Ashwagandha (*Withania somnifera* L.) – roślina o udokumentowanych właściwościach prozdrowotnych

Milena Połumackanycz¹, Aneta Forencewicz¹, Marek Wesołowski¹, Agnieszka Viapiana¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Ashwagandha (*Withania somnifera* L.) – the plant with proven health-promoting properties

Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) belongs to the Solanaceae family and is also known as gooseberry, Indian ginseng and winter cherry. It is a plant that has played a significant role in Ayurvedic medicine for thousands of years. Its natural habitat is south-east Asia. It has the form of a small or medium sized semi-shrub covered with characteristic very short hairs of silver-grey color. The chemical composition of the plant is very rich, but its main active ingredients are vitanolids, which are naturally occurring steroid lactones and alkaloids. It is an important ingredient in many Ayurvedic formulations, which are currently commercialized in India and other countries of the world. Ayurvedic formulations containing *W. somnifera* are prescribed as analgesic for a variety of musculoskeletal disorders, hypertension, in gynecological practice for vaginitis, for stimulating sexual impulses and during pregnancy for breast development. The plant is also applied as dietary supplement and in the form of decoction that is used as nutrient and health restorative to pregnant and old people. In Ayurvedic systems of medicine, the leaves, flowers, fruits, seeds and roots of *W. somnifera* are used for a therapeutic purposes. Moreover, *W. somnifera* is also known as a powerful adaptogen that enhances the body's resilience to stress, function of the brain and nervous system. Furthermore, Ashwagandha improves memory and function of the reproductive system promotes a healthy sexual and reproductive balance, amends the cell-mediated immunity and increases the body's defense against disease and possess anti-inflammatory, anticancer and anti-arthritis activities. *W. somnifera* has also other multipurpose medicinal uses which are supported by different clinical and preclinical trials including immunomodulatory, antidiabetic, neurological inflammatory disorders, hemopoietic and Parkinson's disease. Additionally it is also useful as antibiotic, antioxidant, deobstruent, aphrodisiac, abortifacient, diuretic and sedative agent. Moreover, this plant is also useful to treat bronchitis, asthma, ulcer, cancer, emaciation, insomnia, and senile dementia. However, the best known and most frequently used action is its toning effect on the nervous system. Contemporary research confirms that it is a strong adaptogen, i.e. it can effectively support increasing resistance to stress. Many of Ashwagandha's therapeutic actions still need to be studied. Moreover, this study will allow to discover new potential applications of this plant.

Keywords: ashwagandha, phenolic compounds, health propriety.

Adres do korespondencji

Milena Połumackanycz, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk, e-mail: milena.polumackanycz@gumed.edu.pl

Źródła finansowania

Praca współfinansowana ze środków Stypendium Santander Universidades.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.09.03

Zaakceptowano: 2020.09.24

Opublikowano on-line: 2020.09.28

DOI

10.32383/farmpol/127824

ORCID

Milena Połumackanycz
(ORCID iD: 0000-0003-0287-4679)

Aneta Forencewicz
(ORCID iD: 0000-0002-9997-0546)

Marek Wesołowski
(ORCID iD: 0000-0003-3577-1377)

Agnieszka Viapiana
(ORCID iD: 0000-0002-4398-1780)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

W*ithania somnifera* L., powszechnie znana jako ashwagandha, witania ospała lub żeń-szeń indyjski, to roślina kserofityczna, której naturalnym środowiskiem występowania jest południowo-wschodnia Azja. Można ją również spotkać na terenie krajów śródziemnomorskich, w wysoko położonych rejonach Himalajów, południowej oraz tropikalnej części Afryki, Wyspach Kanaryjskich, Przylądku Dobrej Nadziei oraz Australii [1]. Ponadto dziko rosnące krzewy rośliny występują powszechnie na terenie całego obszaru Indii, szczególnie na wyspiskach oraz poboczach dróg, natomiast rośliny przeznaczone do celów leczniczych uprawiane są na polach i otwartych terenach.

W. somnifera L. jest małym lub średnim półkrzewem [1, 2]. Charakterystycznym jej elementem są bardzo krótkie włoski o srebrnoszarym kolorze, które pokrywają prawie całą roślinę (**rycina 1**) [1]. Liście są pojedyncze, o blaszkach w kształtach od eliptyczno-jajowatych do szeroko-jajowatych, osiągające od 4 do 10 cm długości i od 2 do 7 cm szerokości. Owoc ashwagandhy stanowi okrągłą, pomarańczowo-czerwona lub czerwona jagoda, zwykle o średnicy 5–8 mm, zaś jej korzenie są długie i bulwiaste, o zabarwieniu szaro-zielonym [1]. Czas kwitnienia rośliny zazwyczaj przypada na okres od marca do lipca, jednak w naturalnym środowisku występowania proces ten może odbywać się przez cały rok.

Skład chemiczny *Withania somnifera* L.

Ashwagandha wykazuje zmienność składu fitochemicznego w zależności od szerokości geograficznej w której występuje. Do tej pory udało się wyizolować oraz zidentyfikować około 35 składników chemicznych. W większości były to alkaloidy oraz laktony steroidowe (witanolidy). W grupie alkaloidów potwierdzono obecność witaniny, somniferyny, somniny, tropiny, somniferyniny, pseudowitaniny, witananiny, pseudotropiny, choline, kuskohigryny, izopeletieryny i anaferyny [3]. Drugą główną grupą składników aktywnych ashwagandhy są witanolidy. Jest to grupa naturalnie występujących 28-węglowych laktonów steroidowych pochodnych ergostanu [4]. Związki te występują przede wszystkim w liściach, w stężeniach od 0,001 do 0,5% suchej masy. Reprezentuje je witaferyna A, witanolidy A–Y, witaomniferyna A, wita-non, witasomidienon oraz witasomniferole A–C.

Poza alkaloidami i witanolidami, w ashwagandzie obecne są także flawonoidy, m.in. 3-O-rutynozyd, 6,8-dihydroksykiemferol, kwercetyna oraz jej 3-O-rutynozydo-7-O-glukozyd. Wykryto także saponiny, kumaryny (skopoletyna), kwas

Klasyfikacja taksonomiczna gatunku *Withania somnifera* (L.)

Królestwo: Plantae – Rośliny
Podkrólestwo: Tracheobionta – Rośliny naczyniowe
Nadgromada: Spermatophyta – Rośliny nasienne
Gromada: Magnoliophyta – Rośliny okrytonasienne
Klasa: Magnoliopsida – Dwuliścienne
Podklasa: Asteridae – Astrowe
Rząd: Solanales – Psiankowce
Rodzina: Solanaceae – Psiankowate
Rodzaj: *Withania* Ponguy
Gatunek: *Withania somnifera* (L.) Dunal – Witania ospała
[<https://plants.usda.gov/java/> / marzec 2020]

chlorogenowy, β -sitosterol oraz związki zawierające azot (witanol, somnitol). Ponadto, w korzeniu rośliny wykryto acylowane glikozydy sterolowe (sitoindozyd VII i VIII) i glikowitanolidy (sitoindozyd IX i X), żywice, lipidy, węglowodany, fitosterole i kwasy tłuszczowe [3, 5].

Działania farmakologiczne *Withania somnifera* L.

Działanie przeciwbakteryjne

Badania naukowe wskazują, że ashwagandha wykazuje aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii Gram-dodatnich, m.in. *Staphylococcus aureus* oraz *Enterococcus spp.*, opornych na metycylinę [6]. To samo działanie zaobserwowano wobec drobnoustrojów Gram-ujemnych, takich jak *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae* [7]. Dzięki witanolidom obecnym w roślinie, wyciągi z ashwagandhy hamują rozwój pasożytów *Leishmania donovani* [8]. Korzystniejszy efekt można uzyskać stosując ashwagandhę w terapii łączonej z cisplatyną [9].

Witania ospała wykazuje także aktywność wobec *Salmonella typhimurium*. Badania prowadzone na myszach zarażonych salmonellozą wykazały, że po podaniu zwierzętom wyciągów rośliny wzrosła ich przeżywalność oraz zaobserwowano mniejszą ekspansję narządową przez patogenne bakterie [10, 11]. Ponadto, stosowanie ekstraktów z ashwagandhy w połączeniu z ryfampicyną i izoniazydym skutkuje synergizmem działania, które może znaleźć zastosowanie w walce przeciwko *Salmonella typhimurium* i *Escherichia coli* [12].

Działanie przeciwzapalne

Aktualnie, coraz więcej pacjentów cierpi z powodu chorób z grupy nieswoistego zapalenia jelit. Pawar i wsp. [13] udowodnili, że żel zawierający ekstrakt z korzenia ashwagandhy, podawany

Rycina 1.

Witania ospała:

A) cała roślina,
B) korzenie, C) kwiaty,
D) liście, E) owoce
[www.researchgate.net;
marzec 2020].

Figure 1.

A) whole plant,
B) roots,
C) flowers,
D) leaves,
E) fruits

doodbytniczo, dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym może skutecznie zmniejszać stan zapalny, a tym samym objawy związane z tym schorzeniem. Zaobserwowano zmniejszenie obszaru martwicy jelita poprzez nasilenie procesu odbudowania śluzówki, redukcję nacieku neutrofili, a także ustąpienie obrzęku wywołanego przez kwas trinitrobenzenosulfonowy (TNBS), odpowiedzialny za wystąpienie objawów choroby zapalnej jelit. W badaniach przeprowadzonych na mysich modelach tocznia wykazano, że proszek z korzeni ashwagandhy hamuje białkomocz, zapalenie nerek oraz zmniejsza wytwarzanie markerów zapalnych, takich jak cytokiny (np. interleukiny 6), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), tlenek azotu (NO) i reaktywne formy tlenu (ROS) [14].

Działanie przeciwnowotworowe

Witaferyna A oraz witanon występujące w *W. somnifera* mogą stanowić cenne uzupełnienie terapii przeciwnowotworowej [5]. Dzięki wyżej wymienionym związkom, wyciąg z liści rośliny wspomaga niszczenie komórek nowotworowych. Dzieje się to na skutek oddziaływania

na co najmniej 5 szlaków sygnałowych związanych z białkiem p53, czynnikiem sygnalizującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), receptorem śmierci (ang. *death receptor*) oraz punktem kontrolnym G2-M cyklu komórkowego [15].

Apoptoza jest procesem zaprogramowanym genetycznie i służącym do eliminacji komórek, które są w danym momencie zbędne lub które zostały uszkodzone. Witaferyna A obecna w witanii ospalej wykazuje działanie przeciwnowotworowe poprzez indukcję apoptozy inicjowanej przez reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*) w komórkach czerniaka [16]. Ponadto, w badaniach przeprowadzonych na ludzkich komórkach chłoniaka (U937) witaferyna A indukowała apoptozę komórek nowotworowych poprzez zwiększenie produkcji ROS, obniżenie poziomu białek Bcl-2, degradację polimerazy poli ADP-rybozy (PARP), zwiększenie ekspresji kaspazy-3 i wpływ na kaskadę sygnałową kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK) [17]. Poprzez to działanie związków ten wspomaga apoptozę ludzkich komórek nowotworowych nerki indukowaną radioterapią.

Działanie kardioprotekcyjne

Badania potwierdzają, że ashwagandha posiada właściwości kardiotropowe oraz kardioochronne [18]. Ponadto *W. somnifera* poprawia hematopoezę, czyli proces wytwarzania wszystkich komórek krwi. Profilaktyczne podawanie wodno-etanolowych, liofilizowanych ekstraktów rośliny szczurom z niedrożnością tętnicy wieńcowej przywraca równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną kardiomiocytów oraz przeciwdziała umiarkowaniu komórek serca. Badania histopatologiczne mięśnia sercowego potwierdzają zmniejszenie patogenicznych zmian [19]. Standaryzowany ekstrakt ashwagandhy zapobiega także kardiotoxyczności indukowanej doksorubicyną oraz przywraca wywołane przez nią zmiany biochemiczne komórek [20].

Działanie przeciwcukrzycowe

Ashwagandha może być także stosowana jako środek przeciwdziałający cukrzycy. Badania przeprowadzone na szczurach dowiodły, że ekstrakty przyrządzone z korzeni i liści tej rośliny normalizują poziom cukru w moczu, glukozę-6-fosfatazy, cukru we krwi oraz zawartość glikogenu w tkankach [21]. U osób chorych na cukrzycę, które przyjmowały przez 30 dni sproszkowany korzeń ashwagandhy zaobserwowano stabilizację poziomu glukozy we krwi, a efekt terapeutyczny był porównywalny z przyjmowaniem glibenklamidu (w dawce 5 mg), przy czym silniejsze działanie występowało przy stosowaniu ekstraktu z liści niż z korzenia rośliny.

Działanie przeciwstresowe

W dzisiejszych czasach stres jest zjawiskiem powszechnym w życiu codziennym. Prowadzi on do wielu negatywnych stanów, w tym do depresji. W sytuacjach stresujących mogą pomóc adaptogeny, czyli substancje aktywne zawarte w roślinach, zwiększające odporność na stres.

W. somnifera jest popularnym adaptogenem. Khan i wsp. [22] dowiedli, że podawanie wodnej frakcji tej rośliny myszom spowodowało odwrócenie zmian wywołanych stresem. Obecne w ashwagandzie glikowitanolidy podawane szczurom, u których wywołano lęk pentetrazolem, zmniejszyły również poziom tribuliny (markera lęku klinicznego) w mózgu zwierząt. Ponadto, wykazywały działanie przeciwlękowe, porównywalnie do działania leków przeciwdepresyjnych [23]. W innym badaniu klinicznym, podczas którego testowano bezpieczeństwo oraz skuteczność działania ekstraktu bogatego w związki korzenia witanii ospalej u ludzi, poziom kortyzolu w surowicy spadał, nie powodując przy tym żadnych skutków ubocznych.

Działanie neuroprotekcyjne

Ekstrakt z liści *W. somnifera*, dzięki zawartemu w nim witanonowi, chroni przed indukowanymi skopolaminą toksycznymi zmianami w komórkach neuronalnych oraz glejowych. Badania naukowe wykazały, że stosowanie ekstraktu z rośliny zmniejsza wytwarzanie wolnych rodników, uszkodzenia DNA oraz obniża toksyczność wywołaną ołowiem w komórkach glejowych [24, 25]. Ponadto, wyciąg z żeń-szenia indyjskiego stosowany u myszy zapobiegał uszkodzeniom wywołanym przez stres oksydacyjny indukowany streptomycyną [26].

Ashwagandha może być także obiecującym surowcem wspomagającym leczenie chorób neurodegeneracyjnych. Badania na zwierzętach dowodzą, że ma ona wpływ na rekonstrukcję oraz regenerację uszkodzonych chorobą neuronów i połączeń między nimi [27]. Przyczynia się to do poprawy samopoczucia chorego m.in. poprzez wspomaganie poprawy zdolności psychomotorycznych.

Wspomaganie leczenia chorób neurodegeneracyjnych

Badania naukowe pokazują, że *W. somnifera* może mieć znaczącą rolę przy opracowaniu leków przeciwko chorobom neurodegeneracyjnym. Standaryzowany wodny ekstrakt z ashwagandhy stosowany przez zdrowych ochotników poprawia zdolności poznawcze oraz psychomotoryczne [28]. Wyciąg z korzenia, działając poprzez zwiększenie ekspresji białka związanego z receptorem lipoproteinowym obecnym w wątrobie w modelu choroby Alzheimera, wpływa na zwiększenie klirensu β -amyloidu ($A\beta$) [29]. Dodatkowo wykazano, że witanolid A hamuje ludzką acetylocholinoesterazę [30]. Witanolid IV i jego aktywny metabolit sominon osłabiają neurodegradację indukowaną β -amyloidem [27]. Skutkowało to poprawą pamięci myszy oraz zapobiegało utracie dendrytów, aksonów, a także synaps ich układu nerwowego.

Żeń-szeń indyjski wykazuje również korzystny wpływ na zaburzenia funkcji poznawczych dzięki łagodzeniu uszkodzeń oksydacyjnych indukowanych streptozocyną w modelu zaburzeń poznawczych [31]. W badaniach na linii komórkowej SK-N-MC (nabłoniak nerwowy) traktowanej β -amyloidem ekstrakt z ashwagandhy zwiększał żywotność komórek oraz poziom receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów γ (PPAR- γ). Działanie to skutkowało zahamowaniem aktywności acetylocholinoesterazy [32].

Stosowanie ashwagandhy może także być pomocne w terapii choroby Parkinsona. Badania wykazały, że stosowanie ekstraktów z tej rośliny

prowadzi do przywrócenia produkcji dopaminy i jej metabolitów w prążkowi mózgu [33]. Prawdopodobnie następuje to w efekcie działania przeciwutleniającego osłabiającego działanie laktoperoksydazy (LPO) oraz zmniejszającego stężenie peroksydazy glutationowej (GPX), a także dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) i katalazy (CAT). Ponadto, ashwagandha zwiększa stężenie katecholaminy w prążkowi, co z kolei zmniejsza upośledzenie aktywności ruchowej, a także koordynacji mięśniowej oraz minimalizuje niepożądane działania leków. Zwiększeniu ulega również liczba receptorów D2, zdolnych do wychwytu dopaminy, oraz wzrasta przeżywalność neuronów dopaminergicznych [33]. W chorobie Parkinsona indukowanej manebem i parakwatem (pestycydy), etanolowy ekstrakt z korzenia wspomagał ochronę neuronów dopaminergicznych myszy [33]. Ponadto, zwiększeniu uległ poziom dopaminy w istocie czarnej oraz nastąpiło przywrócenie osłabionej wcześniej aktywności ruchowej zwierząt wywołanej apoptozą i zapaleniem.

Działanie przeciw niepłodności męskiej

Ekstrakty z korzenia ashwagandhy mogą być stosowane w celu poprawy funkcji seksualnych ze względu na odgrywanie ważnej roli w produkcji plemników, a także w poziomie libido [34]. Liczne badania dowodzą, że stosowanie przez 90 dni preparatów z *W. somnifera* doprowadza do zwiększenia stężenia plemników, ruchliwości plemników i objętości nasienia u mężczyzn borykających się z oligospermią. Ponadto, podwyższeniu ulega poziom testosteronu oraz hormonu luteinizującego.

Inne właściwości

Do innych działań prozdrowotnych witamin oszczędnej można zaliczyć normalizujący wpływ na poziom hormonów tarczycy (TSH, T3 i T4) oraz obniżenie całkowitego poziomu cholesterolu we krwi [35]. Roślina ta może także wspomagać regenerację mięśni po treningu [36], ma działanie przeciwniedokrwienne i przeciw niedotlenieniu [37]. Pomaga w leczeniu objawów kobiecych zmian hormonalnych związanych z menopauzą [38] oraz wpływa pozytywnie na jakość snu [39]. Ponieważ ashwagandha ma działanie przeciwzapalne na ludzki organizm, może chronić go przed uszkodzeniami chrząstek u osób cierpiących na chroniczne zwyrodnienie stawów [40]. Badania wykazały, że przyjmowanie wyciągów z tej rośliny pomaga złagodzić dolegliwości bólowe przy zapaleniu stawów i może być pomocne jako uzupełnienie lub alternatywna metoda ich leczenia.

Podsumowanie

Ashwagandha jest rośliną tradycyjnie stosowaną od wieków w medycynie Ajurwedyjskiej zarówno u dorosłych pacjentów, jak i u dzieci. Należy ona do grupy adaptogenów. Za większość jej działań leczniczych odpowiadają występujące w niej witaminolity oraz alkaloidy. Liczne badania świadczą o szerokim spektrum działania tej rośliny, m.in. anksjolitycznym, przeciwzapalnym, przeciwbakteryjnym, antyoksydacyjnym czy neuroprotektoryjnym. Przeciwwskazania co do przyjmowania ashwagandhy nie są znane, jednakże powinno się ją stosować z umiarem. Pomimo prozdrowotnych właściwości witamin oszczędnej, nie powinny stosować jej kobiety karmiące piersią i będące w ciąży. Ponadto, chorzy na schorzenia autoimmunologiczne, m.in. stwardnienie rozsiane, toczeń czy reumatoidalne zapalenie stawów, oraz osoby stosujące leki na cukrzycę, ciśnienie krwi, tarczycę czy leki immunosupresyjne powinny się skonsultować z lekarzem przed przyjmowaniem ashwagandhy.

Piśmiennictwo

1. Gaurav LD, Kumar A, Tyagi M, Kumar D, Chauhan UK, Singh AP. Morphology of *Withania somnifera* (distribution, morphology, phytosociology of *Withania somnifera* L. Dunal). *Int J Cur Res*. 2015; 1(7): 164–173.
2. Saidulu C, Venkateshwar C, Rao SG. Morphological studies of medicinal plant of *Withania somnifera* (L.) Dunal grown in heavy metal treated (contaminated) soil. *J Pharmacogn Phytochem*. 2014; 3(1): 37–42.
3. Jinu J. Therapeutic potential of *Withania somnifera*: a report on phytopharmacological properties. *Int J Pharm Sci Res*. 2014; 5(6): 2131–2148.
4. Mirjalili MH, Moyano E, Bonfill M, Cusido RM, Palazón J. Steroidal lactones from *Withania somnifera*, an ancient plant for novel medicine. *Molecules*. 2009; 14: 2373–2393.
5. Sehrawat A, Samanta SK, Kim SH, Hahm ER, Singh SV. Scientific evidence for anticancer effects of *withania somnifera* and its primary bioactive component withaferin A. *Science of Ashwagandha: preventive and therapeutic potentials*. Springer International Publishing AG; 2017.
6. Rawat V, Bisht P. Antibacterial activity of *Withania somnifera* against Gram-positive isolates from pus samples. *An Int Q J Res Ayurveda*. 2014; 35(3):330–332.
7. Singh G, Kumar P. Evaluation of antimicrobial efficacy of flavonoids of *Withania somnifera* L. *Indian J Pharm Sci*. 2011; 73: 473–478.
8. Grover A, Katiyar SP, Jeyakanthan J, Dubey VK, Sundar D. Blocking protein kinase C signaling pathway: mechanistic insights into the anti-leishmanial activity of prospective herbal drugs from *Withania somnifera*. *BMC Genomics*. 2012; 13(S7): S20.
9. Sachdeva H, Sehgal R, Kaur S. Studies on the protective and immunomodulatory efficacy of *Withania somnifera* along with cisplatin against experimental visceral leishmaniasis. *Parasitol Res*. 2013; 112(6): 2269–2280.
10. Alam N, Hossain M, Mottalib MA, Sulaiman SA, Gan SH, Khalil MI. Methanolic extracts of *Withania somnifera* leaves, fruits and roots possess antioxidant properties and antibacterial activities. *BMC Complement Altern Med*. 2012; 12(1): 175–184.
11. Owais M, Sharad KS, Shehbaz A, Saleemuddin M. Antibacterial efficacy of *Withania somnifera* (ashwagandha) an indigenous medicinal plant against experimental murine salmonellosis. *Phytomedicine*. 2005; 12(3): 229–235.
12. Arora S, Dhillon S, Rani G, Nagpal A. The *in vitro* antibacterial/synergistic activities of *Withania somnifera* extracts. *Fitoterapia*. 2004; 75(3–4): 385–388.
13. Pawar P, Gilda S, Sharma S, Jagtap S, Paradkar A, Mahadik K, Ranjekar P, Harsulkar A. Rectal gel application of *Withania somnifera* root extract expounds anti-inflammatory and mucorestorative

- activity in TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease. *BMC Complement Altern Med*. 2011; 11: 34–43.
14. Minhas U, Minz R, Bhatnagar A. Prophylactic effect of *Withania somnifera* on inflammation in a non-autoimmune prone murine model of lupus. *Drug Discov Ther*. 2011; 5(4): 195–201.
15. Widodo N, Takagi Y, Shrestha BG, Ishii T, Kaul SC, Wadhwa R. Selective killing of cancer cells by leaf extract of Ashwagandha: components, activity and pathway analyses. *Cancer Lett*. 2008; 262(1): 37–47.
16. Mayola E, Gallerne C, Esposti DD, Martel C, Pervaiz S, Larue L, Debuire B, Lemoine A, Brenner C, Lemaire C. Withaferin A induces apoptosis in human melanoma cells through generation of reactive oxygen species and down-regulation of Bcl-2. *Apoptosis*. 2011; 16(10):1014–1027.
17. Yang ES, Choi MJ, Kim JH, Choi KS, Kwon TK. Combination of withaferin A and X-ray irradiation enhances apoptosis in U937 cells. *Toxicol Vitro*. 2011; 25(8): 1803–1810.
18. Ojha SK, Arya DS. *Withania somnifera* Dunal (Ashwagandha): a promising remedy for cardiovascular diseases. *World J Med Sci*. 2009; 4(2): 156–158.
19. Mohanty IR, Arya DS, Gupta SK. *Withania somnifera* provides cardioprotection and attenuates ischemia-reperfusion induced apoptosis. *Clin Nutr*. 2008; 27(4): 635–642.
20. Hamza A, Amin A, Daoud S. The protective effect of a purified extract of *Withania somnifera* against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats. *Cell Biol Toxicol*. 2008; 24(1): 63–73.
21. Gauttam VK, Kalia AN. Development of polyherbal antidiabetic formulation encapsulated in the phospholipids vesicle system. *J Adv Pharm Technol Res*. 2013; 4(2): 108–117.
22. Khan B, Ahmad SF, Bani S, Kaul A, Suri KA, Satti NK, Athar M, Qazi GN. Augmentation and proliferation of T lymphocytes and Th-1 cytokines by *Withania somnifera* in stressed mice. *Int Immunopharmacol*. 2006; 6(9): 1394–1403.
23. Bhattacharya SK, Bhattacharya A, Sairam K, Ghosal S. Anxiolytic-antidepressant activity of *Withania somnifera* glycowithanolides: an experimental study. *Phytomedicine*. 2000; 7(6): 463–469.
24. Konar A, Shah N, Singh R, Saxena N, Kaul SC, Wadhwa R. Protective role of Ashwagandha leaf extract and its component withanone on scopolamine-induced changes in the brain and brain-derived cells. *Plos One*. 2011; 6(11): e27265.
25. Kumar P, Singh R, Nazmi A, Dinesh L, Kataria H, Kaur G. Glioprotective effects of Ashwagandha leaf extract against lead induced toxicity. *J Biomed Biotechnol*. 2014; 1: 1–15.
26. Parihar MS, Hemnani T. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. *J Clin Neurosci*. 2004; 11: 456–467.
27. Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. Withanoid IV and its active metabolite, sominone, attenuate A β (25–35)-induced neurodegeneration. *Eur J Neurosci*. 2006; 23(6): 1417–1426.
28. Pingali U, Pilli R, Fatima N. Effect of standardized aqueous extract of *Withania somnifera* on tests of cognitive and psychomotor performance in healthy human participants. *Pharmacognosy Res*. 2014; 6(1): 12–18.
29. Sehgal N, Gupta A, Valli RK, Joshi SD, Mills JT, Hamel E, Khanna P, Jain SC, Thakur SS, Ravindranath V. *Withania somnifera* reverses Alzheimer's disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver. *PNAS USA*. 2012; 109(9): 3510–3515.
30. Grover A, Shandilya A, Agrawal V, Bisaria VS, Sundar D. Computational evidence to inhibition of human acetyl cholinesterase by withanolide A for alzheimer treatment. *J Biomol Struct Dyn*. 2012; 29(4): 651–662.
31. Ahmed ME, Javed H, Khan MM, Vaibhav K, Ahmad A, Khan A, Tabassum R, Islam F, Safhi MM, Islam F. Attenuation of oxidative damage-associated cognitive decline by *Withania somnifera* in rat model of streptozotocin-induced cognitive impairment. *Protoplasma*. 2013; 250(5): 1067–1078.
32. Kurapati KRV, Samikkannu T, Atluri VSR, Kaftanovskaya E, Yndart A, Nair MPN. β -Amyloid_{1–42}, HIV-1_{Ba-1} (Clade B) infection and drugs of abuse induced degeneration in human neuronal cells and protective effects of ashwagandha (*Withania somnifera*) and its constituent Withanolide A. *Plos One*. 2014; 9(11): e112818.
33. Ahmad M, Saleem S, Ahmad AS, Ansari MA, Yousuf S, Hoda MN, Islam F. Neuroprotective effects of *Withania somnifera* on 6-hydroxydopamine induced Parkinsonism in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2005; 24(3): 137–147.
34. Ambiyi VR, Langade D, Dongre S, Aptikar P, Kulkarni M, Dongre A. Clinical Evaluation of the Spermatogenic Activity of the Root Extract of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in Oligospermic Males: A Pilot Study, Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 571420.
35. Sharma AK, Basu I, Singh S. Efficacy and safety of ashwagandha root extract in subclinical hypothyroid patients: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2018; 24(3): 243–248.
36. Wankhede S, Langade D, Joshi K, Sinha SR, Bhattacharyya S. Examining the effect of *Withania somnifera* supplementation on muscle strength and recovery: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2015; 12(1): 43–54.
37. Baitharu I, Jain V, Deep SN, Shroff S, Sahu JK, Naik PK, Ilavazhagan G. Withanolide A prevents neurodegeneration by modulating hippocampal glutathione biosynthesis during hypoxia. *Plos One*. 2014; 9(10): e105311.
38. Modi M, Donga S, Dei L. Clinical evaluation of Ashokarishta, Ashwagandha Churna and Praval Pishti in the management of menopausal syndrome. *An Int Q J Res Ayurveda*. 2012; 33(4): 511–516.
39. Langade D, Kanchi S, Salve J, Debnath K, Ambegaokar D. Efficacy and safety of ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in insomnia and anxiety: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cureus*. 2019; 11(9): e5797.
40. Khan MA, Subramanayaan M, Arora VK, Banerjee BD, Ahmed RS. Effect of *Withania somnifera* (ashwagandha) root extract on amelioration of oxidative stress and autoantibodies production in collagen-induced arthritic rats. *J Complement Integr Med*. 2015; 12(2): 117–125.