

\*Magdalena Borusiewicz, Zbigniew Janeczko

## *Nigella sativa* L. – roślinny surowiec o właściwościach plejotropowych

Katedra i Zakład Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński,  
Collegium Medicum w Krakowie  
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. Zbigniew Janeczko

*NIGELLA SATIVA* L. – PLANT  
WITH THE PLEIOTROPIC FEATURES

### SUMMARY

*Nigella sativa* is a widely used medicinal plant throughout the world. It has got the place among the top ranked evidence based herbal medicines. This is also revealed that most of the therapeutic properties of this plant are due to the presence of thymoquinone which is major bioactive component of the essential oil. This review mainly focuses on the pharmacological action of seed extracts, oils and active constituents for their wide spectrum biological properties such as antioxidant, antidiabetic, antimicrobial, anticancerous, etc. It has been widely used as antihypertensive, liver tonics, diuretics, digestive, anti-diarrheal, appetite stimulant, analgesics, antibacterial and in skin disorders. Extensive studies on *N. sativa* have been carried out by various researchers and a wide spectrum of its pharmacological actions have been explored. The present review is therefore an effort to give a survey of literature on phytochemistry and pharmacological activities of *N. sativa*.

KEYWORDS: *NIGELLA SATIVA* L. – BLACK SEED – THYMOQUINONE – ANTIOXIDANT – ANTIMICROBIAL – ANTIINFLAMMATORY

### Wprowadzenie

Od wieków tradycyjna medycyna stosowała wiele roślin leczniczych, wykorzystując je w terapii chorób różnego pochodzenia. Ze względu na powszechną opinię, iż są one bezpieczniejsze w porównaniu z nowoczesnymi lekami syntetycznymi, rośliny są również powszechnie stosowane do wytwarzania leków ziołowych. Wiele grup badawczych ogniskuje swoje badania na roślinnych surowcach leczniczych, ponieważ nie wszystkie gatunki zostały dotychczas dokładnie zbadane pod kątem ich właściwości terapeutycznych, mechanizmów molekularnych ich dzia-

łania oraz bezpieczeństwa i działania toksycznego na organizm człowieka.

Wśród dobrze poznanych roślin o udowodnionym potencjale prozdrowotnym *Nigella sativa* (ryc. 1) zajmuje wysoką pozycję, jako obiecujący surowiec leczniczy. Liczne doniesienia naukowe wskazują na jej szerokie spektrum właściwości farmakologicznych. *Nigella sativa* jest powszechnie znana jako czarnuszka siewna, czarnuszka ogrodowa lub czarny kmin (ang. *black cumin*). Występuje w Europie



Ryc. 1. Kwitnąca czarnuszka siewna (zdj. Anna Szałankiewicz).

Południowej, Afryce Północnej oraz Azji Południowo-Zachodniej i jest uprawiana w wielu krajach na świecie, m.in. w obszarze Morza Śródziemnego, we wschodniej i południowej Europie, w Indiach, Pakistanie, Syrii, Turcji i Arabii Saudyjskiej (1). Nasiona *N. sativa* (ryc. 2), a także wytwarzany z nich olej były szeroko stosowane w leczeniu różnych chorób związanych z układem oddechowym (w tym chorób zakaźnych), prawidłowym funkcjonowaniem żołądka, jelit, wątroby, nerek, krążenia i systemu immunologicznego oraz dla ogólnej poprawy samopoczucia (2). Wśród muzułmanów nasiona oraz olej z czarnuszki nadal uważane są za jedne z najważniejszych dostępnych środków leczniczych. Są tradycyjnie używane w południowo-wschodniej Azji oraz krajach Bliskiego Wschodu w leczeniu wielu chorób, takich jak astma, zapalenie oskrzeli, reumatyzm oraz w różnych stanach zapalnych. Określane są jako ziarna błogosławieństwa (Habbatul Barakah).

Nalewka wytwarzana z nasion jest stosowana w przypadkach niestrawności, braku apetytu, biegunkach, a także w różnego rodzaju wykwitach skórnych. Olej z nasion czarnuszki stosuje się jako środek antyseptyczny oraz jako miejscowy środek znieczulający. Palone nasiona są podawane dla powstrzymania wymiotów (3-6). W licznych badaniach naukowych *N. sativa* została dokładnie zbadana pod kątem aktywności biologicznej i potencjalnego działania terapeutycznego. Wykazano, że nasiona mają szerokie spektrum właściwości, włączając w to aktywność: diuretyczną, obniżającą ciśnienie, przeciwcukrzycową, przeciwnowotworową, immunomodulującą, przeciwbólową, przeciwbakteryjną, przeciwzapalną, przeciwutleniającą, a także powodują rozszerzenie oskrzeli, chronią żołądek, wątrobę i nerki (7-11).

Nasiona i olej z czarnuszki, ze względu na niski poziom toksyczności, znajdują także zastosowanie



Ryc. 2. Nasiona czarnuszki siewnej (*Nigella sativa*) (zdj. Anna Szałankiewicz).

w przemyśle spożywczym jako przyprawa do aromatyzowania ciast, pieczywa, marynat oraz jako środek konserwujący (3, 12).

### Skład chemiczny nasion czarnuszki siewnej

W licznych pracach badawczych zostało wyizolowanych i zidentyfikowanych wiele związków aktywnych obecnych w nasionach czarnuszki siewnej. Badania przeprowadzone w celu określenia składu nasion czarnuszki potwierdziły obecność oleju roślinnego, białek, alkaloidów, saponin, flawonoidów i olejku eterycznego. W zależności od pochodzenia surowca roślinnego skład olejku może się różnić, jednak najważniejszymi związkami czynnymi są: tymochinon (30-48%), tymohydrochinon, ditymochinon, p-cymen (7-15%), karwakrol (6-12%), 4-terpineol (2-7%), t-anetol (1-4%),  $\alpha$ -pinen i tymol. Potwierdzona została także obecność innych składników olejku eterycznego, takich jak karwon, limonen i cytronelol.

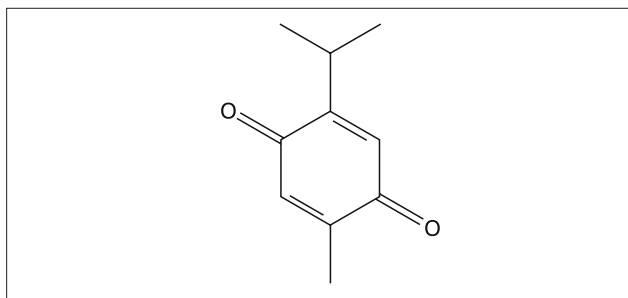
Nasiona zawierają alkaloidy izochinolinowe (nigellinę oraz nigelliminę), alkaloidy diterpenowe (nigellaminę) oraz indazolowe (nigellidynę oraz nigellicynę). Ponadto w ich składzie znajdują się pentacykliczne saponiny triterpenowe, na przykład  $\alpha$ -hederyna o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej (13, 14).

Potwierdzono, iż nasiona bogate są w nienasycone kwasy tłuszczowe, głównie kwas linolowy (50-60%), oleinowy (20%) i eikozadienowy (3%). Zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych (kwasu palmitynowego i stearynowego) wynosi około 30%. Głównym związkiem steroidowym jest  $\alpha$ -sitosterol, który w tunezyjskiej i irańskiej odmianie stanowi odpowiednio 44 i 54% steroli, oraz stigmasterol, którego zawartość w nasionach waha się w zakresie od 6,57 do 20,92% sumy steroli (15-17). Oprócz tego nasiona czarnuszki są bogatym źródłem witamin (tokoferole) i soli mineralnych (Fe, Ca, K, Zn, P i Cu) (18, 19).

Większość udowodnionych efektów farmakologicznych przypisuje się chinonowym składnikom nasion czarnuszki, z czego największą część stanowi tymochinon (ryc. 3). Wykazuje on działanie przeciwdrgawkowe (20-22), przeciwutleniające (23), przeciwzapalne (24), przeciwnowotworowe (25), przeciwbakteryjne (26) i przeciwgrzybicze (27).

### Badania naukowe i potencjał farmakologiczny czarnuszki siewnej

Związki pochodzenia naturalnego były przez długi czas jedynymi lekami dostępnymi dla człowieka i nadal odgrywają dużą rolę w lecznictwie. *Nigella sativa*



Ryc. 3. Struktura chemiczna tymochinonu.

była wielokrotnie testowana przez niezależne grupy badawcze. Ponieważ czarnuszka siewna uważana jest za ważny surowiec o plejotropowych właściwościach farmakologicznych, stanowi ona przedmiot badań wykorzystujących nowoczesne techniki analityczne. Jest to w wielu przypadkach konsekwencją wyczerpywania się możliwości leczenia ciężkich chorób, na przykład zakażeń bakteryjnych, w wyniku rosnącej oporności szczepów klinicznych na powszechnie znane antybiotyki. Niniejszy artykuł omawia możliwości wykorzystania terapeutycznego czarnuszki siewnej w oparciu o najnowsze wyniki badań naukowych.

#### Aktywność przeciwbakteryjna

Właściwości przeciwbakteryjne związków i substancji roślinnych były znane od czasów starożytnych, natomiast próby badania ich właściwości antybiotycznych w warunkach laboratoryjnych rozpoczęły na początku XX wieku (28). Z uwagi na rosnącą oporność drobnoustrojów chorobotwórczych na najczęściej stosowane antybiotyki, próby znalezienia nowych skutecznych środków do zwalczania zakażeń wywołanych drobnoustrojami stanowią duże wyzwanie dla ośrodków badawczych.

Mechanizm działania przeciwdrobnoustrojowego nasion *N. sativa* nie został dotychczas udowodniony, jednak jego przeciwbakteryjne działanie przypisuje się głównie składnikom chinonowym (tymochinonowi) (29). Tymochinon ma potwierdzone działanie przeciwbakteryjne i może wzmacniać działanie antybiotyków, zwłaszcza w przypadku zakażeń *Staphylococcus aureus*. Aktywność przeciwbakteryjną wyciągu z nasion czarnuszki badano metodą dyfuzyjno-krażkową, wykorzystującą krążki z bibuły nasączone wyciągiem z surowca. Wyraźne zahamowanie wzrostu *S. aureus* zaobserwowano przy stężeniu 300 mg/ml, porównując wyniki z wodą destylowaną oraz z azytromycyną, użytymi jako kontrole. Lepsze wyniki udało się uzyskać dla nasion pochodzących z Hadramout (Jemen), niż dla nasion pochodzących z Etiopii, jednakże jedne i drugie sugerują ich wyraźną aktywność.

Zaobserwowano także działanie na drobnoustroje ekstraktu eterowo-etylowego z czarnuszki. Hamował on w stężeniu 25-400  $\mu\text{g}$ /krażek wzrost szczepów bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus*) i Gram-ujemnych (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) oraz grzybów drożdżoidalnych (*Candida albicans*). Badania te wykazały synergistyczne działanie tego wyciągu ze streptomycyną i gentamycyną, a także wzmocnienie działania przeciwbakteryjnego wyciągu z doksycykliną, spektynomycyną, erytromycyną, tobramycyną, ampicyliną, chloramfenikolem, kwasem nalidyksowym, linkomycyną i kotrimoksazolem (30). Tymochinon także wykazywał skuteczne działanie wobec bakterii *Staphylococcus aureus* i innych Gram-dodatnich ziarniaków, w tym *S. epidermidis* (wartości MIC w zakresie 8-32  $\mu\text{g}$ /ml) (31). Aktywność etanolowego ekstraktu z *N. sativa* (w stężeniu 4 mg/krażek) wobec szczepów klinicznych gronkowca złocistego (*S. aureus*) opornych na metycylinę potwierdzono również w badaniach z użyciem seryjnych rozcieńczeń w podłożu, otrzymując zakres wartości MIC wynoszący 0,2-0,5 mg/ml (32).

Wykazano ponadto skuteczność działania wyciągów z nasion *N. sativa* wobec *Helicobacter pylori* u pacjentów z dyspepsją niewrzodową, porównywalną z dotychczas stosowaną tzw. potrójną terapią, opartą na lewofloksacynie i amoksycylinie (33). *Helicobacter pylori* jest Gram-ujemnym spiralnym drobnoustrojem zaopatrzonym w rzęski, bytującym na powierzchni komórek nabłonkowych błony śluzowej w części przedodźwiernikowej żołądka (34).

Olej z nasion *N. sativa* wykazał silne działanie przeciwbakteryjne wobec wszystkich szczepów *Listeria monocytogenes*, wykazując większe strefy zahamowania wzrostu mikroorganizmów, niż w przypadku zastosowania gentamycyny. Średnie strefy zahamowania wzrostu omawianego drobnoustroju wynosiły odpowiednio 31,5 i 14,8 mm (35).

W innym badaniu, mającym na celu określenie wartości MIC dla tymochinonu, największą aktywność zaobserwowano wobec szczepu *Streptococcus constellatus* (MIC = 4  $\mu\text{g}$ /ml). Natomiast olejek z nasion *N. sativa* wykazał najsilniejszą aktywność przeciwko szczepom: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus constellatus* i *Gemella haemolyans* (MIC = 2,13 mg/ml), ale nie był skuteczny wobec szczepów bakterii *Enterococcus faecalis* oraz *Enterococcus faecium* (MIC > 8,5 mg/ml) (36). Te same szczepy zbadano także metodą dyfuzyjno-krażkową. Tymochinon (150  $\mu\text{g}$ /krażek) okazał się skuteczny wobec *S. mutans* i *S. mitis* (strefy hamowania wzrostu: 24,5 i 22 mm), jednak wykazywał słabe działanie wobec *E. faecalis*, *E. faecium* oraz *Streptococcus sali-*



*varius* (strefy hamowania wzrostu: 9,0; 9,5 i 9,5 mm). Olejek eteryczny (2,43 mg/krażek) wykazał z kolei silne działanie przeciw *S. mitis*, *Streptococcus oralis*, *S. mutans*, *S. constellatus* oraz *G. haemolysans* (strefy hamowania wzrostu: 13,5-15,5 mm), natomiast okazał się nieskuteczny wobec *E. faecalis*, *E. faecium* i *S. salivarius* (36).

Wodny ekstrakt z nasion *N. sativa* wykazał słabsze działanie przeciwbakteryjne w stosunku do ekstraktu metanolowego (37). Ekstrakt metanolowy w stężeniu 20 mg/ml skutecznie hamował wzrost *Streptococcus pyogenes* (strefa hamowania wzrostu: 10 mm), natomiast w stężeniu 100 mg/ml również okazał się skuteczny wobec *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus vulgaris* (strefa hamowania wzrostu: 15 mm). Ekstrakt wodny w stężeniu 100 mg/ml wykazał natomiast zahamowanie wzrostu bakterii *P. aeruginosa* (20 mm), *S. pyogenes* (15 mm), jednak w stężeniu 50 mg/ml wykazał tylko niewielką aktywność przeciwko *S. pyogenes* (10 mm), *Klebsiella pneumoniae* (11 mm) oraz *P. vulgaris* (12 mm).

W jednym z badań zsyntetyzowano na drodze kopolimeryzacji rodnikowej termoczułe micelle, jako system do kontrolowanego uwalniania ekstraktu z czarnuszki *N. sativa*. W badaniach oszacowano działanie przeciwbakteryjne tak przygotowanego układu. Okazało się, że ekstrakt z nasion czarnuszki, będący wewnątrz polimerowych miceli, wykazał skuteczność wobec bakterii Gram-dodatnich, takich jak *S. aureus* oraz *Bacillus subtilis*, a także wobec bakterii Gram-ujemnych – *Escherichia coli*. Badania te sugerują, że termoczułe systemy uwalniania leków mogą być wykorzystane w praktyce w stanach zakażenia organizmu drobnoustrojami chorobotwórczymi i przy podwyższonej temperaturze (38).

W badaniach *in vivo* na zwierzętach wykazano, że olejek eteryczny, a także metanolowe i chloroformowe ekstrakty z nasion *N. sativa* wywoływały zależne od dawki działanie przeciwbakteryjne wobec *S. aureus* oraz *E. coli* (39). Odmiedniczkowe zapalenie nerek jest chorobą, w przebiegu której w wyniku stanu zapalnego dochodzi do uszkodzenia tkanki śródmiąższowej nerek i komórek kanalików nerkowych. Aby ocenić, czy ochronna terapia tymochinonem przed zakażeniem bakterią *E. coli* lub podczas niego może zapobiec utleniającemu uszkodzeniu nerek, zastosowano doświadczalny model szczurzy. Tymochinon wstrzykiwano dootrzewnowo (10 mg/kg) 24 godziny przed zakażeniem bakteriami i powtarzano proces w odstępach 24-godzinnych. Badania wykazały, że związek ten zmniejszył efekty utleniającego uszkodzenia nerek, hamując uwalnianie wolnych rodników. Efekt ochronny potwierdzono badaniem histo-

logicznym i przypisano właściwości przeciwutleniające głównemu składnikowi wchodzącemu w skład nasion czarnuszki siewnej (40).

Ekstrakt z nasion *N. sativa* wykorzystano także w badaniach *in vivo* i *in vitro*, określając jego wpływ na bakterie powodujące zapalenie gruczołu sutkowego u krów. Krowy, u których klinicznie potwierdzono zapalenie tego gruczołu, leczono poprzez lokalne wstrzyknięcie ekstraktu. Natomiast do badania *in vitro* wykorzystano bakterie pobrane bezpośrednio z chorej tkanki. Wyniki obu badań potwierdziły silne działanie przeciwbakteryjne ekstraktu z nasion czarnuszki siewnej (41).

#### Aktywność przeciwgrzybicza

Aktywność eterowego ekstraktu z nasion *N. sativa* w odniesieniu do 8 gatunków dermatofitów (4 szczepy *Trichophyton rubrum* oraz po jednym szczepie *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* oraz *Microsporum canis*) badano metodą seryjnych rozcieńczeń. W badaniach wykorzystano także tymochinon oraz gryzeofulwinę. Wartości MIC dla całego ekstraktu wahały się w zakresie 10-40 mg/ml, natomiast w przypadku tymochinonu i gryzeofulwiny wartości MIC osiągały odpowiednio 0,125-0,250 mg/ml oraz 0,00095-0,01550 mg/ml. Wyniki te pozwalają na stwierdzenie, że nasiona czarnuszki siewnej są wartościowym źródłem związków mogących znaleźć wykorzystanie w leczeniu grzybiczych zakażeń skóry (42).

Istnieją doniesienia na temat możliwości skutecznego wykorzystania tymochinonu oraz tymohydrochinonu, izolowanych z *N. sativa*, jako silnie działających środków przeciw grzybom drożdżoidalnym. Mogą one być wykorzystywane w przemyśle mleczarskim jako środki konserwujące pochodzenia naturalnego. Aktywność przeciwgrzybiczą obu chinonów porównano z najczęściej stosowanymi w produktach mlecznych środkami konserwującymi, a mianowicie natamycyną, propionianem wapnia i sorbinianem potasu w dwóch zakresach pH (4,0 i 5,5). Stwierdzono, że zarówno tymochinon, jak i tymohydrochinon wykazały znaczną aktywność grzybobójczą. Dla związków tych uzyskano wartości MIC w zakresie od 8 do 128 µg/ml (43).

Zbadano wzrost *Aspergillus parasiticus* i *Aspergillus flavus*, a także proces wytwarzania aflatoksyny B<sub>1</sub> przez te szczepy pod wpływem oleju z nasion *N. sativa*. Badania wykazały, że w obecności różnych stężeń tego oleju (1, 2 i 3 ml/100 ml podłoża) nastąpiło hamowanie wytwarzania aflatoksyny B<sub>1</sub> przez szczep *A. parasiticus* w granicach odpowiednio 48-58% oraz przez szczep *A. flavus* w granicach 32-48%. Przyjmuje się, że olej

z nasion *N. sativa* może mieć wpływ na szlaki metaboliczne biosyntezy aflatoksyny (44).

Badania oleju eterycznego pochodzącego z *N. sativa* wykazały jego znaczącą aktywność wobec dermatofitów *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum* oraz *Trichophyton simii*. Olejek ten okazał się także równie skuteczny przeciwko *Chrysosporium tropicum* i *Chrysosporium evolceanui*, jak standardowo stosowany w dermatologii ketokonazol (45).

Przy użyciu standardowych diagnostycznych testów mikologicznych wyizolowano i przebadano 20 szczepów *Candida albicans* pobranych bezpośrednio od hospitalizowanych pacjentów. Najsilniejsze działanie przeciwgrzybicze wykazał ekstrakt metanolowy z nasion *N. sativa*. Równie skuteczny okazał się ekstrakt chloroformowy, natomiast ekstrakty wodne nie wykazały żadnej aktywności przeciwgrzybiczej (46). Do innych wniosków doszli natomiast Khan i wsp. (47), lecząc myszy wodnym ekstraktem z nasion czarnuszki. Wewnątrznaczyniowe zakażenie organizmu szczepem *Candida albicans* powoduje wytwarzanie ognisk zapalnych w wątrobie, śledzionie i nerkach. Po 24 godzinach leczenie wodnym ekstraktem (6,6 ml/kg na dobę) spowodowało widoczne zahamowanie wzrostu grzybów drożdżoidalnych we wszystkich badanych narządach. Przypuszcza się, że ekstrakt z nasion *N. sativa* zawiera aktywne składniki, które mogą bezpośrednio stymulować granulocyty i monocyty do wytwarzania NO hamującego rozwój *C. albicans* (47, 48).

Przeprowadzono także badanie w celu oceny wpływu tymochinonu na kandydozę pochwy u myszy z upośledzoną odpornością. Mysiom na 1 i 3 dni przed zakażeniem podawano podskórnie prednizolon metylu w dawce 150 mg/kg. Następnie do pochwy zwierząt wprowadzano zawiesinę *C. albicans* i po 5 dniach rozpoczynano leczenie kremem z tymochinonem. Po 6 dniach wykazano spadek liczby kolonii *C. albicans* w porównaniu do grupy kontrolnej. Zmniejszenie zakażenia występowało proporcjonalnie do stężenia tymochinonu w kremie. Zastosowanie kremu z zawartością 10% tymochinonu skutkowało zabiciem większości komórek *C. albicans*. Mechanizm tego działania przypisuje się procesowi inaktywacji białek w błonie plazmatycznej omawianego drobnoustroju. Należy przy tym wspomnieć, iż tymochinon nie powodował żadnego negatywnego wpływu na komórki mysiego organizmu (27).

#### Aktywność przeciw pasożytnicza

Omówiono wpływ czarnuszki siewnej na niektóre pasożyty człowieka, a mianowicie przywry z rodzaju *Schistosoma*, jaja tasiemca i zarodźce malarii. Schi-

stosomatoza, obok malarii, jest najpoważniejszym w skali światowej parazytologicznym problemem zdrowotnym. Jest to grupa chorób pasożytniczych wywoływanych przez rozdzielнопłciowe przywry z rodzaju *Schistosoma* (*Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum* i *S. mekongi*), występujące na kontynencie afrykańskim, na wschodnich wybrzeżach Ameryki Południowej, w Azji Południowo-Wschodniej i na Bliskim Wschodzie (49).

Istnieją doniesienia naukowe na temat korzystnego wpływu oleju z nasion *N. sativa* w leczeniu schistosomatozy. Badano efekt ochraniający wątrobę w wyniku zakażenia *Schistosoma mansoni* u myszy. Leczenie zwierząt przez 2 tygodnie olejem z czarnuszki siewnej doprowadziło do zmniejszenia liczby przywr w wątrobie, a także do zmniejszenia całkowitej liczby jajeczek złożonych zarówno w wątrobie, jak i w jelitach. Podawanie oleju wraz z prazikwantelem, standardowym lekiem przeciw pasożytom, powodowało dalsze zmniejszenie zakażenia. Przypuszcza się, że olej z nasion *N. sativa* poprawia funkcjonowanie wątroby, wspiera system immunologiczny oraz powoduje wzrost aktywności przeciwutleniającej organizmu (50). Jego funkcja ochronna jest także przypisywana zdolności zmniejszania szkód cytogenetycznych szpiku kostnego oraz komórek śledziony u myszy zakażonych *S. mansoni*. Badania wykazały, że głównymi nieprawidłowościami były delecje fragmentów na chromosomach 2, 6 oraz częściowo 13 i 14 w stosunku do kontroli. Olej z nasion czarnuszki powodował spadek odsetka aberracji chromosomowych u badanych zwierząt (51). Badania *in vitro* nad aktywnością składników nasion *N. sativa* wobec *S. mansoni* także wskazują na silne działanie wobec pasożytów na każdym etapie ich rozwoju, włącznie z działaniem hamującym etap składania jaj przez dorosłe osobniki. Poza tym stwierdzono, że nasiona czarnuszki indukują stres oksydacyjny u dojrzałych pasożytów, który objawia się zmniejszeniem działania reduktazy glutationu, enzymów antyoksydacyjnych, peroksydazy glutationu, dysmutazy ponadtlenkowej i enzymów metabolizmu glukozy; dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i heksokinazy. Wpływ składników nasion *N. sativa* na te enzymy u dorosłych osobników *S. mansoni* może odgrywać korzystną rolę w procesie leczenia tej choroby (52).

Zbadano także wpływ oleju z nasion czarnuszki wraz z wyciągiem z czosnku na myszy zakażone *S. mansoni*. Stwierdzono, że zastosowanie obu składników razem pozwala na uniknięcie większości zmian hematologicznych i biochemicznych, a także zdecydowanie poprawia procesy przeciwutleniające u myszy chorych,

w porównaniu do myszy zdrowych. Wyniki te sugerują, że terapia łączona może uzupełniać dotychczas stosowany sposób leczenia schistosomatozy (53).

Badania wpływu nasion *N. sativa* u dzieci naturalnie zakażonych tasiemcem wykazały, że jedna doustna dawka etanolowego ekstraktu z czarnuszki (40 mg/kg), bez skutków ubocznych, zmniejszała procent obecności jaj tasiemca w kale (54).

Porównano również działanie metanolowego ekstraktu z nasion *N. sativa* z chlorochiną – lekiem pierwotniakobójczym. Wykazano, iż ekstrakt w dawce 1,25 g/kg był bardziej skuteczny od chlorochiny. Powodował on zahamowanie u zwierząt zakażenia *Plasmodium yoelii* o 94%, podczas gdy dotychczas stosowana chlorochina hamowała zakażenie w 86%. Zaobserwowano również poprawę stanu oksydacyjnego czerwonych krwinek i hepatocytów u myszy zakażonych malarią (55).

#### **Aktywność przeciwwirusowa**

W badaniach *in vivo* potwierdzono znaczące działanie oleju z nasion czarnuszki siewnej przeciwko cytomegalowirusom (56). W tym celu wykorzystano mysz model wirusa cytomegalii. Dootrzewnowe podanie zakażonym myszom oleju z nasion *N. sativa* już w trzecim dniu całkowicie zahamowało rozwój wirusa w śledzionie i wątrobie zwierząt. Odnotowano dużą różnicę pomiędzy grupą kontrolną a zwierzętami leczonymi olejem z nasion czarnuszki. Działanie to było związane ze wzrostem poziomu w surowicy krwi interferonu  $\gamma$ , zwiększeniem liczby limfocytów Th, a także makrofagów. Dziesiątego dnia od zakażenia miano wirusa w śledzionie i wątrobie myszy leczonych olejem z *N. sativa* było niewykrywalne, podczas gdy nadal je można było oznaczyć u myszy kontrolnych. W trakcie zakażenia wirusowego organizm kontroluje odporność poprzez nieswoiste komórki, w tym komórki NK, a także swoiste markery limfocytów T (CD4 i CD8) (57). Aktywność przeciwwirusowa oleju z nasion *N. sativa* została potwierdzona poprzez wzrost aktywności procesu odpowiedzi komórek CD4 (56).

W badaniach z udziałem pacjentów zakażonych wirusem wątroby typu C (HCV), którzy nie kwalifikowali się do leczenia interferonem  $\alpha$ , zastosowano olej z nasion czarnuszki. U pacjentów, którzy otrzymywali kapsułki zawierające 450 mg oleju przez trzy miesiące, trzy razy dziennie, zauważono znaczne obniżenie miana wirusa HCV, zmniejszenie stresu oksydacyjnego, zwiększenie poziomu białka całkowitego i albumin oraz liczby krwinek czerwonych i płytek krwi. Dodatkowo zauważono zmniejszenie obrzęków kończyn dolnych oraz zmniejszenie po-

ziomu glukozy we krwi. Oznacza to, że olej z nasion *N. sativa* regulował poziom glukozy zachwiany zakażeniem wirusem HCV (58).

#### **Aktywność przeciwutleniająca**

Aktywność przeciwutleniającą tymochinonu badano na drodze wywoływania u szczurów stanu zapalnego stawów za pomocą kolagenu. Podawano go w dawce 5 mg/kg m.c. raz na dobę przez 21 dni. Efekty leczenia tymochinonem oceniano biochemicznie, określając poziom enzymów, białek i mediatorów stanu zapalnego, a także równoległe prowadząc badania histologiczne stawów. Ustalono, że podawanie tymochinonu drogą pokarmową spowodowało znaczne zmniejszenie liczby mediatorów prozapalnych (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i PGE) oraz zwiększenie poziomu IL-10. Spowodował on także obniżenie skali stanu zapalnego oraz widoczną poprawę histologii kości (59).

Zbadano przeciwutleniającą, przeciwzapalną, przeciwnowotworową i przeciwbakteryjną aktywność metanolowych ekstraktów z pędów, korzeni i nasion *N. sativa*. Stwierdzono, że wszystkie trzy części rośliny odznaczały się wysoką aktywnością przeciwutleniającą w badaniu zdolności absorpcji rodników tlenowych na poziomie komórkowym (60). Wykazano także, że tymochinon hamuje stres oksydacyjny u szczurów wywołany nitrylotrioctanenem żelaza (Fe-NTA), który jest znanym czynnikiem rakotwórczym nerek (61). Dowiedziono, że uzupełnienie diety szczurów w zmielone nasiona czarnuszki hamuje stres oksydacyjny spowodowany utlenionym, zjełczałym olejem kukurydzianym (62). Poza tym wzbogacenie diety szczurów o sproszkowane nasiona czarnuszki (na poziomie 10%) spowodowało obniżenie we krwi stężenia tlenu azotu i glutationu, jako skutków występowania stresu oksydacyjnego wywołanego czynnikami rakotwórczymi, takimi jak dibutyloamina oraz azotan sodu (63). Ponadto wykazano, że po dootrzewnowym podaniu oleju z nasion czarnuszki siewnej oraz ich głównego składnika tymochinonu u szczurów z uszkodzeniem niedokrwienno-perfuzyjnym w hipokampie, pojawiał się efekt ochronny w postaci peroksydacji lipidów (64).

Tymochinon okazał się także skuteczny w zapobieganiu u szczurów peroksydacji lipidów i uszkodzeń erytrocytów będących skutkiem wywołania u nich karcynogenezy okrężnicy za pomocą 1,2-dimetylohydrazyny. Zwierzęta wykazywały wzrost w surowicy krwi stężenia dialdehydu malonowego oraz aktywności enzymów, takich jak katalaza, peroksydaza glutationowa i dysmutaza ponadtlenkowa. Podawanie tymochinonu przywracało wszystkie wymienione parametry do normalnych wartości (65).



**Aktywność przeciwcukrzycowa**

Zbadano wpływ kwasu  $\alpha$ -liponowego, L-karnityny i *N. sativa* na metabolizm węglowodanów i lipidów u szczurów z cukrzycą wywołaną streptozotocyną. Zarówno kwas  $\alpha$ -liponowy, jak i *N. sativa* znacznie zmniejszały podwyższony poziom glukozy we krwi. Ponadto połączenie wszystkich trzech wymienionych substancji znacznie zwiększało poziom insuliny i peptydu C. Zauważono także zwiększoną aktywność przeciwutleniającą i zmniejszenie oksydacyjnego uszkodzenia DNA, jednakże poziom cholesterolu całkowitego oraz triacylogliceroli znacząco się nie zmienił (66).

W innym badaniu, szczury z cukrzycą wywołaną streptozotocyną były wykorzystywane do oceny działania wodnego ekstraktu, oleju oraz tymochinonu pochodzących z nasion *N. sativa*. Traktowanie szczurów ekstraktem, olejem i tymochinonem spowodowało znaczne zmniejszenie poziomu glukozy i dialdehydu malonowego oraz podwyższenie poziomu insuliny i dysmutazy ponadtlenkowej. Oprócz tego tymochinon w największym stopniu złagodził skutki wywołania cukrzycy, w tym uszkodzeń DNA, wakuolizacji i fragmentacji mitochondriów. Te same efekty, jednak w mniejszym stopniu, wykazał wodny ekstrakt z *N. sativa*, natomiast olej, przywracając normalny poziom insuliny, nie zmniejszył stężeń glukozy w surowicy do normy. Wyniki badań biochemicznych i ultrastrukturalnych sugerują, że zarówno wyciąg z *N. sativa*, jak i jego główny składnik tymochinon mogą chronić zwierzęta przed cukrzycą na drodze zmniejszenia stresu oksydacyjnego, pozwalając tym samym na zachowanie integralności komórek  $\beta$  trzustki (67).

Zbadany został również olejek eteryczny z nasion czarnuszki siewnej pod kątem jego immunoreaktywności na insulinę oraz strukturalnych zmian komórek  $\beta$  trzustki u szczurów z cukrzycą wywołaną streptozotocyną. Po zastosowaniu olejku z *N. sativa* nie zaobserwowano żadnych strukturalnych zmian w komórkach  $\beta$ , przy czym zwyrodnienie komórek wysp trzustkowych i słabe barwienie immunohistochemiczne insuliny było widoczne w grupie szczurów kontrolnych. Zwiększona intensywność barwienia insuliny sugeruje, że olejek z czarnuszki wywiera terapeutyczny efekt ochronny na drodze zmniejszenia zmian morfologicznych trzustki (68).

Sprawdzono także przeciwcukrzycowe działanie tymochinonu w kontekście kluczowych enzymów metabolizmu węglowodanów u szczurów z cukrzycą wywołaną streptozotocyną i nikotynoamidem. Stwierdzono, że doustne podawanie tymochinonu w daw-

kach 20, 40, 80 mg/kg m.c. przez 45 dni powodowało zależną od dawki poprawę stanu glikemii u szczurów. Badania wykazały, że tymochinon w dawce 80 mg/kg m.c. wpływał korzystnie na zmiany aktywności enzymów wątrobowych, a tym samym wywierał potencjalny efekt przeciwhiperqlikemiczny (69).

W innych badaniach określano synergistyczne działanie ekstraktu z nasion czarnuszki siewnej i parathormonu u szczurów z cukrzycą insulinozależną na przyrost masy kostnej, wytrzymałość biomechaniczną oraz zachowanie zwierząt. Wykazano, że leczenie ekstraktem (zarówno samo, jak i w połączeniu z parathormonem) znacznie zwiększało ilość insuliny w komórkach  $\beta$ , przy czym leczenie samym parathormonem prowadziło tylko do nieznacznego wzrostu insuliny. Wyniki te sugerują, że ekstrakt z *N. sativa* może być stosowany podobnie jak insulina, w terapii osteopenii cukrzycowej (70).

W celu zbadania wpływu ekstraktu z *N. sativa* na organizm ludzki, przeprowadzono badanie na pacjentach z cukrzycą typu 2. Kapsułki, zawierające wyciąg z czarnuszki w dawce 1, 2 lub 3 g, podawano im raz dziennie przez trzy miesiące. Poziom hemoglobiny glikowanej oraz poziom glukozy w surowicy krwi oceniano na czczo i po 2 godzinach po spożyciu posiłku. Ustalono, że podawanie ekstraktu z *N. sativa* w dawce 2 g dziennie spowodowało znaczne zmniejszenie wszystkich badanych parametrów, nie wpływając istotnie na zmiany masy ciała. Wyciąg w dawce 1 g dziennie również wykazał tendencję poprawy wszystkich mierzonych parametrów, ale nie był on statystycznie znamienny, natomiast nie zaobserwowano zwiększonej odpowiedzi w organizmach pacjentów na zastosowanie dawki 3 g dziennie. W żadnym przypadku u chorych nie odnotowano wpływu na funkcje nerek lub czynności wątroby w ciągu całego czasu badań (71).

Przeciwcukrzycową aktywność ekstraktu z nasion czarnuszki *in vivo* oceniono także u chorych myszokoczków (*Meriones shawi*). Oceniano profil lipidowy osocza, poziom insuliny, leptyny oraz adiponektyny i porównywano działanie ekstraktu ze standardowym lekiem – metforminą. Zwierzęta, którym podawano ekstrakt, wykazały postępującą normalizację hiperqlikemii, aczkolwiek wolniejszą niż w przypadku metforminy. Badania udowodniły jednak, że ekstrakt z czarnuszki pobudzał wydzielanie insuliny (72).

**Aktywność przeciwzapalna, przeciwbólowa i przeciwalergiczna**

Sprawdzono działanie przeciwzapalne ekstraktów alkoholowych z nasion oraz kalusów *N. sativa* na szczurzych komórkach glejowych. Stan zapalny

wywoływano poprzez zastosowanie lipopolisacharydu i badano właściwości przeciwzapalne w obecności różnych stężeń tymochinonu oraz otrzymanych ekstraktów. Badania wykazały znaczne zmniejszenie wytwarzania tlenu azotu w obecności od 0,2 do 1,6 mg/ml ekstraktu z kalusa i od 1,25 do 20  $\mu$ l/ml ekstraktów otrzymanych z nasion tej rośliny (73).

Osteoporoza jest ściśle związana z występowaniem stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego. Przeprowadzone badania wpływu wyciągu z *N. sativa* oraz tymochinonu dowodzą, że tymochinon powoduje hamowanie aktywności cytokin zapalnych, takich jak IL-1, IL-6 oraz czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B. Zarówno ekstrakt, jak i główny jego składnik – tymochinon, mogą być brane pod uwagę jako środki przeciw osteoporozie (74).

Stan zapalny uważa się obecnie jako czynnik w znacznym stopniu przyczyniający się do rozwoju guzów. Wykazano, że tymochinon indukował apoptozę i hamował proliferację komórek gruczolakoraka przewodów trzustkowych. Działania przeciwzapalne tymochinonu w tej chorobie oceniono porównywalnie z działaniem trichostatyny A, tj. swoistego inhibitora deacetylazy histonów. Tymochinon, jako nowy inhibitor ścieżek prozapalnych, stanowi obiecującą strategię łączenia działania przeciwzapalnego i proapoptotycznego w leczeniu nowotworów (75).

Tymochinon hamuje również wytwarzanie prostaglandyny PGE2 w mysim modelu alergicznego zapalenia dróg oddechowych. Odkrycie to sugeruje, że związek ten może oddziaływać przeciwzapalnie podczas odpowiedzi alergicznej w płucach poprzez hamowanie syntezy prostaglandyny PGD2 i limfocytów Th, powodujących powstawanie odpowiedzi immunologicznej (76).

Inne badania wykazały, że heksanowa frakcja metanolowego ekstraktu z *N. sativa* odznaczała się znaczną aktywnością przeciwzapalną, hamując uwalnianie tlenu azotu w stymulowanych lipopolisacharydem makrofagach RAW 264.7 (60).

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa jest często chorobą przewlekłą, zwłaszcza u dzieci. Przeprowadzono badania mające na celu zbadanie wpływu wyciągu z nasion czarnuszki i jego składników u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Wykazały one, że w dwóch pierwszych tygodniach leczenia ekstrakt z *N. sativa* zmniejszały obecność zatorów śluzowych nosa, niwelowały świąd i wycieki z nosa, zmniejszały liczbę ataków kichania i przyspieszały odnowę błon śluzowych. Według autorów należy rozważyć wykorzystanie ekstraktu z czarnuszki siewnej do leczenia alergicznego nieżyty nosa, tym bardziej, że w trakcie jego podawania nie odnotowano żadnych efektów

ubocznych, jakie towarzyszą stosowaniu innych leków przeciwalergicznych (77).

#### Aktywność przeciwnowotworowa

Zbadano aktywność cytotoksyczną różnych ekstraktów otrzymanych z nasion *N. sativa* w połączeniu z doksorubicyną, wobec ludzkich komórek raka piersi MCF-7. Badania wykazały, że najsilniejsze właściwości cytotoksyczne wykazał lipidowy ekstrakt z czarnuszki, którego dawka LD<sub>50</sub> wyniosła tylko 2,72 mg/ml, natomiast wodny wymagał wyższego stężenia (LD<sub>50</sub> = 50 mg/ml) (78). W badaniach *in vitro*, w immunoterapii adoptywnej potwierdzono korzystny wpływ tymochinonu na limfocyty T. Terapia oparta na adoptywnym transferze limfocytów T jest obiecującą metodą leczenia dla pacjentów cierpiących na liczne choroby nowotworowe (79).

W celu potwierdzenia właściwości przeciwnowotworowych przeprowadzono badania wpływu tymochinonu wobec złośliwego, pierwotnego nowotworu tkanki kostnej, a mianowicie kostniakomięsaka. Badania wykazały, że substancja ta wywołała znacznie większe zahamowanie wzrostu nowotworu oraz inicjowała proces apoptozy ludzkiej linii kostniakomięsaka SaOS-2 w porównaniu z kontrolą. Dodatkowo stwierdzono, że pod wpływem tymochinonu następuje znaczne ograniczenie tworzenia naczyń z komórek śródbłonnka żyły pępowinowej. Zaobserwowano również, że tymochinon hamuje wzrost i angiogenezę guza poprzez hamowanie czynnika NF- $\kappa$ B i jego dalszych mediatorów efektorowych i regulatorowych. Wnioski te zostały potwierdzone zarówno w badaniach *in vitro*, jak *in vivo* (80).

Główny składnik nasion czarnuszki siewnej, tymochinon, wykazał także cytotoksyczne działanie wobec ludzkiego płaskonabłonkowego raka szyjki macicy SiHa. Co ważne, jego działanie okazało się znacznie słabsze w stosunku do badanych komórek prawidłowych (3T3-L1 i Vero). Wobec komórek nowotworowych tymochinon okazał się być bardziej cytotoksyczny od cisplatyny, co zostało potwierdzone w badaniach cyklu komórkowego oraz w procesie indukowania apoptozy komórek (81).

W innym badaniu wykazano silny wpływ antyproliferacyjny tymochinonu, a także wskazano potencjalny wpływ na aktywację szlaku PPAR- $\gamma$  (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) w komórkach raka piersi. Po połączeniu tymochinonu z doksorubicyną i 5-fluorouracylem, następowało zwiększenie efektu cytotoksycznego w stosunku do badanych komórek. W tym badaniu również potwierdzono działanie proapoptotyczne tego związku oraz jego wpływ na zdolności migracyjne i inwazyjne komórek



nowotworowych. Interesujące jest to, że po raz pierwszy udało się potwierdzić, iż tymochinon zwiększył aktywność PPAR- $\gamma$  oraz hamował ekspresję białek Bcl-2, Bcl-xL i surwiwiny (82). W kolejnym badaniu także zostało potwierdzone synergistyczne współdziałanie tymochinonu i 5-fluorouracylu, z tym, że doświadczenie przeprowadzono na komórkach raka żołądka. Zasugerowano, że to skojarzone leczenie indukuje apoptozę komórek przez aktywację zarówno kaspazy 3, jak i kaspazy 9 w komórkach nowotworowych (83).

W przypadku komórek nowotworowych trzustki zbadano wpływ tymochinonu na ekspresję białka MUC4, biorącego udział w szlakach sygnałowych komórek nabłonka pochodzenia endodermalnego. Ekspresję tego markera stwierdza się w około 90% gruczolakoraków płuca i 30% mięsaków maziówki (84). Ta glikoproteina jest nieprawidłowo ekspozowana na komórkach raka trzustki i przyczynia się do różnicowania, proliferacji, przerzutów i chemooporności trzustkowych komórek nowotworowych. Hamowanie jej ekspresji przez tymochinon potwierdzono w badaniach *in vitro* z komórkami FG/COLO357 i CD18/HPAF. Uzyskane wyniki wskazują, że leczenie tymochinonem obniża ekspresję białka MUC4 (85).

Sprawdzono ponadto właściwości przeciwrzutowe tymochinonu na komórkach raka trzustki w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Również i w tym badaniu wykazano, że hamuje on aktywność migracyjną i inwazyjną komórek nowotworowych Panc-1 w sposób zależy od dawki w porównaniu do nieleczonej grupy kontrolnej (86).

Poza tym zbadano wpływ oleju z nasion *N. sativa* na powstawanie nowotworów u szczurów. Posłużono się wielonarządowym modelem karcynogenezy wywołanym pięcioma różnymi czynnikami rakotwórczymi. Udowodniono, że podawanie przez 30 tygodni oleju w diecie samców szczurów wpłynęło znacząco na zmniejszenie zarówno łagodnych, jak i złośliwych nowotworów jelita grubego. Terapia ta również zmniejszyła częstość występowania nowotworów w płucach oraz różnych częściach przewodu pokarmowego zwierząt, w szczególności w przełyku i przedżołądka (87).

#### Aktywność immunoregulująca

Aktywność składników *N. sativa* jako skutecznych środków terapeutycznych w regulacji różnorodnych reakcji immunologicznych została wielokrotnie potwierdzona. Doniesienia wskazują, że wodny ekstrakt z *N. sativa* znacznie zwiększał proliferację komórek mięszu śledziony (splenocytów) w sposób zależy

od dawki. Ponadto sprzyjał on wydzielaniu cytokin przez splenocyty oraz hamował wydzielanie przez makrofagi kluczowych mediatorów prozapalnych: IL-6, TNF- $\alpha$  oraz NO. Badania eksperymentalne wykazały, że ekstrakt ten znacznie zwiększa aktywność cytotoksyczną komórek NK (ang. *natural killers*) wobec komórek nowotworowych YAC-1 (88). Oprócz tego, wykazano, że olej z nasion czarnuszki siewnej może być obiecującym środkiem obronnym przed immunosupresyjnymi i utleniającymi skutkami promieniowania jonizującego. Podawanie doustne szczurom oleju przed ich napromieniowaniem chroni je przed występowaniem leukopenii, zmniejszeniem stężenia całkowitego białka i globulin w surowicy, spadkiem aktywności peroksydazy glutationowej w osoczu, a także katalazy i peroksydazy ponadtlenkowej w erytrocytach (5).

W badaniach na świnkach morskich immunizowanych owoalbuminą również został potwierdzony immunoregulujący wpływ ekstraktu z nasion czarnuszki. Zbadano wpływ tego ekstraktu w chorobach płuc oraz oddziaływanie na interleukinę 4 (IL-4) i interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Leczenie uwrażliwionych świnek doprowadziło do znacznego zmniejszenia zmian patologicznych w płucach, za wyjątkiem obrzęku u zwierząt leczonych niskim stężeniem ekstraktu, oraz do zwiększenia poziomu IFN- $\gamma$  (89). Określono także, w jaki sposób czarnuszka siewna oraz jej główny składnik – tymochinon, wpływają na alergię pokarmową. U immunizowanych albuminą myszy BALB/c, poddanych leczeniu ekstraktem heksanowym z czarnuszki i samym tymochinonem, wykazano spadek liczby mysich komórek tucznych oraz występującego w nich enzymu proteazy-1. Oprócz tego wykazano, że podawany ekstrakt poprawiał u zwierząt parametry immunologiczne związane z zaburzeniami towarzyszącymi alergii pokarmowej (90).

#### Aktywność gastroochronna

W badaniach na zwierzętach potwierdzono właściwości gastroochronne tymochinonu, porównując jego aktywność do działania referencyjnego leku omeprazolu. Oprócz potwierdzonych właściwości przeciwutleniających, tymochinon hamował działanie pompy protonowej, wydzielanie kwasu żołądkowego i infiltrację neutrofilów, zwiększając jednocześnie wydzielanie mucyny i tlenu azotu (91). Znacznie zapobiegał on także wrzodom żołądka, powstającym pod wpływem substancji drażniących, oraz znacząco zwiększał wydzielanie śluzu przez błonę śluzową żołądka (92). Zostało również potwierdzone ochronne działanie oleju z nasion *N. sativa* w ostrym niezycie żołądka u szczurów (93).

W innym badaniu określono skuteczność oleju z nasion czarnuszki w leczeniu martwiczego zapalenia jelit u szczurów. Badania biochemiczne oraz histopatologiczne potwierdziły, iż olej ten znacznie zmniejszał uszkodzenia jelit spowodowane m.in. obniżeniem stężenia tlenu w tkankach (94). Poza tym wykazano, że tymochinon odznaczał się właściwościami zapobiegającymi i łagodzącymi zapalenie okrężnicy w mysim modelu choroby zapalnej jelit wywołanej przez sól sodową siarczanu dekstranu. Substancja ta zapobiegała częstym napadom biegunki i utracie masy ciała, a także łagodziła stany zapalne związane z uszkodzeniem komórek okrężnicy. Dodatkowo potwierdzono znaczące obniżenie aktywności mieloperoksydazy i poziomu dialdehydu malonowego oraz wzrost poziomu glutationu pod wpływem tymochinonu. Uszkodzenia wywołane przez sól sodową siarczanu dekstranu oraz ich lokalizacja (zwykle po lewej stronie okrężnicy) wykazują podobieństwo do wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u ludzi. W związku z tym, odkrycia te sugerują, że tymochinon oraz ekstrakty z czarnuszki siewnej mogą służyć jako potencjalne środki terapeutyczne do leczenia pacjentów z chorobą wrzodową żołądka oraz jelit (95).

#### **Aktywność hepatoochronna**

Ekstrakt z *N. sativa* został przebadany pod kątem zapobiegania niedokrwienno-reperfuzyjnym uszkodzeniom wątroby. Dawka 0,2 ml/kg m.c. podawana dootrzewnowo szczurom z niedokrwieniem wątroby spowodowała znaczne obniżenie poziomu enzymów wątrobowych, zwiększenie całkowitej pojemności przeciwutleniającej, zmniejszenie całkowitego stanu oksydacyjnego, wskaźnika stresu oksydacyjnego oraz poziomu mieloperoksydazy w tkankach wątroby. Również zmiany histologiczne w grupie szczurów leczonych ekstraktem z czarnuszki wykazały znacznie mniejsze uszkodzenia tkanki wątrobowej w porównaniu do grupy kontrolnej (96). Podawanie ekstraktów z *N. sativa* chroni także tkanki wątroby przed skutkami toksycznego działania metali ciężkich, takich jak ołów i kadm, oraz hamuje wątrobową peroksydację lipidów spowodowaną przez działanie m.in. czterochlorku węgla (97). Inne badania dotyczyły wpływu tymochinonu na zmianę homeostazy i występowanie stresu oksydacyjnego wywołanego kadmem w komórkach wątrobowych szczurów. Traktowanie tych komórek chlorkiem kadmu w ilości 5 mmol/l spowodowało znaczny wzrost aktywności enzymów przeciwutleniających. Zapobiegawcze podanie tymochinonu spowodowało znaczącą ochronę komórek wątrobowych objawiającą się zmniejszeniem poziomu substancji przeciwutleniających oraz obniżeniem

aktywności procesów utleniania białek w badanej frakcji komórkowej (98).

#### **Aktywność nefroochronna**

Stres oksydacyjny i powstające reaktywne formy tlenu przyczyniają się do występowania nefrotoksyczności. W przypadku ochrony komórek nerek, olej z czarnuszki wykazał podobną skuteczność antyoksydacyjną jak witamina C. Badania wykazały, że wskaźniki uszkodzenia tkanki nerkowej, takie jak stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi, zostały wyraźnie obniżone po zastosowaniu oleju z nasion *N. sativa* (99). Wykazano również ochronne działanie tymochinonu oraz alkoholowego ekstraktu z *N. sativa* w ostrej niewydolności nerek u szczurów wywołanej cispłatyną (100, 101). Ochronnym działaniem odznaczał się także olej z nasion czarnuszki w nefrotoksyczności u zwierząt doświadczalnych wywołanej metotreksatem (102) oraz gentamycyną (103). Zbadano również działanie ochronne ekstraktów z czarnuszki siewnej w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym nerek, które jest główną przyczyną ostrej niewydolności tych narządów. Zapobiegawcze podanie szczurom ekstraktu z czarnuszki spowodowało obniżenie stężenia moczownika i kreatyniny w surowicy krwi, a także zmniejszyło zmiany histopatologiczne i martwicze w tkance nerkowej (104).

#### **Aktywność ochronna układu oddechowego**

Wykazano, że ekstrakt z *N. sativa* hamuje rozwój zapalenia płuc, obrzęk pęcherzyków płucnych oraz zwłóknienie śródmiąższowe w różnych modelach płucnych. Badania wskazują również na znaczne zmniejszenie, w obecności ekstraktu z czarnuszki siewnej, aktywności indukowanej syntazy tlenu azotu. Miało to korzystny wpływ na leczenie uszkodzeń płuc u szczurów, spowodowane wdychaniem powietrza zawierającego zwiększony poziom zanieczyszczeń (105). Korzystne właściwości oleju z czarnuszki potwierdzono w badaniach na nowo narodzonych szczurach z indukowaną nadmiarem tlenu hiperoksją, która bardzo często prowadzi do dysplazji oskrzelowo-płucnej u wcześniaków. W ocenie histopatologicznej i immunochemicznej nasilenie uszkodzenia płuc u zwierząt, którym podano olej z czarnuszki, było istotnie niższe. Poza tym poziom dialdehydu malonowego oraz mieloperoksydazy także został obniżony, przy jednoczesnym zachowaniu poziomu dysmutazy ponadtlenkowej oraz peroksydazy glutationu (106).

Interesujące badanie ekstraktu z czarnuszki, dotyczące zapobiegania chorobom astmatycznym, przeprowadzono na 29 ochotnikach, którym codziennie

przez 3 miesiące podawano 15 ml/kg ekstraktu 0,1% z *N. sativa* lub placebo. Trzykrotna w tym czasie ocena wyników objawów astmy (nasilenie dolegliwości, częstość objawów, świszczący oddech), a także badania czynnościowe płuc wykazały znaczące różnice pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną. Większą poprawę zdrowia chorych na astmę było widać już po wykonaniu pierwszych pomiarów u osób stosujących terapię z ekstraktu z czarnuszki; jednak najlepszy efekt był widoczny po trzymiesięcznej terapii (107). Dalsze badania tego samego autora potwierdzają stosunkowo silne działanie przeciwastmatyczne ekstraktu z czarnuszki, jednakże wyniki określanych parametrów potwierdzają nieco lepsze działanie teofiliny, która dotychczas znajduje zastosowanie w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej zaporowej choroby oskrzelowo-płucnej (7).

#### Aktywność neuroochronna

Działanie leków przeciwłękowych opiera się na antagonizmie receptorów 5-hydroksytryptofanu oraz zmniejszeniu poziomu kwasu hydroksyindolooctowego w mózgu. Częste i długotrwałe stosowanie u szczurów zarówno wodnego, jak i metanolowego ekstraktu oraz oleju z nasion *N. sativa* wykazało zwiększenie poziomu 5-hydroksytryptofanu oraz znaczące zmniejszenie kwasu hydroksyindolooctowego, a także wzrost poziomu tryptofanu w osoczu i mózgu badanych zwierząt. Szczury wykazywały również większą aktywność ruchową, w związku z czym można było założyć potencjalną aktywność przeciwłękową oleju izolowanego z nasion czarnuszki (108, 109).

Tymochinon (w dawkach 10 i 20 mg/kg m.c.) również wykazał znaczący efekt przeciwłękowy u myszy poprzez regulację poziomu kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) i tlenu azotu (110).

Wykazano także, że olej z nasion *N. sativa* może mieć potencjalne działanie terapeutyczne w leczeniu uzależnienia od tramadolu – silnego przeciwbólowego syntetycznego leku opioidowego. Systematyczne podawanie oleju (4 ml/kg) z tramadolem (50 mg/kg) hamowało rozwój tolerancji dla tego środka. Hamowanie nadprodukcji tlenu azotu i zwiększanie poziomu dialdehydu malonowego w mózgu, wywołane poprzez wielokrotne podawanie badanym myszom leku, było widocznie dzięki jednoczesnemu podawaniu im oleju z nasion czarnuszki. Dodatkowe zwiększenie tego efektu następowało w czasie równoczesnego podawania wraz z olejem antagonisty receptora dla dialdehydu malonowego, a mianowicie dizocylpiny (6). Dzięki silnej aktywności przeciwutleniającej oraz przeciwzapalnej, ekstrakty wodne i wodno-alkoholowe z nasion *N. sativa* wykazują działanie neuroochronne.

Podawanie tych ekstraktów drogą pokarmową w dawce 400 mg/kg m.c. powodowało u myszy poprawę drożności tętnicy środkowej mózgu (111).

Stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w rozwoju padaczki i drgawek wywołanych pilokarpiną. Działanie przeciwutleniające oleju pozyskiwanego z nasion czarnuszki w tym procesie u szczurów zostało potwierdzone na drodze hamowania większości zmian spowodowanych przez pilokarpinę, takich jak wzrost aktywności ATPazy, zmniejszenie poziomu tlenu azotu, zwiększenie poziomu glutationu, zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy w hipokampie, a także zmniejszenie nadpobudliwości i liczby wywołanych napadów padaczkowych (112). Wykazano również skuteczność działania przeciwdrgawkowego tymochinonu, a także oleju oraz olejku eterycznego z nasion *N. sativa* u myszy z konwulsjami wywołanymi pentylenotetrazolem i elektrowstrząsami.

W poszukiwaniu potencjalnych mechanizmów działania wskazuje się na pośrednictwo we wroście odpowiedzi układu GABA-ergicznego. Dodatkowo potwierdzono, iż tymochinon znacząco wzmacnia działanie walproinianu, dotychczas skutecznego leku przeciwpadaczkowego, w obu badanych modelach wywoływania drgawek (113).

#### Piśmiennictwo

1. Khare CP. Encyclopedia of Indian medicinal plants. Springer-Verlag, New York 2004.
2. Al-Jabre S, Al-Akloby OM, Al-Qurashi A i wsp. Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, inhibited *Aspergillus niger*. Pak J Med Res 2003; 42(3):102-4.
3. Warrior PK, Nambiar VPK, Ramankutty. Indian medicinal plants – a compendium of 500 species. Orient Longman Pvt Ltd, Chennai 2004; 139-42.
4. Sharma PC, Yelne MB, Dennis TJ. Database on medicinal plants used in Ayurveda. New Delhi 2005; 420-40.
5. Yarnell E, Abascal K. *Nigella sativa*: holy herb of the middle East. Altern Compl Therap 2011; 17(2):99-105.
6. Padhye S, Banerjee S, Ahmad A i wsp. From here to eternity-the secret of Pharaohs: Therapeutic potential of black cummin seeds and beyond. Cancer Ther 2008; 6: 495-510.
7. Abel-Salam BK. Immunomodulatory effects of black seeds and garlic on alloxan-induced diabetes in albino rat. Allergol Immunopathol (Madr) 2012; 40(6):336-40.
8. Khaled AAS. Gastroprotective effects of *Nigella sativa* oil on the formation of stress gastritis in hypothroidal rats. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2009; 1:143-9.
9. Asayed ME. Radioprotective effects of black seed (*Nigella sativa*) oil against hemopoietic damage and immunosuppression in gamma-irradiated rats. Immunopharmacol Immunotoxicol 2010; 32(2):284-96.
10. Abdel-Zaher AO, Abdel-Rahman MS, Elwasei FM. Protective effect of *Nigella sativa* oil against tramadol-induced tolerance and dependence in mice: role of nitric oxide and oxidative stress. Neurotoxicology 2011; 32(6):725-33.
11. Boskabady MH, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. Phytomed 2010; 17(10):707-13.
12. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. Medpharm GmbH, Stuttgart 2004; 416-7.
13. Al-Jassir MS. Chemical composition and microflora of black cummin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. Food Chem 1992; 45:239-42.
14. Atta-Ur-Rahman. Nigellidine – a new indazole alkaloid



- from the seed of *Nigella sativa*. Tetrahedron Lett 1995; 36(12):1993-4. **15.** Cheikh-Rouhou S, Besbes S, Lognay G i wsp. Sterol composition of black cumin (*Nigella sativa* L.) and Aleppo pine (*Pinus halpensis* Mill.) seed oils. J Food Comp Anal 2008; 21(2):162-8. **16.** Mehta BK, Verma M, Gupta MJ. Novel lipid constituents identified in seeds of *Nigella sativa* Linn. Braz Chem Soc 2008; 19(3):458-62. **17.** Bourgou S, Ksouri R, Bellila A i wsp. Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots. CR Biol 2008; 331(1):48-55. **18.** Tembhumne SV, Feroz S, Sakarkar DM. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa* (kalonji) seeds. J Med Plants Res 2014; 8:166-7. **19.** Ahmad A, Husain A, Mujeeb M i wsp. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. Asian Pac J Trop Biomed 2013; 3:337-52. **20.** Parvardeh S, Nassiri-Asl M, Mansouri MT i wsp. Study on the anticonvulsant activity of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* L. seeds, through intracerebroventricular injection. J Med Plants 2005; 4:45-52. **21.** Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. Phytomed 2004; 11:56-64. **22.** Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Nassiri-Asl M i wsp. Intracerebroventricular administration of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, suppresses epileptic seizures in rats. Med Sci Monit 2005; 11:BR106-10. **23.** Hosseinzadeh H, Taiari S, Nassiri-Asl M. Effect of thymoquinone, a constituent of *Nigella sativa* L., on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. N-S Arch Pharmacol 2012; 385:503-8. **24.** El Gazzar M, El Mezayen R, Marecki JC i wsp. Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. Int Immunopharmacol 2006; 6:1135-42. **25.** Gali-Muhtasib H, Ocker M, Kuester D i wsp. Thymoquinone reduces mouse colon tumor cell invasion and inhibits tumor growth in murine colon cancer models. J Cell Mol Med 2008; 12:330-42. **26.** Halawani E. Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and their interaction with some antibiotics. Adv Biol Res 2009; 3:148-52. **27.** Abdel Azeiz AZ, Saad AH, Darweesh MF. Efficacy of thymoquinone against vaginal candidiasis in prednisolone-induced immunosuppressed mice. J Am Sci 2013; 9:155-9. **28.** Dorman HJ, Deans SG. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. J Appl Microbiol 2000; 88:308-16. **29.** Bakathir HA, Abbas NA. Detection of the antibacterial effect of *Nigella sativa* ground seeds with water. Afr J Tradit Compl Altern Med 2011; 8:159-64. **30.** Hanafy MS, Hatem ME. Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cumin). J Ethnopharmacol 1991; 34:275-8. **31.** Chaieb K, Kouidhi B, Jrah H i wsp. Antibacterial activity of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* and its potency to prevent bacterial biofilm formation. BMC Complement Altern Med 2011; 11:1-6. **32.** Hannan A, Saleem S, Chaudhary S i wsp. Anti-bacterial activity of *Nigella sativa* against clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Ayub Med Coll Abbottabad 2008; 20(3): 72-4. **33.** Salem EM, Yar T, Bamosa AO i wsp. Comparative study of *Nigella sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. Saudi J Gastroenterol 2010; 16(3): 207-14. **34.** Rowland M, Daly L, Vaughan M i wsp. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2006; 130:65-72. **35.** Nair MKM, Vasudevan P, Venkitanarayanan K. Antibacterial effect of black seed oil on *Listeria monocytogenes*. Food Cont 2005; 16:395-8. **36.** Harzallah HJ, Kouidhi B, Flamini G i wsp. Chemical composition, antimicrobial potential against cariogenic bacteria and cytotoxic activity of Tunisian *Nigella sativa* essential oil and thymoquinone. Food Chem 2011; 129:1469-74. **37.** Hasan NA, Nawahwi MZ, Malek, HA. Antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed extract. Sains Malaysiana 2013; 42:143-7. **38.** Deepak SS, Sikender M, Garg V i wsp. Entrapment of seed extract of *Nigella sativa* into thermosensitive (NIPAAm-Co-VP) co-polymeric micelles and its antibacterial activity. Int J Pharm Sci Drug Res 2011; 3:246-52. **39.** Hosseinzadeh H, Fazly Bazaz BS, Motevaly Haghi M. Antibacterial activity of total extracts and essential oil of *Nigella sativa* L. seeds in mice. Pharmacol 2007; 2: 429-35. **40.** Evirgen O, Gokçe A, Ozturk OH i wsp. Effect of thymoquinone on oxidative stress in *Escherichia coli* – Induced pyelonephritis in rats. Curr Ther Res Clin Exp 2011; 72:204-15. **41.** Monika T, Sasikala P, Vijaya Bhaskara Reddy M. A investigational of antibacterial activities of *Nigella sativa* on mastitis in dairy crossbred cows. Int J Adv Technical Res 2013; 3:263-72. **42.** Aljabre SH, Randhawa MA, Akhtar N i wsp. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. J Ethnopharmacol 2005; 101(1-3):116-9. **43.** Halamova K, Kokoska L, Flesar J i wsp. *In vitro* antifungal effect of black cumin seed quinones against dairy spoilage yeasts at different acidity levels. J Food Prot 2010; 73(12):2291-5. **44.** El-Nagerabia SA, Al-Bahryb SN, Elshafieb AE i wsp. Effect of *Hibiscus sabdariffa* extract and *Nigella sativa* oil on the growth and aflatoxin B1 production of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus* strains. Food Cont 2012; 25:59-63. **45.** Sunita M, Meenakshi SH. Chemical composition and antidermatophytic activity of *Nigella sativa* essential oil. Afr J Pharm Pharmacol 2013; 7:1286-92. **46.** Bitá A, Rosu AF, Calina D i wsp. An alternative treatment for *Candida* infections with *Nigella sativa* extracts. Eur J Hosp Pharm 2012; 19:162. **47.** Khan MAU, Ashfaq MK, Zuberi HS i wsp. The *in vivo* antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. Phytoter Res 2003; 17:183-6. **48.** Fierro IM, Barja-Fidalgo C, Cunha FQ i wsp. The involvement of nitric oxide in the anti-*Candida albicans* activity of rat neutrophils. Immunology 1996; 89:295-300. **49.** Eddleston M, Davidson R, Wilkinson R i wsp. Oxford handbook of tropical medicine. 2nd Ed. Oxford University Press, New York 2005; 376-9. **50.** Mahmoud MR, El-Abhar HS, Saleh S. The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. J Ethnopharmacol 2002; 79(1):1-11. **51.** Aboul-Ela EI. Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. Mutat Res 2002; 516:11-7. **52.** Mohamed AM, Metwally NM, Mahmoud SS. *Nigella sativa* seeds against *Schistosoma mansoni* different stages. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005; 100:5-211. **53.** Shenawy El, Nahla S, Soliman MF i wsp. The effect of antioxidant properties of aqueous garlic extract and *Nigella sativa* as anti-schistosomiasis agents in mice. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2008; 50:29-36. **54.** Akhtar MS, Riffat S. Field trial of *Saussurea lappa* roots against nematodes and *Nigella sativa* seeds against cestodes in children. J Pak Med Assoc 1991; 41:185-7. **55.** Okeola VO, Adaramoye OA, Nneji CM i wsp. Antimalarial and antioxidant activities of methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (black cumin) in mice infected with *Plasmodium yoelii nigeriensis*. Parasitol Res 2011; 108:1507-12. **56.** Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. Int J Immunopharmacol 2000; 22:729-40. **57.** Salem ML, Hossain MS. *In vivo* acute depletion of CD8 (+) T cells before murine cytomegalovirus infection upregulated innate antiviral activity of natural killer cells. Int J Immunopharmacol 2000; 22:707-18. **58.** Barakat EM, El Wakeel LM, Hagag RS. Effects of *Nigella sativa* on outcome of hepatitis Cin Egypt. World J Gastroenterol 2013; 19:2529-36. **59.** Umar S, Zargan J, Umar K i wsp. Modulation of the oxidative stress and inflammatory cytokine response by thymoquinone in the collagen induced arthritis in Wistar rats. Chem Biol Interact 2012; 197(1):40-6. **60.** Bourgou S, Pichette A, Marzouk B i wsp.

- Antioxidant, anti-inflammatory, anticancer and antibacterial activities of extracts from *Nigella sativa* (Black Cumin) plant parts. *J Food Biochem* 2012; 36(5):539-46. **61.** Khan N, Sultana S. Inhibition of two stage renal carcinogenesis, oxidative damage and hyperproliferative response by *Nigella sativa*. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(2):159-68. **62.** Al-Othman AM, Ahmad F, Al-Orf S i wsp. Effect of dietary supplementation of *Ellataria cardamun* and *Nigella sativa* on the toxicity of rancid corn oil in rats. *Int J Pharmacol* 2006; 2(1):60-5. **63.** Gendy E, Hessien M, Abdel Salamm I i wsp. Evaluation of the possible antioxidant effects of Soybean and *Nigella sativa* during experimental hepatocarcinogenesis by nitrosamine precursors. *Turkish J Biochem* 2007; 32(1):5-11. **64.** Hossainzadeh H, Parvardeh S, Asl MN i wsp. Effect of thymoquinone and *Nigella sativa* seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia-reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomed* 2007; 14(9):621-7. **65.** Harzallah HJ, Grayaa R, Kharoubi W i wsp. Thymoquinone, the *Nigella sativa* bioactive compound, prevents circulatory oxidative stress caused by 1,2-dimethylhydrazine in erythrocyte during colon postinitiation carcinogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012:854065. **66.** Salama RH. Hypoglycemic effect of lipoic acid, carnitine and *Nigella sativa* in diabetic rat model. *Int J Health Sci (Qassim)* 2011; 5(2):126-34. **67.** Abdelmeguid NE, Fakhoury R, Kamal SM i wsp. Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic  $\beta$ -cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes* 2010; 2(4):256-66. **68.** Kanter M, Akpolat M, Aktas C. Protective effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds on beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats: a light and electron microscopic study. *J Mol Histol* 2009; 40(5-6):379-85. **69.** Pari L, Sankaranarayanan C. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci* 2009; 85(23-6):830-4. **70.** Altan MF, Kanter M, Donmez S i wsp. Combination therapy *Nigella sativa* and human parathyroid hormone on bone mass, biomechanical behavior and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Histochem* 2007; 109(4):304-14. **71.** Bamosa AO, Kaatabi H, Lebdaa FM i wsp. Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Physiol Pharmacol* 2010; 54(4):344-54. **72.** Benhaddou-Andaloussi A, Martineau L, Vuong T i wsp. The *in vivo* antidiabetic activity of *Nigella sativa* is mediated through activation of the AMPK pathway and increased muscle glut4 content. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011:538671. **73.** Aleml M, Sabouni F, Sanjarian F i wsp. Anti-inflammatory effect of seeds and callus of *Nigella sativa* L. extracts on mix glial cells with regard to their thymoquinone content. *AAPS Pharm Sci Tech* 2012 Dec 19. **74.** Shuid AN, Mohamed N, Mohamed IN i wsp. *Nigella sativa*: A potential antiosteoporotic agent. *Evid Based Compl Altern Med* 2012; 2012:696230. **75.** Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q i wsp. Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB (Oxford)* 2009; 11(5):373-81. **76.** El Mezayen R, El Gazzar M, Nicolls MR i wsp. Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunol Lett* 2006; 106(1):72-81. **77.** Nikakhlagh S, Rahim F, Aryani FH i wsp. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. *Am J Otolaryngol* 2011; 32(5):402-7. **78.** Mahmoud SS, Torchilin VP. Hormetic/cytotoxic effects of *Nigella sativa* seed alcoholic and aqueous extracts on MCF-7 breast cancer cells alone or in combination with doxorubicin. *Cell Biochem Biophys* 2012; 25(7):1392-8. **79.** Salem ML, Alenzi FQ, Attia WY. Thymoquinone, the active ingredient of *Nigella sativa* seeds, enhances survival and activity of antigen-specific CD8-positive T cells *in vitro*. *Br J Biomed Sci* 2011; 68(3):131-7. **80.** Peng L, Liu A, Shen Y i wsp. Antitumor and anti-angiogenesis effects of thymoquinone on osteosarcoma through the NF- $\kappa$ B pathway. *Oncol Rep* 2013; 29(2):571-8. **81.** Ng WK, Yazan LS, Ismail M. Thymoquinone from *Nigella sativa* was more potent than cisplatin in eliminating of SiHa cells via apoptosis with down-regulation of Bcl-2 protein. *Toxicol In vitro* 2011; 25(7):1392-8. **82.** Woo CC, Loo SY, Gee V i wsp. Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells: possible involvement of PPAR- $\gamma$  pathway. *Biochem Pharmacol* 2011; 82(5):464-75. **83.** Lei X, Lv X, Liu M i wsp. Thymoquinone inhibits growth and augments 5-fluorouracil-induced apoptosis in gastric cancer cells both *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417(2):864-8. **84.** Kruzak A. Nowe komercyjne przeciwciała i ich zastosowanie w diagnostyce patomorfologicznej. *Diagn Lab* 2014; 50(2):177-8. **85.** Torres MP, Ponnusamy MP, Chakraborty S i wsp. Effects of thymoquinone in the expression of mucin 4 in pancreatic cancer cells: implications for the development of novel cancer therapies. *Mol Cancer Ther* 2010; 9(5):1419-31. **86.** Wu ZH, Chen Z, Shen Y i wsp. Anti-metastasis effect of thymoquinone on human pancreatic cancer. *Yao Xue Xue Bao* 2011; 46(8):910-4. **87.** Salim EI. Cancer chemopreventive potential of volatile oil from black cumin seeds, *Nigella sativa* L. in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay. *Oncol Lett* 2010; 1(5):913-24. **88.** Ghonime M, Eldomany R, Abdelaziz A i wsp. Evaluation of immunomodulatory effect of three herbal plants growing in Egypt. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2011; 33(1):141-5. **89.** Boskabady MH, Keyhanmanesh R, Khameneh S i wsp. Potential immunomodulation effect of the extract of *Nigella sativa* on ovalbumin sensitized guinea pigs. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011; 12(3):201-9. **90.** Duncker SC, Philippe D, Martin-Paschoud C i wsp. *Nigella sativa* (Black Cumin) seed extract alleviates symptoms of allergic diarrhea in mice, involving opioid receptors. *PLoS One* 2012; 7(6):e39841. **91.** Magdy MA, Hanan el-A, Nabila el-M. Thymoquinone: Novel gastroprotective mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2012; 697(1-3):126-31. **92.** Al Mofleh IA, Alhaider AA, Mossa JS i wsp. Gastroprotective effect of an aqueous suspension of black cumin *Nigella sativa* on necrotizing agents-induced gastric injury in experimental animals. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14(3):128-34. **93.** Khaled AAS. Gastroprotective effects of *Nigella sativa* oil on the formation of stress gastritis in hypothyroidal rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2009; 1:143-9. **94.** Tayman C, Cekmez F, Kafa IM i wsp. Beneficial effects of *Nigella sativa* oil on intestinal damage in necrotizing enterocolitis. *J Invest Surg* 2012; 25(5):286-94. **95.** Lei X, Liu M, Yang Z i wsp. Thymoquinone prevents and ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Dig Dis Sci* 2012; 57(9):2296-303. **96.** Yildiz F, Coban S, Terzi A i wsp. *Nigella sativa* relieves the deleterious effects of ischemia reperfusion injury on liver. *World J Gastroenterol* 2008; 14(33):5204-9. **97.** Kapoor S. Emerging clinical and therapeutic applications of *Nigella sativa* in gastroenterology. *World J Gastroenterol* 2009; 7:2170-1. **98.** Zafeer MF, Waseem M, Chaudhary S i wsp. Cadmium-induced hepatotoxicity and its abrogation by thymoquinone. *J Biochem Mol Toxicol* 2012; 26(5):199-205. **99.** Saleem U, Ahmad B, Rehman K i wsp. Nephro-protective effect of vitamin C and *Nigella sativa* oil on gentamicin associated nephrotoxicity in rabbits. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25(4):727-30. **100.** Ulu R, Dogukan A, Tuzcu M i wsp. Regulation of renal organic anion and cation transporters by thymoquinone in cisplatin induced kidney injury. *Food Chem Toxicol* 2012; 50(5):1675-9. **101.** Hadjzadeh MA, Keshavarzi Z, Yazdi TSA i wsp. Effect of alcoholic extract of *Nigella sativa* on cisplatin-induced toxicity in rat. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6(2):99-104. **102.** Abul-Nasr SM, El-Shafey MDM, Osfor MMH. Amelioration by *Nigella sativa* of methotrexate induced toxicity in male albino rats: a biochemical, haematological and histological study. *Scintia Agri Bohem* 2001; 32:123-60. **103.** Yaman I, Balıkcı E. Protective effects of *Nigella sativa* against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Exp Tox-*

- icol Pathol 2010; 62(2):183-90. **104.** Yildiz F, Coban S, Terzi A i wsp. Protective effects of *Nigella sativa* against ischemia-reperfusion injury of kidneys. Ren Fail 2010; 32(1):126-31. **105.** Kanter M. Effects of *Nigella sativa* seed extract on ameliorating lung tissue damage in rats after experimental pulmonary aspirations. Acta Histochem 2009; 111(5):393-403. **106.** Tayman C, Cekmez F, Kafa IM i wsp. Protective effects of *Nigella sativa* oil in hyperoxia-induced lung injury. Arch Bronchopneumol 2012; 49(1):15-21. **107.** Boskabady MH, Javan H, Sajady M i wsp. The possible prophylactic effect of *Nigella sativa* seed extract in asthmatic patients. Fundam Clin Pharmacol 2007; 21(5):559-66. **108.** Perveen T, Abdullah A, Haider S i wsp. Long-term administration of *Nigella sativa* effects nociception and improves learning and memory in rats. Pak J Biochem Mol Biol 2008; 41(3):141-3. **109.** Perveen T, Haider S, Kanwal S i wsp. Repeated administration of *Nigella sativa* decreases 5-HT turnover and produces anxiolytic effects in rats. Pak J Pharm Sci 2009; 22(2):139-44. **110.** Gilhotra N, Dhingra D. Thymoquinone produced antianxiety-like effects in mice through modulation of GABA and NO levels. Pharmacol Rep 2011; 63(3):660-9. **111.** Akhtar M, Maikiyo AM, Khanam R i wsp. Ameliorating effects of two extracts of *Nigella sativa* in middle cerebral artery occluded rat. J Pharm Bioallied Sci 2012; 4(1):70-5. **112.** Ezz HS, Khadrawy YA, Noor NA. The neuroprotective effect of curcumin and *Nigella sativa* oil against oxidative stress in the pilocarpine model of epilepsy: a comparison with valproate. Neurochem Res 2011; 36(11):2195-204. **113.** Raza M, Alghasham AA, Alorainy MS i wsp. Potentiation of valproate-induced anticonvulsant response by *Nigella sativa* seed constituents: the role of GABA receptors. Int J Health Sci (Qassim) 2008; 2(1):15-25.

otrzymano/received: 10.09.2015  
zaakceptowano/accepted: 14.10.2015

Adres/address:  
\*mgr Magdalena Borusiewicz  
Katedra i Zakład Farmakognozji  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum  
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków  
tel. +48 (12) 620-55-62  
e-mail: m.borusiewicz@uj.edu.pl