

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(фармацевтические науки)

14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия
(фармацевтические науки)

УДК 582.462

DOI 10.17021/2020.1.1.6.13

© А.К. Ажикова, 2020

ГИНКГО ДВУЛОПАСТНЫЙ (GINKGO BILOBA L.): ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФАРМАЦИИ

Ажикова Альфия Кадыровна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и ботаники, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121, тел.: 8-909-372-17-66, e-mail: alfia-imacheva@mail.ru.

В статье представлены сведения о перспективах использования в фармации растения Гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.). Актуальность исследования обусловлена поиском лекарственных растений широкого спектра действия, оказывающих системное влияние на регуляцию патофизиологических состояний и не обладающих побочными эффектами. В статье описываются положительные результаты исследований, посвященных оценке терапевтического потенциала средств коррекции на основе экстракта листьев Гинкго двулопастного, что свидетельствует об эффективности его практического применения. Представлены сведения об уникальном химическом составе растения. На основании анализа отечественных и зарубежных исследований по экспериментальному и клиническому использованию экстракта листьев Гинкго двулопастного в комплексной терапии различных патологических состояний выявлены ранее не известные свойства, что позволяет считать растение перспективным для использования в фармации.

Ключевые слова: гинкго билоба, билобалиды, гинкголиды, терпены, фармакологическая активность, экстракт, биологически активные вещества.

GINKGO BILOBA (GINKGO BILOBA L.): PROSPECTS FOR USE IN PHARMACY

Azhikova Alfiya K., Cand. Sci (Biol.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-349-31-34, e-mail: alfia-imacheva@mail.ru.

The article provides information on the prospects of using the *Ginkgo biloba* plant in pharmacy. The relevance of the study is due to the search for medicinal plants of a wide range of action, having a systemic influence in the regulation of pathophysiological states and having no side effects. The paper describes the positive results of studies on evaluation of the therapeutic potential of correction agents based on *Ginkgo* leaf extract of double-blade, which indicates the effectiveness of its practical application. Information on the unique chemical composition of the plant is presented. Based on the analysis of domestic and foreign studies on the experimental and clinical use of *Ginkgo* leaf extract in complex therapy of various pathological conditions, previously unknown properties have been revealed, which makes it possible to consider the plant promising for use in pharmacy.

Key words: *ginkgo biloba*, *bilobalids*, *ginkgolides*, *terpenes*, *pharmacological activity*, *extract*, *biologically active substances*

В настоящее время в лечении и профилактике многих заболеваний применяют лекарственные средства природного происхождения. Лидирующие позиции занимают препараты на основе действующих веществ растительного происхождения, для которых характерны уникальный химический состав, полипотентная биологическая активность, низкая токсичность, отсутствие побочных аллергических реакций, возможность длительного применения.

Лекарственное растительное сырье отличается ресурсной возобновляемостью, доступностью, экологической чистотой, отсутствием экономических затрат при заготовке (сборе, транспортировке, высушивании и хранении), независимостью от дорогостоящего технологического оборудования при производстве лекарственных средств на их основе и т.д.

Учитывая вышесказанное, научный интерес представляют поиск лекарственных растений, обладающих широким спектром фармакологической активности и разработка на их основе

эффективных средств коррекции патофизиологических состояний организма. Перспективным видом для использования в биомедицине и фармации является реликтовое растение вида Гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba* L.), принадлежащий к роду Гинкго (*Ginkgo*), семейства Гинкговые (*Ginkgoaceae*), подкласса Гинкговые (*Ginkgoidae*), класса Гинкговые (*Ginkgopsida*), отдела Гинкговидные (*Ginkgophyta*). Это единственный представитель подцарства Голосеменные (*Gymnospermae*), сохранившийся до настоящего времени с палеозойской эры. Данный факт указывает на высокую резистентность и неприхотливость к условиям окружающей среды, обусловленные широкими адаптивными возможностями растения. Содержащиеся в его составе биологически активные вещества (БАВ) первичного и вторичного метаболизма обладают многонаправленным действием на организм, что позволяет рассматривать их как потенциальное звено при создании лекарственных средств. На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлены препараты на основе экстракта листьев Гинкго двулопастного в виде гранул, капсул, таблеток. Широко известными лекарственными средствами являются «Ганакан», «Гинкоум», «Билобил», «Мемоплант», «Гинкор», «Гинос», «Нормавен», однако по своей фармакологической направленности многие из них оказывают узкоспециализированное действие.

В этой связи, целью данной статьи явился обзор физиологических эффектов Гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.) и его фармацевтического применения.

Широкий спектр физиологических свойств растения обусловлен уникальным химическим составом за счет наличия комплекса физиологически активных соединений: флавоноидов (кверцетин, антоцианидины), дитерпенов (гинкголиды А, В, С, J, М), сесквитерпенов (билобалиды А, билобаноны), фитостероидов, полисахаридов, органических кислот (линоленовая, шикимовая), аминокислот (тимин, аспарагин), эфирных масел, ароматических соединений, ферментов, макроэлементов (Са, Р, К) и др. [5, 6, 13].

Содержание тех или иных биологически активных компонентов зависит от климатических и сезонных колебаний, зональности, географических и экологических условий произрастания, жизненного цикла, локализации в организме растения [4]. Так, например, в подземной части растения (корнях) Гинкго билоба найден гинкголид М. На уровне надземной части, в листьях, содержатся полипренолы, сесквитерпен бисаболол, супероксиддисмутаза, стеролы, полисахариды, в частности маннан, пентозан, крахмал. В древесине ствола дерева Гинкго билоба содержится около 2,5 % смолы, 5 % эфирного масла, до 0,5 % α -сезамина. В оболочке семян содержатся органические кислоты: масляная, валерьяновая, пропионовая и гинкголовая кислоты. Внутри семян содержится до 13 % белка, по структуре напоминающего протеины семени бобовых, 68 % крахмала, 3 % жирного масла, фитостеролы, пентозан, ксилан, сахара, каротин.

Уникальный химический состав частей растения Гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.) определяет функциональную активность экстрактов на их основе, связанную с проявлением различных фармакологических эффектов: ангиопротекторные [2], антиоксидантные [7], иммуномодулирующие [20], ноотропные [16], противовоспалительные [29], антибактериальные [9], репаративные [24] и т.д. (табл.).

В основе фармакологического действия экстракта листьев Гинкго билоба лежит его способность угнетать процессы свободно-радикального окисления, наблюдаемые при различных типах повреждений тканей. Фермент супероксиддисмутаза, локализованный в листьях растения, защищает организм от кислородных радикалов и обуславливает антиоксидантный эффект растения. Благодаря таким свойствам препараты на основе экстракта Гинкго двулопастного влияют на дезактивацию свободных радикалов, на образование вазоактивных медиаторов и медиаторов воспаления, что определяет их способность улучшать кровообращение и оказывать противовоспалительное действие. Показано, что антиоксидантная активность экстракта растения способствует купированию деструктивных повреждений почек, вызванных химиотерапевтическим средством метотрексатом. Данный факт позволяет рассматривать экстракт Гинкго билоба как нефропротектор [12].

Полипотентность и разнообразие физиологических эффектов подтверждает и широкая область практического медицинского применения препаратов на основе экстракта листьев Гинкго двулопастного. Экспериментально доказано иммуномодулирующее действие экстракта листьев растения в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками в условиях моделированного аутоиммунного энцефаломиелимита. Синергетический эффект связан с подавлением секреции провоспалительных цитокинов, демиелинизации и защиты аксонов и нейронов. По убеждению ученых, именно экстракт Гинкго билоба оказывал нейропротекторный эффект и повышал функциональную активность мезенхимальных стволовых клеток костного мозга [20].

**Фармакологическая активность основных биологически активных веществ (БАВ)
растения Гинкго двулопастного**

БАВ	Фармакологическое действие
Флавоноиды: кверцетин, антоцианидины	<p>Ангиопротекторное: нормализация тонуса прекапиллярных сфинктеров, увеличение кровотока в капиллярном русле на уровне кожи, повышение эластичности и прочности капиллярных стенок [2];</p> <p>Антибактериальное: угнетение роста бактерий рода <i>Salmonella enteritidis</i> [9];</p> <p>Антиоксидантное: стабилизация клеточных мембран к свободнорадикальному и осмотическому повреждению [12];</p> <p>Иммуномодулирующее: стимуляция функциональной активности фагоцитов, Т- и В-лимфоцитов [20];</p> <p>Кардиопротекторное: поддержание функции миокарда, улучшение реологии крови; повышение тонуса сосудов; усиление периферического кровообращения, адаптация к гипоксии [10, 29];</p> <p>Онкопротекторное: апоптоз раковых клеток [7];</p> <p>Противовоспалительное: блокада синтеза лейкотриенов и других воспалительных медиаторов [29];</p> <p>Противодиабетическое: снижение выработки кортизона и инсулина, защита секретирующих инсулин β-клеток поджелудочной железы, активизация окислительного метаболизма глюкозы [22];</p> <p>Ранозаживляющее: активация процессов ремоделирования костной ткани [24, 27, 28];</p> <p>Спазмолитическое: угнетение развития бронхоспазма [9, 21].</p>
Терпены: Гинкголиды А, В, С, J, М (трициклические дитерпены)	<p>Ангиопротекторное: повышение эластичности стенок кровеносных сосудов, расширение сосудов, препятствие выделению медиаторов, повышающих тонус артериол, предупреждение возникновения лейко- и тромбоцитопении, снижение уровня холестерина в крови [11];</p> <p>Антиоксидантное: повышение резистентности клеточных мембран к свободнорадикальному и осмотическому повреждению [7];</p> <p>Нейротропное: улучшение энергетического метаболизма в митохондриях нейронов, улучшение памяти, стимуляция умственной деятельности и способности к концентрации внимания и других функций ЦНС [3];</p> <p>Противовоспалительное: ингибирование фактора активации тромбоцитов, высвобождения медиаторов воспаления [29].</p>
Билобалиды А, билобаноны (сесквитерпены)	<p>Антигипоксантное: препятствие снижению активности митохондриальной цитохромоксидазы (поддержка респираторной функции митохондрий); поддержка способности митохондрий к синтезу АТФ при гипоксии; предупреждение повышения уровня лактата при гипоксии [11];</p> <p>Антиоксидантное: повышение резистентности клеточных мембран к свободнорадикальному и осмотическому повреждению [7];</p> <p>Геропротекторное: стимуляция ферментных систем; способность замедлять процессы старения [13];</p> <p>Нейропротекторное: ингибирование процессов апоптоза нейронов, усиление регенерации мотонейронов после травматического повреждения, улучшение иннервации мышечных клеток, ингибирование медиаторов, повышающих тонус гладкомышечной мускулатуры, влияние на ацетилхолинергическую систему [1];</p> <p>Противодиабетическое: нормализация выработки кортизона и инсулина, защита секретирующих инсулин β-клеток поджелудочной железы, активизация окислительного метаболизма глюкозы [19, 22];</p> <p>Противоишемическое: стимуляция биосинтеза простаглицлина в сосудистой стенке, расширение артерий и капилляров, увеличение капиллярного кровообращения и кровоснабжения органов, в первую очередь головного мозга [10];</p> <p>Седативное: активизация процессов адаптации в условиях стресса: снижение синтеза глюкокортикоидов корой надпочечников, влияние на катехоламинергическую систему [9].</p>

Результаты клинических исследований свидетельствуют о целесообразности и эффективности применения препаратов на основе экстрактов листьев Гинкго двулопастного в комплексном лечении больных с нестабилизированной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [15]. Использование препарата экстракта растения - Витрум Мемори («Юнифарм Инк», США) в качестве нейропротекторного средства способствовало стабилизации состояния полей зрения и глаукомного процесса.

Также продемонстрировано, что на фоне комплексной терапии диабетической полинейропатии экстрактом Гинкго билоба стандартизированного (EGb 761) у больных сахарным диабетом 2 типа снижались клинические проявления (парестезия, жжение, онемение) заболевания [16]. В результате 2-х месячного лечения нормализовались рефлексы, пороги болевой и тактильной чувствительности.

Проявление растением нейрометаболического, вазопротекторного действия также послужило основанием его клинического применения [8, 10]. В ходе лечения болезни Паркинсона комплексом Гинкго билоба с фитосомами наблюдались признаки системного восстановления активности головного мозга: улучшение функциональных возможностей, активизация церебральной гемодинамики, восстановление общей моторики, нормализация биоэлектрической активности головного мозга, мозгового кровотока, состояния липогенеза и биоактивности оксида азота.

Противоастеническое действие, частичная редукция эмоциональной неустойчивости у подростков с дефицитом магния и с ранними формами цереброваскулярной патологии подтвердили мультимодальное действие на нервную систему препарата, содержащего стандартизованный экстракт растения Гинкго билоба [6]. При сочетанной терапии растительного препарата с комплексным препаратом магния установлено снижение нервномышечной возбудимости и парестезии.

Показано потенциальное терапевтическое действие Гинкго двулопастного на депрессивные симптомы при сердечной недостаточности [29]. Доказано снижение воспалительных реакций гиппокампа, улучшение функции сердца и купирование депрессивного поведения. Вместе с тем выявлено, что экстракт растения блокировал высвобождение серотонина в периферической крови и вызывал NIF-1 индуцированные антиапоптотические эффекты.

Антиоксидантные, ангиопротекторные, нейромодулирующие свойства Гинкго двулопастного открывают новые возможности его применения в косметологии в целях коррекции дегенеративных процессов кожи [24]. Установлено, что комплекс Гинкго билоба + маннитол + бакучиол проявляет антибактериальные, противовоспалительные, антиоксидантные свойства [26]. Дерматотропные свойства комплекса на основе экстракта Гинкго билоба выражались регуляцией выработки и состава кожного сала у больных акне, повышением уровня линоленовой кислоты, снижением уровня олеиновой кислоты и уменьшением количества порфиринов на поверхности кожи, тем самым ингибированием этиопатогенетических признаков акне: себореи, воспаления, роста высыпаний за счет размножения бактерий [28].

Экспериментально доказано влияние экстракта листьев Гинкго двулопастного на формирование сбалансированного поведенческого ответа в условиях гипобарической гипоксии [23]: улучшение памяти и снижение тревожно-депрессивного поведения. Дисрегуляторные нарушения купировались путем восстановления уровня нейротрансмиттера, нейронального пикноза и синаптических связей наряду с улучшенными нейротрофическими и синаптическими белковыми выражениями. Кроме того, продемонстрировано повышение уровня экспрессии мРНК и иммунореактивности нейротрофических и синаптических белков, восстановление уровня кортикостерона, глутамата.

Антидиабетические, антигипертензивные и антилипидемические свойства растения выявлены при лечении метаболического синдрома, связанного с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Экспериментально доказана антимуtagenная активность спиртовой настойки листьев Гинкго билоба в условиях генетического дисбаланса, вызываемого совместным применением лекарственных препаратов и экопеллютантов окружающей среды. Пероральное введение лекарственной формы способствовало защите генома млекопитающих на фоне ацетата свинца. Также выявлено, что при применении производного 5-нитроимидазола «Орнидазол» и при комбинированном воздействии с ацетатом свинца настойка листьев Гинкго билоба изменяла антимуtagenные свойства на промутагенные [17].

Безопасность лекарственных препаратов на основе Гинкго двулопастного подтверждена клиническим применением растительного экстракта в качестве вспомогательного средства при лечении ишемического инсульта [22, 30]. В ходе лечения было установлено улучшение неврологической функции на различных стадиях, по сравнению с обычной терапией.

Заключение. Таким образом, изучение физиологических эффектов растения Гинкго билоба позволяет определить высокую научно-практическую и клиническую значимость применения лекарственных средств на его основе. Проявление свойств, способствующих коррекции системных нарушений регуляции патологических изменений в организме, служит основанием считать Гинкго двулопастный перспективным и важным при разработке лекарственных препаратов с широким спектром фармакологической активности.

Список литературы

1. Арушанян, Э. Б. Ноотропные свойства препаратов Гинкго билоба / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 4. – С. 57–63.
2. Бурчинский, С. Г. Возможности препаратов Гинкго билобы в стратегии фармакотерапии сосудистой деменции / С. Г. Бурчинский // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 6–10.
3. Бурчинский, С. Г. Препараты Гинкго билоба: по пути открытий в клинической нейрофармакологии / С. Г. Бурчинский // Международный неврологический журнал. – 2016. – Т. 4, № 82. – С. 83–87.
4. Васильев, В. Г. О необходимости совершенствования контроля безопасности и качества экстрактов из листьев Гинкго билоба / В. Г. Васильев, Г. А. Калабин, М. И. Букаса, Д. Д. Рудачевский // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 414–430.
5. Васильев, В. Г. Идентификация терпеновых лактонов и флавоногликозидов в препаратах на основе экстракта Гинкго билоба и новый способ полуколичественной оценки содержания флавоногликозидов методом спектроскопии ЯМР ^1H / В. Г. Васильев, А. С. Прокопьев, Г. А. Калабин // Химия растительного сырья. – 2016. – № 3. – С. 85–93.
6. Гусев, Е. И. Возможности комбинированной магниальной и нейропротекторной терапии у больных с ранними формами цереброваскулярной патологии / Е. И. Гусев, О. А. Громова, А. А. Никонов, Е. В. Уварова, Т. Р. Гришина, Л. Э. Федотова, О. А. Лиманова, А. Ю. Волков // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 18–25.
7. Зузук, Б. М. Гинкго билоба (аналитический обзор) / Б. М. Зузук, Р. В. Куцик, Ю. Томчук, Р. Е. Дармограй // Провизор. – 2001. – № 19. – С. 34.
8. Карасевич, Н. В. Нейрометаболические препараты (Билоба с фитосомами) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона / Н. В. Карасевич, Е. П. Луханина, В. В. Гаркавенко, С. Н. Новикова, Н. В. Карабань, О. В. Степанова, Н. А. Мельник, М. А. Чивликлий, И. Ю. Коноплева, Н. М. Березецкая, И. Н. Карабань // Украинский неврологический журнал - Вит-а-пол (Киев). – 2008. – Т. 1, № 6. – С. 100–107.
9. Катунина, Е. А. Гинкго билоба: итоги полувекового опыта применения. Полиmodalность эффектов Гинкго билоба: экспериментальные и клинические исследования / Е. А. Катунина // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013. – № 2. – С. 53–57.
10. Кузнецова, С. М. Применение экстракта Гинкго билоба в системе реабилитации больных, перенесших инсульт / С. М. Кузнецова, В. В. Кузнецов, Д. В. Шульженко // Международный неврологический журнал. – 2016. – Т. 5, № 83. – С. 111–114.
11. Литвинец, Е. А. Гинкго билоба: фармакологические и лечебные свойства / Е. А. Литвинец, О. Р. Винтонив // Здоровье мужчины. – Профессионал-Ивент (Киев) – 2012. – Т. 1, № 40. – С. 37.
12. Назаренко, М. Е. Нефропротективный эффект билобила при экспериментальной почечной недостаточности / М. Е. Назаренко, С. Ю. Штрыголь, В. Б. Слободин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66. – № 6. – С. 29–31.
13. Онбыш, Т. Е. Механизмы реализации фармакологической активности экстракта Гинкго билоба / Т. Е. Онбыш, Л. М. Макарова, В. Е. Погорелый // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 5. – С. 22–25.
14. Пономарев, В. В. Эффективность экстракта Гинкго билоба в лечении легкого и умеренного когнитивного снижения сосудистого генеза с позиции доказательной медицины / В. В. Пономарев, Э. В. Барабанова // Медицинские новости. – 2016. – Т. 4, № 259. – С. 18–21.
15. Рогачев, И. Н. Изучение эффективности препарата Гинкго билоба в лечении глаукомной оптической нейропатии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / И. Н. Рогачев // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2011. – № 5. – С. 100–102.
16. Тириков, И. В. Опыт клинического использования экстракта Гинкго билоба в комплексной диабетической полинейропатии / И. В. Тириков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 118–119.
17. Чопикашвили, Л. В. Антимутагенный и промутагенный эффекты биологически активных веществ (бав) настойки Гинкго билоба, проявленных на фоне воздействия производного 5-нитроимидазола «Орнидазол» и ацетата свинца / Л. В. Чопикашвили, Е. Г. Пухаева, Ф. К. Руруа, Ж. Г. Фарниева, С. В. Скупневский // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 19, № 28. – С. 32–36.
18. Cui, Y. Effect of Ginkgo biloba leaf extract on cerebral cortex amino acid levels in cerebral ischemia model rats / Cui Y., Wu H., Liu M., Yang H., Qin H., X. Liu // J. Tradit. Chin. Med. – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 676–684.
19. Eisevand, F. The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome: A review / F. Eisevand, B.M.Razavi, H. Hosseinzadeh // Phytother Res. – 2020. doi: 10.1002/ptr.6646.
20. Hao, F. Enhanced Neuroprotective Effects of Combination Therapy with Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Ginkgo biloba Extract (EGb761) in a Rat Model of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis / F. Hao, A. Li, H. Yu, M. Liu, Y. Wang, J. Liu, Z. Liang // Neuroimmunomodulation. – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 41–57. doi: 10.1159/000437429.
21. Hui, S. Protective effects of bilobalide against ethanol-induced gastric ulcer in vivo/vitro / S. Hui, W. Fangyu // Biomed Pharmacother. – 2017. – № 85. – P. 592–600. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.068.

22. Ji, H. Ginkgol Biloba extract as an adjunctive treatment for ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / H. Ji, X. Zhou, W. Wei, W. Wu, S. Yao // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, № 2. e18568. doi: 10.1097/MD.00000000000018568.
23. Kumari, P. Hypobaric hypoxia induced fear and extinction memory impairment and effect of Ginkgo biloba in its amelioration: Behavioral, neurochemical and molecular correlates / P. Kumari, M. Wadhwa, G. Chauhan, S. Alam, K. Roy, P. Kumar Jha, K. Kishore, K. Ray, S. Kumar, T. Chandra Nag, U. Panjwani // *Behav Brain Res.* – 2020. – Mar 16:112595. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112595.
24. Maleš, Ž. Application of medicinal plants in several dermatovenerological entities / Ž. Maleš, D. L. Drvar, I. Duka, K. Žužul // *Acta Pharm.* – 2019. – Vol. 69, № 4. – P. 525-531. doi: 10.2478/acph-2019-0045.
25. Migas, P. Application of targeted 2D planar chromatography in the control of ginkgolic acids in some herbal drugs and dietary supplements / P. Migas, A. Romańczuk, M. Szumacher, M. Krauze-Baranowska // *Acta Pharm.* – 2020. – Vol. 70, № 2. – P. 201-213. doi: 10.2478/acph-2020-0004.
26. Polakova, K. A dermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and mannitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris: result from a controlled randomized trial / K. Polakova, A. Fauger, M. Sayag, E. Jourdan // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. 187–191. doi: 10.2147/CCID.S81691.
27. Sherif, I. O. Ginkgo Biloba Extract Alleviates Methotrexate-Induced Renal Injury: New Impact on PI3K/Akt/mTOR Signaling and MALAT1 Expression / I.O. Sherif, N. H. Al-Shaalan, D. Sabry // *Biomolecules.* – 2019. – Vol. 9, № 11. pii: E691. doi: 10.3390/biom9110691.
28. Trompezinski, S. Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhoea, inflammation, and Propionibacterium acnes proliferation / S. Trompezinski, S. Weber, B. Cadars, F. Larue, N. Ardiet, M. Chavagnac-Bonneville, M. Sayag, E. Jourdan // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2016. – № 9. – P. 233–239. doi: 10.2147/CCID.S110655.
29. Zhang, L. Ginkgo biloba Extract Reduces Hippocampus Inflammatory Responses, Improves Cardiac Functions And Depressive Behaviors In A Heart Failure Mouse Model / L. Zhang, J. Liu, Y. Ge, M. Liu // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – № 15. – P. 3041–3050. doi: 10.2147/NDT.S229296.
30. Xiao, G. Ginkgo Flavonol Glycosides or Ginkgolides Tend to Differentially Protect Myocardial or Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Regulation of TWEAK-Fn14 Signaling in Heart and Brain / G. Xiao, M. Lyu, Y. Wang, S. He, X. Liu, J. Ni, L. Li, G. Fan, J. Han, X. Gao, X. Wang, Y. Zhu // *Front Pharmacol.* – 2019. – № 10. – P. 735–735. doi: 10.3389/fphar.2019.00735.

References

1. Arushanyan E. B., Beyer E. V. Nootropnye svoystva preparatov ginkgo biloba [Nootropic properties of ginkgo biloba preparations]. *Eksp. i klin. Farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]*, 2008, vol. 71, no. 4, pp. 57–63.
2. Burchinskiy S. G. Vozmozhnosti preparatov ginkgo biloby v strategii farmakoterapii sosudistoy dementsii [Possibilities of ginkgo biloba preparations in the strategy of pharmacotherapy of vascular dementia]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal [International neurological journal]*, 2012, no. 1, pp. 6–10.
3. Burchinskiy S. G. Preparaty ginkgo biloba: po puti otkrytiy v klinicheskoy neyrofarmakologii [Ginkgo biloba Preparations: Along the Way of Discoveries in Clinical Neuropharmacology]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal [International Neurological Journal]*, 2016, vol. 4, no. 82, pp. 83–87.
4. Vasil'ev V. G., Kalabin G. A., Bukasa M. I., Rudachevsky D. D. Oneobkhodimosti sovershenstvovaniya kontrolya bezopasnosti i kachestva ekstraktov iz list'ev ginkgo biloba [On the Need to Improve the Control of Safety and Quality of Extracts from Ginkgo Biloba Leaves]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti [Journal of the Russian University of Friendship of Peoples. Series: Ecology and life safety]*, 2017, vol. 25, no. 3, pp. 414–430.
5. Vasil'ev V. G., Prokop'ev A. S., Kalabin G. A. Identifikatsiya terpenovykh laktonov i flavonoglikozidov v preparatakh na osnove ekstrakta Ginkgo biloba i novyy sposob polukolichestvennoy otsenki sodержaniya flavonoglikozidov metodom spektroskopii YaMR 1N [Identification of terpene lactones and flavonoglycosides in Ginkgo biloba extract preparations and a novel method for semi-quantitative evaluation of flavonoglycosides by NMR spectroscopy 1H]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya [Chemistry of vegetable raw materials]*, 2016, no. 3, pp. 85–93.
6. Gusev E. I., Gromova O. A., Nikonov A. A., Uvarova E. V., Grishina T. R., Fedotova L. E., Limanova O. A., Volkov A. Yu. Vozmozhnosti kombinirovannoy magnezial'noy i neyroprotektornoy terapii u bol'nykh s rannimi formami tserebrovaskulyarnoy patologii [Possibilities of the combined magnesium and neurotyre-tread therapy at patients with early forms of cerebrovascular pathology]. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric pharmacology]*, 2007, vol. 4, no. 3, pp. 18–25.
7. Zuzuk B. M., Kutsik R. V., Tomchuk Yu., Darmogray R. E. Ginkgo biloba (analiticheskiy obzor) [Ginkgo biloba (analytical review)]. *Provizor [Pharmacist]*, 2001, no. 19, pp. 34.

8. Karasevich N. V., Lukhanina E. P., Garkavenko V. V., Novikova S. N., Karaban' N. V., Stepanova O. V., Mel'nik N. A., Chivlikly M. A., Konopleva I. Yu., Berezetskaya N. M., Karaban' I. N. Neyrometabolicheskie preparaty (Biloba s fitosomami) v kompleksnoy patogeneticheskoy terapii bolezni Parkinsona [Neurometabolic medicines (Biloba with phytosom) in complex pathogenetic therapy of Parkinson's disease]. *Ukrainskiy nevrologicheskii zhurnal - Vitapol (Kiev)* [Ukrainian neurologic magazine - Vitapol (Kiev)], 2008, vol. 1, no. 6, pp. 100–107.
9. Katunina E. A. Ginkgo biloba: itogi poluvekovogo opyta primeneniya. Polimodal'nost' effektivov ginkgo biloba: eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniya [Ginkgo biloba: results of half a century experience of application. Polymodality of ginkgo biloba effects: experimental and clinical studies]. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* [Neurology and rheumatology. Annex to the journal Consilium Medicum], 2013, no. 2, pp. 53–57.
10. Kuznetsova S. M., Kuznetsov V. V., Shul'zhenko D. V. Primenenie ekstrakta Ginkgo biloba v sisteme reabilitatsii bol'nykh, perenesших insult [Application of Ginkgo biloba extract in the system of rehabilitation of patients who have suffered a stroke]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskii zhurnal* [International Neurological Journal], 2016, vol. 5, no.83, pp. 111–114.
11. Litvinets E. A., Vintoniv O. R. Ginkgo biloba: farmakologicheskie i lechebnye svoystva [Ginkgo biloba: pharmacological and therapeutic properties]. *Zdorov'e muzhchiny. – Professional-Ivent (Kiev)* [Health of men. - Professional-Ivent (Kiev)], 2012, vol. 1, no. 40, pp. 37–37.
12. Nazarenko M. E., Shtrygol' S. Yu., Slobodin V. B. Nefroprotektivnyy effekt bilobila pri eksperimental'noy pochechnoy nedostatochnosti [Nephroprotective effect of bilobil in case of experimental renal failure]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 2003, vol. 66, no. 6, pp. 29–31.
13. Onbysh T. E., Makarova L. M., Pogorelyy V. E. Mekhanizmy realizatsii farmakologicheskoy aktivnosti ekstrakta Ginkgo biloba [Mechanisms for realization of pharmacological activity of Ginkgo biloba extract]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern knowledge-intensive technologies], 2005, no. 5, pp. 22–25.
14. Ponomarev V. V., Barabanova E. V. Effektivnost' ekstrakta Ginkgo biloba v lechenii legkogo i umerennogo kognitivnogo snizheniya sosudistogo geneza s pozitsii dokazatel'noy meditsiny [Effectiveness of Ginkgo biloba extract in treating mild and moderate cognitive reduction of vascular genesis from the position of evidence-based medicine]. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2016, vol. 4, no. 259, pp. 18–21.
15. Rogachev, I. N. Izuchenie effektivnosti preparata Ginkgo Biloby v lechenii glaukomnoy opticheskoy neyropatii u patsientov s pervichnoy otkrytougol'noy glaukomoy [Study of the effectiveness of Ginkgo Biloba in the treatment of glaucoma optical neuropathy in patients with primary open-angle glaucoma]. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki* [Scientists of notes of Oryol State University. Series: Natural, technical and medical sciences], 2011, no. 5, pp. 100–102.
16. Tirikov I. V. Opyt klinicheskogo ispol'zovaniya ekstrakta ginkgo biloba v kompleksnoy diabeticheskoy polineuropatii [Experience of Clinical Use of Ginkgo Biloba Extract in Complex Diabetic Polyneuropathy]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2011, vol. 3, no. 1, pp. 118–119.
17. Chopikashvili L. V., Pukhaeva E. G., Rurua F. K., Farnieva Zh. G., Skupnevsiy S. V. Antimutagenny i promutagenny efekty biologicheskii aktivnykh veshchestv (bav) nastoyki ginkgo biloba, proyavlenykh na fone vozdeystviya proizvodnogo 5-nitroimidazola "ornidazol" i atsetata svintsa [Antimutageny and pro-mutagen effects of biologically active agents (baa) tinctures of the ginkgo of a bilob shown against the background of influence derivative 5 nitroimidazoles "орнидазол" and lead/L acetate]. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik* [Vladikavkaz medicobiological bulletin], 2014, vol. 19, no. 28, pp. 32–36.
18. Cui Y., Wu H., Liu M., Yang H., Qin H., Liu X. Effect of Ginkgo biloba leaf extract on cerebral cortex amino acid levels in cerebral ischemia model rats. *J Tradit Chin Med.*, 2018, vol. 38, no. 5, pp. 676–684.
19. Eisvand F., Razavi B.M., Hosseinzadeh H. The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome: A review. *Phytother Res.* 2020 Feb 25. doi: 10.1002/ptr.6646.
20. Hao F., Li A., Yu H., Liu M., Wang Y., Liu J., Liang Z. Enhanced Neuroprotective Effects of Combination Therapy with Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Ginkgo biloba Extract (EGb761) in a Rat Model of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Neuroimmunomodulation*, 2016, vol. 23, no.1, pp. 41–57. doi: 10.1159/000437429.
21. Hui S., Fangyu W. Protective effects of bilobalide against ethanol-induced gastric ulcer in vivo/vitro. *Biomed Pharmacother*, 2017, no. 85, pp. 592–600. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.068.
22. Ji H., Zhou X., Wei W., Wu W., Yao S. Ginkgol Biloba extract as an adjunctive treatment for ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*, 2020, vol. 99, no. 2:e18568. doi: 10.1097/MD.00000000000018568.
23. Kumari P., Wadhwa M., Chauhan G., Alam S., Roy K., Kumar Jha P., Kishore K., Ray K., Kumar S., Chandra Nag T., Panjwani U. Hypobaric hypoxia induced fear and extinction memory impairment and effect of Ginkgo biloba in its amelioration: Behavioral, neurochemical and molecular correlates. *Behav Brain Res.*, 2020 Mar 16:112595. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112595.
24. Maleš Ž., Drvar D. L., Duka I., Žužul K. Application of medicinal plants in several dermatovenerological entities. *Acta Pharm.*, 2019 Dec 1, vol. 69, no. 4, pp. 525-531. doi: 10.2478/acph-2019-0045.

25. Migas P., Romańczuk A., Szumacher M., Krauze-Baranowska M. Application of targeted 2D planar chromatography in the control of ginkgolic acids in some herbal drugs and dietary supplements. *Acta Pharm.*, 2020 Jun 1, vol. 70, no. 2, pp. 201–213. doi: 10.2478/acph-2020-0004.
26. Polakova K., Fauger A., Sayag M., Jourdan E. A dermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and mannitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris: result from a controlled randomized trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol.*, 2015 Apr 10, no. 8, pp. 187–191. doi: 10.2147/CCID.S81691.
27. Sherif I. O., Al-Shaalan N. H., Sabry D. Ginkgo Biloba Extract Alleviates Methotrexate-Induced Renal Injury: New Impact on PI3K/Akt/mTOR Signaling and MALAT1 Expression. *Biomolecules*, 2019 Nov 3, vol. 9, no. 11. pii: E691. doi: 10.3390/biom9110691.
28. Trompezinski S., Weber S., Cadars B., Larue F., Ardiet N., Chavagnac-Bonneville M., Sayag M., Jourdan E. Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhea, inflammation, and Propionibacterium acnes proliferation. *Clin Cosmet Investig Dermatol.*, 2016 Aug 31, no. 9, pp. 233–239. doi: 10.2147/CCID.S110655.
29. 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. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 Oct 29, no. 15, pp. 3041–3050. doi: 10.2147/NDT.S229296.
30. Xiao G., Lyu M., Wang Y., He S., Liu X., Ni J., Li L., Fan G., Han J., Gao X., Wang X., Zhu Y. Ginkgo Flavonol Glycosides or Ginkgolides Tend to Differentially Protect Myocardial or Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Regulation of TWEAK-Fn14 Signaling in Heart and Brain. *Front Pharmacol.* 2019 Jul 5, no. 10, pp. 735–735. doi: 10.3389/fphar.2019.00735.