



## Neuroprotecyjne właściwości EGb 761 – standaryzowanego ekstraktu z miłorzębu japońskiego

*Neuroprotective properties of EGb 761, the standardized Ginkgo biloba extract*

HALINA SIENKIEWICZ-JAROSZ, EWA ŚLUSARSKA

Z I Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**STRESZCZENIE.** *Cel* – przedstawienie najnowszych wyników badań eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo* poświęconych neuroprotektynemu działaniu EGb 761. *Poglądy* – Poszukiwanie skutecznych metod zapobiegania i terapii procesów neurodegeneracyjnych jest od lat przedmiotem wielu badań. Neuroprotektynne, tj. ochronne działanie na komórki nerwowe zagrożone uszkodzeniem, mogą wywieierać preparaty należące do różnych grup m.in. substancje o właściwościach wymiataczy wolnych rodników, antagoniści receptorów glutaminergicznych, czynniki neurotroficzne, substancje poprawiające metabolizm komórkowy, inhibitory apoptozy i środki immunosupresyjne. Lek ten działa za pośrednictwem różnych mechanizmów. Kluczowy jest jego wpływ antyoksydacyjny, ponadto poprawia on metabolizm komórkowy, hamuje proces apoptozy i toksyczne działanie beta-amyloidu. *Wnioski* – Badania przedkliniczne świadczą o tym, że EGb 761, standaryzowany ekstrakt otrzymywany z liści *Ginkgo biloba*, może hamować rozwój procesu neurodegeneracyjnego.

**SUMMARY.** *Aim* – The authors present most recent results of *in vitro* and *in vivo* studies concerning neuroprotective activity of EGb 761. *Review* – Numerous studies have been carried out for many years in search for effective methods of prevention and therapy of neurodegenerative processes. Various groups of medicines (i.e. antioxidants, antagonists of glutamatergic receptors, neurotrophic factors, substances adjusting cellular metabolism, inhibitors of apoptosis, and immunosuppressive drugs) may act as neuroprotective agents sweeping away free radicals. EGb 761 activity has a number of underlying mechanisms, with a pivotal role of oxidative stress prevention. Moreover, the drug ameliorates cellular metabolism, and inhibits both the process of apoptosis and beta-amyloid toxicity. *Conclusions* – Preclinical trials indicate that EGb 761, a standardized *Ginkgo biloba* leaf extract, can inhibit the development of neurodegenerative processes.

---

**Słowa kluczowe:** neuroprotekcja / *Ginkgo biloba*  
**Key words:** neuroprotection / *Ginkgo biloba*

---

EGb 761 jest standaryzowanym ekstraktem otrzymywanym z liści miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*) w drodze wieloetapowej, starannie kontrolowanej produkcji.

Lek ten jest stosowany w terapii zaburzeń słuchu i równowagi, zawrotach głowy i szumach usznych będących wynikiem upośledzenia miejscowego przepływu krwi, uszkodzeniach siatkówki o etiologii niedokrwiennej, zaburzeniach czynności intelektualnych, w szczególności deficytach pamięci zwią-

zanych z wiekiem, a także w niewydolności obwodowych naczyń tętniczych. Jego skuteczność w tych jednostkach chorobowych została potwierdzona w kontrolowanych badaniach klinicznych z losowym doбором próby. Aktualnie trwają również badania możliwości stosowania tego leku w udarze, urazowym uszkodzeniu mózgu, a także w terapii zaburzeń lękowych i depresji [22].

W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzi działanie neuroprotektynne

EGb 761, a tym samym możliwość jego szerszego zastosowania w chorobach neurologicznych, u których podłoża leżą procesy neurodegeneracyjne, takie jak: stres oksydacyjny, wyczerpanie metaboliczne i ekscytotoksyczność [3, 23]. Istotny w aspekcie neuroprotekcji jest także wpływ leku na proces zapalny, apoptozę oraz hamowanie toksycznego działania patologicznych depozytów białkowych, np. beta-amyloidu, na neurony [10, 14, 21].

### SKŁAD CHEMICZNY EGb 761

W skład EGb 761 wchodzi kilkadziesiąt różnych związków chemicznych głównie z grupy flawonoidów (24%), terpenoidów (7%), proantocyjanidyn (6%) i kwasów organicznych. Każda grupa tych substancji może wywierać potencjalnie korzystne efekty terapeutyczne. Flawonoidy oprócz działania przeciwzapalnego, przeciwalergicznego, antyproliferacyjnego i antykancerogenego [11] mają właściwości wymiataczy wolnych rodników, a ponadto mogą modulować aktywność niektórych enzymów [18]. Ginkgolidy i bilobalid – przedstawiciele terpenoidów, antagonizują czynnik aktywujący płytki krwi (PAF), posiadają również pewne właściwości antyoksydacyjne oraz zdolność regulacji syntezy glikokortykosteroidów [11]. Proantocyjanidyny mogą modyfikować niektóre czynności komórki przez wiązanie białek błony komórkowej. Kwasy organiczne natomiast, zmieniając pH, zwiększają dostępność biologiczną leku przez wpływ na rozpuszczalność niektórych jego składników [11]. Zawartość kwasu ginkgolowego mającego właściwości neurotoksyczne i powodującego reakcje alergiczne, w EGb 761 ograniczone jest do 5 ppm [1].

Na uwagę zasługuje dystrybucja leku w organizmie. Badania farmakokinetyczne wykazały, że jego wysokie stężenia występują w obrębie okolic wrażliwych na uszkodzenia wynikające m.in. z działania wolnych rodników, jak hipokamp i podwzgórze w mózgu, czy siatkówka i soczewka w narządzie wzroku [14].

### MECHANIZMY NEUROPROTEKCYJNEGO DZIAŁANIA EGb 761

#### Działanie antyoksydacyjne

Stres oksydacyjny polega na toksycznym wpływie wolnych rodników (nadtlennokowych –  $O_2^-$ , hydroksylowych –  $OH^-$ , peroksynitrowych –  $ONOO^-$ , tlenowożelazawych –  $Fe^{2+}$ ), które dzięki właściwościom utleniającym są zdolne do uszkodzania błon komórkowych, białek oraz DNA. Uczestniczą one także w peroksydacji lipidów, procesie apoptozy oraz działaniu beta-amyloidu na neurony. Ich nadmiernemu gromadzeniu się sprzyja zwiększona produkcja (może być indukowana np. przez wysokie poziomy m.in. wewnątrzkomórkowego wapnia i dopaminy oraz syntazę tlenu azotu), bądź deficyt endogennych antyoksydantów i wymiataczy wolnych rodników. Wolne rodniki odgrywają znaczącą rolę zarówno w tzw. ostrym procesie degeneracyjnym, np. po niedokrwieniu w okresie reperfuzy, jak i w przewlekłych chorobach neurodegeneracyjnych, np. chorobie Alzheimera.

Działanie antyoksydacyjne EGb 761, jego poszczególnych składników i syntetycznych pochodnych, np. NV-31 (pochodna bilobalidu), wykazano w badaniach *in vitro* w hodowlach komórek neuronalnych HT-4 i kurzych embrionalnych komórkach przodomózgowa [2, 16]. W badaniach *in vivo*, na szczurach, stwierdzono, że stosowanie EGb 761 powoduje zwiększenie aktywności katalazy i dymutazy nadtlennokowej (mających właściwości przeciwutleniaczy) oraz zmniejszenie peroksydacji lipidów w rejonie hipokampa, prążkowiec i istoty czarnej [8]. Za zwiększanie wychwyty wolnych rodników odpowiadają frakcje glikozydów flawonoidowych, ginkgolidów i proantocyjanidyn, natomiast peroksydację lipidów hamują głównie ginkgolidy (Ginkgolid B), które zmniejszają także aktywność konstytutywnej i indukowalnej syntazy tlenu azotu (cNOS i iNOS) oraz przepuszczalność bariery krew–mózg. Może to mieć szczególne znaczenie w zapobieganiu obrzękowi mózgu [29].

### Wpływ na ekscytotoksyczność

Ekscytotoksyczność – kolejny z mechanizmów neurodegeneracji jest wynikiem zaburzeń w funkcjonowaniu układu aminokwasów pobudzających (EAA), tj. najczęściej nadmiernej stymulacji receptorów glutaminergicznych. Składniki EGb 761 mogą w sposób niekompetytywny antagonizować funkcje miejsca glicynowego, a tym samym w pewnym stopniu hamować działanie neurodegeneracyjne EAA. EGb 761 oraz bilobalid, jeden z jego składników, zwiększają ostrą i długotrwałą przeżywalność neuronów mózdku eksponowanych na kwas glutaminowy i glicynę [13]. Taki wpływ, wraz z dalej opisanym działaniem poprawiającym metabolizm komórkowy, może tłumaczyć skuteczność EGb 761 w modelach niedokrwienia o.u.n. u myszy i szczurów [17, 32].

### EGb761 a wyczerpanie metaboliczne

Dla prawidłowego funkcjonowania komórek nerwowych niezwykle istotne jest utrzymanie na odpowiednim poziomie metabolizmu komórkowego. Niedobór substratów energetycznych, jaki ma miejsce w przypadku niedokrwienia, może w konsekwencji prowadzić do uruchomienia kaskady procesów kończących się śmiercią komórki (nagromadzenie wapnia we wnętrzu komórki, stres oksydacyjny, apoptoza). Składnik EGb 761 – bilobalid zwiększa komórkowy wychwyt glukozy, reguluje proces jej tlenowego spalania, zapobiega rozpręganiu poszczególnych etapów tlenowej fosforylacji w mitochondriach, co z kolei zapobiega spadkowi poziomu ATP i dalszym jego konsekwencjom, jak zaburzenia jonowe, czy upośledzenie czynności mitochondriów [12].

### Wpływ EGb 761 na proces apoptozy

Apoptoza, czyli zaprogramowana śmierć komórki, jest procesem wieloetapowym. Może być indukowana zarówno przez czynniki zewnątrzkomórkowe jak i wewnątrzkomórkowe [21]. W procesie starzenia apoptoza pojawia się prawdopodobnie w wyniku upośledzenia unieczynniania wolnych rodni-

ków. W badaniach na hodowlach komórek PC12, komórek hipokampa i limfocytów mysich, wykazano, że EGb 761 zmniejsza proces apoptozy stymulowany przez wolne rodniki hydroksylowe, rodniki tlenu azotu i beta-amyloid. W działaniu tym niewątpliwie znaczącą rolę odgrywa wymiatanie wolnych rodników, hamowanie peroksydacji lipidów oraz kaspazy 3, która należy do grupy enzymów proteolitycznych zapoczątkowujących ten proces [27, 30]. Badania *in vivo*, polegające na podawaniu EGb 761 myszom, wykazały redukcję apoptozy w tkance mózgowej starszych osobników, u których obserwowano zwiększenie generowania wolnych rodników [28]. Działanie protekcyjne obserwowano również po zastosowaniu syntetycznej pochodnej bilobalidu – NV-31 [2].

### Hamowanie toksycznego wpływu beta-amyloidu

Beta-amyloid może uszkadzać komórki nerwowe za pośrednictwem kilku mechanizmów. Wśród nich należy wymienić wzmożoną produkcję wolnych rodników i zaburzenia wewnątrzkomórkowej homeostazy jonów wapnia (zwiększanie stężenia wapnia w komórkach przez wpływ na kanały wapniowe zależne od potencjału, formowanie przez beta-amyloid własnych kanałów wapniowych oraz wzrost przepuszczalności błony komórkowej) [24]. Bierze się też pod uwagę takie procesy jak śmierć nekrotyczna lub apoptoza i odczyn zapalny wokół blaszek starczych, w który zaangażowane są komórki mikrogleju (syntetyzowane przez nie substancje mogą powodować rozpad neuronów).

Bastianetto i wsp. w badaniach *in vitro* wykazali, że EGb 761 zapobiega indukowanej przez  $\beta$ -amyloid śmierci neuronów hipokampa [5, 6]. Stwierdzili oni, że lek ten hamuje kaskadę procesów uczestniczących w działaniu  $\beta$ -amyloidu m.in. powstawanie wolnych rodników i apoptozę. Ci sami autorzy wykazali także, że frakcja flawonoidów zapobiega toksycznemu działaniu wolnych rodników tlenu azotu na komórki hipokampa, nie tylko przez ich wychwyt, lecz także

przez hamowanie aktywności kinazy białkowej C [7]. Luo i wsp. badając wpływ EGb 761 na hodowlę komórek neuroblastoma posiadających mutacje typowe dla AD, zaobserwowali zahamowanie tworzenia się włókien beta-amyloidu [19]. Wykazali ponadto zmniejszenie ilości komórek ulegających apoptozie na skutek zaburzeń czynności mitochondriów oraz hamowanie kaspazy 3. EGb 761 ograniczał również powstawanie rozpuszczalnych neurotoksycznych ligandów pochodnych beta-amyloidu [34].

### Inne możliwe mechanizmy działania EGb 761

W działaniu neuroprotekcijnym opisywanego preparatu mogą odgrywać rolę inne również jego właściwości. EGb 761 posiada zdolność antagonizowania czynnika aktywowującego płytki krwi (PAF). Może to mieć znaczenie m.in. w terapii chorób o podłożu niedokrwinnym. Korzyści wynikające z hamowania nadmiernej czynności PAF, to zmniejszenie uwalniania tromboksanu, czynnika o promitotycznym wpływie na komórki ściany naczyniowej – PDGF (*Plateal Derived Growth Factor*) oraz ograniczanie procesu zapalnego. Istnieją dane wskazujące, że antagonizowanie czynności PAF poza hamowaniem agregacji płytek krwi, zmniejsza poziom glicyny w obrębie uszkodzeń niedokrwiniowych, ogranicza dokomórkowy napływ jonów wapniowych oraz hamuje aktywność receptorów dla aminokwasów pobudzających [31].

Hershkowitz i Adunsky zaobserwowali, że u chorych z otępieniem typu Alzheimera i otępieniem wielozawałowym dochodzi do zmniejszenia gęstości receptorów dla PAF na płytkach krwi [15]. Autorzy ci stwierdzili ponadto korelację pomiędzy wiązaniem PAF a stopniem nasilenia objawów chorobowych. Sugerowali, że redukcja liczby tych receptorów może być odpowiedzią na zwiększony poziom PAF we krwi. Wydaje się zatem możliwe, że antagonizm EGb 761 w stosunku do PAF może tłumaczyć niektóre z pozytywnych efektów tego leku w zaburzeniach pamięci [11].

Kolejnym mechanizmem, przez który EGb 761 może wywierać działanie neuroprotekcyjne, jest hamowanie osi podwzgórze-przysadka–nadnercza. Nadmierna stymulacja glikokortykosteroidowa, związana z silnym stresem, jak również z procesem starzenia, może prowadzić do uszkodzania komórek hipokampa i wtórnie do tego, do upośledzenia funkcji kognitywnych. Lupien i wsp. obserwowali korelację pomiędzy poziomami kortyzolu, atrofią hipokampów i deficytami pamięci związanymi z procesem starzenia [20]. Zdolność opisywanego leku do obniżania poziomu krążącego ACTH i kortykosteronu może być odpowiedzialna za obserwowane działanie antystresowe i prokognitywne [9].

### EGb 761 W MODELACH PRZEDKLINICZNYCH CHORÓB NEUROLOGICZNYCH

Opisane powyżej mechanizmy neuroprotekcijnego działania EGb 761 mogą tłumaczyć jego skuteczność w przedklinicznych modelach chorób neurologicznych np.:

- patologii związanych z procesem starzenia np.: degeneracji komórek hipokampa u myszy [4], zwiększonej apoptozy u starszych osobników w badaniu na myszach [28],
- stwardnienia bocznego zanikowego u myszy transgenicznych (G93A); po zastosowaniu EGb 761 stwierdzono poprawę sprawność ruchowej, a także ograniczanie liczby neuronów rogów przednich rdzenia kręgowego ulegających degeneracji [13],
- przemijającego i trwałego niedokrwienia mózgu u szczurów (zamknięcie tętnicy środkowej mózgu); wykazano, że EGb 761 zmniejsza strefę udaru od 36% do 49% w przypadku zastosowania go przed zamknięciem naczynia i o 20–31% po upływie 2 i 3 godzin od przerwania dopływu krwi [17]; przemijającego niedokrwienia u myszy [32], w badaniu tym wykazano, że profilaktyczne stosowanie EGb 761 ogranicza strefę niedokrwienia o 27–29%;

- modelu choroby Parkinsona u myszy po zastosowaniu MPTP; EGb 761 podany przed MPP+ częściowo ograniczał spadek poziomu dopaminy (o 32%) oraz hamował peroksydację lipidów [27];
- obrzęku mózgu u szczurów na tle hipertermii; w badaniu tym stwierdzono zmniejszenie ekspresji białka szoku termicznego (HSP) i stopnia uszkodzenia komórek, jak również działanie przeciwobrzękowe EGb 761 i Ginkgolidu B, będącego jednym z jego składników [33].

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* świadczą o wielokierunkowym hamującym działaniu EGb 761 na procesy neurodegeneracyjne. Wyjaśniają one mechanizmy jego pozytywnego wpływu w wymienionych wyżej jednostkach chorobowych. Stanowią także podstawę dla badań klinicznych nad jego zastosowaniem w terapii innych niż otępienie zespołów neurodegeneracyjnych. Aktualnie lek jest stosowany w klinice m.in. w leczeniu związanych z wiekiem zaburzeń pamięci, chorobie Alzheimer'a i otępieniu wielozawłowym. Dla oceny jego skuteczności w terapii otępienia w ciągu ostatnich 5 lat przeprowadzono dwie metaanalizy [25]. Wykazały one, że EGb 761 wywiera pozytywny, znamienny względem placebo, efekt terapeutyczny w otępieniu o łagodnym i umiarkowanym nasileniu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ahlemeyer B, Selke D, Schraper C, Klumpp S, Krieglstein J. Ginkgolic acids induce neuronal death and activate protein phosphatase type 2C. *Eur J Pharmacol* 2001; 430 (1): 1–7.
2. Ahlemeyer B, Junker V, Huhne R, Krieglstein J. Neuroprotective effects of NV-31, a bilobalide derived compound: evidence for an antioxidative mechanism. *Brain Res* 2001; 890 (2): 338–42.
3. Alexi T, Borlongan CV, Faull RLM, Williams ChE, Clark RG, Gluckman PD, Hughes PE. Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. *Prog Neurobiol* 2000; 60 (5): 409–70.
4. Barkats M, Venault P, Christien Y, Cohen-Salmon C. Effect of long-term treatment with EGb 761 on age-dependent structural changes in the hippocampi of three inbred mouse strains. *Life Sci* 1995; 56 (4): 213–22.
5. Bastianetto S, Ramassamy C, Dore S, Christen Y, Poirier J, Quirion R. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid. *Eur J Neurosci* 2000; 12 (6): 1882–990.
6. Bastianetto S, Quirion R. EGb 761 is a neuroprotective agent against beta-amyloid toxicity. *Cell Mol Biol* 2002; 48 (6): 693–7.
7. Bastianetto S, Zheng WH, Quirion R. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide – induced toxicity: involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C. *J Neurochem* 2000; 74 (6): 2268–77.
8. Bridi R, Crosetti FP, Steffen VM, Henriques AT. The antioxidant activity of standardized extract of Ginkgo biloba (EGb 761) in rats. *Phytotherapy Res* 2001; 15 (5): 449–51.
9. Christien Y. The effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on neurodegenerative processes. *Advances in Ginkgo biloba. Extract Research. Tom 8.* Christien Y, red. Ginkgo biloba extract (EGb 761) as a neuroprotective agent: from basic studies to clinical trials. Marseille: Solal; 2001: 1–13.
10. Clostre F. Egb 761. The Ginkgo biloba reference extract. Materiały w posiadaniu Firmy Beaufour Ipsen.
11. De Feudis FV, Drieu K. Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets* 2000; 1 (1): 25–58.
12. De Feudis F. Ginkgo biloba extract (EGb 761). From chemistry to the clinic. Wiesbaden: Ullstein Medical Verlagsgesellschaft mbH & Co; 1998.
13. Ferrante RJ, Klein AM, Dedeoglu A, Beal MF. Therapeutic efficacy of EGb 761 (Ginkgo biloba extract) in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Mol Neurosci* 2001; 17 (1): 89–96.
14. Ginkgo biloba leaf extract. The complete German commission E monographs. 1994.
15. Hershkowitz M, Adunsky A. Binding of platelet activating factor to platelets of Alzheimer disease and multiinfarct dementia patients. *Neurobiol Aging* 1996; 17 (6): 865–8.

16. Kobayashi MS, Han D, Packer L. Antioxidants and herbal extracts protect HT-4 neuronal cells against glutamate-induced cytotoxicity. *Free Radicals Res* 2000; 32 (2): 115–24.
17. Lee EJ, Chen HY, Wu TS, Chen TY, Ayoub IA, Maynard KI. Acute administration of Ginkgo biloba extract (EGb 761) affords neuroprotection against permanent and transient focal cerebral ischemia in Sprague-Dawley rats. *Neurosci Res* 2002; 68 (5): 636–45.
18. Logani S, Chen MCh, Tran T, Raffa RB. Actions of Ginkgo biloba related to potential utility for the treatment of condition involving cerebral hypoxia. *Minireview. Life Sci* 2000; 67: 1389–96.
19. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, Burdick A, Curry KJ, Buford JP, Khan I, Netzer WJ, Xu H, Butko P. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb 761. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (19): 12197–202.
20. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV, Thakur M, Mc Ewen BS, Huger RL, Meaney MJ. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neurosci* 1998; 1: 69–73.
21. Łojkowska W, Sienkiewicz-Jarosz H. Neuroprotekcja w chorobach neurodegeneracyjnych. *Nowości Farmakoterapii* 2002; 1/2: 30–5.
22. MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 235–57.
23. Martin JB. Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N Engl J Med* 1999; 340: 1970–80.
24. Neve RL, Robakis NK. Alzheimer's disease: a re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends Neurosci* 1998; 21: 15–9.
25. Oken BS, Storzach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998 55: 1409–15.
26. Rojas P, Garduno B, Rojas C, Viguera RM, Rojas-Castaneda J, Rios C, Serrano-Garcia N. EGb 761 blocks MPP+ – induced lipid peroxidation in mouse corpus striatum. *Neurochem Res* 2001; 26 (11): 1245–51.
27. Schindowski K, Leutner S, Kressman S, Eckert A, Muller WE. Age-related increase of oxidative stress-induced apoptosis in mice prevention by Ginkgo biloba extract (Egb 761). *J Neural Transmission* 2001; 108 (8–9): 969–78.
28. Sharma HS, Drieu K, Alm P, Westman J. Role of nitric-oxide in blood-brain barrier permeability, brain edema and cell damage following hyperthermic brain injury. An experimental study using EGb 761 and Ginkgolide B pretreatment in the rat. *Acta Neurochir* 2000; 76 (supl): 81–6.
29. Smith JV, Burdick AJ, Golik P, Khan I, Wallace D, Luo Y. Anti-apoptotic properties of Ginkgo biloba extract EGb 761 in differentiated PC 12 cells. *Cell Mol Biol* 2002; 48 (6): 699–707.
30. Stein DG, Hoffman SW. Chronic administration of Ginkgo biloba extract (EGb 761) can enhance recovery from traumatic brain injury. W: Clostre F, De Feudis FV, red. *Advances in Ginkgo biloba Extract Research. Tom 3. Cardiovascular effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761)*. Paris: Elsevier; 1993: 27–30.
31. Unal I, Gursoy-Ozdemir Y, Bolay H, Soylemezoglu F, Sarbas O, Dalkara T. Chronic daily administration of selegiline and EGb 761 increases brain's resistance to ischemia in mice. *Brain Res* 2001; 917 (2): 174–81.
32. Westman J, Drieu K, Sharma HS. Antioxidant compounds EGb-761 and BN-520 21 attenuate heat shock protein (HSP 72 kD) response, edema and cell changes following hyperthermic brain injury. An experimental study using immunohistochemistry in the rat. *Amino Acids* 2000; 19 (1): 339–50.
33. Yao Z, Drieu K, Papadopoulos V. The Ginkgo biloba extract EGb 761 rescues the PC12 neuronal cells from  $\beta$ -amyloid – induced cell death by inhibiting the formation of  $\beta$ -amyloid – derived diffusible neurotoxic ligands. *Brain Res* 2001; 889 (1–2): 181–90.

*Adres: Dr Halina Sienkiewicz-Jarosz, I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa*