

بررسی اثرات داروشناسی و سم‌شناسی سیاهدانه

سیده تکتّم ضیایی^۱، نرگس محرری^۱، حسین حسین‌زاده^{۲*}

۱- داروساز، کارشناس گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

۲- استاد، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی و دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

*آدرس مکاتبه: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده داروسازی، صندوق‌پستی: ۹۱۷۷۵ - ۱۳۶۵
تلفن و نمابر: ۸۸۲۳۲۵۱ (۰۵۱۱)

پست الکترونیک: hosseinzadehh@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۲/۴

تاریخ تصویب: ۹۰/۶/۲۳

چکیده

سیاهدانه گیاهی یک‌ساله از خانواده آلاله است که فلور طبیعی جنوب اروپا، شمال آفریقا و جنوب غربی آسیا می‌باشد. دانه این گیاه حاوی روغن، پروتئین، آلکالوئید (مثل نیجلیسین و نیجلیدین)، کینون‌ها (مانند تیموکینون)، ساپونین و اسانس فرار است. در طب سنتی برای چندین بیماری استفاده می‌شود که از جمله به عنوان ضدکرم و جهت مشکلات قاعدگی، آسم، دیابت، سرفه بوده، ادرارآور و شیرافزاست. اثرات فارماکولوژیکی و زیستی سیاهدانه و تیموکینون، به عنوان یکی از اجزای سیاهدانه، شامل مواردی چون اثر آنتی‌اکسیدانی، ضدایسکمی، ضدالتهاب و ضددرد، ضدصرع و ضدسرفه می‌باشد.

گل‌واژگان: سیاهدانه، تیموکینون، فارماکولوژی و سم‌شناسی



مقدمه

علاقه به داروهای گیاهی باعث افزایش رشد و مصرف آنها شده است. به خاطر عوارض جانبی داروهای معمول استفاده از فرآورده‌های گیاهی و طبیعی به عنوان درمان سنتی تعداد زیادی از بیماری‌ها در چند دهه اخیر بیشتر شده است. استفاده از گیاهان از قدیم‌الایام معمول بوده است [۱،۲]. گیاهان دارویی به عنوان انتخاب سالم‌تر در بعضی موارد یا حتی تنها ماده مؤثر معرفی شده‌اند. مردم در فرهنگ‌های مختلف و مکان‌های متفاوت گیاهان مشابهی را برای اثر بر بیماری‌های شبیه به هم می‌شناسند. مانند اثر ضدسرطان، آنتی‌اکسیدان، ضد میکروب، ضد التهاب و اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی [۳،۴،۵]. سیاهدانه (*Nigella sativa* Linn.) از خانواده آلاله (Ranunculaceae) به طور معمول به عنوان دانه سیاه در طب سنتی شناخته شده است. در هند، کشورهای عربی، اروپا و ایران برای اهداف درمانی استفاده می‌شده است. همچنین به عنوان ادویه و در درمان بیماری‌هایی مثل آسم، فشار خون، دیابت، التهاب، سرفه، برونشیت، سردرد، آگزما، تب، سرگیجه

و آنفولانزا نیز مصرف داشته است. دانه یا روغن آن به عنوان داروی ضدنفخ، ادرارآور، شیرآور و ضدانگل استفاده می‌شود. حتی به عنوان افزودنی غذایی نیز مفید است. یک عقیده قدیمی سنتی در اسلام راجع به سیاهدانه وجود دارد که در اعراب رایج است و آن این است که سیاهدانه یک اکسیر و معجون شفادهنده جهانی و عمومی است و به همین خاطر به عنوان نوشدارو در درمان تمام بیماری‌ها به جز مرگ مفید است. در کتابی مقدس سیاهدانه به عنوان داروی شفابخش یاد شده و در طب بقراط از آن به عنوان بهبوددهنده یاد شده است. بسیاری از موارد مصرف آن در طب سنتی به صورت علمی نیز آزمایش شده است.

قسمت مورد استفاده از گیاه، نوع عصاره، روش مصرف، مورد مصرف و نوع مصرف‌کننده در جدول شماره ۱ به تفکیک ذکر شده است. متن زیر یک مطالعه کلی از مقالات در دسترس از فیتوشیمی، فارماکولوژی و سم‌شناسی این گیاه است [۵،۶،۷].

جدول شماره ۱- جدول تفکیکی قسمت‌های مختلف مورد استفاده گیاه سیاهدانه با توجه به نوع عصاره، روش و مورد مصرف و نوع مصرف‌کننده (انسانی و غیرانسانی)

شماره	قسمت مورد استفاده از گیاه	نوع عصاره	روش مصرف	مورد مصرف	مصرف کننده
۱	تمام گیاه خشک	HW	خوراکی	بیماری‌های قلبی - عروقی فعالیت کندکننده و	بزرگسالان
۲	دانه خشک - اسانس دانه - روغن دانه	NSA- EO	وریدی	تضعیف کننده ضربان قلب - اثر کرونوتروپیک منفی	قلب قورباغه - رت
۳	دانه خشک - دانه بدون پوست خشک شده	HW,S,DEC, E80%, E95%	استعمال خارجی - خوراکی - محیط کشت آگار	درمان گال - ضدکرم‌ها انگل‌های رودهای	کودکان و بزرگسالان Cells-FL
۴	دانه خشک	E,Et,Plant,HW,S,M,E95% ,W,E100%, H, S DEC	غذای روزانه - خوراکی	چاشنی غذا - اشتهاآور	رت - بزرگسالان و دام
۵	دانه خشک - نمونه تجارتي از دانه	HW,W,M - W-E1:1, E70%- SC	خوراکی - گاواژ معدی - داخل صفاقي	اثر ضدتب و ضدالتهاب	بزرگسالان - رت - موش



ادامه جدول شماره ۱-

شماره	قسمت مورد استفاده از گیاه	نوع عصاره	روش مصرف	مورد مصرف	مصرف کننده
۶	نمونه تجارتي از دانه - روغن دانه- دانه خشک	W, SO, SC, E100%	گاوآژ معدی- داخل صفاقي- خوراكي	فعاليت ضد دردي	موش و رت
۷	تراوشات دانه- روغن دانه - دانه و برگ و ريشه	HW, S-DEC - S- SO - E100%- W	خوراكي- گاوآژ معدی	فعاليت ضد زخم معدی - درمان معده درد -ضد نفخ	بزرگسالان- رت (معدۀ)
۸	دانه	SO, S, W	داخل گوش- خوراكي	گوش درد- درمان دندان درد دردهای شکمي	اطفال - بزرگسالان
۹	دانه	S	خوراكي	ضدتھوع	بزرگسالان
۱۰	دانه بدون پوست خشک شده- دانه	HW, DEC	خوراكي	عرق آور	بزرگسالان
۱۱	دانه	DEC	موضعي	پيشگيري از بيد زدن پارچه پشمي آسم برونشيتال- در التهاب	---
۱۲	دانه خشک- تراوشات دانه- روغن دانه	HW, S, SO, DEC, Ma	خوراكي	ريوی ناشی از سرماخوردگی- ضدسرفه	بزرگسالان
۱۳	اسانس دانه	EO	وریدی- داخل صفاقي	اثر محرک تنفسي و برونکودیلاتوري	خوکچه هندی- سگ
۱۴	دانه مخلوط با میوه کالوتروپيس پروسرا وترميناليا کاتاپا	S	خارجي	فلج	بزرگسالان
۱۵	دانه	S, Ma	خوراكي - چشمي	سينوزيت - آنفلوانزا - کونژکتیویت- احتقان	بزرگسالان
۱۶	دانه خشک	Ma	استعمال خارجي	جوش های پوستی- ايجاد درماتیت	بزرگسالان
۱۷	دانه خشک	Et, E95%	---	فعاليت ضد لاروی (کشنده لارو)	آرتميا ساليئا و لاروکولکس- پی پينز
۱۸	دانه خشک شده در آون - دانه خشک با غسل	W,S	خوراكي	فعاليت ضد مالاریايي (پلاسمودیوم فالسيپاروم) FCR-3\GAMBIA	بزرگسالان
۱۹	دانه خشک- تراوشات دانه- روغن دانه	E100%-S- HW, S, DCM, SO	تجویز موضعي بر پنيس - خوراكي- گاوآژ معدی- استعمال خارجي	تقويت کننده قوای جنسي- ادرار آور افزاینده سطح تستوسترون	رت - بزرگسالان
۲۰	دانه خشک	HW-S	خوراكي	محرک کلیه ها - دفع سنگ کلیه	بزرگسالان
۲۱	دانه خشک	E95%-E70%	گاوآژ معدی - خوراكي	مهار تخمک گذاری	خرگوش



ادامه جدول شماره ۱-

شماره	قسمت مورد استفاده از گیاه	نوع عصاره	روش مصرف	مورد مصرف	مصرف کننده
۲۲	E95%	—	اثر ضدکاشت	رت (فاز استروژنی رحم)	دانه خشک
۲۳	اسانس دانه - دانه روغن دانه	EO, NSA, ED	غذای روزانه - خوراکی - گاوآژ معدی	اثر آنتی اکسی نوسیک - اثر شل کنندگی رحم - شیرافزا مصرف در عدم قاعدگی (آمنوره) - افزایش جریان خون در قاعدگی، قاعده آور سقط آور - مصرف در زایمان و بعد از زایمان - محرک رحم	رحم خوکچه هندی و رت - بزرگسالان
۲۴	دانه بدون پوست خشک شده - دانه - روغن دانه	S, HW, DEC, Powder, W, E95%, NSA	خوراکی	فعالیت ضدآلرژی و تعدیل کننده سیستم ایمنی	بزرگسالان (باردار) - بزرگسالان - رحم خوکچه هندی و رت غیرباردار
۲۵	دانه - اسانس دانه - کل گیاه خشک شده	S, HW, Ma, CF, S	غذای روزانه - خوراکی - محیط کشت سلولی زیرپوستی -	محرک سیستم ایمنی	بزرگسالان و خوکچه هندی - موش طحال
۲۶	دانه	NSE, EO, E95%, S	خوراکی - محیط کشت آگار	محرک سیستم ایمنی	رت - بزرگسالان
۲۷	اندام های هوایی خشک - دانه خشک	Ch, EA, W, H, M, ED	داخل صفاقی	کند کننده فعالیت حرکتی و رفتار جستجوگرانه	حلزون - موش
۲۸	دانه	W-E1:1	داخل صفاقی	اثر نورولپتیک - ضد تشنج	موش عضله رت (رکتوم آبدومینوس وایلتوم) - فقط عضله رکتوس آبدومینوس رت تراشه خوکچه هندی و ژورنوم خرگوش - فقط ژورنوم خرگوش بزرگسالان - ایلنوم و تراشه خوکچه هندی - رحم و روده و ایلنوم سگ - رت - گربه - بزرگسالان
۲۹	روغن دانه - زهر	NSA-EO	—	فعالیت محرک عضلات اسکلتی	موش
۳۰	دانه خشک - روغن دانه	M, E80-95%, SO, HW, NSA, S, W-E1:1, W, EO, M	خوراکی	فعالیت غیراختصاصی ضدانقباضی	موش
۳۱	دانه - اسانس دانه - برگ ساقه و ریشه	Alk, EO, W-E1:1, E95%, DCM, S, W	وریدی - گاوآژ معدی - خوراکی	کاهنده فشار خون - کاهنده لmf	موش
۳۲	دانه	NS	محیط کشت سلولی	محرک تولید اینترلوکین ۱ و ۳ - مهارکننده فاگوسیت ها	لنفوسیت ها - لوسمی پلی مورفو نوکلئار



ادامه جدول شماره ۱-

شماره	قسمت مورد استفاده از گیاه	نوع عصاره	روش مصرف	مورد مصرف	مصرف کننده
۳۳	روغن دانه- دانه	SO, W, FixO	گاواژ معدی	کاهش دهنده ALT و AST - مهارکننده 5 - HETE Synthesis آلکالین فسفاتاز - سیتوکروم ۴۵۰ و آ استیل ترانسفراز و آنزیم برگرداننده ترانس کریپتازو تیروزیناز	رت (لکوسیت‌ها)
۳۴	دانه- دانه خشک	W-HW	گاواژ معدی	محرك آلکالین فسفاتاز	رت
۳۵	روغن دانه	SO	محیط کشت سلولی	مهارکننده لوکوترین B4	لیپوزوم‌ها
۳۶	دانه خشک	W-S	داخل صفائی - خوراکی	کاهنده میزان کراتینین	رت- خون کامل بزرگسالان
۳۷	دانه خشک	Et, M, W	—	مهارکننده آنزیم تبدیل آنژیوتانسین و پروتئاز HIV و ویروس هپاتیت C مهارکننده	رت
۳۸	روغن دانه	SO	—	مهارکننده ۵- لیبواکسیژناز	لکوسیت‌های رت
۳۹	دانه خشک	E100%-Plant, Powder	گاواژ معدی و داخل صفائی -	اثر ضد القاء اثر داروها	رت (باردار)
۴۰	روغن دانه	SO	داخل صفائی	افزاینده اثر باربیتورات‌ها	رت
۴۱	دانه - روغن دانه- زهر	W-E1:1, SO-NSA, EO	گاواژ معدی- داخل صفائی	تضعیف کننده CNS اثر کاهنده قند خون-	موش- قلب قورباغه- رت
۴۲	دانه خشک- روغن دانه	HW- FixO- ED	گاواژ معدی	افزایش حساسیت به انسولین	رت- خرگوش
۴۳	دانه خشک - روغن دانه خشک شده- کل گیاه خشک شده	Powder, Fla, W, M-EO W(HW) - W-E1:1, S, SO	خوراکی- گاواژ معدی- داخل صفائی	ضد دیابت	بزرگسالان (خون کامل)- رت خرگوش
۴۴	نمونه تجارتي از دانه	ED-EO	گاواژ معدی- داخل صفائی	مهار آزادسازی انسولین	پلاسمای رت- خرگوش
۴۵	دانه خشک- روغن دانه	FixO, S, HW, ED, W	خوراکی- گاواژ معدی	کاهنده سطح کلسترول و تری گلیسرید	خون کامل بزرگسالان- رت
۴۶	دانه خشک شده در آون	عصاره آبی	—	مهارکننده رشد ریشه گیاه فعالیت افزاینده عصبانیت و بدخلقی	— سگ
۴۷	اسانس دانه	—	خوراکی		



ادامه جدول شماره ۱-

شماره	قسمت مورد استفاده از گیاه	نوع عصاره	روش مصرف	مورد مصرف	مصرف کننده
۴۸	دانه خشک - روغن دانه	عصاره اتردوپترولی	وریدی	اثر بند آورنده خون - کاهنده زمان پروترمبین مهارکننده تجمع پلاکت‌ها	خرگوش و خون انسان - رت
۴۹	روغن دانه	قسمت محلول در متانول عصاره اتردوپترولی - روغن فیکسه شده	وریدی - گاوآژ معدی	- افزایش زمان پروترمبین - القاء هموگلوبین افزاینده نفوذپذیری غشاء و مهارکننده سنتز ترومبوکسان B2 - مهارکننده پتانسیل فیبرینولیتیکی	خون کامل بزرگسالان - خرگوش رت
۵۰	روغن دانه	روغن دانه	محیط کشت سلولی	لیپوزوم‌ها - فیبروسارکوما HT-۱۰۸۰	
۵۱	دانه تازه	W, E100%	محیط کشت سلولی	تشدید کننده سلولهای کشنده طبیعی	لنفوما YAC-I
۵۲	دانه - دانه خشک شده در آون - اسانس دانه	Ma - W-E1:1, W, Alch- SEA, M, CF	محیط کشت آگار - محیط کشت سلولی - استعمال خارجی و داخل داخل صفاقی و زیرجلدی	فعالیت ضد سرطان - فعالیت کشنده سلولی - مطالعه متابولیزم سلولی - مهار ساخت DNA	سالمونلاتیفی - ملانوما - موش (رده سلولی LEUKP388 - سلولهای ریه موش - سلولهای جورکت - لیمفومای دالتون
۵۳	دانه خشک - اسانس دانه	M, W-M1:1, EO	محیط کشت سلولی	سمیت سلولی - مهار دگریداسیون دزوکسی ریبوز اثر از بین برنده رادیکال‌ها	لنفوسیت‌ها، رده‌های سلولی اریچ CA و سارکوما (ASC) ۱۸۰ و لیمفومای دالتون
۵۴	شاخه‌های کوچک - روغن دانه - دانه خشک	E95%, W-E50, 70-95% Fla, Powder, SO, EO, FixO, S	داخل صفاقی - گاوآژ معدی - غذای روزانه	اثر ضد سمیت کبدی و کلیوی - اثر سمیت وابسته به دوز	موش (کبد و رت (سرم) و خرگوش

علام اختصاری موجود در جدول در ذیل توضیح داده شده‌اند:

ED: عصاره اتر دویپترولی، E: عصاره اتانولی، H: عصاره هگزانی، W: عصاره آبی، A-E: عصاره اسیدی - اتانولی، DEE: عصاره دی‌اتیل‌اتری، Et: عصاره اتری، Ch: عصاره کلروفرمی، DCM: عصاره دی‌کلرومتانی، M: عصاره متانولی، W-A: عصاره آبی - اسیدی، DEC: عصاره جوشانده آبی، Ma: عصاره خیس‌ساز (دمکرده)، W-E: عصاره آبی - اتانولی، EO: اسانس، SO: روغن دانه، S: دانه، SS: پوست دانه، HW: آب داغ، NSA: قسمت غیر ساپونینی، Plant: گیاه، SC: هسته دانه، SEA: قسمت محلول در اتیل‌استات، SW: قسمت محلول در آب، Fla: فلاونوئید، Powder: پودر، FixO: روغن فیکسه، Alk: فاز آلكالوئیدی، NSE: غیر محلول در اتانول، NS: نرمال سالین، CF: قسمت جدا شده با کروماتوگرافی

مرفولوژی گیاه

سفید. فرم میوه آن کپسولی است و شامل تعداد زیادی دانه‌های مثلی سفید رنگ است. هنگامی که کپسول میوه‌ای می‌رسد، باز می‌شود و دانه‌های آن به داخل فضا ریخته به رنگ سیاه در می‌آیند [۸]. دانه‌های گیاه منبع اجزای اصلی آن هستند [۹].

این گیاه به طور گسترده در جنوب اروپا، شمال آفریقا و آسیا و در کشورهایی مانند هند، ایران و کشورهای عربی یافت می‌شود. گیاهی خودروست با گل‌های آبی پررنگ و کمرنگ و



طب سنتی

دانه‌های این گیاه توسط پزشکان مصری و یونانی از دیرباز برای درمان سردرد، التهاب مخاط بینی، دندان‌درد و کرم‌های روده‌ای، ادرارآور، تنظیم قاعدگی و افزایش شیر [۹، ۱۰] استفاده می‌شده‌اند. دانه‌های این گیاه با نام سیاهدانه معروفند که از قدیم در طب سنتی اسلامی و خاورمیانه برای درمان گروه زیادی از بیماری‌ها مانند آسم، سردرد، اسهال خونی، عفونت، چاقی مفرط، پشت درد، افزایش فشار خون و مشکلات سیستم گوارشی [۸، ۱۱] و اگرمای پوستی در تمام جهان استفاده می‌شده است [۹]. می‌توان دانه‌ها را با کمی آرد به عنوان چسباننده برای درمان زخم بینی و رماتیس استفاده نمود [۱۱].

ترکیبات موجود در سیاهدانه

در هر کیلوگرم سیاهدانه، ۲۱۶ گرم پروتئین، ۴۰۶ گرم چربی، ۴۵ گرم خاکستر (ash)، ۸۴ گرم فیبر، ۲۴۹ گرم عصاره بدون نیتروژن، ۳۸ گرم رطوبت، ۱۰۵ میلی‌گرم آهن، ۱۸ میلی‌گرم مس، ۶۰ میلی‌گرم روی، ۵۲۷ میلی‌گرم فسفر، ۱۸۶۰ میلی‌گرم کلسیم، ۱۵/۴ میلی‌گرم تیامین، ۵۷ میلی‌گرم نیاسین، ۵ میلی‌گرم پیروکسین و ۱۶۰ میکروگرم فولیک اسید وجود دارد [۱۲] و به طور کلی ۳۸ - ۳۶ درصد روغن، پروتئین، آلکالوئید، ساپونین و ۲/۵ - ۰/۴ درصد اسانس از آن تهیه می‌شود [۶].

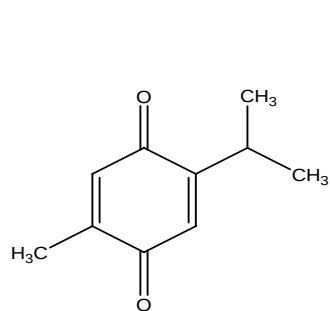
در بررسی اسانس آن با GC-Mass [۱۳]، اصلی‌ترین ماده تیموکنون (۵۷ - ۲۷/۸ درصد) (شکل شماره ۱) و بعد از آن به ترتیب P-سیمن (۱۵/۵ - ۷/۱ درصد) (شکل شماره ۲)، کارواکرول (۱۱/۶ - ۵/۸ درصد) (شکل شماره ۳) و لونجیفلون (۸ - ۱ درصد) (شکل شماره ۴) مشخص شده است. تیموکنون دیمره شده و تبدیل به دی تیموکنون می‌شود [۱۴]. نیجلیسین [۱۵] (شکل شماره ۵)، نیجلیدین [۱۶] (شکل شماره ۶)، نیجلیمین [۱۷] (شکل شماره ۷) و فرم آن اکساید آن [۱۸] که یک ایزوکنولین است، چهار آلکالوئیدی هستند که به عنوان ماده مؤثره سیاهدانه شناخته شده‌اند.



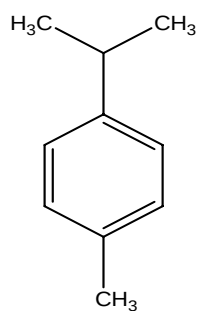
در مطالعه دیگر نیجلون، دی تیموکنون، تیموکنون و تیموهِیدروکنون به عنوان ترکیبات فعال اصلی اسانس ذکر شده‌اند. هشت نوع اسید آمینه در پروتئین‌های موجود در سیاهدانه شناخته شده است. مونوساکاریدها در شکل گلوکز، رامنوز، گزیلوز و آرابینوز در سیاهدانه موجودند [۲۳ - ۱۹].

ساپونین (شکل شماره ۸) موجود در سیاهدانه یک تری‌ترین مونو دسموسیدیک با نام α هدرین است [۱۹]. فلاونوئیدهای موجود در آن کوئرستین، کامفرول و گالاکتوزیل هستند [۲۴]. در مطالعه‌ای دیگر به کمک روش HPLC تیموکنون (۰/۰۵ درصد)، تیمول (۰/۰۹۱ درصد) (شکل شماره ۹)، تیموهِیدروکنون (۰/۰۰۷۷ درصد) (شکل شماره ۱۰) و دی تیموکنون در حد خیلی کم و غیرقابل اندازه‌گیری گزارش شده است [۲۵]. در نمونه‌های هندی، سوریه، اتیوپی و سودان، سلنیوم، α و γ توکوفرول و رتینول نیز یافت شده است [۲۶]. آلکالوئیدهای قابل جداسازی به روش TLC نیجلیدین و نیجلیسین هستند که حلقه ایندازول دارند [۱۶]. در بررسی سیاهدانه هندی به روش GC-Mass، ۳۸ ترکیب که ۸۴/۶۵ درصد کل ترکیبات موجود در سیاهدانه را تشکیل می‌دهند مشخص شده که عمده آنها (۹۷/۹ درصد) عبارتند از: P-سیمن (۳۶/۲ درصد)، تیموکنون (۱۱/۳۷ درصد)، آلفا توچن (۱۰/۰۳ درصد)، لونجی فولن (۶/۳۲ درصد) و کارواکرول (۲/۱۲ درصد) [۱۶]. ترکیبات موجود در اسانس آن، لینولئیک اسید (۵۳/۶ درصد)، تیموکنون (۱۱/۸ درصد)، کاروکرول (۳/۷ درصد) و ترانس آنتول (۲/۵ درصد) می‌باشد [۲۷]. در نمونه مصری میزان پروتئین ۲۰/۸ درصد، رطوبت ۷ درصد، کربوهیدرات ۳۳/۷ درصد و چربی ۳۴/۸ درصد بوده است [۲۸]. ترکیبات اصلی گیاه ایرانی شامل: ترانس آنتول (۳۸/۳ درصد)، P-سیمن (۱۴/۸ درصد)، لیمونن (۴/۳ درصد) (شکل شماره ۱۱)، کارون (۴ درصد) (شکل شماره ۱۲) و تیموکنون (۵/۸ درصد) می‌باشد [۲۹].

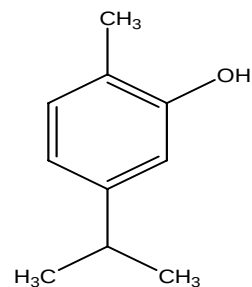
شکل ساختمان شیمیایی بعضی از ترکیبات موجود در سیاهدانه



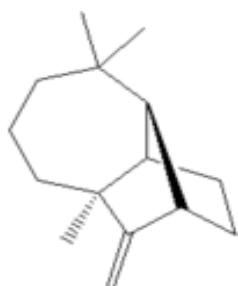
شکل شماره ۱



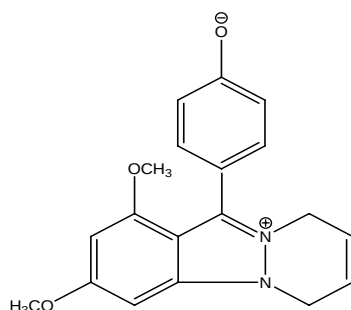
شکل شماره ۲



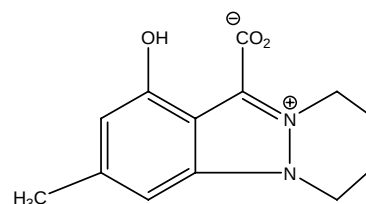
شکل شماره ۳



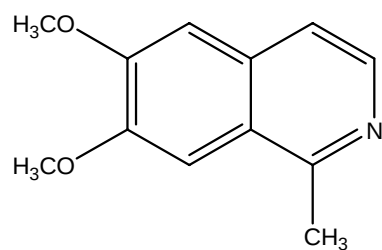
شکل شماره ۴



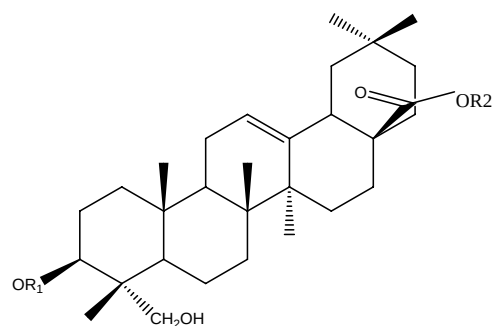
شکل شماره ۵



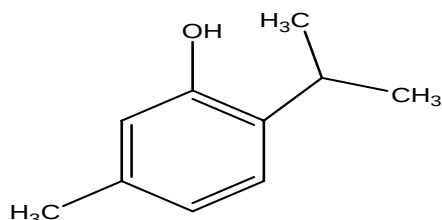
شکل شماره ۶



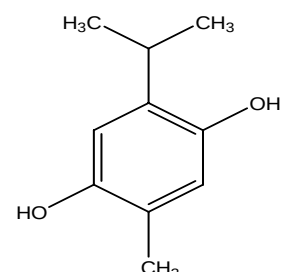
شکل شماره ۷



شکل شماره ۸

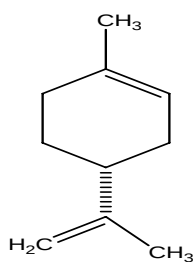


شکل شماره ۹

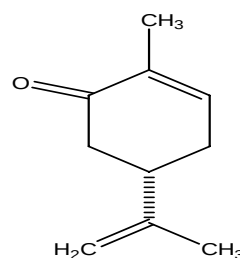


شکل شماره ۱۰





شکل شماره ۱۱



شکل شماره ۱۲

می کنند [۳۶]. ترکیبات دیگر سیاهدانه مانند کینون، کارواکرول، تی آنتول و ۴ ترپنئول، در اتصال رادیکال‌های آزاد به یکدیگر فوق‌العاده‌اند [۱۳]. این ترکیبات در گروهی از آزمون‌های برون‌تنی آنتی‌اکسیدانی بررسی شده‌اند. ترکیبات مختلف سیاهدانه اثر هم‌افزایی دارند. سیاهدانه در اثر ترکیب با آهن مانع اکسیداسیون آن می‌شود. در بسیاری از بیماری‌ها مانند سیروز کبدی یا آسیب‌های کبدی ناشی از عفونت و مواد شیمیایی که رادیکال آزاد تولید می‌شود، عمل آنتی‌اکسیدانی سیاهدانه می‌تواند بسیار مفید واقع شود [۳۷، ۳۸]. اثر آنتی‌اکسیدانی در پیشگیری از سمیت کبدی ناشی از مواد شیمیایی و در نتیجه سرطان کبدی، با عصاره‌های جوشانده، اتانولی و متانولی سیاهدانه نیز، مشاهده شده است [۳۹]. در مطالعه‌ای دیگر سیاهدانه با اثر آنتی‌اکسیدانی خود داکسی ریبوز را به صورت برون‌تنی مهار کرده است [۱۳]. به خاطر اثر پیشگیری از تخریب DNA و در نتیجه افزایش بیوسنتز آن و جلوگیری از تغییر شکل کروموزوم‌ها است که می‌تواند سمیت ناشی از عفونت شیستوزومی بر سیستم تناسلی و جنسی را کنترل نماید [۴۰].

سیاهدانه با اثر انتخابی بر لمفوسیت‌های B و T از طریق میتوژن، اثر ضدلوسمی دارد [۴۱]. در مطالعه‌ای دیگر، سیاهدانه هندی با استفاده از روش تیو سیانات آهن و به کمک لینولئیک و دستگاه اسپکتروفتومتری، با کاهش رادیکال‌های آزاد، باعث کاهش تشکیل پراکسیدها و در نتیجه افزایش جذب محلول شده است. این نتیجه با استفاده از روغن دانه کلزا نیز مشاهده شده است [۲۷]. به علت وجود اسیدهای چرب و ترکیباتی نظیر توکوفرول، کاروتنوئیدها، یون‌های فلزی و ترکیبات

روغن مناسب برای کنترل کیفیت روزانه میزان تیموکینون موجود در اسانس و روغن گیاهان دارویی روغن پالسی پلاروگرافیک می‌باشد [۳۰]. تیموکینون را با سولفونه کردن تیمول و کارواکرول و سپس اکسیداسیون آن توسط پتاسیم دی کرومات یا منگنز دی اکساید می‌توان تهیه کرد [۳۱]. کبد کاروتن حاصل از کارواکرول را به ویتامین A تبدیل می‌کند [۳۲].

روغن سیاهدانه متشکل از دو جزء فسفولیپید شامل: فسفاتیدیل کولین، فسفاتیدیل تانولامین و فسفاتیدیل سرین، فسفاتیدیل نیستیل [۱۹، ۲۰، ۳۳] و اسیدهای چرب غیراشباع (۸۳ درصد) شامل: اسید لینولئیک (۵۷ درصد) و اسید اولئیک (۲۴ درصد) [۳]، لیگنوسربیک، لینولنیک و پالمیتولئیک (۰/۳ درصد)، آراشیدیک اسید (۰/۱۴ درصد)، میریستولئیک (۰/۱۸ درصد)، میرستیک (۰/۹ درصد) می‌باشد [۳۴]. اسیدهای چرب اشباع مثل پالمیتیک اسید (۱۳ درصد) و استئاریک اسید (۳ درصد) از عصاره سیاهدانه گزارش شده است [۳].

۲۰ درصد روغن سیاهدانه در طی فرایندهای جمع‌آوری گیاه، جداسازی دانه و تهیه روغن با آنزیم‌ها هیدرولیز می‌شود [۳۵].

مطالعات زیادی در مورد خواص عصاره سیاهدانه، روغن، اسانس یا ترکیبات آن مانند تیموکینون در سیستم‌های مختلف بدن به صورت درون تنی و برون تنی انجام شده است که بخشی از آنها در ذیل آمده است.

اثرات داروشناسی

اثر آنتی‌اکسیدانی

مطالعات نشان داده است که روغن سیاهدانه و تیموکینون، از طریق غیرآنزیمی، پراکسیداسیون چربی‌ها را در لیپوزوم مهار



درخوکیه هندی نشان داد. این اثرات با پیش درمانی نالوکسان (۲ میلی گرم بر کیلوگرم) مهار شد [۵۱].

اثرات ضداپسکمی

دانه سیاهدانه، عصاره آبی (۱ گرم بر کیلوگرم) و الکلی (۱/۶ میلی گرم بر کیلوگرم) به طور معنی داری صدمات سلولی ناشی از ایسکمی مغزی بابتستن ۴ رگ را در مناطق CA1 و CA3 هیپوکامپ کاهش داد [۵۲]. در مطالعه‌ای دیگر اسانس سیاهدانه (۰/۳۸۴ - ۰/۰۴۸ میلی گرم بر کیلوگرم) و تیموکیون (۱۰ - ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) اثرات محافظتی روی لیپوپراکسیداسیون ناشی از ایسکمی مغزی با بستن چهاررگ در هیپوکامپ رت نشان داد [۵۳]. علاوه بر مغز عصاره دانه سیاهدانه باعث کاهش صدمات ایسکمی در عضلات اسکلتی شد [۵۴]. سیاهدانه با مقادیر ۰/۲ میلی گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی باعث محافظت کبد در مقابل ایسکمی این بافت شد [۵۵]. اسانس سیاهدانه صدمات اکسیداتیو و بافتی ناشی از ایسکمی را در بافت کلیه در رت کاهش داد [۵۶]. همچنین تیموکیون (۱۰۰ - ۵ خوراکی میلی گرم بر کیلوگرم) و اسانس سیاهدانه (۵ - ۲/۵ خوراکی میلی گرم بر کیلوگرم) اثرات محافظت گوارشی در مقابل ایسکمی - رپرفیوژن در رت نشان داد [۵۴، ۵۷].

اثرات ضددرد و التهاب

طبق مطالعات انجام شده در مورد اثر ضددردی قوی روغن سیاهدانه به کمک آزمون‌های ضددردی صفحه داغ، پرش دم و پیچش (با اسید استیک) مشخص شده که به علت کاهش این اثر به دنبال تجویز همزمان با نالوکسان، سیستم اویوئیدی وارد عمل شده است [۵۸]. روغن سیاهدانه باعث تضعیف سیستم عصبی مرکزی می شود [۵۹]. روغن سیاهدانه یا تیموکیون به صور مختلف خوراکی، داخل صفاقی و داخل مغزی استفاده شده است. با بررسی مکانیسم اثر ضددردی آنها با نالوکسان و تعدادی از آنتاگونیست‌های گیرنده‌های کاپا و مو مشخص شده که روغن سیاهدانه و تیموکیون اثرات ضددردی خود را از

فسفری در مقادیر کمتر، گیاه تازه و دست نخورده بیشتر از روغن حاصل از آن در برابر اکسیداسیون مقاوم است. لیپیدهای قطبی سیاهدانه به ویژه فسفولیپیدها منبع قوی ترکیبات آنتی اکسیدان است. خروج هیدروپراکسیدها از روغن سرعت اکسیداسیون را کند می کند [۴۲]. از عصاره آبی و اتانولی سیاهدانه می توان به عنوان پایدارکننده و آنتی اکسیدان در روغن ذرت استفاده کرد، البته تأثیر عصاره الکلی بیشتر از آبی است [۴۳]. اثرات آنتی اکسیدانی، آنتی پراکسایدی و آنتی هیستامینی سیاهدانه موجب محافظت مخاط معده از آسیب ناشی از مصرف الکل شده و از بروز زخم معده پیشگیری می کند [۴۴]. اسانس سیاهدانه نیز از آسیب DNA پیشگیری می کند [۴۵]. روغن سیاهدانه بر آسیب اکسیداتیو ناشی از سم آفلاتوکسین و سمیت کبدی و کلیوی ناشی از آن مؤثر است [۴۶]. اثر آنتی اکسیدانی روغن سیاهدانه ۵ - ۴ برابر اسانس آن است. در نتیجه این اثر به تیموکیون وابسته نبوده به کارواکرول وابسته است [۴۷]. مصرف تیموکیون، میزان اسپرم‌ها را به حد نرمال می رساند [۴۰]. تیموکیون به عنوان یک آنتی اکسیدان با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد دخیل در سمیت دوکسوروبیسیکسین، اثر محافظتی در پروتئین اوری و افزایش چربی ناشی از سندرم التهاب سلول‌های کلیوی دارد [۴۸]. تیموکیون و متابولیت آن دی هیدروتیموکیون به عنوان آنتی اکسیدان نقش مهمی در پیشگیری از پراکسیداسیون چربی‌ها در بافت‌های مختلف موش از خود نشان داده‌اند [۴۹]. تیموکیون و روغن سیاهدانه به علت خاصیت آنتی اکسیدانی باعث پیشگیری از افزایش هموسیستئین ناشی از متیونین شده که این امر خود منجر به کاهش بیماری‌های قلبی عروقی می شود [۵۰]. در مطالعه‌ای دیگر اثرات محافظتی تیموکیون و روغن سیاهدانه در پیشگیری از پراکسیداسیون چربی‌های ناشی از آسیب ایسکمیک به هیپوکامپ به اثبات رسیده است [۲۹].

اثرات ضدسرفه

تیموکیون با دوزهای ۲۰ و ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم اثرات محافظتی در برابر سرفه ناشی از اسیداستیک ۲۰ درصد



حرکتی حیوان با تست‌های حرکت به دنبال چراغ روشن در قفس تاریک و میله چرخان اثر تضعیف‌کنندگی سیستم اعصاب مرکزی با این دو عصاره مشاهده شده که در مورد عصاره متانولی این اثر بیشتر بوده است [۶۳].

اثرات ضدسرطان

اثر ضدسرطان احتمالی سیاهدانه یا مواد مؤثره آن بررسی شده است. به طور مثال عصاره متانولی دانه گیاهی بدون کمترین سمیت بر روی لنفوسیت‌های طبیعی، اثر ضدسرطانی قوی بر روی سلول‌های لمفوما و سارکوما ۱۸۰ دارد [۶۴]. مصرف ۲ میلی‌گرم عصاره در هر موش به مدت ۱۰ روز به صورت درون‌تنی می‌تواند سلول‌های کارسینومای آلدیچ را مهار کند. اسانس سیاهدانه بیان‌پلی‌پتیدها در سلول‌های T لنفوسیت را تغییر داده که این تغییر ممکن است مربوط به یکی از خواص بیولوژیکی سیاهدانه باشد [۴۵]. سیاهدانه ضمن پیشگیری از سرطان، سمیت داروهای ضدسرطان را نیز کاهش می‌دهد. به طور مثال نشان داده شده است که مصرف موضعی عصاره سیاهدانه می‌تواند سرطان پوست ایجاد شده توسط دی متیل بنزوآنتراسن موجود در روغن کرچک را در مراحل ابتدایی در موش مهار نماید [۶۵]. تزریق داخل صفاقی عصاره سیاهدانه تقریباً ۶۷ درصد از میزان شیوع سارکومای بافت نرم را، که بعد از ۳۰ روز مصرف زیرجلدی ۲۰ میلی‌کلاترن ایجاد می‌شود، کاهش می‌دهد [۶۴]. درمان با عصاره اتانولی به طور مشخصی عوارض سیس پلاتین را در موش کمتر می‌کند [۶۶]. این عصاره ۳۰ دقیقه قبل از سیس پلاتین به رت‌ها تزریق شده و اثر محافظتی بر سمیت کلیوی ناشی از این داروی ضدسرطان دارد [۶۷]. روش محافظتی عصاره دقیقاً مشخص نیست اما گفته می‌شود که ممکن است این اثر را از طریق افزایش سرعت دفع سیس پلاتین اعمال نماید. در صورتی که تیموکینون، ماده اصلی اسانس سیاهدانه، در آب خوراکی با دوز ۵ mg/kg/day به مدت ۵ روز به تنهایی و ۵ روز نیز همراه ایفوسفامید مصرف شود، به طور مشخص سمیت کلیوی این دارو را که منجر به بروز سندرم فانکونی در موش می‌شود

طریق گیرنده‌های فوق‌نخاعی $\mu 1$ و K اعمال می‌کنند. سیاهدانه در شرایط التهابی نیز مفید است. عصاره آبی سیاهدانه به عنوان ماده ضد درد، ضدالتهاب و ضدتب در موش استفاده شده است [۶۰]. در مطالعه‌ای دیگر اثر ضددردی و ضدالتهابی عصاره سیاهدانه بر آدم به وجود آمده توسط کاراجینان در پنجه موش و همچنین در تست‌های صفحه داغ به اثبات رسید [۵۹]. مکانیسم احتمالی اثر ضدالتهابی عصاره سیاهدانه نیز بررسی شده است. تیموکینون موجود در عصاره از طریق مهار سیکلوآکسیژناز و لیپوآکسیژناز از تولید ایکوزانوئیدهایی نظیر ترومبوکسان B_2 ، لکوترین B_4 قویاً جلوگیری می‌کند. مشخص شده است که روغن سیاهدانه اثر ضدایکوزانوئیدی و آنتی‌اکسیدانی بیشتری از تیموکینون دارد [۳۶، ۶۰].

تیموکینون به صورت داخل صفاقی و داخل مغزی نیز استفاده شده که در کنترل هر دو فاز اولیه و ثانویه تست فرمالین مؤثر بوده است. علاوه بر نالوکسان، سایر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های $\mu 1$ و K اثر ضددردی تیموکینون را در فاز اولیه تست فرمالین مهار می‌کنند. اما آنتاگونیست گیرنده γ اویپوئیدی روی هیچ فازی تأثیر ندارد [۵۹]. همچنین عصاره آبی سیاهدانه نیز اثر ضدسرفه خود را از طریق گیرنده‌های اویپوئیدی اعمال می‌کند که تأیید اثر آن برگیرنده‌های اویپوئیدی است [۶۱]. اثر ضددردی و ضدالتهابی اسانس سیاهدانه با تست‌های آدم پا با کاراجینان، رایتینگ (با استیک اسید)، تست فرمالین و تست ضددردی پرش دم نیز بررسی شده است. در تست فرمالین، اثر ضددردی ناشی از اسانس سیاهدانه در تزریق همزمان با نالوکسان تغییری نکرد. اثر ضدالتهابی اسانس سیاهدانه با حداکثر دوز ۰/۴ میلی‌لیتر بر کیلوگرم، به دو صورت موضعی و خوراکی بر التهاب پای رت به اثبات رسیده است که احتمالاً این اثر مربوط به تیموکینون موجود در آن می‌باشد [۶۲]. اثر عصاره آبی و متانولی سیاهدانه بر CNS به کمک آزمون‌های رفتاری بررسی شده است. یکی از این تست‌ها یک صفحه سیاه ۱۶ خانه‌ای است (عرض هر خانه، ۳ سانتی‌متر) که تعداد ورود حیوانات به این خانه‌ها در طی ۵ دقیقه بررسی می‌شود. در بررسی فعالیت و تعادل



اثرات با سیپروهپتادین که یک آنتاگونیست گیرنده‌های هیستامینی و سروتونینی است، آنتاگونیزه می‌شود. همچنین آتروپین (آنتاگونیست رسپتورهای کولینرژیک)، هگزامتونیوم (آنتاگونیست گانگلیون‌های نیکوتینی)، رزپین (عامل تهی‌کننده آدرنرژیک) نیز می‌توانند این اثرات را آنتاگونیزه نمایند. با توجه به مطالب فوق می‌توان این طور نتیجه گرفت که تأثیر عصاره و ترکیبات سیاهدانه بر سیستم قلبی عروقی به طور مستقیم و غیرمستقیم از طریق سیستم‌های کولینرژیک و تریپتامینرژیک است. از روغن سیاهدانه به عنوان یک داروی کاهنده فشار خون استفاده می‌شود [۷۶]. لینولئیک اسید به عنوان عمده‌ترین اسید چرب غیراشباع موجود در روغن سیاهدانه، در متابولیسم بافتی و ساخت پروستاگلاندین‌ها مؤثر بوده و باعث کاهش فشار خون و انقباض عضلات صاف می‌شود [۳۵]. طی بررسی به عمل آمده در مراکش بر روی عصاره دی‌کلرومتانی سیاهدانه در رت‌های با فشار خون بالا، اثرات کاهندگی فشار خون و ادرار آوری از این عصاره دیده شده است [۷۷]. اثر ادرار آوری عصاره دی‌کلرومتانی با دوز ۰/۶ میلی‌لیتر بر کیلوگرم تقریباً نصف این اثر در فورزماید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (نسبت ۱۶ درصد به ۳۰ درصد) می‌باشد. این اثر با افزایش دفع کلرید، سدیم، پتاسیم و اوره همراه است. بلوک کننده‌های کانال کلسیمی مانند نیفیدپین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به میزان ۱۸ درصد و سیاهدانه ۲۲ درصد فشار خون شریانی را کاهش می‌دهد. سیاهدانه از طریق تأثیر بر سیستم اعصاب مرکزی نیز می‌تواند منجر به کاهش فشار خون شود [۷۶]. تأثیر اساس بدن تیموکیون و α پنین و P-سیمن بر سیستم قلبی عروقی، در رت بیهوش شده با اورتان نیز بررسی شده است. تجویز داخل وریدی این اساس باعث کاهش فشار خون شریانی و تعداد ضربان قلب شد که با هگزامتونیوم آنتاگونیزه شد. برادی کاردی آن با آتروپین خنثی شد سپس این برادی کاردی مرکزی بوده و از طریق مرکز وازوموتور در مدولا با کاهش برون ده قلبی ایجاد می‌شود. پس در نتیجه خروج این اجزاء از اساس باعث از بین رفتن اثر تضعیف سیستم قلبی عروقی آن نمی‌شود [۷۸].

کاهش و اثر ضدسرطانی آن را افزایش می‌دهد [۶۸]. به نظر می‌رسد که مکانیسم پیشنهادی دیگر برای تیموکیون که موجب کاهش سمیت کلیوی ایفوسفامید و همچنین اعمال اثرات محافظتی در برابر سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین در موش و رت می‌شود، خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن باشد [۶۹]. تیموکیون همچنین اثر ضدسرطانی سیس پلاتین را افزایش می‌دهد. اثر صمغ، روغن و دو ترکیب خالص جدا شده از سیاهدانه به نام‌های تیموکیون و دی تیموکیون نیز به صورت برون‌تنی بر سمیت سلول‌های پایه رده‌های سلولی تومور انسانی بررسی شده است. علیرغم اثر سمیت تیموکیون و دی تیموکیون بر تمام رده‌های سلولی، صمغ و روغن سیاهدانه تا حداکثر دوز ۱ w/w درصد سمیتی بر این دسته از سلول‌ها ندارند. این اثرات نمی‌تواند به خاطر خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد باشد [۵،۷۰]. اثرات قوی سمیت سلولی عصاره اتیل استاتی به صورت برون تنی بر روی انواع مختلف سلول‌های سرطانی نیز گزارش شده است [۴۱،۷۱]. اثرات مهارى برون‌تنی و درون‌تنی تیموکیون بر سرطان گردن معده القاء شده با بنزوپیرن در موش مشخص شده است [۶۸]. تیموکیون به صورت برون‌تنی می‌تواند القاء فیروسارکوما را مهار نماید. مکانیسم این اثرات کاملاً مشخص نیست اما احتمالاً با ستر DNA تداخل داشته که این امر خود با ذخیره‌سازی و کاهش غلظت گلو تاتیون و لیپید پراکسیدها و فعالیت بعضی آنزیم‌ها مرتبط است [۷۲،۷۳]. سیاهدانه همچنین در پیشگیری و درمان سرطان طحال هم به صورت خوراکی و هم به صورت برون تنی در محیط کشت مؤثر است [۷۴]. آلفاهدرین جدا شده از سیاهدانه اثر ضدسرطانی خود را در موش به صورت درون‌تنی و با کاهش سلول‌های سارکوماری ریه و لوسمی P388 مورین اعمال می‌کند [۷۱،۷۵]. عصاره سیاهدانه و تیموکیون مغز استخوان و سلول‌های طحال را در برابر عفونت شیتوزومایی حفظ کرده و از بروز ناهنجاری‌های کروموزومی ناشی از آن پیشگیری می‌کند [۴۰].

تأثیر بر سیستم قلبی عروقی

اثر عصاره و ترکیبات سیاهدانه بر فشار خون و قلب رت بررسی شده است. وقتی این مواد را به صورت تزریق داخل وریدی به حیوان بیهوش انکوبه می‌کنیم، فشار خون و تعداد ضربانات قلب به صورت وابسته به دوز کاهش می‌یابد. این



اثر بر خون

پودر سیاهدانه به مدت ۱، ۲ و ۴ هفته به صورت خوراکی به رت‌های سفید نر بالغ داده شده و اثر آن بر انعقاد خون و بعضی تست‌های عملی کبدی رت سفید نر بالغ بررسی شده است. این تست‌ها شامل بررسی اندازه‌گیری زمان پروترومبین، زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال، زمان ترومبین، سطوح فیبرینوژن، آنتی‌ترومبین III و آلبومین و فعالیت آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) می‌باشند. سیاهدانه در عرض ۴ هفته باعث افزایش فیبرینوژن به میزان ۱۴ درصد، کاهش زمان پروترومبین ترومبین به ترتیب به میزان ۷/۸ و ۱۳ درصد شد. در مصرف ۲ هفته‌ای سیاهدانه، کاهش زمان ترومبوپلاستین ۱۶ درصد گزارش شد. با یک هفته تجویز آن، زمان ترومبین ۱۳ درصد کاهش یافته، سطح آلبومین و فعالیت ALT افزایش پیدا کرد. هیچ تغییری در تعداد پلاکت‌ها، آنتی‌ترومبین III و AST مشاهده نشد [۷۹]. در بررسی اثر اسانس سیاهدانه و ترکیبات اصلی آن بر فعالیت نوتروفیل الاستاز انسانی مشخص شده که اثر مهاري اسانس بر این فعالیت مستلزم حضور مولکول‌های فعال زیستی است. کارواکرول از جمله ترکیبات اصلی اسانس است که می‌تواند با مهار فعالیت نوتروفیل الاستاز انسانی به عنوان یک عامل طبیعی ضدالاستاز عمل نموده و در درمان آسم، بیماری انسدادی مزمن ریوی و آمفیزم مؤثر باشد [۸۰]. روغن سیاهدانه باعث مهار انعقاد خون و تجمع پلاکت‌ها ناشی از آراشیدونیک اسید شد [۸۱]. در بررسی‌های به عمل آمده، مشخص شده که چندین ترکیب ضدانعقاد خون در سیاهدانه وجود دارد. اثرات درمانی این ترکیبات در جلوگیری از لخته از آسپرین قوی‌تر بوده است [۷۷]. با مصرف خوراکی سیاهدانه به مدت ۱۲ هفته، کلسترول، تری‌گلیسرید و گلوکز خون کاهش می‌یابد. تعداد پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها ۳۵ - ۱۵ درصد نسبت به گروه کنترل کمتر شده، سطح هموگلوبین و PCV ۱۷ - ۶ درصد افزایش می‌یابد. با توجه به مطالب فوق، احتمالاً در درمان کم خونی‌ها می‌توان از روغن سیاهدانه استفاده نمود [۷۶].

اثر بر سیستم گوارشی

عصاره آبی سیاهدانه ایندکس‌های زخم معده ایجاد شده با آسپرین را به میزان ۳۶ درصد کاهش می‌دهد [۸۲]. مطالعه دیگر نشان داد که مصرف ۲ هفته‌ای روغن سیاهدانه با دوز ۰/۸۸ g/kg/day، میزان موسین، گلوکاتایون معده را افزایش داده و میزان هیستامین را کاهش می‌دهد و اثرات محافظتی در برابر الکل بر مخاط معده نشان می‌دهد [۱۴]. روغن سیاهدانه به خاطر عمل محافظت سلولی نیز به عنوان داروی ضد زخم معده استفاده شده است [۸۳]. در مطالعه دیگری مصرف روغن سیاهدانه در رت با افزایش سطح گلوکاتایون، موسین و کاهش هیستامین مخاطی جداره معده را به میزان ۵۳ درصد از زخم ایجاد شده با اتانول محافظت می‌کند [۱۴]. تیموکیون با دوزهای ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سیاهدانه در رت‌های ویستار باعث محافظت از زخم معده شده و از طریق اثر آنتی‌اکسیدانی، ایسکمی - رپرفیوژن القایی با زخم معده را کاهش می‌دهد [۵۷]. اثر تیموکیون بر کولیت ایجاد شده با استیک اسید نیز در رت بررسی شده است. کولیت با تزریق داخل کولونی استیک اسید ۳ درصد ایجاد می‌شود. فاکتورهای مختلفی نظیر زخم ماکروسکوپی، تست‌های بیوشیمیایی شامل فعالیت میلوپراکسیداز، کاهش سطح گلوکاتایون، فاکتور فعال‌کننده پلاکتی و میزان هیستامین و هم چنین آزمون‌های بافت‌شناسی برای تعیین درجه محافظت مورد بررسی قرار می‌گیرد. تیموکیون با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سولفاسالازین با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به مدت ۳ روز قبل از القا کولیت به رت‌ها داده شد و مشاهده شد که اثر پیشگیری‌کنندگی بیشتر تیموکیون نسبت به سولفاسالازین به خاطر خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن می‌باشد که با کاهش آزادسازی فاکتور فعال‌کننده پلاکتی و هیستامین، جلوگیری از تخلیه گلوکاتایون و ممانعت از پراکسیداسیون چربی‌ها همراه است [۸۴].

اثر ضد میکروبی و ضد انگلی

بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که اثر ضد نماتودی و ضد ستودی روغن سیاهدانه با پی‌پرازین رقابت می‌کند.



اشریشیاکلی، ۲۴ ساعت بعد از آلودگی تزریق شد. از جتتامایسین به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. بعد از ۲۴ ساعت، مایع داخل صفاقی روی آگار کشت داده شد. نتایج نشان داد که اثر ضداستافیلوکوکی عصاره متانولی ۷۸ درصد و ضداشریشیاکلی آن ۱۰۰ درصد، اثر عصاره کلروفومی مشابه جتتامایسین و روغن سیاهدانه نیز بر هر دو نوع ۱۰۰ درصد اثر داشت در حالی که عصاره آبی هیچ گونه اثر مهاری بر رشد باکتری های مذکور نداشت [۸۷].

نتایج یک مطالعه دیگر نیز نشان می دهد که روغن سیاهدانه می تواند اثر مهاری بر لیستریا مونوسیژن داشته باشد که این بررسی با روش پلیت روی محیط کشت انجام شده است [۸۸]. تشعشع متناوب گاما باعث مهار ایجاد اسپور و کاهش وزن خشک میسلال می شود در حالی که روغن سیاهدانه باعث تولید سریع اسپور و افزایش وزن خشک میسلال می شود پس دانه گیاه سیاهدانه نباید با رطوبت بیشتر از ۸۵ درصد نگهداری شود با توجه به مطالب مذکور می توان گفت که کاربرد اشعه گاما در مقایسه با روغن سیاهدانه برای کاهش نیمه عمر باکتری بهتر است به علاوه اسانس و روغن سیاهدانه در محیط کشت، رشد آسپرژیلوس ها را تحریک می کند [۸۹]. ۶۰ - ۴۵ دقیقه بعد از مصرف اسانس اثر ضدشیگلایی آن در میمون مشاهده شد. همچنین با مصرف سه روزه اسانس پس از تلقیح شیگلا به میمون، نمونه مدفوع حیوان عاری از شیگلا شد که این برای ۸ گونه شیگلا صادق است [۹۰].

عصاره آبی سیاهدانه اثر مهاری بر کاندیدیازیس دارد [۹۱]. همچنین اثر ضدقارچی سیاهدانه در محیط کشت آگار بر علیه ۸ گونه مختلف درماتوفیت ها، ۴ گونه تریکوفیتون روبروم، تریکوفیتون اینتر دیجیتال، تریکوفیتون متاگروفیتس، اپی درموفیتون فلوکوزوم و میکروسپوروم کنیس ۱۰۰ - ۸۰ درصد بوده است، در نتیجه به نظر می رسد می توان از سیاهدانه در عفونت های قارچی پوستی استفاده کرد [۹۲].

تجویز روغن سیاهدانه با دوزهای ۵ و ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۲ هفته، از تعداد کرم های شستوزما منسونی در کبد می کاهد. تعداد کل تخم ها را در روده و کبد کاهش، تعداد تخم های مرده را در دیواره روده افزایش و تعداد لاروها را کاهش می دهد. مصرف روغن سیاهدانه به همراه پرازی کوانتل تعداد تخم های مرده را بیش از تجویز پرازی کوانتل به تنهایی افزایش می دهد که این امر نشان دهنده تقویت اثر این دارو با روغن سیاهدانه می باشد [۸۵].

گزارش های متعددی از تأثیر عصاره های سیاهدانه و روغن آن بر باکتری های مختلف منتشر شده است. عصاره و روغن سیاهدانه اثر ضد میکروبی گسترده ای دارند. به عنوان مثال در محیط کشت باکتریایی خاصیت ضد میکروبی روغن سیاهدانه با رقت ۰/۰۱ بر علیه چندین ارگانیسم نظیر استافیلوکوکوس آرئوس، اشریشیاکلی، سالمونلا تیفی، شیگلانیجر و ویبریولکرا دیده شده است [۸۵]. گزارش های متناقضی از تأثیر روغن سیاهدانه بر باکتری های گرم منفی و گرم مثبت در دست است. در بعضی از اینها تأثیر بیشتر بر گرم منفی ها [۸۶] و در دسته ای دیگر تأثیر بیشتر بر گرم مثبت ها عنوان شده است. همچنین روغن سیاهدانه اثر ضدقارچی قوی ای به خصوص بر علیه گونه های آسپرژیلوس دارد. روش دیسک نشان داده است که اسانس سیاهدانه نیز بر گرم مثبت ها مانند استافیلوکوکوس آرئوس، باسیلوس سابتیلیس و گرم منفی ها مانند اشریشیاکلی، پseudomona آئروژینوزا موثر است و بیشترین اثر ضدباکتریایی را بر باسیلوس سابتیلیس دارد. آلکالوئیدهای عصاره آبی سیاهدانه بر باکتری های مختلف مقاوم به آنتی بیوتیک ها در عفونت آرتریت انسانی مؤثرند [۲۷، ۸۶]. فاکتورهای فیزیکی و شیمیایی مانند نفوذپذیری و حلالیت ممکن است در تأثیر بهتر عصاره در غلظت های پایین تر نسبت به غلظت های بالاتر دخیل باشند. تجویز داخل صفاقی روغن سیاهدانه، با عملکرد قوی بر سیستم ایمنی، اثر مناسبی بر سیستم گالوویروس های مومین مولد عفونت در موش دارد [۳۴، ۸۶]. عصاره های کلروفومی، متانولی و آبی سیاهدانه با نرمال سالین رقیق شده و به صورت داخل صفاقی به موش های آلوده به استافیلوکوکوس آرئوس و



اثر ضد دیابت

در مطالعات انجام شده، اثر سیاهدانه بر دیابت شیرین ایجاد شده با آلوکسان در خرگوش بررسی شده است. تجویز داخل صفاقی اسانس سیاهدانه با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به طور مشخص، غلظت گلوکز ناشتا را در حیوانات دیابتی و نرمال ۶ - ۴ ساعت پس از مصرف به اندازه ۲۳ - ۱۵ درصد کاهش می دهد. غلظت انسولین با این درمان تغییر نمی کند. این امر نشان می دهد که اثر کاهش قند خون آن از طریق مکانیسم های غیروابسته به انسولین می باشد [۹۳]. درمان با عصاره سیاهدانه کاملاً بر پانکراس رت های دیابتی مؤثر است [۹۴]. در خرگوش های دیابتی تأثیر عصاره گیاه بر پارامترهای مختلفی نظیر پراکسیداسیون چربی ها، گلوتاتیون سرولوپلاسمین، گلوکز، بافت شناسی کبد و پانکراس بررسی شده است. نتایج نشان می دهد که مصرف عصاره به مدت ۲ ماه به طور مشخصی غلظت گلوکز و سرولوپلاسمین را کاهش داده، علائم بافت شناسی و بیوشیمیایی آسیب کبدی را بهبود می بخشد که احتمالاً این اثرات مفید را می توان به خاصیت آنتی اکسیدانی آن ربط داد [۹۵]. در گزارشی از کویت، ذکر شده که سیاهدانه هیچ تأثیری بر دیابت القاء شده توسط استرپتوزوسین ندارد. اما مخلوط ۵ گیاه که یکی از آنها سیاهدانه است به طور معمول در افراد دیابتی برای کنترل قند خون در این کشور استفاده می شود و همچنین باعث کاهش قند خون ناشی از دیابت القا شده با استرپتوزوسین در رت می شود [۹۶].

در مطالعه ای سیاهدانه به صورت پودر شده مخلوط با غذای خوراکی و تیموکینون به صورت حل شده به کمک الکل در آب خوراکی به مدت ۲۵ روز به رت ها داده شد. قند خون پس از ۲ ساعت ناشتایی اندازه گیری شد. در پایان دوره پس از بی هوش کردن حیوانات، از آئورت شکمی نمونه خونی تهیه شد. در اندازه گیری پارامترهای خونی با اسپکتروفتومتر مشاهده شد که تیموکینون و سیاهدانه هر دو کاهش معنی داری در قند خون حیوانات سالم ایجاد کردند [۹۷]. در بررسی دیگر، خرگوش های دیابتی شده با آلوکسان ۱۰ درصد (۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، به مدت ۲ ماه از عصاره سیاهدانه استفاده کردند.



بعد از ۲ ماه نمونه خونی برای اندازه گیری غلظت مالون دآلدئید، گلوتاتیون سرولوپلاسمین و گلوکز تهیه شده و کبد برای بررسی های بافت شناسی برداشته شد. کاهش غلظت مالون دآلدئید توسط عصاره سیاهدانه نشان دهنده کاهش پراکسیداسیون چربی ها و در نتیجه جلوگیری از آسیب کبدی است. غلظت گلوتاتیون و سرولوپلاسمین را نیز افزایش یافت که عمده این تغییرات به علت خاصیت آنتی اکسیدانی آن می باشد. اثر سیاهدانه بر پیشگیری از آسیب سلول های β پانکراس در دیابت القائی با استرپتوزوسین نیز بررسی شد. در این بررسی سیاهدانه با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۳ روز قبل از تزریق استرپتوزوسین و ۴ هفته بعد از آن به حیوانات داده شد. چون به نظر می رسید که استرس اکسیداتیو می تواند در ایجاد دیابت نقش داشته باشد، فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز در بافت پانکراس هموزن شده بررسی شد. همچنین نیتریک اکساید سرم، مالون دآلدئید بافت پانکراس و گلوبول های قرمز نیز به عنوان نشانگرهای پراکسیداسیون چربی ها مورد بررسی قرار گرفتند. سلول های پانکراس هم از نظر بافت شناسی بررسی شدند. استرپتوزوسین غلظت نیتریک اکساید سرم و پراکسیداسیون چربی ها را افزایش و فعالیت آنتی اکسیدان ها را کاهش می دهد. اندازه گیری آنزیم های فوق نشان داد که مصرف سیاهدانه، بدون تغییر در تعداد سلول های β پانکراس ترشح انسولین را افزایش و استرس اکسیداتیو را کاهش می دهد [۹۸]. با مصرف عصاره آبی سیاهدانه علاوه بر کاهش قند خون در رت های دیابتی انسولین، تستوسترون سرم و متابولیسم گلوکز افزایش یافته، سلول های β پانکراس محافظت می شوند [۹۹].

روغن سیاهدانه به مدت ۴ هفته به هامسترهایی که در اثر تجویز همزمان استرپتوزوسین و نیکوتینامید به دیابت نوع ۲ مبتلا شده بودند، داده شد. با بررسی میزان انسولین خون توسط روش ایمونواسی، افزایش انسولین و کاهش غلظت گلوکز سرم مشخص شد. بررسی های بافت شناسی نیز محافظت سلول های β پانکراس از آسیب را نشان دادند [۱۰۰]. اثر روغن سیاهدانه

بر تولید گلوکز کبدی در دیابت القایی با استرپتوزوسین (۶۵ میلی گرم بر کیلوگرم) نیز در هامستر بررسی شد. افزایش میزان تولید گلوکز در سلول‌های کبدی جدا شده، افزایش گلوکوئوژنز در کبد در نتیجه مصرف روغن سیاهدانه را نشان داد [۱۰۱]. بررسی گزارش شده از کشور مراکش بر روی ۵۳ مورد دیابت انسانی که بعضی از آنها به بیماری‌های قلبی و کلیوی نیز مبتلا بوده‌اند، مشخص نمود که مصرف سیاهدانه برای درمان دیابت مؤثرتر از درمان‌های مدرن می‌باشد. اغلب این افراد که ۵۹ درصد جمعیت دیابتی‌های مراکش را تشکیل می‌دهند، دلیل استفاده از داروهای گیاهی را ارزان‌تر بودن و در دسترس‌تر بودن آنها ذکر کرده‌اند [۱۰۲]. سیاهدانه یکی از داروهایی است که از قدیم در طب سنتی مراکش برای درمان دیابت استفاده می‌شده است. افزایش عصاره سیاهدانه به محیط کشت سلول‌های β جزایر لانگرهانس به صورت برون‌تنی ترشح انسولین را افزایش می‌دهد [۱۰۳]. در دیابت نوع یک القا شده با استرپتوزوسین، مصرف تیموکینون به مدت یک ماه از طریق مسیر مهاری نیتریک اکساید و کاهش فعالیت التهابی وابسته به آن، میزان نیتريت‌ها را در تحریک ماکروفاژها کاهش داده که این امر به نوبه خود اثر محافظتی بر سلول‌های β پانکراس دارد [۱۰۴]. در مطالعه صورت گرفته جهت بررسی اثر عصاره اتردوپتروولی سیاهدانه بر گلوکز خون، انسولین و چربی‌ها در رت‌های سالم پس از گاوژ ۴ هفته‌ای، روشن شد که این عصاره بدون هیچ‌گونه سمیت برون‌تنی و درون‌تنی فقط در ۲۵ درصد موارد باعث کاهش جذب غذا و در نتیجه کاهش وزن شد. سطح تری گلیسریدها کاهش و HDL افزایش یافت و سلول‌های کبدی به انسولین حساس‌تر شدند. پس مصرف این عصاره می‌تواند در پیشگیری از دیابت نوع ۲ مؤثر باشد [۸۹].

اثر بر سیستم ایمنی

طی بررسی انجام شده در ماستوسیت‌های جدا شده از صفاق به صورت برون‌تنی نشان داده شد که پلیمر کربونیل، تیموکینون، نیجلون، تأثیر زیادی بر مهار آزادسازی هیستامین

داشته [۱۰۵] و خاصیت آنتی‌هیستامینی تیموکینون و دی تیموکینون را تأیید می‌کند [۱۰۶]. به صورت برون‌تنی نشان داده شده است که سیاهدانه خواص ایمنی‌زایی سلول‌های T انسانی را افزایش می‌دهد [۱۰۷]. همچنین این گیاه لمفوسیت‌های T را برای ترشح اینترلوکین ۳ تحریک کرده، با تأثیر بر ماکروفاژها تولید اینترلوکین β ۱ (یک بتا) را افزایش می‌دهد. در محیط کشت سلول‌های لمفوسیتی، بعضی از پروتئین‌های موجود در سیاهدانه این اثرات را مهار و برخی دیگر تحریک می‌کنند [۱۰۸]. پروتئین‌های سیاهدانه همچنین در تولید سیتوکین‌ها نقش دارند [۱۰۷]. در مطالعه‌ای دیگر بر سلول‌های طحال موش، عدم تأثیر عصاره سیاهدانه بر سیستم ایمنی گزارش شده است. هرچند در حضور دوزهای میتوزن، پاسخ‌های ایمونولوژیکی با مکانیسم نامعلوم مشاهده شده است [۷۱].

در بررسی‌های انجام شده مشخص شده که روغن سیاهدانه اثری محرک بر سیستم ایمنی دارد. در این مطالعات، ماده فلورسنت به صورت داخل صفاقی به رت تزریق شده است. یافته‌ها نشان می‌دهد که روغن سیاهدانه فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژها را تحریک می‌کند [۱۰۱]. در مطالعه‌ای انسانی، روغن سیاهدانه به صورت کپسول، با دوزهای ۸۰ و ۴۰ mg/kg/day و ۱۵۲ بیمار تجویز شد. این افراد مبتلا به بیماری‌های آلرژیکی چون رینیت، آسم، برونشیت و اگزما بودند. در این افراد فاکتورهایی نظیر تعداد لمفوسیت‌ها و اتوزینوفیل‌ها، میزان کورتیزول پلاسما و ادرار، ACTH، IgE، تری گلیسرید، کلسترول مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. در طول درمان علائم بیماری کاهش یافت. کاهش تری گلیسرید و کلسترول و افزایش HDL مشاهده شد. تعداد لمفوسیت‌ها و مقدار ترشح کورتیزول و ACTH تغییری نکرد. لذا شاید بتوان از روغن سیاهدانه در درمان بیماری‌های آلرژیک استفاده نمود [۱۰۹]. روغن سیاهدانه و تیموکینون اثرات ضدالتهابی قوی در مدل‌های التهابی آزمایشگاهی مختلف از خود نشان داده‌اند. این مدل‌ها شامل التهاب مغزی، کولیت، التهاب صفاق و آرتریت هستند که از طریق میانجی‌های التهابی مانند پروستاگلاندین‌ها



بلوک کننده کلسیمی است [۱۱۴]. اسانس سیاهدانه، در بافت ایزوله شاخه رحمی خوکچه هندی و رت باعث مهار حرکات انقباض خود به خودی عضلات صاف شده و به صورت وابسته به دوز انقباضات ناشی از افزودن اکسی توسین به حمام بافت را نیز کاهش می دهد [۱۱۸].

اثر ضد تشنج

مطالعات نشان داده است که تشنج القایی با پنتیلن تترازول توسط تیموکینون مهار می شود. مکانیسم آن افزایش میانجی گری گیرنده های اوپیویدی است که به خاطر تأثیر بر سیستم گابارژیک به وجود می آید. در این بررسی ها، میزان خواب القا شده توسط پنتوباریتال با مصرف تیموکینون هیچ تغییری نکرد. تیموکینون با دوزهای ۸۰ و ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب به میزان ۱۰۰ و ۷۴ درصد از مرگ و میر ناشی از تست الکتروشوک و تشنج القایی با پنتیلن تترازول (۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم) پیشگیری نموده و از مدت زمان صرع القایی با الکتروشوک می کاهد. نالوکسان به عنوان آنتاگونیست اوپیویدی، اثر ضد صرع تیموکینون را با کاهش شروع اثر تشنج و افزایش مدت تشنج نشان داد. فلومازنیل به عنوان آنتاگونیست گیرنده های بنزودیازپینی فقط اثر تیموکینون را روی طولانی شدن شروع تشنج کاهش داد [۲۹]. روغن سیاهدانه با دوز ۱۲ میلی لیتر بر کیلوگرم اثر ضد تشنج داشته، از آسیب اکسیداتیو جلوگیری می کند و توانایی مهار صرع و کاهش مرگ و میر در هر دو مدل القاء تشنج، الکتروشوک و پنتیلن تترازول، را دارد [۱۱۹].

اثر ضد تشنجی تیموکینون به صورت مستقیم و با تزریق داخل مغزی، نیز بررسی شده است. در این مطالعه، ۳۰ دقیقه پس از تزریق پنتیلن تترازول حیوانات در محفظه های پلاستیکی مورد بررسی قرار گرفتند. دوزهای ۴۰۰ و ۲۰۰ میکرومول تیموکینون زمان شروع و مدت زمان صرع را کاهش دادند. اثر محافظتی تیموکینون بر مرگ و میر به ترتیب ۵۰ و ۴۵ درصد بود. در این روش، فلومازنیل و نالوکسان اثر ضد صرع تیموکینون را آنتاگونیزه نمودند؛ در نتیجه مکانیسم اثر

و لکوترین ها ایجاد می شوند [۱۱۰]. اثر ضد التهابی روغن سیاهدانه، تیموکینون و نیجلون از طریق مهار مسیر ۵- لیبواکسیژناز اعمال می شود [۱۱۱]. عصاره آبی سیاهدانه و تیموکینون با کاهش تولید نیتریک اکساید مترشح از ماکروفاژهای جدا شده از صفاق در محیط کشت، التهاب را در بیماری های التهابی و خود ایمن کنترل می کنند [۱۱۲]. طی تجویز ۳۰ روزه خوراکی سیاهدانه به موش ها و اندازه گیری اینترلوکین های ۴ و ۱۰ مشخص شد که سیاهدانه اثری بر سلول های T هلیپر ۱ و ۲ ندارد [۱۱۳].

اثر بر عضلات صاف

تجویز وریدی اسانس سیاهدانه به صورت وابسته به دوز، میزان تنفس و فشار هوای داخل تراشه های خوکچه هندی را با تأثیر بر عضلات صاف مجاری هوایی افزایش می دهد [۷۶]، اما تیموکینون بر میزان تنفس تأثیری نداشته، فقط فشار هوای داخل تراشه ای را افزایش می دهد؛ پس اگر تیموکینون را از اسانس سیاهدانه خارج کنیم اسانس از طریق سیستم موسکارینی و هیستامینی محرک قوی تنفس می شود [۱۱۴]. در مطالعه ای بر عضلات صاف زنجیره تراشه خوکچه هندی و خرگوش، اثر مهار اسانس سیاهدانه بر انقباض ناشی از تزریق استیل کولین و هیستامین گزارش شده است [۱۱۵]. عصاره های سیاهدانه نیز به صورت برون تنی اثر هیستامین، کارباکول و KCl را در تراشه خوکچه هندی آنتاگونیزه می نمایند. اثر عصاره اتردوپترولی سیاهدانه ۱۰ برابر عصاره تام آن است [۱۱۴] این اسانس به صورت برون تنی در حمام بافتی، اثر انقباضی نوراپی نفرین بر حلقه آئورتی خرگوش [۱۱۶] و حرکات خودبخودی روده خرگوش و خوکچه را، از طریق بلوک کانال های کلسیمی، مهار می کند [۱۱۷، ۱۱۸]. در مطالعه ای در کشور پاکستان، اثرات عصاره تام سیاهدانه بر ژورنوم خرگوش و تراشه خوکچه هندی بررسی شده است. در آزمون های برون تنی، با مصرف این عصاره، شلی عضلانی وابسته به دوز در ژورنوم خرگوش مشاهده شده، انقباضات ناشی از KCl مهار شد. این اثر مشابه وراپامیل، به عنوان یک



سیاهدانه و ترکیبات جدا شده از عصاره آن نیز این تأثیر را بر بهبود عملکرد کبدی دارند. ایندکس‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی مرتبط با سمیت کلیوی داروی سیس پلاتین، با تجویز عصاره سیاهدانه با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۳۰ دقیقه قبل از مصرف این دارو بهبود می‌یابد [۶۷]. تیموکینون نیز این اثر را بر کاهش سمیت سیس پلاتین دارد [۶۹]. دلیل خاصیت محافظتی آن مشخص نیست اما ممکن است مربوط به اثر آنتی اکسیدانی عصاره باشد و در حقیقت داروهایی که سمیت کلیوی ایجاد می‌کنند ممکن است این عوارض را از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد ایجاد کنند. تیموکینون و سیاهدانه پراکسیداسیون چربی‌ها و آنزیم‌های کبدی را کاهش داده، فعالیت سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی را در آسیب کبدی ناشی از مصرف ۹۰ روزه تراکلریدکربن در رت افزایش می‌دهند [۱۲۵، ۱۲۶].

سمیت حاد و مزمن

عصاره سیاهدانه و ترکیبات آن سمیت پائینی دارند. در مطالعه انجام شده، تجویز عصاره با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی در رت به مدت ۵ روز تأثیر مشخصی بر آنزیم‌ها و متابولیت‌های نشان‌دهنده عملکرد مناسب کلیه و کبد نداشت [۶۷]. با تجویز خوراکی روغن سیاهدانه به رت حتی با دوزهای بالا (۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم) هیچ گونه مرگ و میر یا سمیتی در طول دوره مشاهده‌ای ۴۸ ساعته گزارش نشد [۵۸]. تجویز این دوز تا ۱۲ هفته نیز هیچ مرگ و میر یا تغییر مشخص در آنزیم‌های کبدی و کلیوی در رت نداشت [۱۲۷].

در مطالعه‌ای در موش سفید سوئسی، LD₅₀ تیموکینون حدود ۲/۴ گرم بر کیلوگرم [۷۳] و در گزارشی دیگر ۹۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم ذکر شده است [۱۲۸]. تجویز این ماده با تک دوز بالا (۲ گرم بر کیلوگرم)، باعث بروز اشکالات تنفسی می‌شود. مصرف مقادیر زیاد تیموکینون میزان گلوکوتائون کبدی، کلیوی و قلب را کاهش می‌دهد. در تست‌های بیوشیمیایی افزایش میزان متابولیت‌ها و آنزیم‌های کبد

ضدتشنج تیموکینون از طریق سیستم اویپوئیدی وابسته به گابارژیک است [۱۲۰].

اثر بر کلیه و کبد

در بازار برخی کشورها، برای درمان بیماری‌های کبدی، سیاهدانه خرید و فروش می‌شود. در مطالعات انجام شده نشان داده شده است که به خاطر افزودن تیموکینون به محیط کشت سلول‌های جدا شده کبدی، سمیت هیدروپراکساید بوتیل بر این سلول‌ها کمتر می‌شود. تیموکینون اثری مشابه با سیلی بین در محافظت از کبد دارد. مکانیسم این اثر مشخص نیست، احتمالاً به محافظت از گلوکوتائون‌های داخل سلولی در مقابل استرس‌های اکسیداتیو ناشی از جراحی‌ها مربوط می‌شود و یا مکانیسم عمل آن ممکن است مربوط به مهار تولید ترومبوسکان B₂ باشد [۱۲۱]. در مطالعه‌ای دیگر، مشخص شد که مصرف ۴ هفته‌ای روغن سیاهدانه، به میزان ۸۰۰ ml/kg/day در رت از آسیب کبدی ناشی از تراکلریدکربن و گالاکتوزامین پیشگیری می‌کند. البته این محافظت فقط برای قسمت عقبی کبد کامل است. در طی این مدت مصرف، هیچ بیماری کبدی که منجر به اختلال عملکرد کبدی شود مشاهده نشد. این روغن همچنین کلسترول تام، HDL، LDL و تری گلیسرید را در سرم کاهش داد. سیاهدانه از سیروز و فیروز کبدی القایی با تراکلرید کربن در خرگوش پیشگیری می‌کند، اما نکروز در بافت کبد مشاهده می‌شود. عصاره سیاهدانه می‌تواند تصویر بافت‌شناسی و ایندکس‌های وضعیت اکسیداتیو کبدی را اصلاح کند [۱۲۲]. مصرف تیموکینون با دوز ۸ mg/kg/day به مدت ۵ روز قبل و یک روز بعد از تجویز تراکلریدکربن از طریق آب خوراکی از ایجاد مارکرهای بیوشیمیایی و بافت‌شناسی ناشی از آسیب کبدی موش پیشگیری می‌کند [۱۲۳]. به نظر می‌رسد این اثر به خاطر توانایی تیموکینون در مهار پراکسیداسیون چربی‌ها باشد. فاکتورهای خونی که از عفونت شistosوزوما مانسونی در بدن افزایش پیدا می‌کنند، با مصرف روغن سیاهدانه کاهش می‌یابند [۱۲۴] که این نشانه بهبود عملکرد کبدی است. گیاه تام



مانند آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز و گاماگلوتامیل ترانسفراز و فاکتورهای بافت‌شناسی (کبد، قلب، کلیه و پانکراس) مورد آنالیز قرار گرفت. غلظت کلسترول، تری‌گلیسرید و گلوکز و تعداد گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها کاهش یافته، هماتوکریت و هموگلوبین افزایش پیدا کرد. عارضه خاصی در سطح بافتی مشاهده نشد [۱۳۲، ۱۳۳].

محصولات در بازار

محصولات متعددی از سیاهدانه در بازارهای جهانی وجود داشته و مصرف می‌شود؛ از آن جمله می‌توان کرم‌های ضدقارچ، ضدباکتری، شل‌کننده عضلانی، ضدآکنه، ضدگزش حشرات، ضدسوختگی، ترمیم‌کننده بریدگی‌ها، جوش‌ها و زخم‌ها، پاک‌کننده، لایه بردار و روشن‌کننده را نام برد. صابون تمیزکننده و نرم‌کننده پوست نیز تهیه شده است. مصرف ۴ هفته‌ای کپسول‌های حاوی روغن سیاهدانه باعث کاهش کلسترول شده از خطر بیماری‌های کرونری می‌کاهد. برای سرماخوردگی، سردرد، آنفولانزا، دردهای مفصلی، دندان‌درد، زکام، ورم لوزه، رگ به رگ شدگی و کوفتگی نیز در بازار مرهم سیاهدانه وجود دارد. جای سیاهدانه به عنوان آنتی‌اکسیدان در فروشگاه‌ها یافت می‌شود. شامپوی سیاهدانه و روغن ۱۰۰ درصد خالص آن در بازارهای جهانی موجود است. کپسول حاوی پودر سیاهدانه جهت افزایش حافظه، افزایش فعالیت سیستم ایمنی، افزایش سلامتی، کاهش فشار خون و قند خون تجویز می‌شود.

نتیجه‌گیری نهایی

طی بررسی‌های متعدد خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد درد و التهاب، ضدسرطان، ضد میکروبی و ضد انگلی، ضد تشنج و اثر بر روی سیستم قلب و عروق، گوارش، خون، سیستم ایمنی، عضلات صاف، دیابت، کلیه و کبد و سمیت حاد و مزمن برای سیاهدانه بیان شده است که با انجام مطالعات بیشتر در زمینه اثرات فارماکولوژیکی عصاره، اسانس و روغن سیاهدانه شاید بتوان در آینده از گیاه در درمان بیماری‌های مختلف استفاده نمود.

نشاندنده وجود آسیب آن است. هیچ علامت سمیتی در موش با مصرف ۹۰ روزه تیموکینون (۰/۰۳ درصد) در آب خوراکی مشاهده نشده، فقط کاهش اندکی در غلظت گلوکز ناشتای پلاسمایی به وجود آمد [۱۲۹]. ۲۴ ساعت بعد از تجویز ۳ و ۲ گرم بر کیلوگرم تیموکینون، کاهش بارزی در میزان گلوکوتاتیون موجود در بافت‌های کبد، کلیه و قلب مشاهده شد. غلظت اوره و کراتینین پلاسمای و فعالیت آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز، لاکتات دهیدروژناز و کراتین فسفوکیناز افزایش یافت. در مطالعه سمیت تحت حاد تیموکینون با غلظت‌های ۰/۳ - ۰/۰۱ درصد به مدت ۳ ماه، به صورت خوراکی همراه با آب آشامیدنی در موش، هیچ مرگ و میری مشاهده نشد، میانگین مقدار مصرف تیموکینون توسط حیوانات حدود ۹۰ - ۳۰ mg/kg/day بود. تغییری در میزان مصرف آب و غذا، ادرار، مدفوع و وزن بدن گزارش نشد. غلظت گلوکوتاتیون بافتی، اوره، کراتینین و تری‌گلیسرید و فعالیت آنزیم‌های ALT، LDH و CPK تغییری نکرد. بررسی‌های انجام شده، آسیب بافتی میکروسکوپی نشان نداد، اما سطح گلوکز خون پایین آمد [۱۳۰]. در بررسی دیگر عصاره آبی سیاهدانه به صورت خوراکی به مدت ۱۴ روز به رت‌های اسپراگ داوولی تزریق شد. پس از این مدت تغییر بافت‌شناسی مشاهده نشد ولی سطح آنزیم‌های کلیوی افزایش یافت [۱۲۸]. در مصرف موضعی روغن خالص سیاهدانه، در افرادی که از آگزما رنج می‌بردند، دو مورد آلرژی پوستی گزارش شده است. در گزارشی متناقض عنوان شده که روغن سیاهدانه به درمان بیماری‌های پوستی، آکنه و آگزما کمک می‌کند. موردهایی از درماتیت تماسی با مصرف اسانس سیاهدانه نیز در کتب آرایشی بهداشتی گزارش شده است. این موارد همگی با کورتیکواستروئید درمان شده‌اند [۱۳۰، ۱۳۱]. هیچ‌گونه مرگ و میری در تجویز تک دوز روغن سیاهدانه به صورت خوراکی با دوز ۲۸/۸ میلی‌لیتر بر کیلوگرم و به صورت داخل صفاقی با دوز ۲/۰۶ میلی‌لیتر بر کیلوگرم مشاهده نشده است. سمیت مزمن در رت با تجویز ۱۲ هفته‌ای این روغن به صورت خوراکی با مصرف روزانه ۲ میلی‌لیتر بر کیلوگرم بررسی شد. میزان تغییر در آنزیم‌های کلیوی و کبدی



1. Dattner AM. From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: back to the future, *Dermatol. Ther.* 2003; 16: 106–113.
2. Fong HH. Integration of herbal medicine into modern medical practices: issues and prospects, *Integr. Cancer Ther.* 2002; 1: 287 – 93.
3. Huffman MA. Animal self-medication and ethno-medicine: exploration and exploitation of the medicinal properties of plants, *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62: 371 – 381.
4. Miller KL, Liebowitz RS and Newby LK. Complementary and alternative medicine in cardiovascular disease: a review of biologically based approaches, *Am. Heart J.* 2004; 147: 401 – 11.
5. Worthen DR, Ghosheh O and Crooks PA. The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa*. *Anticancer Res.* 1998; 18: 1527 – 32.
6. Lautenbacher LM. Schwarzkümmelöl. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 1997; 137: 68 – 9.
7. Nadkarni AK. 1976. *Indian Materia Medica*. Popular Parkishan: Bombay, India, 854.
8. Schleicher P, Saleh M. Black seed cumin: the magical Egyptian herb for allergies, asthma, and immune disorders, Healing Arts Press, Rochester, Vermont. 1998. p. 90.
9. Goreja WG. Black Seed: Nature's Miracle Remedy, Amazing Herbs Press, New York, NY. 2003.
10. El Dakhakhny M. Studies on the Egyptian *Nigella sativa* L: IV. Some pharmacological properties of the seeds' active principle in comparison to its dihydro compound and its polymer, *Arzneimittel forschung* 1965; 15: 1227 – 9.
11. Al Rowais NA. Herbal medicine in the treatment of diabetes mellitus. *Saudi Med. J.* 2002; 23: 1327 – 31.
12. Takruri HR. and Dameh MAF. Study of the nutritional value of Black cumin seeds (*Nigella sativa* L.). *J. Sci. Food. Agric.* 1998; 76: 404-410.
13. Burits M and Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother. Res.* 2000; 14: 323 – 8.
14. El Dakhakhny M, Barakat M, Abd El Halim M and Aly SM. Effect of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 72: 299 – 304.
15. Atta ur Rahman, Malik S, Cun heng H and Clardy J. Isolation and structure determination of nigellidine, a novel alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron Lett.* 1985b; 23: 2759 – 62.
16. Atta ur Rahman, Malik S, Hasan SS, Choudhary MI, Ni CZ and Clardy J. Nigellidine, a new indazole alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron Lett.* 1995; 36: 1993 – 6.
17. Atta ur Rahman, Malik S and Zaman K. Nigellimine, a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *J. Nat. Prod.* 1992; 55: 676 – 8.
18. Atta ur Rahman, Malik S, Ahmed S, Choudhary MI and Habib-ur-Rehman. Nigellimine-N-oxide-a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Heterocycles* 1985a; 23: 953 – 5.
19. Omar A, Ghosheh Abdulghani SA, Houdi A, Crookscor PA. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1999; 19: 757 – 62.
20. Al Jassir MS. Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chem.* 1992; 45: 239 – 42.



21. Bhatia IS and Bajaj KL. Tannins in black-plum (*Syzygium cumini* L.) seeds, *Biochem. J.* 1972; 128: 56.
22. Chun H, Shin DH, Hong BS, Cho WD, Cho HY and Yang HC. Biochemical properties of polysaccharides from black pepper, *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25: 1203 – 8.
23. Correa AD, Jokl L and Carlsson R. Amino acid composition of some *Amaranthus* sp. grain proteins and of its fractions, *Arch. Latinoam Nutr.* 1986; 36: 466 – 76.
24. Merfort I, Wary V, Barakat HH, Hussein SAM, nawwar MAM and Wiuhn G. Flavonol triglycosides from seeds of *Nigella sativa*. *Phytochem.* 1997; 46: 359 - 63.
25. Ghosheh OA, Houdi AA and Crooks PA. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1999; 19: 757 – 62.
26. Al Saleh IA, Billedo G and El Doush II. Levels of selenium, DL-a-tocopherol, DL-g-tocopherol, all-trans-retinol, thymoquinone and thymol in different brands of *Nigella sativa* seeds. *J. Food Compost. Anal.* 2006; 19: 167 – 75.
27. Singh G, Marimuthu P, Heluani CSD and Catalan C. Chemical constituents and antimicrobial and antioxidant potentials of essential oil and acetone extract of *Nigella sativa* seeds. *J. Sci. Food Agriculture* 2005; 85: 2297 - 306.
28. Atta MB. Some characteristics of nigella (*Nigella sativa* L.) seed cultivated in Egypt and its lipid profile. *Food Chem.* 2003; 83: 63 – 8.
29. Hosseinzadeh H and Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomed.* 2004; 11: 56 – 64.
30. Michelitsch A and Rittmannsberger A. A Simple Differential Pulse Polarographic Method for the Determination of Thymoquinone in Black Seed Oil. *Phytochem. Anal.* 2003; 14: 224 – 7.
31. Khan MA. Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn. *Inflammopharmacol.* 1999; 7: 15 - 35.
32. Al Gaby AM. Amino acid composition and biological effects of supplementing broad bean and corn proteins with *Nigella sativa* (black cumin) cake protein, *Nahrung* 1998; 42: 290 – 4.
33. El Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan MA, Shimizu Y, El Sayed MG and Minamoto N. Thymoquinone suppress expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages, *Int. Immunopharmacol.* 2002; 2: 1603 – 11.
34. Salem ML and Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection, *Int. J. Immunopharmacol.* 2000; 22: 729 – 40.
35. Nickavar B, Mojab F, Javidnia K and Amoli MA. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran, *Z. Naturforsch. [C]* 2003; 58: 629 – 31.
36. Houghton PJ, Zarka R, De las Heras B and Hoult JRS. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med.* 1995; 61: 33 – 6.
37. Nagi MN, Alam K and Badary OA. Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1999; 47: 143 – 59.
38. Beckstrom Sternberg SM and Duke JA. Potential for synergistic action of phytochemicals in spices. In *Spices Herbs and Edible Fungi*. Elsevier Science: Oxford, 1994; 201 – 23.
39. Thabrew MZ, Mitry RR, Morsy MA and Hughes RD. Cytotoxic effects of a decoction of *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus* and *Smilax glabra* on human hepatoma HepG2 cells. *Life. Sci.* 2005; 77: 1319 - 30.
40. Aboul Ela EI. Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse



- cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mut. Res.* 2002; 516: 11 - 7.
41. Swamy SMK and Tan BKH. Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 70: 1 - 7.
42. Famadan MF. Oxidative stability of black cumin (*Nigella sativa* L.), coriander (*Coriandrum sativum* L.) and niger (*Guizotia abyssinica* cass.) Crude seed oils upon stripping. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2004; 106: 35 - 43.
43. Yanishlieva NV and Marinova EM. Stabilisation of edible oils with natural antioxidants. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2001; 103: 752 - 67.
44. Kanter M, Coskum O and Uysal H. The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Arch. Toxicol.* 2006; 80: 217 - 24.
45. Hailat N, Batainch Z and Lafi S. Effect of *Nigella sativa* volatile oil on Jukart T cell leukemia polypeptides. *Int. J. Pharmacogen.* 1995; 33: 16 - 20.
46. Abdel wahhab MA and Aly SG. Antioxidant property of *Nigella sativa* (black cumin) and syzygium aromaticum (clove) in rats during aflatoxicosis. *J. APP. Toxic.* 2005; 25: 218 - 23.
47. Machmudah S, Shiramizu Y, Goto M, Sasaki M and Hirose T. Extraction of *Nigella sativa* L. using supercritical Co₂: A study of antioxidant activity of the extract. *Sep. Sci. Technol.* 2005; 40: 1267 - 75.
48. Badary OA, Abdel Naim AB, Abdel wahab MH and Hamala FMA. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology.* 2000; 143: 219 - 26.
49. Mansour MA, Nagi MN, El Khatib AS and Al Bekairi AM. Effects of thymoquinone on antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and PI-diaphorase in different tissues of mice: a possible mechanism of action. *Cell Biochem. Funct.* 2002; 20: 143 - 51.
50. El saleh SC, Al sagair OA and Al khalaf MI. Thymoquinone and *Nigella sativa* oil protection against methanol induced hyperhomocysteinemia in rats. *Int. Cardiol.* 2004; 93: 19 - 23.
51. Hosseinzadeh H, Montahaei R. Protective effect of *Nigella sativa* L. extracts and thymoquinone, its active constituent, on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats. *Pharmacologyonline* 2007; 1: 176 - 89.
52. Hosseinzadeh H, Jaafari MR, Khoe AR and Rahmani M. Anti-ischemic effect of *Nigella sativa* L. seed in male rats. *IJPR.* 2006; 1: 53 - 8.
53. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Nasiri-Asl MN, Sadeghnia HR, Ziaee T. Effect of thymoquinone and *Nigella sativa* seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia-reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomedicine* 2007; 14: 621 - 7.
54. Hosseinzadeh H, Moghim FF, Mansouri SMT. Effect of *Nigella sativa* seed extracts on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle *Pharmacologyonline* 2007; 2: 326 - 35.
55. Yildiz F, Coban S, Terzi A, Ates M, Aksoy N, Cakir H, Ocak AR and Bitiren M. *Nigella sativa* relieves the deleterious effects of ischemia reperfusion injury on liver. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 5204 - 9.
56. Bayrak O, Bavbek N, Karatas OF, Bayrak R, Catal F, Cimentepe E, Akbas A, Yildirim E, Unal D, Akcay A. *Nigella sativa* protects against ischaemia/reperfusion injury in rat kidneys. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23: 2206 - 12.
57. El Abhar HS, Abdallah DM, Saleh S. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia-reperfusion in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 2003; 84: 251-258.



58. Khanna T, Zaidi FA and Dandiya PC. CNS and analgesic studies on *Nigella sativa*. *Fitoterapia* 1993; 5: 407 – 10.
59. Abdel Fatah M, Matsumoto K and Watanake H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major components in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 400: 89 – 97.
60. Al Ghamdi MS. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J. Ethnopharmacol.* 2001; 76: 45 – 8.
61. Boskabady MH, Kian S, Jandaghi P, Ziaei T and Zarei. Comparison of antitussive effect of *Nigella sativa* with codeine in guinea pig. *IJMS.* 2003; 28: 111 - 5.
62. Hajhashemi V, Ghannadi A and Jafarabadi H. Black cumin seed essential oil, as a potent analgesic and anti-inflammatory Drug. *Phytother. Res.* 2004; 18: 195 - 9.
63. Al Naggar TB, Gomez serranillos MP, Carretero MG and Villar AM. Neuropharmacological activity of *Nigella sativa* L. extracts. *J. Ethnopharmacol.* 2003; 88: 63 - 8.
64. Salomi NJ, Nair SC, Jayawardhanan KK, Varghese CD and Panikkar LR. Anti-tumor principles from *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer* 1992; 16: 67 – 72.
65. Salomi NJ, Nair SC and Panikkar LR. Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis seeds. *Cancer Lett.* 1991; 63: 41 – 6.
66. Nair SC, Salomi MJ, Panikkar B and Panikkar KP. Modulatory effects of *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatininduced toxicity in mice. *J. Ethnopharmacol.* 1991; 31: 16 – 20.
67. El Daly ES. Protective effect of cysteine and vitamin E, *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatininduced toxicity in rats. *J. Pharm. Bel.* 1998; 53: 87 – 95.
68. Badary OA, Al Shabanah OA, Nagi MN, Al Rikabi AC and Almazar MMA. Inhibition of benzo (a) pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice by thymoquinone. *Eur. J. Cancer Prev.* 1999; 8: 435 – 40.
69. Badary OA, Nagi MN, Al-Shabanah OA, Al-Shawaf HA, Al-Sohaibani MO and Al-Bekairi AM. Thymoquinone ameliorates the nephrotoxicity induced by cisplatin in rodents and potentiates its antitumor activity. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1997; 75: 1356 – 61.
70. Salomi NJ, Nair SC, Jayawardhanan KK, Varghese CP and panikkar KR. Antitumour principles from *Nigella sativa* seeds. *Cancer Lett.* 1992; 63: 41 - 6.
71. Swang SMK and Tan BKH. Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seed. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 70: 1 - 7.
72. Awad EM and Binder BR. In vitro induction of endothelial cell fibrinolytic alternations by *Nigella sativa*. *Phytomed.* 2005; 12: 194 - 202.
73. Ali BH and Blunden G. Pharmacological and Toxicological Properties of *Nigella sativa*. *Phytother. Res.* 2003; 17: 299 – 305.
74. Abuharfiel NM, Salim M and Kleist SV. Augmentation of Natural killer cell activity in vivo against tumor cells by some wild plants from Jordan. *Phytother. Res.* 2001; 515: 109 - 13.
75. Kumara SS and Huat BT. Extraction, isolation and characterization of antitumor principle, alpha-hederin, from the seeds of *Nigella sativa*. *Planta Med.* 2001; 67: 29 – 32.
76. El Tahir KE, Ashour MM and Al Harbi MM. The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats: elucidation of the mechanism of action. *Gen. Pharmacol.* 1993; 24: 1123 – 31.
77. Zaoui A, Cherrah Y, Lacaille-Dubois MA, Settaf A, Amarouch H and Hassar M. Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat. *Therapie* 2000; 55: 379 – 82.



78. El Tahir KEH, Al Ajimi M F and Al Bekairi AM. Some cardiovascular effects of the dethymoquinated *Nigella sativa* volatile oil and its major components α -pinene and P-cymene in rats. *Saudi Pharmaceut. J.* 2003; 11: 104 - 10.
79. Al Jishi SA and Hozaifa BA. Effect of *Nigella sativa* on blood hemostatic function in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2003; 85: 7 - 14.
80. Kacem R and Meraihi Z. Effects of essential oil extracted from *Nigella sativa* L. seeds and its main components on human neutrophil elastase activity. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126: 301 - 5.
81. Enomoto S, Asano R and Iwahori Y. Hematological studies on black cumin oil from the seeds of *Nigella sativa* L. *Biol. Pharm. Bull.* 2001; 24: 307 - 10.
82. Akhtar AH, Ahmad KD, Gilani SN and Nazir A. Antiulcer effects of aqueous extracts of *Nigella sativa* and *Pongamia pinnata* in rats. *Fitoterapia* 1996; 38: 195 - 9.
83. El Kadi A, Kandil O and Tabuni AM. *Nigella sativa* cell-mediated immunity. *Arch AIDS Res.* 1987; 1: 232 - 3.
84. Mahgoub AA. Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. *Toxicol. Lett.* 2003; 143: 133 - 43.
85. Agrawal R, Kharya MD and Shrivastava R. Antimicrobial and anthelmintic activities of the essential oil of *Nigella sativa* Linn. *Indian J. Exp. Biol.* 1979; 17: 1264 - 5.
86. Morsi NM. Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiol. Pol.* 2000; 49: 63 - 74.
87. Fazly Bazzaz BS, Hosseinzadeh H and Haghi M. Antibacterial activity of total extracts and essential oil of *Nigella sativa* seed on mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2002; 54: 246.
88. Nair MKM, Vasudevan P and Venkitanarayanan K. Antibacterial effects of black seed oil on *Listeria monocytogenes*. *Food Control* 2005; 16: 395 - 8.
89. Mai Le P, Benhaddou Andaloussi A, Elimadi A, Sehaf A, Cherrah Y and Haddad PS. The petroleum ether extract of *Nigella sativa* exerts lipid-lowering and in sulin-sensitizing actions in the rat. *J. Ethnopharmacol.* 2004; 94: 251 - 9.
90. Chowdhury AKA, Islam A, Rashid A and Ferdous AJ. Therapeutic potential of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds monkey model with experimental shigellosis. *Phyther. Res.* 1998; 12: 361 - 3.
91. Khan MAV, Zuberi NS, Ashfaq MK, Mahmood MS and Gilani AH. The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytother. Res.* 2003; 17: 183 - 6.
92. Al jabre SHM, Randhawa MA, Akhtar N, Alakloby OM, Alqurashi AM and Aldossary A. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J. Ethnopharmacol.* 2005; 101: 116 - 9.
93. Al Hader A, Aqel M and Hasan Z. Hypoglycemic effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *Int. J. Pharmacog.* 1993; 31: 96 - 100.
94. El Zawahrawy B and Fatma Al Zahraa AH. Effect of *Nigella sativa* on blood level and structure of liver and pancreas in adult male albino rats. *Al. Azhar Med. J.* 1998; 27: 479 - 83.
95. Meral I, Yener Z, Kahraman T and Mert N. Effect of *Nigella sativa* on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits. *J. Vet. Med. A.* 2001; 48: 593 - 9.
96. Al Awadi F and Gumaa KA. Studies on the activity of individual plants of an antidiabetic plant mixture. *Acta Diab. Lat.* 1987; 24: 37 - 41.
97. Hawsawi ZA, Ali BA and Bamosa AO. Effect of *Nigella sativa* (black seed) and thymoquinone



- on blood glucose in albino rats. *Annal. Saudi. Med.* 2001; 21: 3 - 4.
- 98.** Kanter M, Coskun O, Korkinaz A and Oter S. Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and β -cell damage in streptozoxin induced diabetic rats. *Ana. Rec. Part A.* 2004; 279: 685 - 91.
- 99.** Mansi KNS. Effects of oral administration of water extract of *Nigella sativa* on serum concentrations of insulin and testosterone in alloxan induced diabetic rats. *Pakistan J. Biology. Sci.* 2005; 8: 1152 - 6.
- 100.** Farah KM, Atoji Y, Shimizu Y and Takewaki T. Insulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in streptozocin plus nicotinamide diabetic hamster. *Res. Vet. Sci.* 2002; 73: 279 - 82.
- 101.** Farah KM, Atoji Y, Shiina T, Nikami H and Takewaki T. Mechanisms of the hypoglycemic immunopotentiating effect of *Nigella sativa* L. oil in streptozotocin-induced diabetic hamsters. *Res. Vet. Sci.* 2004; 77: 123 - 9.
- 102.** Jouad H, Haloui M, Rhiouani H, Hilaly J and Eddouks M. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez-Boulemane). *J. Ethnopharmacol.* 2001; 77: 175-182.
- 103.** Rchioc H, Chevassus H, Nmila R, Guiral C, peptit P, Chokairi M and Sauvair Y. *Nigella sativa* seed extracts enhance glucose induced insulin release from rat-isolated langerhans islets. *Funs. Clin. Pharmacol.* 2004; 18: 525 - 9
- 104.** El Mahmoudy A, Shimizu Y, Shiina T, Matsujama H, El Sayed M and Takewaki T. Successful abrogation by thymoquinone against induction of diabetes mellitus with streptozocin via nitric oxide inhibitory mechanism. *Int. Immunopharmacol.* 2005; 5: 195 - 207.
- 105.** Chakravarty N. Inhibition of histamine release from mast cells by nigellone. *Ann. Allergy* 1993; 70: 237 - 42.
- 106.** Marozzi FJ, Koclalski AB and Malone MH. Studies on the antihistaminic effects of thymoquinone, thymohydroquinone and quercitin. *Drug Res.* 1970; 20: 1574 - 7.
- 107.** El Kadi A and Kandil O. The black seed (*Nigella sativa*) and immunity: its effect on human T cell subset. *Fed. Proc.* 1987; 46: 1222.
- 108.** Haq A, Lobo PI, Al Tufail M, Rama NR and Al sedairy ST. Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* protein fractionated by ion exchange chromatography. *Int. J. Immunopharmacol.* 1999; 21: 283 - 95.
- 109.** Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smerkalava A, Lichius JJ and Kiesewetter H. Effect of *Nigella sativa* (Black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother. Res.* 2003; 17: 1209 - 14.
- 110.** Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int. Immunopharmacol.* 2005; 5: 1749, 1770.
- 111.** El Pakhakahy M, Madi NJ, Lember N and Ammon HPT. *Nigella sativa* oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *J. Ethnopharmacol.* 2002; 81: 161 - 4.
- 112.** El Mahmoudy A, Matsujama H, Borgan MA, Shimizu Y, El sayed MO, Minamoto N and Takewaki T. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthases in rat macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2002; 2: 1603 - 11.
- 113.** Bujukoztuk S, Gelincik A, Ozseker F, Genc S, Oguzsavran F, Kiran B, Yillar G, Erden S, Ajdin F, Colakaglu B, Oal M, Dzer H and Bilir A. *Nigella sativa* (black seed) oil does not affect the T-helper 1 and T-helper 2 type cytokine production from splenic mononuclear cells in allergen sensitized mice. *J. Ethnopharmacol.* 2005; 100: 295 - 8.



114. Gilani AH, Aziz N, Khurram IM, Chaudary KS and Iqbal A. Bronchodilator, spasmolytic and calcium antagonist activities of *Nigella sativa* seeds (Kalonji). *J. Pak. Med. Assoc.* 2001; 51: 115 – 20.
115. Aqel M. The calcium antagonistic effect of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *Pirasat*. 1992a; 19: 119 - 33.
116. Aqel M. The relaxing effect of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds on vascular smooth muscle. *Pirasat*; 1992b; 19: 91 - 106.
117. Aqel M. Effects of *Nigella sativa* seeds on intestinal smooth muscle. *Int. J. Pharmacy* 1993; 31: 55 - 66.
118. Aqel M and shaheen R. Effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *J. Ethnopharmacol.* 1996; 52: 23 - 6.
119. Ilham A, Gurel A, Armutcu F, Kamishi S and Iraz M. Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylentetrazol induced kindling in mice. *Neuropharmacol.* 2005; 49: 456 - 64.
120. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Nassiri Asl M and Mansouri MT. Intracerebroventricular administration of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, suppresses epileptic seizures in rats. *Med. Sci. Monit.* 2005; 11: 106 - 10.
121. Daba MH and Abdol Rahman M. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol. Lett.* 1998; 95: 23 - 9.
122. El Dakhakhny M, Mady NI and Halim MA. *Nigella sativa* L. protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 832 – 6.
123. Turkdogan MK, Agaoglu Z, Yener Z, Sekeroglu R, Akkan HA, Avci ME. The role of antioxidant vitamins (C and E), selenium and *Nigella sativa* in the prevention of liver fibrosis and cirrhosis in rabbits, new hopes. *Dtsch. Tierarzt. Wschr.* 2000; 108: 71 – 3.
124. Al Gharably NM, Badary O and Nagi M. Protective effect of thymoquinone against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Res. Comm. Pharmacol. Toxicol.* 1997; 2: 41 – 50.
125. Mahmoud MR, El Abhar HS and Saleh S. The effects of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2002; 79: 1 – 11.
126. Kanter M, Meral I, Dede S, Ceme M, Ozbek H, Uygan I and Gu duz. Effect of *Nigella sativa* L. and *Uttica dioica* L. on Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzyme Systems and Some Liver Enzymes in CCl₄-Treated Rats. *J. Vet. Med. A.* 2005; 50: 264 - 8.
127. Mansour MA. Protective effects of thymoquinone and desferriaxa mine against hepatotoxicity of carbon tetrachloride in mice. *Life Sci.* 2000; 66: 2583 - 91.
128. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassine N, Alaoui K, Amarouch H and Hassar M. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomed.* 2002; 9: 69 – 74.
129. Mansour MA, Ginawi OT, El Hadiyah T, El Khatib AS, Al Shabanah OA and Al Sawaf HA. Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone, *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 2001; 110: 239 – 51.
130. Badary OA, Al Shabanah OA, Nagi MN, Al Bekairi AM and Almazara MMA. Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. *Drug Develop. Res.* 1998; 44: 56 – 61.
131. Steinmann A, Scatze M, Agathos M, Brett R. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil after topical use. *Contact Dermat.* 1997; 36: 268 – 9.
132. Zedlitz S, Kaufmann R, Bochncke WH. Allergic contact dermatitis from black cumin



(*Nigella sativa*) oil-containing ointment. *Contact Derm.* 2002; 46: 188.

133. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K,

Amarouch H and Hassar M. Acute & Chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomed.* 2002; 9: 69 - 74.

