

УДК 547.567.2:616.831-006

Д.К. Жаксыбаев, Д.С. Баймуханов, А.М. Хамидулина, М.К. Сатов, А.М. Маденов
АО «Национальный центр нейрохирургии», г.Астана, Казахстан

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТИМОХИНОНА В НЕЙРООНКОЛОГИИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

На сегодняшний день активно обсуждается обоснованность использования различных природных компонентов, долгое время применявшихся в качестве лечения и профилактики различных заболеваний. В данном обзоре представлен анализ статей, посвященных эффективности черного тмина и его составляющих в нейроонкологии. Использованные статьи в этом литературном обзоре были собраны путем поиска публикаций в PubMed, Cochrane library, Springer Link.

Ключевые слова: черный тмин, тимохинон, опухоли ЦНС, питание.

Введение.

Черный тмин (*Nigella sativa*) – однолетнее травянистое растение, которое относится к семейству лютиковых (*Ranunculaceae*). В состав черного тмина входят такие соединения как тимохинон, р-цимол, α -тюджин, β -пинен, лонгифолен, карвакрол и многие другие [1, 2].

По данным работ ряда авторов черный тмин и его составляющие имеют огромный спектр воздействия такие как противовоспалительный, – судорожный, – опухолевый, – рвотный, антиоксидантный, гипотензивный, анальгезирующие эффекты [3-6].

В одном из исследований проведенном Chaieb et al. изучалась ингибирующая способность на 11 человеческих патогенных бактериях, где тимохинон проявлял значительную бактерицидную активность против различных патогенных бактерий человека, особенно грамотрицательных кокков (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Staphylococcus epidermidis* CIP 106510) [7]. Его эффективность была анализирована и на антибиотико-резистентных штаммах. К примеру, Hannan et al. исследовали антибактериальную активность на штаммах *S. aureus* устойчивых к метициллину, которые, однако были чувствительны к этаноловому экстракту *N. sativa* при концентрации 4 мг/диск с диапазоном минимально ингибирующей концентрации 0,2-0,5 мг/л [8]. Вместе с тем изучалась активность против *Helicobacter Pylori* у пациентов с не язвенной диспепсией. В исследовании было показано, что семена *N. sativa* обладают клинически полезной активностью против *H. Pylori*, сравнимой с тройной терапией ($p < 0.05$) [9].

Черный тмин эффективен при многих заболеваниях, и с успехом может конкурировать со стандартно используемыми лекарственными препаратами. К примеру, в тройном-слепом рандомизированном активно- и плацебо- контролируемом исследовании ($n=159$) проведенном иранскими учеными Huseini et al. местное применение масла черного тмина при циклической- масталгии показало снижение показателей боли определенных по визуально- аналоговой шкале боли в сравнении с 2 контрольными группами где использовались местно – гель диклофенак и плацебо гель ($p < 0.001$) [10].

Его применение нашло место и в лечении дистрофических заболеваний опорно-двигательной системы. Akram et al. исследовали эффективность масла черного тмина при остеоартрите коленного сустава у пожилых людей ($n=40$). Результаты исследования показали, что применение масла черного тмина было эффективным для уменьшения боли в коленном суставе, поэтому оно рекомендуется для использования как дополнение к основному лечению ($p=0,01$) [11]. Однако существуют также результаты где черный тмин не показал значительного улучшения в лечении. К примеру в двойном слепом рандомизированном исследовании Hadiseh et al. эффективность масла черного тмина при болезни Бехчета ($n=131$) не показало клинически значимых результатов ($p < 0,05$) [12].

В экспериментальных исследованиях составной элемент черного тмина – тимохинон (TQ) показал значительные и весьма перспективные для дальнейшего изучения эффекты.

Так Chen et al. исследовали противовоспалительный эффект TQ при спинной травме у крыс.



В исследовании использовали три группы крыс с ушибом спинного мозга. Группе крыс, которая получала TQ проводили внутривенное введение тимохинона один раз в сутки в дозировке 30 мг/кг веса в течение 3 недель. В результате они выявили что тимохинон уменьшает симптомы травмы спинного мозга, воспалительный ответ, содержание воды в ткани спинного мозга ($p < 0,01$), оксидативный стресс, апоптоз клеток, ингибирует активность простагландина-2, активирует PPAR- γ , PI3K и p-Akt/Akt ($p < 0,01$) [13].

В другом эксперименте, проведенном Gökse et al. изучалась эффективность TQ при ишемии спинного мозга у крыс. Полученные результаты свидетельствовали об улучшении показателей неврологического исхода ($p < 0,001$) что подтверждалось снижением уровней продуктов окисления (малондиальдегид и оксид азота) и провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли – альфа и интерлейкина-1) ($p < 0,001$), повышением показателей активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза), а также снижение апоптоза моторных нейронов. Результаты световой и электронной микроскопии также свидетельствовали о сохранении трофики и функциональной активности тканей в группе лечения ($p < 0,001$) [14].

Применение и аспекты механизма действия черного тмина в онкологии

Широко распространены сведения и о молекулярных механизмах избирательной противоопухолевой активности тимохинона [15].

TQ возможно, и играет ведущую роль в антиканцергенной активности. Agbaria et al., недавно показали, что контролируемое нагревание (обжаривание) черных семян в течение 10 минут при температуре от 50 до 150 градусов по Цельсию значительно увеличивало содержание тимохинона в эфирном масле, данное увеличение концентрации вещества в свою очередь было связано с улучшенным *in vitro* антипролиферативным действием против клеток карциномы толстой кишки у мышей (MC38). Однако же, обжаривание семян черного тмина при температуре более 200 градусов Цельсия привели к заметному снижению антипролиферативной активности эфирного масла что указывает на потерю активного ингредиента [16]. Результаты исследования проведенного Kiralan [17], который также отметил, что нагрев семян черного тмина при 350 градусах Цельсия уменьшил содержание тимохинона и увеличивает

содержание пиразиновых и фурановых аналогов, предположительно считающихся неактивными соединениями ($p < 0,05$).

Так как, черный тмин обладает антибактериальным и иммуномодулирующим действием исследовалась так же его влияние при опухоли-ассоциированных состояниях. Ученые Александрийского университета Египта Mousa et al. провели пре- и пост- тест контролируемое исследование ($n=80$) эффективности применения семян черного тмина в качестве профилактической меры нейтропенической лихорадкой у детей 2-18 лет с опухолями головного мозга, подвергшихся химиотерапии. Результаты исследования показали, что частота случаев нейтропенической лихорадки в группе, где принимали черный тмин, была меньше ($p=0.001$), к тому же, как указывают авторы, время продолжительности лихорадки у пациентов в исследуемой группе было короче, и как следствие, менее длительные сроки госпитализации ($p=0.006$). Ко всему прочему можно учесть, что потеря массы тела у детей, принимавших черный тмин была менее тяжелой в сравнении с контрольной группы ($p=0.048$). В работе так же учитывались индекс массы тела, питание, социо-экономические и клинические факторы [18].

Результаты экспериментального исследования проведенного Attoub et al. на атимусовых мышцах инокулированными высокоопухолевыми клетками рака легкого человека LNM 35 показал, что применение тимохинона в течение 18 дней ингибировал рост опухоли на 39% ($P < 0,05$), что как утверждают авторы связано с увеличением активности каспазы-3 [19].

Подобное исследование с применением ксенографта рака легкого человека на мышцах провели Jafri et al., которые исследовали взаимодействие тимохинона и цисплатина, выявив, что комбинация обоих препаратов хорошо переносится и снижает объем опухоли без какой-либо дополнительной токсичности для мышей ($P < 0,05$) [20].

Несмотря на то, что точный механизм действия TQ точно не изучен, он включает в себя высвобождение активных форм кислорода (ROS или reactive oxygen species). Так в работе Koka et al. действие тимохинона на андроген – независимые (C4-2B) и андроген – наивные (PC-3) клетки рака предстательной железы, как модели агрессивной формы рака предстательной железы, показано что тимохинон ингибирует рост как C4-2B, так и PC-3 клеток, с медианной ингибирующей концентрации около 50 и 80 мкмоль/л соответ-



ственно ($p < 0.05$). Кроме того, тимохинон увеличивал уровни ROS в три раза и уменьшал уровни глутатиона на 60% в обоих типах клеток. Главный вывод полученный Koka et al. показывает, что индуцированная тимохиноном гибель клеток в основном обусловлена увеличением генерации ROS и снижение уровня глутатиона и не зависела от андроген – рецепторной активности [21].

Помимо выше сказанного механизм действия включает в себя ингибирование NF- κ B, процесса ангиогенеза, активацию генов супрессоров опухоли, а также индукцию апоптоза [22].

Исследования Gali-Muhtasib et al. показали, что TQ индуцирует апоптоз через p53-зависимые пути в клетках рака толстой кишки человека и моделях животных, при этом индукция апоптоза ассоциировался с 2,5-4,5-кратным увеличением экспрессии мРНК белка p53 и последующего гена-мишени p53, p21WAF1 [23-24].

Перспективы использования при новообразованиях ЦНС.

Тимохинон ингибирует рост клеток медуллобластомы путем индуцирования апоптоза и остановки клеточного цикла G2M. TQ запускает внешний путь апоптоза путем индуцирования экспрессии DR4, каспазы-8, -3 и -7. Тимохинон также стимулирует собственный апоптотический путь, повышающую регуляцию цитохрома C и каспазы-9 в клетках, обработанных TQ. TQ – индуцированное ингибирование NF- κ B, в свою очередь, приводит к ингибированию IL-8, хемокинов, которые увеличивают рост раковых клеток и устойчивость их к противоопухолевым препаратам ($p < 0.05$) [25].

В исследованиях Cesarini и др. измерялась активность 20S и 26S протеасом у подверженных воздействию тимохинона изолированных U87MG и T98G клетках злокачественных глиом. Результа-

ты полученные посредством МТТ-теста показали что в обеих клеточных линиях наблюдалась почти полная потеря жизнеспособности после воздействия 200 мкм TQ [26]. Сообщалось также, что TQ снижает регуляцию FAK и уменьшает секрецию MMP-2 и MMP-9, и тем самым уменьшает миграцию, адгезию и инвазию клеток GBM [27]. По мимо прочего есть данные что TQ способствует снижению активности теломераз. Более того, быдо показано что ДНК-РКс специализированные клетки глиобластомы были более уязвимы к тимохинону по сравнению ДНК-РКс дефицитными клетки [28].

Получены данные о его воздействии и на другие компоненты, так он вызывал деградацию α / β – тубулина как в глиобластомных клетках U87 так и в Т-лимфобластных клетках Юрката, не влияя при этом на экспрессию тубулина в нормальных человеческих фибробластах [29].

В лабораторных экспериментах так же было показано что TQ ингибировал аутофагию в клетках GBM через повреждение лизосомной мембраны и индуцирование утечки катепсина в цитозоль, что приводило к независимому каспазному апоптозу раковых клеток [30].

Hatiboglu et al. отмечают, что во время проведения опыта на мышах TQ оказал значительное противоопухолевое влияние на интрацеребральную меланому путем апоптоза *in vitro*, индуцированным при помощи ингибирования белка p-STAT3 ($p < 0.05$) [31].

Вывод. Таким образом, согласно проведенным исследованиям черный тмин и его компонент – тимохинон является потенциально перспективным средством в борьбе с новообразованиями головного мозга. Однако, стоит отметить что, есть необходимость дальнейшего проведения более обширных исследований с большим количеством вовлеченных испытуемых в виду ограниченности выборок во многих исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kalidasu G., Reddy G.S., Kumari S.S., Kumari A.L., Sivasankar A. Secondary volatiles and metabolites from *Nigella sativa* L. seed // *Indian J Nat Prod Resour.* – 2017. – №8. – P 151-158.
2. Muhammad S.A.B., Kamarul A.H., Ahmed M., Faridah A., Yaya R., Nordin L., Khozirah S. and Intan S.I. Stability study of Algerian *Nigella sativa* seeds stored under different conditions // *J Anal Methods Chem.* – 2017. – 7891434.
3. Dur A., Kose H., Kocyigit A., Kocaman O., Ismayilova M., Sonmez F.C. The anti-inflammatory and antioxidant effects of thymoquinone on ceruleine induced acute pancreatitis in rats // *Bratisl Lek Listy.* – 2016. – V 117. – P 614-618.
4. Amin B., Hosseinzadeh H. Black cummin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone: An overview on the analgesic and anti-inflammatory effects // *Planta Med.* – 2016. – V 82. – P 8-16.
5. Noor N.A., Aboul Ezz H.S., Faraag A.R., Khadrawy Y.A. Evaluation of the antiepileptic effect of curcumin and *Nigella sativa* oil in the pilocarpine

- model of epilepsy in comparison with valproate // *Epilepsy Behav.* – 2012. – V 24. – P 199-206.
6. Fallah Huseini H., Amini M., Mohtashami R., et al. Blood pressure lowering effect of *Nigella sativa* L. seed oil in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. // *Phytother Res.* – 2013. – V 27. – P. 1849-1853.
 7. Chaieb K., Kouidhi B., Jrah H., Mahdouani K., Bakhrouf A. Antibacterial activity of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* and its potency to prevent bacterial biofilm formation // *BMC Compl Altern Med.* – 2011. – V.11. – P. 29.
 8. Hannan A., Saleem S., Chaudhary S., Barka M., Arshad M.U. Antibacterial activity of *Nigella sativa* against clinicalisolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* // *J Ayub Med Coll Abbottabad.* – 2008. – V. 20. – № 3. – P. 72-74.
 9. Salem E.M., Yar T., Bamosa A.O., Al-Quorain A., Yasawy M.I., Alsulaiman R.M., et al. Comparative study of *Nigella sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia // *Saudi J Gastroenterol.* – 2010. – V 16. – № 3. – P. 207-214.
 10. Huseini H., Kianbakht S., Mirshamsi M., Zarch, A. Effectiveness of topical *Nigella sativa* seed oil in the treatment of cyclic mastalgia: A randomized, triple-blind, active, and placebo-controlled clinical trial // *Planta Medica.* – 2015. – 82(04). – P. 285-288.
 11. Kooshki A., Forouzan R., Rakhshani M.H., Mohammadi M. Effect of topical application of *Nigella Sativa* oil and oral acetaminophen on pain in elderly with knee osteoarthritis: A crossover clinical trial // *Electron Physician Journal list.* – 2016. – V8. – №11. – P. 3193-3197.
 12. Hadiseh K., Mehrzad H., Alireza K. Efficacy of *Nigella sativa* seeds oil in patients with Behcet's disease: a double-blind randomized controlled trial // *Avicenna J Phytomed.* – 2018. – №8(6). – P. 498-503.
 13. Chen Y., Wang B., Zhao H. Thymoquinone reduces spinal cord injury by inhibiting inflammatory response, oxidative stress and apoptosis via PPAR- γ and PI3K/Akt pathways. // *Experimental and therapeutic medicine.* – 2018. – Published online. – P. 4987-4994.
 14. Gökce E.C., Kahveci R., Gökce A., Cemil B., Aksoy N., Sargon M.F., Kısa Ü., Erdoğan B., Güvenç Y., Alagöz F., Kahveci O. Neuroprotective effects of thymoquinone against spinal cord ischemia-reperfusion injury by attenuation of inflammation, oxidative stress, and apoptosis // *JNS spine.* – 2016. – V 24. – №6. – P. 949-959.
 15. Dajani E.Z., Shahwan T.G., Dajani N.E. Overview of the preclinical pharmacological properties of *Nigella sativa* (black seeds): a complementary drug with historical and clinical significance // *J Physiol Pharmacol.* – 2016. – V 67. – №6. – P 801-817.
 16. Agbaria R., Gabarin A., Dahan A., Ben-Shabat S. Anti-cancer activity of *Nigella sativa* (black seed) and its relationship with the thermal processing and quinine composition of the seeds // *Drug Des Devel Ther.* – 2015. – № 9. – P. 3119-3124.
 17. Kiralan M. Volatile compounds of black cumin seeds (*Nigella sativa* L.) from microwave-heating and conventional roasting // *J Food Sci.* – 2012. – 77. – C.481-C.484.
 18. Mousa H.F.M., Abd-El-Fatah N.K., Darwish O.A.H., Shehata S.F., Fadel S.H. Effect of *Nigella sativa* seed administration on prevention of febrile neutropenia during chemotherapy among children with brain tumors // *Child's Nervous System.* – 2017. – 33(5). – P. 793-800.
 19. Attoub S., Sperandio O., Raza H., Arafat K., Al-Salam S., Al Sultan M. A., Al Safi M., Takahashi T., Adem A. Thymoquinone as an anticancer agent: evidence from inhibition of cancer cells viability and invasion in vitro and tumor growth in vivo // *Fundamental & Clinical Pharmacology.* – 2012. – 27(5). – P. 557-569.
 20. Jafri S.H., Glass J., Shi R., Zhang S., Prince M., Kleiner-Hancock H. Thymoquinone and cisplatin as a therapeutic combination in lung cancer: in vitro and in vivo // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2010. – 29. – P. 87.
 21. Koka P.S., Mondal D., Schultz M., Abdel-Mageed A.B., Agrawal K.C. Studies on molecular mechanisms of growth inhibitory effects of thymoquinone against prostate cancer cells: role of reactive oxygen species // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2010. – 235. – P. 751-760.
 22. Rahmani A.H., Alzohairy M.A., Khan M.A., Aly S.M. Therapeutic implications of black seed and its constituent thymoquinone in the prevention of cancer through inactivation and activation of molecular pathways. // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2014.
 23. Gali-Muhtasib H., Kuester C., Mawrin C. et al. Thymoquinone triggers inactivation of the stress response pathway sensor CHEK1 and contributes to apoptosis in colorectal cancer cells // *Cancer Research.* – 2008. – vol. 68. – no. 14. – P. 5609-5618.
 24. Gali-Muhtasib H., Diab-Assaf M., Boltze C. et al. Thymoquinone extracted from black seed trig-

- gers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism // International Journal of Oncology. – 2004. – vol. 25. – no. 4. – P. 857-866.
25. Ashour A.E., Ahmed A.F., Kumar A. et al. Thymoquinone inhibits growth of human medulloblastoma cells by inducing oxidative stress and caspase-dependent apoptosis while suppressing NF- κ B signaling and IL-8 expression // Mol Cell Biochem. – 2016. – V 416. – №1-2. – P. 141-55.
 26. Cecarini V., Quassinti L., Di Blasio A., Bonfili L., et al. Eleuteri Effects of thymoquinone on isolated and cellular proteasomes // FEBS J. – 2010. – 277(9). – P. 2128-214.
 27. Kolli-Bouhafis K., Boukhari A., Abusnina A., Velot E., et al. Thymoquinone reduces migration and invasion of human glioblastoma cells associated with FAK, MMP-2 and MMP-9 down-regulation // Invest. New Drugs. – 2012. – 30 (6). – P. 2121-2131.
 28. Gurung R.L., Lim S.N., Khaw A.K., Soon J.F., et al. Hande Thymoquinone induces telomere shortening, DNA damage and apoptosis in human glioblastoma cells // PLoS One. – 2010. – 5 (8). – e12124.
 29. Alhosin M., Ibrahim A., Boukhari A., Sharif T., Gies J.P., Auger C., Schini-Kerth V.B. Anti-neoplastic agent thymoquinone induces degradation of a and b tubulin proteins in human cancer cells without affecting their level in normal human fibroblasts // Invest. New Drugs. – 2012. – 30 (5). – P. 1813-1819.
 30. Racoma I.O., Meisen W.H., Wang Q.E., Kaur B., Wani A.A. Thymoquinone inhibits autophagy and induces cathepsin-mediated, caspase-independent cell death in glioblastoma cells // PLoS One. – 2013. – 8 (9). – P. e72882.
 31. Hatiboglu M.A., Abdurrahim K., Eray M.G. Kerime A., Arife N., Ersin K., Saffet T. Thymoquinone induces apoptosis in B16-F10 melanoma cell through inhibition of p-STAT3 and inhibits tumor growth in a murine intracerebral melanoma model // World Neurosurg. – 2018. – V. 114. – P. 182-190.

*Д.К. Жаксыбаев, Д.С. Баймуханов, А.М. Хамидулина, М.К. Сатов, А.М. Маденов
«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан*

НЕЙРООНКОЛОГИЯДАҒЫ ТИМОХИНОННЫҢ ҚОЛДАНУ ПЕРСПЕКТИВАСЫ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Қазіргі таңда ұзақ мерзім бойы әр түрлі ауруларды емдеу және алдын алу үшін қолданылатын әртүрлі табиғи компоненттердің пайдалануы белсенді талқылануда. Бұл еңбекте нейроонкологиядағы қара зире мен оның компоненттерінің тиімділігі туралы мақалаларды талдауды ұсына-

ды. Осы әдеби шолуда пайдаланылған мақалалар PubMed, Cochrane кітапханасында, Springer Link-те жарияланымдарды іздеу арқылы жиналды.

Негізгі сөздер: қара зире, тимохинон, ОЖЖ ісіктері, тамақтану.

*D. K. Zhaxybayev, D. S. Baimukhanov, A.M. Khamidulina, M.K. Satov, A.M. Madenov
JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Republic of Kazakhstan*

PROSPECTS FOR THE USE OF THYMQUINONE IN NEUROONCOLOGY. LITERATURE REVIEW

To date, the validity of the use of various components, which have been used for the treatment and prevention of various diseases for a long time, is being actively discussed. This review presents an analysis of the effectiveness of black cumin and its components in

neuro-oncology. The articles used in this literature review were collected by searching for publications in PubMed, Cochrane library, Springer Link.

Keywords: black cumin, thymoquinone, CNS tumors, nutrition.