

Влияние на *ginkgo biloba* върху мозъчните невротрансмитерни рецептори

Кристина Хаджииванова

Effects of Ginkgo biloba on Brain Neurotransmitter Receptors: Extracts of the leaves of the *Ginkgo biloba* tree have been used in China as a traditional medicine for various disorders of health. A standardized extract is widely prescribed for the treatment of a range of conditions including memory and concentration problems, confusion, depression, anxiety, dizziness, tinnitus and headache. The mechanisms of action are thought to reflect the action of several components of the extract and include increasing blood supply by dilating blood vessels, reducing blood viscosity, modification of neurotransmitter systems, and reducing the density of oxygen free radicals. The effects of *G. biloba* extracts on the brain neurotransmitter receptors are presented.

Key words: *Ginkgo biloba*, CNS effects, brain, neurotransmitters, neurotransmitter receptors

ВЪВЕДЕНИЕ

Дървото *Ginkgo biloba* е единственият оцелял представител на семейство Ginkgoaceae, обитаващ Земята преди 200 милиона години. Отделни дървета живеят стотици и дори до 1000 години, като достигат височина 30 – 40 метра и диаметър 4 метра. *G. biloba* е широко използван декоративен вид, понасящ успешно замърсяването на околната среда и устойчив на вредители. Най-ранните сведения за лечебните свойства на *G. biloba* се намират в книгата на Лиу Уен-Тай от 1505 година, а в книгата "Китайска медицинска материя" (1578 година) Пен Цао Чинг описва употребата на *G. biloba* за лечение на сенилността на възрастни членове на императорското семейство [28]. В съвременната китайската медицина *G. biloba* се препоръчва за подобряване на мозъчните функции и за облекчаване на астма [7].

ПРИЛОЖЕНИЕ НА GINKGO BILOBA

През последните десетилетия екстракти от *G. biloba* се използват широко в гериатричната практика за подобряване на мозъчното кръвоснабдяване, за предпазване от хипоксия, за възстановяване от мозъчни увреждания [1, 7]. Екстрактите от *G. biloba* оказват умерено подобрене при деменция, мозъчна недостатъчност и при начална форма на болестта на Алцхаймер [27]. Проведени са повече от 200 клинични изпитвания за ефекта на *G. biloba* при различни болестни състояния. При едно от тях е установено, че приемането на 40 mg екстракт от *G. biloba* от хора в напреднала възраст води до подобрене на краткотрайната памет, настроението, виенето на свят, главоболието и шума в ушите [7]. Положителни резултати са наблюдавани още при сексуална дисфункция, планинска болест, астма, хипоксия, заболявания на периферните кръвоносни съдове, шум в ушите, виене на свят, депресия, намалено зрение вследствие увреждане на ретината, остра кохлеарна глухота [7]. СЗО препоръчва употребата на *G. biloba* при болест на Рейно, акроцианоза и постфлебитен синдром [32]. Съществуват обаче и редица изследвания, при които ефектът от екстрактите на *G. biloba* не е задоволителен [4, 26].

Като цяло екстрактите от *G. biloba* се понасят добре, случаите на странични ефекти като гадене, повръщане, диария, главоболие, замаяване, умора, слабост, обриви са редки и умерени. Едновременната употреба на *G. biloba* и антикоагуланти като аспирин и варфарин може да доведе до кръвоизливи, тъй като *G. biloba* инхибира тромбоцит-активиращия фактор. Риск от кръвоизливи съществува и при употребата на *G. biloba* едновременно със съдържащи кумарини растения и препарати като: чесън, жен-шен, червена детелина.

СЪСТАВ НА ЕКСТРАКТИТЕ ОТ GINKGO BILOBA

Използват се стандартизирани екстракти, които съдържат 24% флаваноиди и 6% терпенови трилактони (3,1% гинколиди и 2,9% билобалид) [29]. Флаваноидите са почти изключително флавонол-О-гликозиди – комбинация от фенолните агликони (кверцитин, кемпферол, изорамнетин) с глюкоза, рамноза) или глюкорамноза. Гинколидите са дитерпени, образувачи шест петатомни пръстена, докато билобалидът е сескитерпен, образувач четири петатомни пръстена. Установени са пет вида гинколиди, различаващи се според броя и разположението на хидроксилните групи в пръстените: А, В, С, J и М. Интересна особеност е, че гинкоolid J се открива само в листата, докато гинкоolid М се намира изключително в кората на корените на *G. biloba*. Гинколидите и билобалидът са установени единствено в *G. biloba* [29]. Екстрактите съдържат още проантоцианидини (проделфинидини)[29]. Съставки с алергично и имунотоксично действие като алкилфенолът и производните на алкил-бензоената киселина са отстранени от екстрактите, а нивото на гинколикови киселини е по-малко от 5 mg/kg или 5 ppm [29].

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА GINKGO BILOBA

Голяма част от изследванията, особено върху хора, се провеждат с тотални екстракти от *G. biloba*, а не с отделни съставки. Все още няма единно мнение дали ефектите на *G. biloba* се дължат на действието на отделни индивидуални компоненти или на синергичното действие на целия фитоекстракт [4]. Много автори приемат, че именно комбинацията от различни компоненти в екстрактите като цяло оказва подобряващо действие върху мозъчните функции [4]. Смята се, че фармакологичните ефекти се дължат на съдържащите се в екстрактите флаваноиди и тритерпенови трилактони, като флаваноидите притежават антиоксидантни свойства, а терпеновите трилактони подобряват кръвообращението. Вероятно флаваноидите не преминават през кръвномозъчната бариера и осъществяват ефектите си в периферията, докато гинколидите и билобалидът навлизат в мозъка. Екстрактите от *G. biloba* и съставките им проявяват различни биологични и фармакологични ефекти: невропротективен и антиоксидантен ефект, намаляване на свободните радикали, потискане на липидната пероксидация и стабилизиране на мембраните, инхибиране на азотния оксид [1, 26]. Гинколидите А, В, С и J са антагонисти на рецептора за тромбоцит-активирация фактор [15]. Ролята на тромбоцит-активирация фактор и рецепторите му в ЦНС не са установени, въпреки съобщения за ролята им при невродегенеративни заболявания [29]. Широкият спектър на действие на екстрактите от *G. biloba* при болестни състояния с разнообразна етиология вероятно е следствие от подобрението на два основни физиологични процеса: кръвоснабдяването на мозъка и останалите тъкани и усилването на клетъчния метаболизъм. *G. biloba* осъществява благоприятно въздействие върху когнитивните функции най-вероятно, като въздейства на мозъчните невротрансмитерни системи [20, 31].

ВЛИЯНИЕ НА GINKGO BILOBA ВЪРХУ МОЗЪЧНИТЕ РЕЦЕПТОРИ ЗА БИОГЕННИ АМИНИ И АЦЕТИЛХОЛИН

Третирането на плъхове с екстракти от *G. biloba* подобрява обучението и паметта, особено при стари плъхове [20, 21]. Благоприятният ефект върху когнитивните функции на старите плъхове авторите свързват с повишение на нивото на мозъчните биогенни амини [20]. Хроничното въвеждане на *G. biloba* на плъхове води до намаление на β -адренорецепторите в мозъчната кора след 27 и 60 дни [5], но не променя броя на $\alpha 2$ -адренорецепторите и обратното поемане (re-uptake) на серотонина [22]. При опити *in vitro* *G. biloba* увеличава обратното поемане на серотонина [23] и инхибира активността на моноаминооксидазата [31]. По-нататъшни изследвания установяват, че инхибитори на моноаминооксидазата са: кемпферолът

и изорамнетинът, като кемпферолът е по-ефективен инхибитор на моноаминоксидаза А в сравнение с моноаминоксидаза В [28]. При стари плъхове *G. biloba* възстановява понижения брой на $\alpha 2$ -адренорецепторите [9]. В мозъчната кора на млади плъхове *G. biloba* не променя броя на серотониновите 5-НТ1А рецептори, но възстановява намаления им брой при стари плъхове [10]. При мишки без ген за моноаминоксидаза А, които се отличават с повишена агресия и с повишени нива на мозъчния серотонин и норадреналин, *G. biloba* намалява агресията им и увеличава броя на серотониновите 5-НТ2А рецептори в мозъчната кора [26]. *G. biloba* предпазва плъхове от паркинсонизъм, индуциран от 6-ОН-допамин [2] и предотвратява невротоксичността на *N*-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрахидропиридина (МРТР) към допаминови неврони [33]. При имобилизирани плъхове *G. biloba* нормализира повишените от стреса нива на мозъчните катехоламини допамин, норадреналин и серотонин и нивата на кортикостерона в серума [25].

В хипокампа на стари плъхове *G. biloba* повишава броя на мускариновите рецептори [30], а в синаптозоми от хипокамп на плъх - увеличава броя на [³H]-хемихолин-3 свързващите места и холиновия ре-ъптейк [18]. В срези от хипокамп на плъх образуваният се в мозъка на пациенти с болестта на Алцхаймер β -амилоид намалява стимулираното от K^+ освобождаване на [³H]-ацетилхолин, а гинколид В пречиства този инхибиторен ефект [20]. Повлияването на холинергичната медиация от компонентите на екстракта от *Ginkgo biloba* вероятно е в основата на подобрението на когнитивните функции.

ВЛИЯНИЕ НА GINKGO BILOBA ВЪРХУ МОЗЪЧНИТЕ РЕЦЕПТОРИ ЗА НЕВРОТРАНСМИТЕРНИТЕ АМИНОКИСЕЛИНИ ГЛИЦИН, ГАМК И ГЛУТАМАТ

В мозъка аминокиселините глицин и γ -амино-маслената киселина (ГАМК) са основни инхибиторни невротрансмитери, докато аспартатът и глутаматът са възбуждащи невротрансмитери. В мозъчната кора на плъх гинколидите са ефективни инхибитори на глициновия рецептор, регулиращ канал за Cl^- аниони [15]. Интересна особеност на гинколидите е, че блокират само отворени Cl^- канали. Гинколидите В и С са по-ефективни инхибитори от гинколидите А и J. Гинколид С е ефективен антагонист на хомомерните $\alpha 1$ глицинови рецептори [16].

Нивото на ГАМК и активността на ензима глутамат-декарбоксилаза са повишени в хипокампа на мишки, третирани с билобалид [23]. Както гинколидите, така и билобалидът, инхибират ГАМК_A рецепторите, като билобалидът е с по-изразени инхибиторни свойства. Молекулното моделиране на структурите на терпеновите трилактони показва, че структурата им е близка до структурата на пикротоксина – инхибитор на ГАМК_A и рекомбинантния глицинов α -хомомерен рецептор [15]. ГАМК_A рецепторните антагонисти са конвулсанти, поради което приемането на *G. biloba* увеличава риска от гърчове при пациенти с епилепсия [29]. Аментофлавононът – компонент на *G. biloba* и на други медицински растения – се свързва с бензодиазепиновите рецептори и е отрицателен модулатор на ГАМК при действието й върху съставени от $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ субединици ГАМК_A рецептори [8]. Екстракт от *G. biloba* и гинколид В инхибират както периферните бензодиазепинови рецептори, така и експресията им в надбъбреците, което води до намаляване нивото на кортикостероидите в серума [3].

Билобалидът от *G. biloba* е ефективен невропротектор, но механизмът на действието му не е ясен. Установено е, че билобалидът е слаб инхибитор на глутаматните *N*-метил-*D*-аспартат (NMDA) рецептори. В мозъчни срези от мишка билобалидът инхибира предизвиканото от K^+ или вератридин освобождаване на аспартат и глутамат, а в срези от мозък на плъх - освобождаването на глутамат,

предизвикано от хипоксия или хипогликемия [6]. Освен това билобалидът инхибира предизвиканото от исхемия освобождаване на глицин. В неврони от малък мозък на плъх *G. biloba* инхибира и каинатните глутаматни рецептори [17]. Тези резултати показват, че екстрактите от *G. biloba* могат да бъдат полезни при невродегенеративни заболявания, свързани с клетъчна смърт резултат от глутаматна токсичност и оксидативен стрес.

В заключение може да се обобщи, че екстрактите от *G. biloba* подобряват обучението и паметта, като въздействат на различни невротрансмитерни системи, но най-вече чрез холинергичната и глутаматната невротрансмисия. Увеличаването на възрастните индивиди в човешката популация е обща демографска тенденция, а екстрактите от *G. biloba* са подходящо евтино и безвредно средство за подобряване на характерните за напредналата възраст когнитивни нарушения.

ЛИТЕРАТУРА:

[1]. Ahlemeyer, B. and J. Krieglstein (2003). Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. *Cell Mol Life Sci* 60, 1779 - 1792.

[2]. Ahmad, M., S. Saleem, A.S. Ahmad, S. Yousuf, M.A. Ansari, M.B. Khan, T. Ishrat, R.K. Chaturvedi, A.K. Agrawal, F. Islam (2005). Ginkgo biloba affords dose-dependent protection against 6-hydroxydopamine-induced parkinsonism in rats: neurobehavioural, neurochemical and immunohistochemical evidences. *J Neurochem* 93, 94 --104.

[3]. Amri, H., K. Drieu, V. Papadopoulos (2002). Use of ginkgolide B and a ginkgolide-activated response element to control gene transcription: example of the adrenocortical peripheral-type benzodiazepine receptor. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 48, 633 – 639.

[4]. Boles Ponto, L.L. and S.K. Schultz (2003). Ginkgo biloba extract: review of CNS effects. *Ann Clin Psychiat* 15, 109 – 119.

[5]. Brunello, N., G. Racagni, F. Clostre, K. Drieu, P. Braquet (1985). Effects of an extract of *Ginkgo biloba* on noradrenergic systems of rat cerebral cortex. *Pharmacol Res Commun* 17, 1063 -- 1072.

[6]. Davies, J.A., L. Johns, F.A. Jones (2003). Effects of bilobalide on cerebral amino acid neurotransmission. *Pharmacopsychiatry* 36 (Suppl 1), S84 – S88.

[7]. Gaby, A.R. (1996). Ginkgo biloba extract: a review. *Altern Med Rev* 1, 236 – 242.

[8]. Hanrahan, J.R., M. Chebib, N.L. Davucheron, B.J. Hall, G.A. Johnston (2003). Semisynthetic preparation of amentoflavone: A negative modulator at GABA(A) receptors. *Bioorg Med Chem Lett* 13, 2281 - 2284.

[9]. Huguet, F. and T. Tarrade (1992). Alpha 2-adrenoceptor changes during cerebral ageing. The effect of *Ginkgo biloba* extract. *J Pharm Pharmacol* 44, 24 - 27.

[10]. Huguet, F., K. Drieu, A. Piriou (1994). Decreased cerebral 5-HT_{1A} receptors during ageing: reversal by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). *J Pharm Pharmacol* 44, 316 - 318.

[11]. Ivic, L., T.T. Sands, N. Fishkin, K. Nakanishi, A.R. Kriegstein, K. Strømgaard (2003). Terpene trilactones from *Ginkgo biloba* are antagonists of cortical glycine and GABAA receptors. *J Biol Chem* 278, 49279 - 49285.

[12]. Jaracz, S., K. Nakanishi, A.A. Jensen, K. Strømgaard (2004). Ginkgolides and glycine receptors: a structure-activity relationship study. *Chemistry* 10, 1507 - 1518.

[13]. Kanada, A., Y. Nishimura, J.Y. Yamaguchi, M. Kobayashi, K. Mishima, K. Horimoto, K. Kanemaru, Y. Oyama (2005). Extract of *Ginkgo biloba* leaves attenuates kainate-induced increase in intracellular Ca²⁺ concentration of rat cerebellar granule neurons. *Biol Pharm Bull* 28, 934 - 936.

- [14]. Kristofiková, Z. and J. Klaschka (1997). In vitro effect of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on the activity of presynaptic cholinergic nerve terminals in rat hippocampus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 8, 43 - 48.
- [15]. Lee, T.F., C.F. Chen, L.C. Wang (2004). Effect of ginkgolides on beta-amyloid-suppressed acetylcholine release from rat hippocampal slices. *Phytother Res* 18, 556 - 560.
- [16]. Petkov, V.D., Ch. Hadjiivanova, V.V. Petkov, S. Milanov, N. Visheva, N. Boyadjieva (1993). Effects of standardized extracts GK501, from *Ginkgo biloba* L., G115 from *Panax ginseng* C.A. Meyer, and their combination Gincosan^R (PHL-00701), on the brain levels of biogenic monoamines and on the serum content of prolactin, growth hormone and ACTH. *Phytother Res*, 139 - 145.
- [17]. Petkov, V.D., S. Belcheva, V.V. Petkov (2003). Behavioral effects of *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* C.A. Mey. and Gincosan. *Am J Chin Med* 2003 31, 841 - 855.
- [18]. Racagni, G., N. Brunello, R. Paoletti (1986). Variations des neuromédiateurs lors du vieillissement cérébral. Effet de l'extrait de *Ginkgo biloba*. *Presse Med* 15, 1488 -- 1490.
- [19]. Ramassamy, C., Y. Christen, F. Clostre, J. Costentin (1992). The *Ginkgo biloba* extract, EGb761, increases synaptosomal uptake of 5-hydroxytryptamine: in-vitro and ex-vivo studies. *J Pharm Pharmacol* 44, 943 - 945.
- [20]. Sasaki, K., S. Hatta, M. Haga, H. Ohshika (1999). Effects of bilobalide on gamma-aminobutyric acid levels and glutamic acid decarboxylase in mouse brain. *Eur J Pharmacol* 367, 165 - 173.
- [21]. Shah, Z.A., P. Sharma, S.B. Vohora (2003). *Ginkgo biloba* normalises stress-elevated alterations in brain catecholamines, serotonin and plasma corticosterone levels. *Eur Neuropsychopharmacol* 13, 321 - 325.
- [22]. Shih, J.C., K. Chen, M.J. Ridd, I. Seif (2000). *Ginkgo biloba* abolishes aggression in mice lacking MAO A. *Antioxid Redox Signal* 2, 467 - 471.
- [23]. Sierpina, V.S., B. Wollschlaeger, M. Blumenthal (2003). *Ginkgo biloba*. *Am Fam Physician* 68, 923 - 926.
- [24]. Sloley, B.D., L.J. Urichuk, P. Morley, J. Durkin, J.J. Shan, P.K. Pang, R.T. Coutts (2000). Identification of kaempferol as a monoamine oxidase inhibitor and potential neuroprotectant in extracts of *Ginkgo biloba* leaves. *J Pharm Pharmacol* 52, 451 - 459.
- [25]. Strømgaard, K. and K. Nakanashi (2004). Chemistry and biology of terpene trilactones from *Ginkgo biloba*. *Angew Chem Int Ed* 43, 1640 - 1658.
- [26]. Taylor, J.E. (1986). Neuromediator binding to receptors in the rat brain. The effect of chronic administration of *Ginkgo biloba* extract. *Presse Med* 15, 1491 - 1493.
- [27]. White, L., P.W. Scates, B.R. Cooper (1996). Extracts of *Ginkgo biloba* leaves inhibit monoamine oxidase. *Life Sci* 58, 1315 - 1321.
- [28]. World Health Organization Monographs on selected medicinal plants, vol. 1 (1999). WHO, Geneva.
- [29]. Wu, W.R. and X.Z. Zhu (1999). Involvement of monoamine oxidase inhibition in neuroprotective and neurorestorative effects of *Ginkgo biloba* extract against MPTP-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity in C57 mice. *Life Sci* 65, 157 - 164.

За контакти:

Доцент д-р Кристина Хаджииванова, доцент по биохимия в Лесотехнически Университет, Факултет по екология и опазване на околната среда: Катедра Патология на растенията и химия: бул. Климент Охридски 10, 1756 София, България

Докладът е рецензиран.