim ali kroničnim tinitusom. Med aktivnim zdravljenjem je 19 od 100 (19,0 %) preiskovancev v skupini, ki je prejela EGb 761, doživelo skupno 20 neželenih učinkov. V skupini, ki je prejela pentoksifilin, pa je 27 od 100 (27,0 %) preiskovancev doživelo skupno 36 neželenih učinkov, pri čemer niso poročali o nobenem resnem neželenem učinku. Zaradi narave bolezni, ki zahteva dolgotrajno zdravljenje, so raziskovalci predpostavili, da imajo bolniki s tinitusom pogosto subsindromsko depresijo ali anksioznost. Kot smo že omenili v prejšnjem delu članka, ima EGb 761 dokazane antidepresivne in anksiolitične učinke. Verjetno so tudi zaradi tega dodatnega delovanja EGb 761 pacienti bolje prenašali EGb 761 kot pa pentoksifilin (30). Kot glavni mehanizem delovanja EGb 761 za zdravljenje tinitusa bi lahko opredelili antioksidativno in protivnetno delovanje ter sposobnost povečanja nevronske plastičnosti, kar zmanjša poškodbo tkiva in nevrološke poškodbe (31).

3.4 ISHEMIČNI ŠOK

Izveček dvokrpega ginka se v sodobni kitajski medicini uporablja za zdravljenje akutne ishemične kapi. V raziskavah pogosto uporabljajo injekcijo ginkovih diterpenskih lak-

tonov (GDLI). Gre za zmes ginkolida A (38 %), ginkolida B (60 %) in ginkolida K (2 %) (preglednica 1). Gre za patentirano zdravilo, ki ga je Državna farmacevtska uprava Kitajske certificirala za zdravljenje blage do zmerno hude možganske kapi. Rezultati raziskav kažejo, da lahko GDLI (v kombinaciji z acetilsalicilno kislino) okrepi protitrombotični učinek s preprečevanjem klasične poti aktivacije trombocitov preko arahidonske kisline. Prav tako poročajo o zmanjšanju povprečne prostornine trombocitov (32).

Pri tem igrajo pomembno vlogo ginkolidi A, B in K, ki so v GDLI prisotni v 45-krat večjih količinah kot v klasičnih izvlečkih dvokrpega ginka (33). Ginkolid B izkazuje več nevroprotektivnih mehanizmov delovanja, vključno s protivnetnimi in protiapoptotičnimi mehanizmi ter zaščitnim delovanjem na krvno-možgansko pregrado. Ginkolidu K pa pripisujejo antioksidativno delovanje, zaščito mitohondrijev, povečanje avtofagije ter spodbujanje nevrogeneze (30). Zaradi večjih količin ginkolidov A, B in K GDLI izkazuje superiornost nad EGb 761, kadar ju primerjajo v raziskavah na ljudeh z ishemično kapjo (33).

V raziskavi, izvedeni na Kitajskem med februarjem 2016 in majem 2018, so kot kontrolno skupino uporabili placebo (fiziološka raztopina). Udeleženci raziskave so 48 ur po prvih simptomih možganske kapi prejeli injekcijo GDLI, ki je vsebovala 25 mg učinkovine v 5 mL intravenske infuzije, ali pa placebo enkrat na dan, v obdobju 14 dni. Na 90. dan po zdravljenju so stanje preverili z globalno lestvico za oceno invalidnosti po možganski kapi, kjer se ocene gibljejo od 0 (brez simptomov ali popolno okrevanje) do 6 (smrt). Rezultati so pokazali oceno invalidnosti po možganski kapi med 0 in 1 v 50,8 % pri skupini, ki je prejela GDLI, ter v 44,1 % pri skupini, ki je prejela placebo. Večja razlika pri oceni invalidnosti se pojavi, ko upoštevamo oceno invalidnosti, manjšo od 2; v tem primeru je bila v skupini, ki je prejela GDLI, 83,8 %, medtem ko je bila v skupini, ki je prejela placebo, 69,5 % (34).

Zgoraj opisane raziskave so bile izvedene na Kitajcih, zato je potrebna previdnost pri posploševanju teh ugotovitev na druge etnične skupine.

3.5 STAROSTNA DEGENERACIJA MAKULE

Zaradi sposobnosti izvlečkov dvokrpega ginka, da povečajo pretok krvi in delujejo zaščitno na celične membrane preko antioksidativnega delovanja, raziskovalci domnevajo, da bi lahko imeli ugoden učinek pri zdravljenju starostne degeneracije makule (35). Ta bolezen se z napredovanjem kaže kot slabšanje ostrine vida, zato so v raziskavah sprem-

ljali vpliv peroralne aplikacije EGb 761 na izboljšanje ostrine vida. V raziskavi, ki so jo izvedli Lebuissou in sod., so primerjali delovanje EGb 761 s placebom. EGb 761 so aplicirali dvakrat dnevno, terapija pa je trajala šest mesecev. V skupini pacientov, ki je prejela EGb 761, se je ostrina vida izboljšala pri devetih od desetih ljudi, medtem ko se je v primeru prejemanja placeba izboljšala le pri dveh od desetih ljudi (36).

V drugi raziskavi so Fies in sod. primerjali delovanje dveh različnih odmerkov EGb 761, ki so ga aplicirali dnevno, terapija pa je trajala 24 tednov. Rezultati raziskave niso bili statistično značilni, saj se je ostrina vida izboljšala v obeh primerih skupin pacientov (37). S tem ko so zabeležili izboljšanje v vseh skupinah ljudi, težko potrdimo, da ima EGb 761 zares zdravilni učinek pri stanju starostne degeneracije makule. Čeprav zgoraj opisani raziskavi nakazujeta na pozitivne učinke EGb 761 na stanje starostne degeneracije makule, bi vseeno potrebovali raziskave, ki vključujejo večjo skupino ljudi in ki trajajo dlje od šest mesecev.

4 SKLEP

Pregled raziskav kaže, da je dvokrpi ginko izjemno obetavna zdravilna rastlina, ki s svojimi učinkovinami po številnih signalnih poteh vpliva na fiziološke procese in bolezni. S svojim farmakološkim potencialom, ki zajema npr. antioksidativne in protivnetne lastnosti, je sposoben sočasno delovati na več mehanizmov nastanka bolezni hkrati oz. lajšati različne simptome bolezni. Vendar pa trenutno prevladujejo predvsem raziskave *in vitro* in raziskave na živalih v laboratorijskih razmerah, zato je treba izvesti več kliničnih raziskav na ljudeh za boljše razumevanje celovitega spektra učinkov dvokrpega ginka. Z raziskavami na ljudeh bomo tudi bolj natančno določili njegove varnost, učinkovitost in načine uporabe za različne zdravstvene indikacije.

5 LITERATURA

- Janeš D, Kočevar Glavač N, editors. *Sodobna kozmetika, sestavine naravnega izvora. Velenje: Širimo dobro besedo, d. o. o.; 2015.*
- European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba L., folium* [Internet]. European Medicines Agency; 2015. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf
- Christen Y, Maixent JM. What is *Ginkgo biloba* extract EGb 761? An overview – from molecular biology to clinical medicine. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2002 Sep;48(6):601-11
- Noor-E-Tabassum, Das R, Lami MS, Chakraborty AJ, Mitra S, Tallei TE, idr. *Ginkgo biloba: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications*. Foyet HS. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022 Feb28;2022:1-30.
- Saleh A, Anwar MM, Zayed AE, Ezz Eldeen MES, Affifi G, Alnashiri HM, idr. *Impact of Ginkgo biloba extract and magnetized water on the survival rate and functional capabilities of pancreatic β -cells in type 2 diabetic rat model. DMSO*. 2019 Aug;Volume 12:1339-47.
- Xu S, Tang L, Qian X, Wang Y, Gong J, Yang H, et al. *Molecular mechanism of Ginkgo biloba in treating type 2 diabetes mellitus combined with non-alcoholic fatty liver disease based on network pharmacology, molecular docking, and experimental evaluations*. *Journal of Food Biochemistry*. 2022 Dec;46(12).
- Eisvand F, Razavi BM, Hosseinzadeh H. *The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome: A review*. *Phytotherapy Research*. 2020 Aug;34(8):1798-811.
- Priyanka A, Sindhu G, Shyni G, Preetha Rani M, Nisha V, Raghu K. *Bilobalide abates inflammation, insulin resistance and secretion of angiogenic factors induced by hypoxia in 3T3-L1 adipocytes by controlling NF- κ B and JNK activation*. *International Immunopharmacology*. 2017 Jan;42:209-17.
- Jing FY, Zhou YZ, Wang HY, Yin XL, Zhang YQ. *Enhancing antioxidant and anti-hyperglycaemic functions of ginkgo biloba L. seeds using thermal detoxification*. *Journal of Functional Foods*. 2021 Dec;87:104819.
- Liu H, Pei X, Shi K, Wang J, Han F, Li A. *Effects of replacing wheat flour with detoxified ginkgo nut powder on lipid metabolism of obese C57BL/6J male mice*. *Food and Agricultural Immunology*. 2018 Jan 1;29(1):39-55.
- Labkovich M, Jacobs EB, Bhargava S, Pasquale LR, Ritch R. *Ginkgo Biloba Extract in Ophthalmic and Systemic Disease, With a Focus on Normal-Tension Glaucoma*. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2020 May;9(3):215-25.
- Koltermann A, Hartkorn A, Koch E, Fürst R, Vollmar AM, Zahler S. *Ginkgo biloba extract EGb® 761 increases endothelial nitric oxide production in vitro and in vivo*. *Cell Mol Life Sci*. 2007 Jul;64(13):1715-22.
- Biernacka P, Adamska I, Felisiak K. *The Potential of Ginkgo biloba as a Source of Biologically Active Compounds—A Review of the Recent Literature and Patents*. *Molecules*. 2023 May 9;28(10):3993.
- Morató X, Marquié M, Tartari JP, Lafuente A, Abdelhour C, Alegret M, idr. *A randomized, open-label clinical trial in mild cognitive impairment with EGb 761 examining blood markers of inflammation and oxidative stress*. *Sci Rep*. 2023 Apr 3;13(1):5406.
- Kang JM, Lin S. *Ginkgo biloba and its potential role in glaucoma*. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2018 Mar;29(2):116-20.
- Park YM, Won JH, Yun KJ, Ryu JH, Han YN, Choi SK, idr. *Preventive Effect of Ginkgo biloba Extract (GBB) on the Lipopolysaccharide-Induced Expressions of Inducible Nitric Oxide Synthase and Cyclooxygenase-2 via Suppression of Nuclear Factor- κ B in RAW 264.7 Cells*. 2006;29(5).
- Zhang L, Liu J, Ge Y, Liu M. *Ginkgo biloba Extract Reduces Hippocampus Inflammatory Responses, Improves Cardiac*



- Functions And Depressive Behaviors In A Heart Failure Mouse Model. *NDT*. 2019 Oct;Volume 15:3041-50.
18. Phytochemistry Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Ayatollahi SA, Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Khoshshirat S, Hearing Disorders Research Center, Loghman Hakim Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Peyvandi AA, idr. Ginkgo biloba modulates hippocampal BDNF expression in a rat model of chronic restraint stress-induced depression. *Physiol Pharmacol*. 2020 Jun 15;24(4):285-97.
 19. Nowak A, Kojder K, Zielonka-Brzezicka J, Wróbel J, Bosiacki M, Fabiańska M, idr. The Use of Ginkgo Biloba L. as a Neuroprotective Agent in the Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 4;12:775034.
 20. Qian Y, Xia L, Shi W, Sun Jj, Sun Yq. The effect of EGB on proliferation of gastric carcinoma SGC7901 cells. *Clin Transl Oncol*. 2016 May;18(5):521-6.
 21. Sereda M, Xia J, Scutt P, Hilton MP, El Refaie A, Hoare DJ. Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane ENT Group. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 16. november 2022
 22. Han D, Cao C, Su Y, Wang J, Sun J, Chen H, idr. Ginkgo biloba exocarp extracts inhibits angiogenesis and its effects on Wnt/ β -catenin-VEGF signaling pathway in Lewis lung cancer. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016 November;192:406-12.
 23. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JWM, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N, idr. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 © in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Oct;29(10):1087-95.
 24. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, Hoerr R, Kaschel R. Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *NM*. 2011;02(01):48-56.
 25. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761© on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr*. 2018 Mar;30(3):285-93.
 26. Hoerr R, Bachinskaya, Ihl R. Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761®. Findings from a randomized controlled trial. *NDT*. 2011 Apr;209.
 27. Dai CX, Hu CC, Shang YS, Xie J. Role of Ginkgo biloba extract as an adjunctive treatment of elderly patients with depression and on the expression of serum S100B. *Medicine*. 2018 Sep;97(39):e12421.
 28. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761© in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *Journal of Psychiatric Research*. 2012 Jun;46(6):716-23.
 29. Mahmoudian-Sani MR, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Asadi-Samani M, Yang Q. Ginkgo biloba in the treatment of tinnitus: An updated literature review. *The International Tinnitus Journal*. 2017;21(1)
 30. Procházková K, Šejna I, Skutil J, Hahn A. Ginkgo biloba extract EGb 761© versus pentoxifylline in chronic tinnitus: a randomized, double-blind clinical trial. *Int J Clin Pharm*. 2018 Oct;40(5):1335-41.
 31. Radunz CL, Okuyama CE, Branco-Barreiro FCA, Pereira RMS, Diniz SN. Clinical randomized trial study of hearing aids effectiveness in association with Ginkgo biloba extract (EGb 761) on tinnitus improvement. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2020 Nov;86(6):734-42.
 32. Chen C, Lv H, Shan L, Long X, Guo C, Huo Y, idr. Antiplatelet effect of ginkgo diterpene lactone meglumine injection in acute ischemic stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2023 May;37(5):1986-96.
 33. Zhang D, Wang Y, Meng Z, Feng L, Cao K, Li T, idr. Efficacy of Diterpene Ginkgolides Meglumine injection in elderly patients with ischemic stroke: A post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Phytomedicine*. 2022 Nov;106:154391.
 34. Zhang Q, Wang A, Xu Q, Xia X, Tian X, Zhang Y, idr. Efficacy and Safety of Ginkgo Diterpene Lactone Meglumine in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Aug 14;6(8):e2328828.
 35. Evans JR. Ginkgo biloba extract for age-related macular degeneration. *Cochrane Eyes and Vision Group. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Jan 31.
 36. Lebuissou DA, Leroy L, Rigal G. Treatment of senile macular degeneration with Ginkgo biloba extract. A preliminary double-blind drug vs. Placebo study; *La Press Medicale*. 1986;15(31):1556-8.
 37. Fies P, Diemel A. Ginkgoextrakt bei eingeschränktem Sehvermögen - Behandlung mit dem Spezialextrakt EGb 761R bei Beeinträchtigung aufgrund seniler trockener Makuladegeneration*. *Wien Med Wochenschr*. 2002 Aug;152(15-16):423-6.