

УДК 616-085

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТИМОХИНОНА (КОМПОНЕНТА *Nigella sativa*) В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ НЕЙРОПАТОЛОГИЙ

© 2024 г. Г. Д. Засухина^{1, *}, Т. Н. Максимова²

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

*e-mail: zasukhina@vigg.ru

Поступила в редакцию 09.01.2024 г.

После доработки 11.01.2024 г.

Принята к публикации 11.01.2024 г.

Черный тмин и его компонент тимохинон известны как препараты, характеризующиеся широким спектром фармакологической активности: иммуномодулирующей, противовоспалительной, антимикробной, антивирусной, антинеопластической. Эти препараты обладают также нейропротекторными свойствами при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера, Паркинсона), ишемии, эпилепсии, энцефаломиелитах, травматических повреждениях головного мозга. Антиоксидантная активность, повышение экспрессии нейропротекторных генов и протеинов при снижении активности провоспалительных цитокинов и NF-κB-сигнального пути, играющего ключевую роль в нейровоспалении, являются основными механизмами действия. Отдельный раздел посвящен влиянию черного тмина и тимохинона на течение депрессии – широко распространенного и социально значимого заболевания. Снижение признаков депрессии и повышение уровня нейропротекторного фактора, относящегося к семейству нейтрофинов, – характерного маркера при депрессии, описано у 54 пациентов с депрессией. В обзоре обсуждаются перспективы профилактики и терапии этими препаратами при патологии ЦНС.

Ключевые слова: черный тмин, тимохинон, депрессия, дегенеративные заболевания мозга (синдром Альцгеймера)

DOI: 10.31857/S0042132424020013, EDN: RIGUAN

ВВЕДЕНИЕ

Nigella sativa (черный тмин) широко используется в мусульманских странах для лечения разных заболеваний, так как обладает противовоспалительными, антиоксидантными, антивирусными, антинеопластическими, радиопротекторными свойствами (Салеева и др., 2023; Tausi et al., 2022). Компонент этого растения – тимохинон (ТХ) – наиболее активное соединение, содержащееся в черном тмине. Спектр заболеваний, при которых черный тмин оказывает лечебный эффект, включает инфекционные заболевания, астму, повышенное давление, диабет, гастроэнтеральные заболевания, эпилепсию, экзему, аллергию; он также проявляет антиопухольную активность (Hosseini et al., 2012).

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТХ В КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ

Оксидативный стресс – один из основных факторов возникновения многих патологий.

Чувствительность разных тканей и органов к оксидативному стрессу неодинакова. Клетки мозговой ткани обладают повышенной чувствительностью, по сравнению с другими клетками, к стрессу, который сопровождается образованием активных форм кислорода. Нейровоспаление и активация микроглии – маркеры патологий ЦНС. Хроническая активация микроглии сопровождается выходом свободных радикалов кислорода и провоспалительных цитокинов, высокой чувствительностью к которым обладают нейроны ЦНС, так как богаты липидами и характеризуются слабой антиоксидантной способностью (Cobley et al., 2018). Оксидативный стресс повреждает ДНК, РНК, протеины и липиды, формируя гидроксил-радикалы, супероксид-радикал, перекись водорода, оксид азота и пероксинитрит (Isaev et al., 2020, 2023), которые взаимодействуют с соответствующими компонентами клетки. ТХ повышает экспрессию нейропротекторных протеинов, снижая при этом экспрессию провоспалительных цитокинов и экспрессию

сигнального пути NF-κB в клетках LPS/IFN-γ-активированной BV-2 микроглиальной клеточной линии. TX (12.5 μM 24 часа) при добавлении к перевиваемым клеткам повышает экспрессию четырех антиоксидантов, нейропротекторных протеинов, по сравнению с необработанными TX клетками, снижая экспрессию воспалительных цитокинов IL-2, IL-4, IL-6 и IL-17. TX снижает активацию NF-κB-сигнального пути, играющего ключевую роль в нейровоспалении и в нейродегенерации при микроглиальной активации (Cobourne-Duval et al., 2018). Способность TX схватывать свободные радикалы и таким путем предохранять клетку от оксидативного стресса показана также и в работе, посвященной молекулярным механизмам действия этого препарата (Sadeghi et al., 2023). TX регулирует оксидативный стресс и воспаление через Nrf2- и NF-κB-пути. TX ингибирует пролиферацию раковых клеток через PI3K/AKT-путь, повышая уровень фосфатазы и гомолога тензина. TX влияет на путь митохондриального апоптоза. TX может повышать мозговой GABA-контент и таким образом ослаблять эпилепсию. Эти механизмы включаются в различные фармакологические свойства TX. Однако имеется ряд доказательств, свидетельствующих о том, что TX не включается в TX-индуцированную клеточную протекцию, перехватывая свободные радикалы (Krewenska et al., 2023). Эти данные получены на модели митохондриальной ДНК и оксидативного стресса, индуцированного ротеноном в клетках нейробластомы (N 18TG 2) и ротенон-MPP в первичных мезенхимальных клетках. Выявлено, что TX достоверно предохраняет допаминэргетические нейроны и их морфологию от оксидативного стресса. Количественное определение супероксидных радикалов показало повышение уровня свободных радикалов в клетках, обработанных TX. При этом потенциал митохондриальных мембран снижается, тогда как продукция АТФ не изменяется. Общий уровень свободных радикалов постоянный. В мезенхимальных клетках при оксидативном стрессе уровень каспазы-3 понижен при действии TX, в то время как в клетках нейробластомы TX повышает ее уровень. Оценка уровня глутатиона выявила повышенный уровень общего глутатиона в клетках обеих клеточных линий. Следовательно, повышенная резистентность против оксидативного стресса в клеточных культурах может быть следствием понижения уровня каспазы-3 в комбинации с повышенным количеством глутатиона.

Антиопухолевая активность TX может быть результатом проапоптотических условий в клетках нейробластомы. Воздействие TX повышает

уровень выживаемости допаминэргетических нейронов в условиях оксидативного стресса, при этом этот препарат снижает нейротоксический эффект ротенона при сохранении морфологии клеток, что свидетельствует о нейропротективном действии TX. В клетках нейробластомы TX снижает уровень формирования резорфина при использовании различных концентраций препарата. Показано, что TX понижает экспрессию каспазы-3 в здоровых тканях гиппокампа и повышает их число в нейронах гиппокампа. В клетках нейробластомы TX повышает активность каспазы-3, по сравнению с необработанным контролем. Представленные данные свидетельствуют об особенностях действия TX в условиях оксидативного стресса в клетках нейробластомы, по сравнению с мезенхимальными клетками. Ранее продемонстрировано, что черный тмин и TX предохраняют нейродегенерацию гиппокампа после хронической экспозиции толуолом крыс (Kanter, 2008). Положительный эффект зарегистрирован при дозах черного тмина 400 мг/кг и TX – 50 мг/кг, которые вводили перорально крысам при толуоловой экспозиции. При гистологическом исследовании гиппокампа не обнаружено никаких нейродегенеративных изменений в опытах с тмином и TX, тогда как хроническая экспозиция с толуолом приводит к тяжелым дегенеративным изменениям (хроматиновая дезорганизация в нейронах гиппокампа и др.). Автор полагает (Kanter, 2008), что эти препараты могут быть полезны для лечения при нейродегенерации.

Снижение бета-амилоидной нейротоксичности, которая характерна для болезни Альцгеймера, через ингибирование митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса в клетках, обработанных TX, также описано рядом авторов (Khan et al., 2012). В клетках феохромоцитомы (PC12), обработанных фрагментами бета-амилоида (модель клеточной линии болезни Альцгеймера) при предварительном введении TX, наблюдаются изменения уровня глутатиона и зависимых от него ферментов (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза). Это указывает на TX-протекцию клеток от влияния бета-амилоида. Ряд авторов (Cascella et al., 2018) на основании анализа литературных сведений также считают, что применение черного тмина или TX может представлять эффективную стратегию при болезни Альцгеймера благодаря балансированию оксидативных процессов и связыванию их со специфическими внутриклеточными мишенями. Следует подчеркнуть, что нейровоспаление и активация микроглии являются патологическими маркерами болезней ЦНС. Хроническая активация микроглии способствует индукции

свободных радикалов кислорода и провоспалительных цитокинов. Такие изменения характерны для болезней Альцгеймера и Паркинсона. Показано, что обработка ТХ активированных клеток микроглии (LPS/IFN γ) повышает экспрессию четырех нейропротективных протеинов-антиоксидантов (глутаредоксин, биливердинредуктаза, 3-меркаптопируватсульфуртрансфераза, митохондриальная Lon-протеаза), по сравнению с необработанными клетками. При этом ТХ снижает экспрессию цитокинов воспаления (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17), тогда как в необработанных активированных клетках уровни экспрессии этих показателей достоверно выше, по сравнению с контрольной микроглией. Кроме того, обработка ТХ сопровождается семикратным снижением регуляции некоторых сигнальных генов NF- κ B-пути (IL-6, комплемент-фактор В, хемокин лиганд 3, хемокин мотив лиганд 5), по сравнению с этими показателями в необработанных препаратом активированных клеток микроглии. Таким образом, выявлено, что ТХ повышает экспрессию нейропротективных протеинов, понижая экспрессию цитокинов воспаления и экспрессию генов NF- κ B-пути, который играет главную роль в нейровоспалении. То есть обработка ТХ ослабляет воспалительный процесс и модулирует экспрессию специфических протеинов и генов, понижающих нейровоспаление и нейродегенерацию (Cobourne-Duval et al., 2018). Широкий спектр неврологических проблем, при которых отмечены положительные влияния ТХ на течение патологического процесса, включает эпилепсию, паркинсонизм, ухудшение памяти и т.п. Авторы также объясняют действие ТХ его антиоксидантной, противовоспалительной, апоптотической активностями, продемонстрированными и в клеточных культурах, и на экспериментальных животных (Farkhondeh et al., 2018). Еще более широк перечень патологий, при которых черный тмин и ТХ оказывают терапевтическое действие: синдром Альцгеймера, депрессия, энцефаломиелит, эпилепсия, ишемия, болезнь Паркинсона, травматические повреждения мозга, что доказано на экспериментальных моделях животных (Samarghandian et al., 2018). В клеточной линии церебральных гранул нейронов (CGNs) наблюдается эффект ТХ, который снижает бета-амилоидный пептид L-40 последовательности, морфологические повреждения, конденсацию ДНК, оксидативный стресс, а также зарегистрирована активация каспаз-3, -8 и -9. Предобработка культивируемых клеток ТХ в концентрации 0.1 и 1 М и экспозиция с амилоидным белком (10 мМ) предохраняет клетки от нейротоксического эффекта. Таким образом, установлено, что ТХ мо-

жет предотвращать нейротоксичность и апоптоз, индуцированный амилоидным протеином. Полагают (Ismail et al., 2013), что ТХ может снижать риск развития болезни Альцгеймера. Аналогичный эффект ТХ обнаружен и в плюрипотентных стволовых клетках, изолированных из холинергических нейронов. ТХ способствует повышению уровня (или активации) антиоксидантных энзимов (глутатион) и понижает уровень свободных радикалов кислорода (Alhibshi et al., 2019). Выявлено, что триггером антиоксидантного ответа при действии ТХ в клеточных культурах или на экспериментальных животных является ядерный фактор эритроид-2 (Nrf2), который способствует экспрессии антиоксидантных генов: оксигеназы 1, кинон-оксиредуктазы и глутатион-S-трансферазы. Внутривентрикулярная инъекция ТХ на модели грызунов также приводит к снижению оксидативного стресса и замедляет допаминэнергическую дегенерацию, активируя Nrf2/ARE-путь. Поскольку ТХ уменьшает прогрессию допаминэнергических нейропатологий, активируя вышеуказанный сигнальный путь и ослабляя оксидативный стресс, считается (Dong et al., 2021), что ТХ может быть новым кандидатом для лечения болезни Паркинсона. С учетом антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических свойств ТХ этот препарат оценивается как имеющий высокий терапевтический потенциал при болезни Альцгеймера (Khan et al., 2022). Возможные терапевтические эффекты черного тмина и ТХ отмечены (Samarghandian et al., 2018) также при депрессии, энцефаломиелитах, эпилепсии, ишемии.

Как ранее было описано, снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17) и экспрессии генов NF- κ B-сигнального пути при повышении экспрессии нейропротективных протеинов в клетках LPS/IFN- γ -активированных BV-2 микроглии также показано рядом исследователей при действии ТХ (12.5 μ M в течение 24 часов). Выявлено значительное повышение экспрессии четырех нейропротективных протеинов (глутаредоксин биливердинредуктаза, 3-меркаптопируватсульфуртрансфераза, митохондриальная Lon-протеаза). Таким образом, показано снижение нейровоспаления и нейродегенерации (Cobourne-Duval et al., 2018).

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТХ ПРИ ДЕПРЕССИИ

Одно из широко распространенных заболеваний нервной системы — депрессия, которая регистрируется у детей, подростков, взрослых и пожилых людей и может проявляться как

комбинация печали, возбудимости, отчаяния и сопровождается некоторыми физическими симптомами. Депрессия и другие психические расстройства здоровья чаще встречаются среди военнослужащих, что выявлено на основании анализа 28 научных исследований (Thériault et al., 2020). При этом лекарственные и психотерапевтические методы приводят к 5 и 15% соответственно полного или частичного выздоровления, а 20 и 35% соответственно пациентов не отвечают на лечение. В патогенез депрессии вносят нейроиммунные факторы (Hosseini et al., 2012). Следует подчеркнуть, что цитокин-индуцированные изменения ассоциированы с изменениями метаболизма серотонина, норэпинефрина и дофамина в области мозга, что связано с регуляцией эмоциональных состояний. Повышенные уровни маркеров воспаления CRP, IL-6, TNF- α также ассоциированы с регуляцией психоэмоциональных функций. Депрессивно-подобное поведение крыс достигается путем введения липополисахарида, который вводится за день до инъекции водно-алкогольного экстракта черного тмина (200 и 400 мг/кг) или ТХ. Показано, что экстракт мог предотвращать индуцированную депрессию, что продемонстрировано в тесте плавания.

Положительный эффект применения масла *Nigella sativa* отмечен у находящихся на гемодиализе пациентов с диабетом, у которых оценивались уровни сахара крови, инсулина, креатинина, показатели оксидативного стресса, воспаления, а также восприятие качества жизни и симптомы депрессии (Rahmani et al., 2022). Снижение признаков депрессии и повышение уровня BDNF (brain-derived neurotrophic factor) в сыворотке (выделенный из мозга нейротрофический фактор, кодируемый соответствующим геном, относящийся к семейству нейротрофинов) также продемонстрировано при лечении 54 пациентов с депрессией, диагностированной по ряду общепринятых критериев. Полагают, что BDNF – наиболее важный показатель специфического тирозинкиназа-рецептора, являющегося триггером внутриклеточного каскада в дифференциации нейронов, который используется как прогностический фактор и показатель эффективности лечения. Обобщение собственных исследований с данными других авторов подтверждает эффективность черного тмина при различных психологических и неврологических нарушениях. В обзоре (Anaëigoudari, 2022), посвященном антидепрессивному действию *Nigella sativa*, показано, что депрессия может влиять на структуру и функции различных регионов мозга и приводит к атрофии гиппокампа и префронтального кортекса, что сопро-

вождается нарушением пластичности синапса. Один из главных хорошо известных нейротрофических факторов – BDNF. Стресс ингибирует генерацию BDNF в гиппокампе. Воздействие черного тмина может ослаблять проявление депрессии, влияя на продукцию BDNF. Установлено, что прием капсулы, содержащей 1000 мг масляного экстракта черного тмина, приводит к снижению проявлений депрессии, тревожности, стресса и повышает уровень BDNF в сыворотке пациентов. В приведенном обзоре описаны данные по эффективности черного тмина (дозы от 2.5 мг/кг до 100–400 мг/кг), полученные на мышях и крысах, у которых провоцировали депрессивно-подобное состояние. В заключение автор постулирует перспективность использования черного тмина и ТХ при лечении депрессивных симптомов, объясняя механизм действия этих препаратов повышением уровня серотонина в мозгу и повышением уровня BDNF.

Коротко можно констатировать, что к основным механизмам действия черного тмина и ТХ при нейропатологии относятся: активация антиоксидантных энзимов, схватывание свободных радикалов, регуляция оксидативного стресса и воспаления через Nrt2- и Nf- κ B-пути. Ингибирование пролиферации злокачественных клеток осуществляется через PI3K/AKT-путь повышением регуляции фосфатазы и тензин-гомолога. ТХ может останавливать клеточный цикл в фазе G2M, включая мишени – p53, STAT3, и являться триггером митохондриального апоптоза. ТХ может также повышать мозговой GABA-контент и таким путем ослаблять признаки эпилепсии, что еще раз показывает фармакологические свойства черного тмина и ТХ (Sadeghi et al., 2023).

МОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ТХ

Важнейшее качество лечебного препарата – его взаимодействие с другими применяемыми соединениями, когда усиливается или ослабляется необходимый эффект или даже проявляются нежелательные последствия, например канцерогенное действие. Так, метформин, применяемый как гипогликемический препарат, ослабляет цитогенетический эффект доксорубина и усиливает цитогенетическую активность циклофосамида в клетках костного мозга мышей, то есть метформин обладает модифицирующими свойствами в разных направлениях (Жанатаев и др., 2023).

Описано влияние ТХ на химиопрепараты, применяемые при терапии рака, ТХ усиливает их эффективность (Салеева и др. 2023). ТХ обладает также свойствами, снижающими нейро-

токсичность ряда препаратов. Вызванные нонилфенолом повреждения мозга крыс, которые сопровождаются изменением поведения животных, значительно ослаблены при введении ТХ (5 мг/кг в день в течение 21 дня). Также ТХ может быть эффективен в условиях возникновения нейротоксичности (Ceylan et al., 2023).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературных источников подтверждают многовекторность действия черного тмина и тимохинона в отношении различных патологий человека. Многолетнее их применение в разных странах, отсутствие токсичности и эффективность при заболеваниях самой разной природы позволяют рекомендовать эти препараты (конечно, только после проведения популяционных исследований для определения дозы препарата при конкретном заболевании, длительности применения, растворимости: масло, этанол или др.) для профилактики и терапии.

Нейропротекторные лечебные свойства черного тмина и тимохинона представляют, с нашей точки зрения, особый интерес по ряду причин. Во-первых, с каждым десятилетием увеличивается продолжительность жизни, что связано в основном с прогрессом медицины. Высокая чувствительность нервных клеток к токсинам, образующимся в процессе метаболизма и при воздействии ряда факторов окружающей среды, способствует развитию с возрастом нейродегенеративных заболеваний, число которых будет увеличиваться. Во-вторых, увеличение длительности космических полетов также может сопровождаться развитием нежелательных изменений со стороны нервной системы, что требует определенных профилактических мер. В-третьих, существующая вероятность возникновения новых или старых эпидемий и пандемий диктует превентивное применение препаратов, способствующих повышению иммунного статуса организма и мобилизации защитных механизмов. Именно такими качествами обладает черный тмин (и его компонент тимохинон), который многие десятилетия используется в качестве приправы во многих восточноазиатских странах, что подтверждает его безопасность.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета института. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья является обзорной и не содержит собственных исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Жанатаев А.К., Кулакова А.В., Дурнев А.Д. Модифицирующее действие метформина на цитогенетические эффекты доксорубина и циклофосфамида у мышей // Генет. токсикол. 2023. Т. 21 (1). С. 53–58.
- Салеева Д.В., Раева Н.Ф., Абдуллаев С.А. и др. Профилактический и терапевтический потенциал тимохинона при ряде патологий человека на основе определения активации клеточных компонентов, осуществляющих защитные функции, по активности генов и некодирующих РНК // Госп. мед. наука практ. 2023. Т. 6 (2). С. 27–36.
- Alhibshi A., Odawara A., Suzuki I. Neuroprotective efficacy of thymoquinone against amyloid beta-induced neurotoxicity in human induced pluripotent stem cell-derived cholinergic neurons // Biochem. Biophys. Rep. 2019. V. 17. P. 122–126.
- Anaigoudari A. Antidepressant and antinociceptive effects of *Nigella sativa* and its main constituent, thymoquinone: a literature review // As. Pacif. J. Trop. Biomed. 2022. V. 12 (2). P. 495–503.
- Cascella M., Bimonte S., Barbieri A. et al. Dissecting the potential roles of *Nigella sativa* and thymoquinone on prevention and the progression of Alzheimer's disease // Front. Aging Neurosci. 2018. V. 10. P. 16.
- Ceylan T., Akin A., Karabulut A. et al. Therapeutic effect of thymoquinone on brain damage caused by nonylphenol exposure in rats // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2023. V. 37. P. e23471.
- Cobley J., Fiorello M., Bailey D. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress // Redox Biol. 2018. V. 15. P. 490–503.
- Cobourne-Duval M., Taka E., Mendonca P., Soliman K. Thymoquinone increases the expression of neuroprotective proteins while decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines and the gene expression NF- κ B pathway signaling targets in LPS/IFN γ -activated BV-2 microglia cells // J. Neuroimmunol. 2018. V. 320. P. 87–97.
- Dong J., Zhang X., Wang S. et al. Thymoquinone prevents dopaminergic neurodegeneration by attenuating oxidative stress via the Nrf2/ARE pathway // Front. Pharmacol. 2021. V. 11. P. 11615598.
- Farkhondeh T., Samarghandian S., Shahri A., Samini F. The neuroprotective effects of thymoquinone: a review // Dose Response. 2018. V. 16. P. 1559325818761455.

- Thériaux F., Gardner W., Momoli F. et al.* Mental health service use in depressed military personnel: a systematic review // *Mil. Med.* 2020. V. 185. P. e1255–e1262.
- Hosseini M., Zakeri S., Khoshdas S. et al.* The effects of *Nigella sativa* hydro-alcoholic extract and thymoquinone on lipopolysaccharide-induced depression like behavior in rats // *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2012. V. 4. P. 219–225.
- Isaev N., Chetverikov N., Stelmashook E. et al.* Thymoquinone as potential neuroprotector in acute and chronic forms of cerebral pathology // *Biochemistry.* 2020. V. 85. P. 167–176.
- Isaev N., Genrikhs E., Stelmashook E.* Antioxidant thymoquinone and its potential in the treatment of neurological diseases // *Antioxidants.* 2023. V. 12. P. 433.
- Ismail N., Ismail M., Mazlan M. et al.* Thymoquinone prevents β -amyloid neurotoxicity in primary cultured cerebellar granule neurons // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2013. V. 33. P. 1159–1169.
- Kanter M.* *Nigella sativa* and derived thymoquinone prevents hippocampal neurodegeneration after chronic toluene exposure in rats // *Neurochem. Res.* 2008. V. 33. P. 579–588.
- Khan A., Vaibhav K., Javed H. et al.* Attenuation of A β -induced neurotoxicity by thymoquinone via inhibition of mitochondrial dysfunction and oxidative stress // *Mol. Cell. Biochem.* 2012. V. 369. P. 55–65.
- Khan F., Mostaid S., Apu M.* Molecular signaling pathway targeted therapeutic potential of thymoquinone in Alzheimer's disease // *Heliyon.* 2022. V. 8. P. e09874.
- Krewenska C., Rizzi S., Nguyen C. et al.* Radical scavenging is not involved in thymoquinone-induced cell protection in neural oxidative stress models // *Antioxidants.* 2023. V. 12. P. 858.
- Rahmani A., Maleki V., Niknafs B. et al.* Effect of *Nigella sativa* supplementation on kidney function, glycemic control, oxidative stress, inflammation, quality of life, and depression in diabetic hemodialysis patients: study protocol for a double-blind randomized controlled trial // *Trials.* 2022. V. 23. P. 111.
- Sadeghi E., Imenshahidi M., Hosseinzadeh H.* Molecular mechanisms and signaling pathways of black cumin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone: a review // *Mol. Biol. Rep.* 2023. V. 50. P. 5439–5454.
- Samarghandian S., Farkhondeh T., Samini F.* A review on possible therapeutic effect of *Nigella sativa* and thymoquinone in neurodegenerative diseases // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2018. V. 17. P. 412–420.
- Taysi S., Algburi F., Mohammed Z. et al.* Thymoquinone: a review on its pharmacological importance and its association with oxidative stress, COVID-19 and radiotherapy // *Mini Rev. Med. Chem.* 2022. V. 22. P. 1847–1875.

Prospects for the Use of Thymoquinone (a Component of *Nigella sativa*) in the Prevention and Therapy of Neuropathologies

G. D. Zasukhina^{a,*}, T. N. Maksimova^b

^a*Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

*e-mail: zasukhina@vigg.ru

Black cumin and its component thymoquinone (TQ) are known as drugs with a wide range of pharmacological activities: immunomodulating, anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, antineoplastic properties. These drugs also have neuroprotective properties in neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's), ischaemia, epilepsy, encephalomyelitis, traumatic brain injury. The main mechanisms of action are antioxidant activity increased expression of neuroprotective genes and proteins with decreased activity of pro-inflammatory cytokines and the NF- κ B pathway, which plays a key role in neuroinflammation. A separate section is devoted to the effects of black cumin and TQ on the course of depression, a common and socially significant illness. Reduced signs of depression and increased levels of a neuroprotective factor belonging to the neutrophin family (BDNF), a characteristic marker of depression, were described in 54 depressed patients. The review discusses the prospects for prevention and therapy with these drugs in central nervous system pathology.

Keywords: black cumin, thymoquinone (TQ), depression, degenerative brain disorders (Alzheimer's syndrome)