

ASPECTS REGARDING THE BIOACTIVE COMPOUNDS IN *GINKGO BILOBA*

Bianca-Alexandra BÎLC*, Adina-Daniela DATCU

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

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

Received 28 May 2019; accepted 20 June 2019

ABSTRACT

The aim of this review is to describe Ginkgo biloba (Ginkgoaceae) morphology, main bioactive compounds and pharmaceutical properties. Ginkgo is the only surviving tree species of the order Ginkgoales and it has been used for hundred years in order to treat various diseases. Nowadays, G. biloba extracts have become one of the most studied and sold herbal medicinal products. Leaves contain terpene trilactones, biflavones, flavonol glycosides, alkylphenols, proanthocyanidins, simple phenolic acids, polyphenols, 4-O-methylpyridoxine. There are numerous studies published about the in vitro and in vivo pharmacological effects and mechanisms of these extracts and its components. G. biloba cures cognitive deficits and also has antioxidant and free radical scavenging activities in animals. The extracts are wideused for treating or preventing cognitive decline, claudication, dementia, and cerebral insufficiency.

KEY WORDS: Biflavones, Bilobalide, Flavonol glycosides, Ginkgolides, Terpene trilactones

Ginkgo biloba L., denumit popular Arborele pagodelor, este singura specie a genului *Ginkgo* din familia Ginkgoaceae. Poate fi descris ca un arbore cu ramificația simpodială, cu talia de aproximativ 30 m, frunze caduce în formă de evantai, pieleose, bilobate, uneori aproape semicirculare, cu nervațiune dicotomică, neregulat incizate, dințate sau sinuate, pețiolate, de 5-8 cm lungime, grupate pe microblaste. Cilindrul central variază de la protostel la eustel în funcție de vârstă. Lemnul secundar este format din traheide cu punctuațiuni areolate, iar scoarța și măduva tulpinii sunt prevăzute cu canale secretoare de substanțe mucilaginoase. Florile sunt unisexuate, repartizate dioic; microsporofilele florilor bărbătești au aspectul unor filamente ce poartă în vârf câte doi saci polenici și sunt reunite pe un ax amentiform. Grăuncioarele de polen sunt lipsite de saci aeriferi. Macrosporofilele, la florile femeiești au aspectul unor pedunculi cu doi lobi foarte scurți, care susțin în vârf două ovule ortotrope mari cu cameră polenică. Fecundația se petrece ca și la cicadopside, iar embrionul este slab diferențiat. Sarcotesta este partea externă a

tegumentului seminței care devine cărnoasă, iar sclerotesta, este partea internă care se sclerifică, ceea ce face ca sămânța să semene cu o drupă. Aceasta are aproximativ 2-3 cm lungime, este ovoid elipsoidală cu un înveliș cărnos gălbui prinos urât mirositor. Înflorește în luna mai-iunie. Crește spontan în Estul Chinei, în provincia Seciuan, de unde a fost luat în cultură pe tot globul ca arbore ornamental (Săvulescu et al. 1952; Ciocârlan, 2000; Stefan & Oprea, 2007). Este considerat o plantă medicinală, cu proprietăți revigorante asupra sistemului nervos și există dovezi că ar fi fost folosit în medicina chinezească tradițională de peste 5000 de ani (Mahady, 2002), în mod deosebit în tratarea astmului și bronșitei.

Arborele de ginkgo este recunoscut ca fiind cel mai vechi arbore din lume (Gertz & Kiefer, 2004). Unii botaniști (Del Tredici, 1993) îl descriu de cele mai multe ori ca fiind „o fosilă vie”, din moment ce este singura specie din stadiul său de evoluție care a supraviețuit ultimei glaciațiuni. O caracteristică aparte este faptul că acesta înflorește doar noaptea, după care florile se usucă foarte repede. De asemenea este o reprezentare a motivului yin-yang (Dharmandanda & Fruehauf, 1998).

PRINCIPALII COMPUȘI BIOACTIVI

Ginkgo biloba conține o gamă variată de compuși cum sunt flavonoidele, trilactonele, proantocianidinele, glicozidele, alchilfenolii, acizii carboxilici, dar și multe alte substanțe care încă nu au fost suficient studiate. Variațiile conținuturilor de compuși din plante sunt datorate în mod deosebit perioadei de recoltare, dar și metodelor de uscare, procesare și depozitare (Ude et al. 2013).

Compușii din categoria trilactonelor terpenice sunt foarte rari întâlniți în lumea plantelor (Ude et al. 2013). Din această clasă fac parte ginkgolidele A, B, C, J și bilobalidele, iar grupa flavonoidelor are ca reprezentanți principali quercetina, kemferolul și isorhamentina, care sunt combinate, de cele mai multe ori, cu o fracțiune glucozică (Ude et al. 2013).

Compușii bioactivi din extractele de *G. biloba* protejează mitocondriile împotriva degradării rezultate în urma proceselor metabolice care au loc la nivelul acestora, iar această acțiune se datorează în mod special trilactonelor. De asemenea, studii au arătat că degradările la nivel mitocondrial reprezintă un factor care duce la apariția bolii Alzheimer (Eckert et al. 2003; Eckert et al. 2005; Abdel-Kader et al. 2007; Mancuso et al. 2007; Leuner et al. 2007; Ude et al. 2013). Protecția acestora se poate realiza prin două căi (Müller et al. 2009), fie prin inhibarea factorului de activare plachetar (PAF) (Balayev et al. 2008), fie prin interacțiunea cu canalele ionice (Klein et al. 2003; Chatterjee et al. 2003; Ude et al. 2013).

Trilactonele acționează ca un inhibitor al PAF, astfel îmbunătățind circulația. Excesul de PAF favorizează degradarea neuronilor. Astfel acțiunea inhibitorie a trilactonelor joacă un rol important în protejarea neuronilor și prevenirea atacurilor ischemice la nivel cerebral (Smith et al. 1996; Smith & Luo, 2004; Chen & Bazan, 2005; Ramassamy et al. 2007; Balayev et al. 2008; Ude et al. 2013). De asemenea, în studiile realizate pe șobolani, trilactonele au prezentat activitate de blocare a canalelor de ioni de la nivelul neuronilor din hipocamp (Kressmann et al. 2002).

Acești compuși permit mitocondriilor să își mențină activitatea în respirație în cazul unui atac ischemic în care este prezentă o cantitate minimală de oxigen, astfel întârziind efectele induse de șoc. Acestea au efecte protectoare și asupra conținutului de ATP de la nivel celular (Janssens et al. 1995; Janssens et al. 1999). În plus, acești compuși reduc edemul cerebral indus de degradarea la nivel cerebral rezultată în urma unui șoc ischemic (Chandrasekaram et al. 2002; Chandrasekaran et al. 2003; Smith & Luo, 2004).

Flavonoidele sunt o clasă mare de compuși polifenolici, răspândite în lumea plantelor și sunt ingerate de către animale și oameni în dieta zilnică, ele fiind incluse în majoritatea plantelor verzi. În extractele de *G. biloba* au fost identificate mai mult de 30 de flavonoide. Acestea de obicei sunt legate de fracțiuni glicozidice (Singh et al. 2008). Unele teste au arătat că o cantitate mare de flavonoide ar avea efect în prevenirea bolilor cardiovasculare (Hertog et al. 1997; Yochum et al. 1999). Rezultatele pozitive se datorează capacității antioxidante și de curățare a radicalilor liberi.

Această clasă de compuși au o capacitate mai mare de curățare a radicalilor liberi decât trilactonele (Ude et al. 2013). În diverse sisteme, flavonoidele acționează asupra anionilor superoxid și radicalilor liberi (Ramassamy et al. 2007; Stromgaard & Nakanishi, 2004; Ahlemeyer & Krieglstein, 2003; Ude et al. 2013). Unele flavonoide sunt implicate și în reglarea imunității înnăscute (Rubio-Perez & Morillas-Ruiz, 2012), reduc producția de citokine inflamatorii, mai ales IL-1 β și prostaglandina E2 (Zheng et al. 2008). Aceste efecte antiinflamatorii, identificate la diferite flavonoide pot fi și o parte din modul în care acestea acționează în prevenirea și reducerea efectelor bolii Alzheimer (Ude et al. 2013).

Unii autori (Müller et al. 2009; Fehske et al. 2009) au demonstrat că fracțiile de flavonoide din extractele de *G. biloba* inhibă absorbția norepinefrinei, astfel mărinnd funcția cognitivă și contribuind la dezvoltarea unei stări de bine (Ude et al. 2013).

Proantocianidinele se găsesc în cantități relativ mari în extractele de *G. biloba*. Stafford et al (1986) au identificat patru dimeri, doi dintre ei,

procianidina și prodelfinidina având structurile prezentată în Figura 1 și Figura 2 (van Beek, 2002). Acești compuși se crede că au și ei aplicații fitofarmaceutice, însă mai sunt necesare studiile care sa dovedească aceste aspecte.

Din clasa alchilfenolilor fac parte acizii ginkgolici, care se găsesc în toate părțile plantei (Hasler, 2000). Zarnowska et al. (2000) au identificat cilresorcinolul (dihidrobilobol) în frunzele de *G. biloba*. În studii ulterioare s-a identificat și cardolul în învelișul seminței (Zarnowska et al. 2000). Acizii ginkgolici sunt acidul 2-hidroxi-6-alkil benzoic, acidul 6-alkil salicilic sau acid anacardic (Gellerman & Schlenk, 1968). Acești compuși posedă activitate alergică (Lepoittevin et al. 1989), citotoxică (Siegers, 1999), mutagenă (Westendorf & Regan, 2000) și slabe proprietăți neurotoxice (Ahlemeyer et al. 2001), iar prezența lor nu este dorită în extracte (Camponovo & Soldati, 2000; van Beek, 2002). Printre substanțele care se mai întâlnesc în părți din *G. biloba* se numără și 4-O-metilpiridoxina care acționează ca o antivitamină pentru B6 (Wada et al. 1997) și se presupune că ar fi responsabilă pentru convulsii în cazul unei intoxicații cu fructe crude (van Beek, 2002).

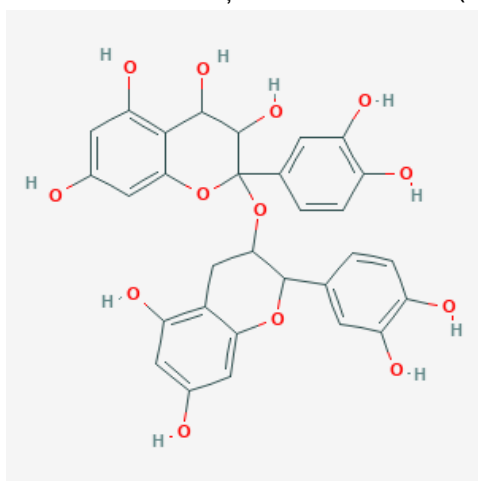


Fig. 1 Structura chimică a procianidinei
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/107876#section=2D-Structure>

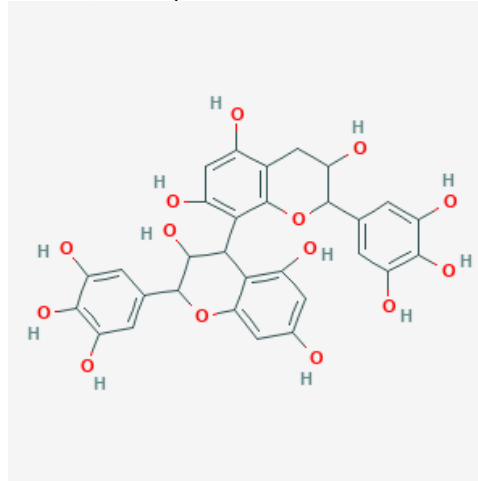


Fig. 2 Structura chimică a prodelfinidinei
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5089687#section=2D-Structure>

Acizii carboxilici se găsesc în proporție de 13% în extractele de *G. biloba* (Stumpf, 1997). Acest grup poate fi împărțit în acizi fenolici și nifenolici. Cea de-a doua categorie cuprinde compuși precum acidul ascorbic, acidul D-glucaric, acidul quinic și acidul shikimic (Hasler, 2000; van Beek, 2002). Pe

lângă acizii fenolici comuni, un acid fenolic care conține azot numit acid 6-hidroxicinurenic se găsește în frunzele de *G. biloba*, acest compus fiind un produs de degradare al triptofanului (Schennen, 1988).

Studii realizate asupra efectelor radiațiilor UV-B, ca factor de stres, asupra frunzelor de *G. biloba* (Sun et al. 2010), au demonstrat o creștere a concentrației compușilor chimici. De asemenea, rata de creștere a concentrațiilor din frunzele tinere a fost mai mare decât în cele aflate într-un stadiu avansat, de senescență, acest lucru datorându-se sensibilității mai mari a acestora, ele putându-și forma mai ușor mecanisme de apărare împotriva radiațiilor UV-B. De aceste aspecte este nevoie să se țină cont atunci când se dorește folosirea radiațiilor pentru creșterea concentrațiilor de substanțe în vederea utilizării lor în diverse tratamente.

PROPRIETĂȚI MEDICINALE

În ultimii ani au fost identificate tot mai multe utilități medicinale ale *Ginkgo biloba*. Semințele acestui arbore sunt toxice atunci când sunt consumate în stare crudă, dar atunci când sunt preparate special pentru consum au efecte benefice asupra plămânilor, inimii, în afecțiuni datorate consumului în exces de alcool, boli ale vezicii urinare dar și ale rinichilor și canalelor aferente acestora (Mahady, 2002).

Rădăcina de Ginkgo are acțiune asemănătoare cu cea a semințelor, dar în mod deosebit are efect asupra insuficienței renale. Față de celelalte părți ale arborelui, semințele sunt cele mai eficiente în tratarea diverselor afecțiuni. În ciuda acestui fapt, extractul din frunze de *G. biloba* este cel mai folosit (Dharmandanda & Fruehauf, 1998).

Printre efectele extractului din materialul foliar se numără acțiunea antioxidantă (Yoshikawa, 1999), efectul inhibitor asupra acțiunii factorului de activare plachetară (Smith et al., 1996), precum și efectul stimulant asupra neurotransmițătorilor, ca norepinefrina, serotonina și dopamina (Fehske et al. 2009), efect care duce la diminuarea deficitului cognitiv și îmbunătățește atenția (Yoshikawa, 1999). Studii recente au arătat ca extractul din frunze de *G. biloba* atenuază deficiențele cognitive prezente la pacienții bolnavi de Alzheimer sau demență (Tan et al. 2014) și nu prezintă efecte secundare grave (Tan et al. 2014).

În plus, extractele din frunze de Ginkgo sunt utilizate ca fitotratamente pentru creșterea circulației cerebrale și periferice (Mahady, 2002).

Activitatea inhibitorie a monoaminoxidazei (MAO) din extractul de *G. biloba* este în mod principal datorată prezenței de kemferol (Sloley et al. 2000).

Datorită conținutului mare de compuși flavonoidici, tratamentul cu extracte din *G. biloba* protejează neuronii de neurotoxicitatea indusă de către

oxidul nitric. În studii realizate pe șobolani, la doze de 50 mg/kg corp, extractul s-a dovedit a avea efecte inhibitoare asupra instalării bolii Parkinson indusă de către 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină, aceasta din urmă reprezentând o neurotoxină care cauzează pierderi în *substantia nigra* a neuronilor dopaminergici, concomitent cu epuizarea hidroxilazelor tirozinice și dopaminice (Morais et al. 2002).

CONCLUZII

Ginkgo biloba este un arbore cunoscut din Permianul inferior, fiind singura specie din întregul ordin *Ginkgoales*. Este intens studiată datorită multitudinii de compuși conținuți. Printre aceștia pot fi numite trilactonele, biflavonele, flavonoidele, alchilfenolii, acizii fenolici sau proantocianidinele. Extractele din frunzele acestor arbori sunt comercializate la scară largă în lume. Se folosesc în afecțiuni precum demența, deficitul de atenție, circulație periferică slabă, dar și pentru efectul antioxidant. Acest lucru se datorează conținutului mare de compuși benefici, dar și faptului că acestui tip de tratament alternativ nu i-au fost asociate reacții adverse grave, fiind tolerat foarte bine de majoritatea subiecților.

BIBLIOGRAFIE

- Abdel-Kader R., Hauptmann S., Keil U., Scherping I., Leuner K., Eckert A., Müller W.E. 2007. Stabilization of mitochondrial function by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). *Pharmacol Res.* 56(6): 493–502.
- Ahlemeyer B., Kriegstein J. 2003. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract. *Cell Mol Life Sci.* 60(9): 1779–92.
- Ahlemeyer B., Selke D., Schaper C., Klumpp S., Kriegstein. 2001. Ginkgolic acids induce neuronal death and activate protein phosphatase type-2C, *Eur. J. Pharmacol.* 430: 1
- Belayev L., Khoutorova L., Atkins K., Gordon W.C., Alvarez-Builla J., Bazan N.G. 2008. LAU-0901, a novel platelet-activating factor antagonist, is highly neuroprotective in cerebral ischemia. *Exp Neurol.* 214(2): 253–8
- Camponovo F.F., Soldati F. 2000. *Ginkgo biloba*, in: T.A. van. Beek Ed. *Medicinal and Aromatic Plants—Industrial Profiles*, Vol. 12, Harwood, Amsterdam, p. 245.
- Chandrasekaran K., Mehrabian Z., Spinnewyn B., Chinopoulos C., Drieu K., Fiskum G. 2002. Bilobalide, a component of the *Ginkgo biloba* extract (EGb 761), protects against neuronal death in global brain ischemia and in glutamate-induced excitotoxicity. *Cell Mol Biol (Noisy-legrand).* 48(6): 663–669.
- Chandrasekaran K., Mehrabian Z., Spinnewyn B., Chinopoulos C., Drieu K., Fiskum G. 2003. Neuroprotective effects of bilobalide, a component of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) in global brain ischemia and in excitotoxicity-induced neuronal death. *Pharmacopsychiatry.* 36 (Suppl 1): S89–94.
- Chatterjee S.S., Kondratskaya E.L., Krishtal O.A. 2003. Structure-activity studies with *Ginkgo biloba* extract constituents as receptor-gated chloride channel blockers and modulators. *Pharmacopsychiatry.* 36(Suppl 1): S 68–77.
- Chen C., Bazan N.G. 2005. Lipid signaling: sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 77(1–4): 65–76.
- Ciocârlan V. 2000. *Flora ilustrată a României: Pteridophyta et Spermatophyta.* ed. 2, Editura Ceres, București. 1138p.
- Del Tredici P. 2000. The evolution, ecology, and cultivation of *Ginkgo biloba*. *Ginkgo Biloba* 1: 7-23

- Eckert A., Keil U., Kressmann S., Schindowski K., Leutner S., Leutz S., Müller W.E. 2003. Effects of EGb 761 *Ginkgo biloba* extract on mitochondrial function and oxidative stress. *Pharmacopsychiatry*. 36(Suppl 1): S15–23
- Eckert A., Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Müller W.E. et al. 2005. Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by *Ginkgo biloba* extract EGb 761. *Ann N Y Acad Sci*. 1056: 474–85.
- Fehske C.J., Leuner K., Müller W.E. 2009. *Ginkgo biloba* extract (EGb761) influences monoaminergic neurotransmission via inhibition of NE uptake, but not MAO activity after chronic treatment. *Pharmacol Res*. 60(1): 68–73.
- Fehske C.J., Müller L. 2009. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) influences monoaminergic neurotransmission via inhibition of NE uptake, but not MAO activity after chronic treatment, *Pharmacol Res*. 60(1): 68-73.
- Fruehauf, H. 1998. The Ginkgo: Cultural Background and Medicinal Usage in China. *JOURNAL OF CHINESE MEDICINE HOVE*, 40-43.
- Gellerman J.L., Schlenk H. 1968. Methods for isolation and determination of anacardic acids *Anal. Chem*. 40: 739
- Gertz H.J., Kiefer M. 2004. Review about *Ginkgo biloba* Special Extract EGb 761 (*Ginkgo*), *Current Pharmaceutical Design*, 10: 261-264.
- Hasler A. 2000. *Ginkgo biloba* Medicinal and Aromatic Plants—Industrial Profiles, Vol. 12 Harwood. T.A. van Beek, Amsterdam, 109 p.
- Hertog M.G., Feskens E.J., Kromhout D. 1997. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. *Lancet*. 349(9053): 699.
- Janssens D., Michiels C., Delaive E., Eliaers F., Drieu K., Remacle J. 1995. Protection of hypoxia-induced ATP decrease in endothelial cells by *Ginkgo biloba* extract and bilobalide. *Biochem Pharmacol*. 50(7): 991–999.
- Janssens D., Remacle J., Drieu K., Michiels C. 1999. Protection of mitochondrial respiration activity by bilobalide. *Biochem Pharmacol*. 58(1): 109–19
- Klein J., Weichel O., Hilgert M., et al. 2003. Excitotoxic hippocampal membrane breakdown and its inhibition by bilobalide: role of chloride fluxes. *Pharmacopsychiatry*. 36(Suppl 1): S78–83.
- Kondratskaya E.L., Fisyunov A.I., Chatterjee S.S., Krishtal O.A. 2004. Ginkgolide B preferentially blocks chloride channels formed by heteromeric glycine receptors in hippocampal pyramidal neurons of rat. *Brain Res Bull*. 63(4): 309–14.
- Kressmann S., Biber A., Wonnemann M., Schug B., Blume H.H., Müller W.E. 2002. Influence of pharmaceutical quality on the bioavailability of active components from *Ginkgo biloba* preparations. *J Pharm Pharmacol*. 54(11): 1507–14.
- Lepoittevin J.P., Benezra C., Asakawa Y. 1989. Allergic contact dermatitis to *Ginkgo biloba* L.: relationship with urushiol *Arch Dermatol Res* 281: 227.
- Leuner K., Hauptmann S., Abdel-Kader R., Scherping I., Keil U., Strosznajder J.B., Eckert A., Müller W.E. 2007. Mitochondrial dysfunction: the first domino in brain aging and Alzheimer's disease? *Antioxid Redox Signal*. 9(10): 1659–75
- Leuner K., Pantel J., Frey C., Schindowski K., Schulz K., Wegat T., Maurer K., Eckert A., Müller W.E. 2007. Enhanced apoptosis, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in lymphocytes as potential biomarkers for Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*. 72: 207–15.
- Mahady G.B. 2002. *Ginkgo biloba* for the Prevention and Treatment of cardiovascular disease: a review of the literature, *J. CardiovacNurs*. 16(4): 21-32.
- Mancuso M., Coppedè F., Murri L., Siciliano G. 2007. Mitochondrial cascade hypothesis of Alzheimer's disease: myth or reality? *Antioxid Redox Signal*. 9(10): 1631–46.
- Morais L.C.S.L., Barbosa-Filho J.M., Almeida R.N. 2002. Plants and Bioactive Compounds for the Treatment of Parkinson's Disease. *Arquivos Brasileiros de Fitomedicina Científica*. 1.
- Müller W.E., Abdel-Kader R., Fehske C.J., Leuner K. 2009. Grundlagen der therapeutischen Anwendung von EGb 761: Wirkung auf die Kraftwerke der Zellen. *Pharmazie in unserer Zeit*. 38(5): 408–16.
- Ramassamy C., Longpre F., Christen Y. 2007. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? *Curr Alzheimer Res*. 4(3): 253–62.

BÎLC & DATCU: Aspects regarding the bioactive compounds in *Ginkgo biloba*

- Rubio-Perez J.M., Morillas-Ruiz J.M. 2012. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *Scientific-WorldJournal*. 2012: 756357.
- Săvulescu T., Nyarady E.I., Alexandrescu L., Beldie Al., Buia Al., Georgescu C.C., Grintescu Gh., Gusuleac M., Grintescu I., Morariu I., Prodan I., Topa E. 1952. *Flora RPR*, Ed. Academiei, Vol.1, p.659
- Schennen A. 1988. Thesis: Neue Inhaltsstoffe aus den Blättern von *Ginkgo biloba* L. Sowie Präparation C-markierter Ginkgo-Flavonoide. Philipps-Universität. Marburg
- Siegers C.P. 1999. Cytotoxicity of alkylphenols from *Ginkgo biloba*. *Phytomedicine*. 6: 281
- Singh B., Kaur P., Gopichand R.D., Singh P., Ahuja S. 2008. Biology and chemistry of *Ginkgo biloba*. *Fitoterapia*. 79(6): 401–18
- Sloley B.D., Urichuk L.J., Morley P., Durkin J., Shan J.J., Pang P.K.T., Coutts R.T. 2000. Identification of Kempferol as a monoamine Oxidase Inhibitor and Potential Neuroprotectant in Extracts of *Ginkgo Biloba* Leaves. *J. Pharm Pharmacol* 52: 451-459.
- Smith J.V., Luo Y. 2004. Studies on molecular mechanisms of *Ginkgo biloba* extract. *Appl Microbiol Biotechnol*. 64(4): 465–72.
- Smith P.F., MacLennan K., Darlington C.L. 1996. The neuroprotective properties of the *Ginkgo biloba* leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF). *J. Ethnopharmacol*. 50 (3): 131-139.
- Stafford H.A., Kreitlow K.S., Lester H.H., 1986. Comparison of Proanthocyanidins and Related Compounds in Leaves and Leaf-Derived Cell Cultures of *Ginkgo biloba* L., *Pseudotsuga menziesii* Franco, and *Ribes sanguineum* Pursh *Plant Physiol*. 82: 1132
- Stromgaard K., Nakanishi K. 2004. Chemistry and biology of terpene trilactones from *Ginkgo biloba*. *Angew Chem Int Ed Engl*. 43(13): 1640–58.
- Stumpf K.H. 1997. Proceedings of '97 international seminar on *Ginkgo*, The state science and technology commission, Beijing, 1997, p. 39.
- Sun M., Gu X., Fu H., Zhang L., Chen R., Cui L., Zheng L., Zhang D., Tian J. 2010. Change of secondary metabolites in leaves of *Ginkgo biloba* L. in response to UV-B induction. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 11: 672-676
- Ștefan N., Oprea A. 2007. *Botanică sistematică*. Editura Universitatii "Al.I.Cuza", Iasi. p. 552
- Tan M.S., Yu J.T., Tan C.C., Wang H.F., Meng X.F., Wang C., Jiang T., Zhu X-C, Tan L. 2014. Efficacy and Adverse Effects of *Ginkgo Biloba* for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(2): 589-603.
- Ude C., Schubert-Zsilavec M., Wurglics M. 2013. *Ginkgo biloba* Extracts: A Review of the Pharmacokinetics of the Active Ingredients, *Clin Pharmacokinet*, 52: 727-749.
- van Beek T.A. 2002. Chemical analysis of *Ginkgo biloba* leaves and extracts. *Journal of Chromatography A*. 967: 21-55
- Wada K., Haga M., Hori T., Ridge R.W., Tulecke W., Del Tredici P., Trémouillaux-Guiller J., Tobe H. 1997. *Food Poisoning by Ginkgo biloba Seeds Ginkgo Biloba A Global Treasure: From Biology to Medicine* Springer. Tokyo p:309-321
- Westendorf J., Regan J. 2000. Induction of DNA strand-breaks in primary rat hepatocytes by ginkgolic acids. *Pharmazie*. 55: 864
- Yochum L., Kushi L.H., Meyer K., Folsom A.R. 1999. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 149(10): 943–949.
- Yoshikawa T., Naito Y., Kondo M. 1999. *Ginkgo biloba* Leaf Extract: Review of Biological Actions and Clinical Applications, *Antioxidants & Redox Signaling* 1(4): 469-480
- Zarnowska E.D., Zarnowski R., Kozubek A. 2000. Alkylresorcinols in Fruit Pulp and Leaves of *Ginkgo biloba* L. *Naturforsch* 55C: 881.
- Zheng L.T., Ock J., Kwon B., Suk K. 2008. Suppressive effects of flavonoid fisetin on lipopolysaccharide-induced microglial activation and neurotoxicity. *Int Immunopharmacol*. 8(3): 484–494.