

Ashwaganda (*Witania somnifera*) –
roślina o plejotropowych
właściwościach.
Przegląd głównych kierunków działania.

Praca w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej
Mgr farmacji Barbara Kołodziejska

Kierownik specjalizacji
Mgr farmacji Michał Gałka

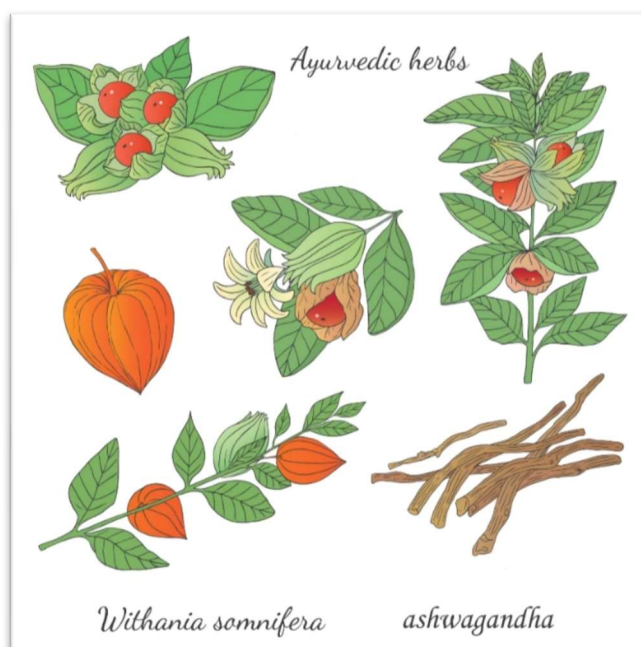
1 WSTĘP

Od tysięcy lat rośliny grają dominującą rolę w procesie odkrywania nowych substancji leczniczych. Wiedza o nich przez wiele stuleci gromadzona była w oparciu o różne systemy medyczne, m.in. Ajurwedyjski, Sidhha czy Unani.

Witania ospała, łac. *Withania Somnifera*, Solanaceae, w medycynie znana również pod nazwami „indyjski żeńszeń” i ashwaganda, jest jedną z najważniejszych roślin tradycyjnej medycyny indyjskiej. Znana ze swoich plejotropowych właściwości wykorzystywana była m.in. jako afrodyzjak, środek o działaniu p/zapalnym, leczącym bezsenność i poprawiająca koncentrację oraz sprawność umysłu. Współcześnie, badania przeprowadzane na zwierzętach, a także dane uzyskane klinicznie potwierdzają możliwości wykorzystania ashwagandy w wielu schorzeniach i dysfunkcjach organizmu, m.in.: w zaburzeniach kognitywnych, neurologicznych, leczeniu lęku, a nawet jako jeden z obiecujących środków dodatkowych w leczeniu chorób nowotworowych czy układu rozrodczego.

2 BUDOWA I WYSTĘPOWANIE

Withania somnifera jest zdrewniałym, wiecznozielonym krzewem wysokości 35-150cm. Korzenie są długie i bulwiaste, liście proste, owalne do podłużnych, gładkie. Roślina wykształca dzwonkowate kwiaty, barwy zielonożółtawej, obupłciowe, długości ok 1 cm. Pojawiają się one całorocznie, ze szczytem kwitnienia przypadającym pomiędzy marcem a lipcem. Owoce to czerwone jagody otulone błoniastą „papierową” torebką, o średnicy ok 6 mm. Nasiona wielkości 2,5 mm są koloru żółtego i mają kształt nerkowaty.



Rysunek 1

Poznane do tej pory 23 gatunki Witani są szeroko rozpowszechnione w krajach stref tropikalnych i subtropikalnych, poczynając od Wysp Kanaryjskich, po przez kraje basenu Morza Śródziemnego i północnej Afryki, aż do krajów południowej Azji. Znaczenie gospodarcze i medyczne spośród nich mają tylko dwa gatunki: *W. somnifera* i *W.coagulans*.

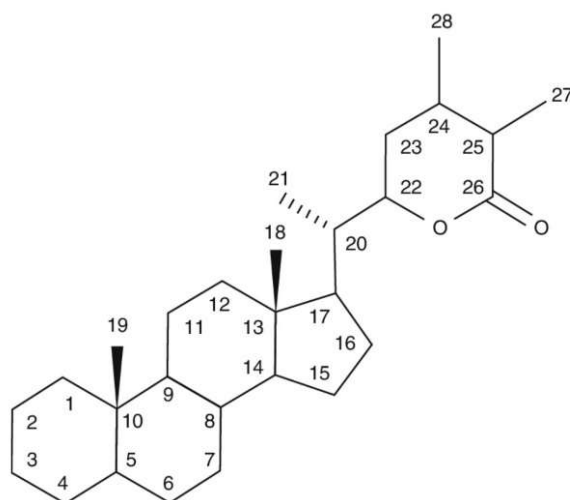


Rysunek 2 Mapa występowania gatunku

3 SUBSTANCJE CZYNNE

Z korzeni, będących głównym surowcem leczniczym witanii wyizolowano dotychczas kilkadziesiąt substancji chemicznych (1). Największą aktywnością biologiczną spośród nich odznaczają się:

- laktony steroidowe: witanolidy A-Y, witaferyna A



Rysunek 3 Podstawowy szkielet witanolidów

Witanolidy są grupą naturalnie występujących laktonów steroidowych o 28 atomach węgla, syntezowanych na nienaruszonym lub zmodyfikowanym szkielecie ergosterolu, w których atomy C-22 oraz C-26 zostały utlenione z wytworzeniem pierścienia laktonowego. Stanowią one główną grupę składników ashwagandy, którym przypisuje się największe właściwości medyczne. Te steroidowe związki wykazują podobieństwo – zarówno w budowie chemicznej i działaniu, do ginsenoidów – głównych składników czynnych żeń-szenia.

- alkaloidy m.in: withanina, pseudo-tropina, anahygryna, cusohygryna i inne
- saponiny, zawierające dodatkową grupę acylową
- fitoterole, głównie sitoindozydy

4 WŁAŚCIWOŚCI ANTYOKSYDACYJNE

Spośród wszystkich tkanek organizmu, mózg i centralny układ nerwowy są najbardziej narażone na szkodliwe działanie wolnych rodników tlenowych. Wynika to m. in z obecności w ich strukturze lipidów oraz żelaza, które w znacznym stopniu przyczyniają się do powstawania szkodliwych, reaktywnych form tlenu. Uszkodzenia tkanek wywołane działaniem wolnych rodników mogą nie tylko przyczyniać się do szybszego starzenia się organizmu, ale również do rozwoju wielu neurodegeneracyjnych chorób np. padaczki, choroby Alzheimera, Parkinsona czy schizofrenii. Ponieważ w medycynie Ajurwedyjskiej ashwaganda stosowana była również w chorobach, których patogenezą powiązana jest z działaniem szkodliwych, reaktywnych form tlenu zaczęto przypuszczać, iż za tą aktywność mogą odpowiadać właściwości antyoksydacyjne substancji wyizolowanych z rośliny. Główne składniki WS – sitoindozydy, witanolidy oraz witaferyna A zostały przebadane pod kątem aktywności przeciwutleniającej przy użyciu enzymów wychwytyjących wolne rodniki – dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy oraz peroksydazy glutationowej (GPX). Przeprowadzone na mózgach szczurów badania wykazały znaczny wzrost poziomu wymienionych enzymów u osobników po zastosowaniu terapii z witanolidami, a co za tym idzie – zwiększoną protekcję w stosunku do tkanki nerwowej. Korelacyjne zależności wykazano również w badaniach z udziałem myszy i królików- doustne podanie ekstraktów *W.somnifera* znacząco zmniejszało u nich stopień peroksydacji lipidów.

5 WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWSTRASOWE I ADAPTOGENNE

W medycynie Ajurwedyjskiej, a także coraz powszechniej we współczesnym leczeniu *W. somnifera* była i jest wykorzystywana jako środek łagodzący objawy stresu i adaptogen. W przeprowadzonym z udziałem myszy teście wymuszonego pływania wykazano, iż u zwierząt codziennie otrzymujących ekstrakt ashwagandy godzinę przed przeprowadzeniem procedury, czas „nieruchliwości” w stosunku do grupy badanej był dużo krótszy. Podobne wyniki, wskazujące na redukujące stres działanie ashwagandy uzyskano w badaniu na grupie gryzoni, które przez okres 3 tygodni traktowano łagodnymi wstrząsami elektrycznymi w stopę. Po zakończeniu eksperymentu w grupie kontrolnej stwierdzono zwiększone stężenie kortykosteronu w osoczu, występowanie zaburzeń seksualnych u osobników męskich, hiperglikemię, owrzodzenie żołądka a także występowanie zaburzeń poznawczych i depresję. Zwierzęta, którym godzinę przed wykonaniem testu została podana ashwaganda doświadczały znacznie łagodniejszych szkodliwych efektów działania czynnika stresowego.

Przypuszcza się, iż działanie anty lękowe ashwagandy wynika z GABA-podobnych właściwości ekstraktów z korzenia rośliny. GABA (kwas gamma-aminomasłowy) jest jednym z neuroprzekaźników hamujących występujących w układzie nerwowym człowieka. Zmniejsza on aktywność neuronów i zapobiega ich nadmiernemu pobudzeniu, co z kolei wywołuje efekt uspokojenia i wyciszenia organizmu. Poprzez hamowanie aktywności komórek nerwowych wspomaga również indukcję snu i poprawę nastroju. Badania wykazały, iż u gryzoni efekt antydepresyjny i przeciwlękowy ashwagandy jest porównywalny do tego uzyskanego po podaniu imipraminy czy lorazepamu.

6 WPŁYW NA UKŁAD NERWOWY I CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

U pacjentów cierpiących z powodu choroby Alzheimera obumieranie neuronów i zanikanie połączeń między nimi są główną przyczyną wystąpienia zaburzeń poznawczych. W mózgach pacjentów cierpiących z powodu innych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak

choroba Parkinsona, choroba Huntingtona czy Creutzfelda-Jakoba atrofia tkanki neuronowej jest również jedną z głównych przyczyn etiologicznych wymienionych schorzeń. Istnieje wiele badań pokazujących, iż ashwaganda zwalnia, hamuje a nawet odwraca patologiczne zmiany występujące w neuronach i połączeniach synaptycznych.

Glikowitanolidy witaferyna-A oraz sitoindozydy VII-X wyizolowane z korzenia ashwagandy znacząco odwracały charakterystyczne dla choroby Alzheimera zmiany kognitywne, wywołane zastosowaniem kwasu ibotenowego (alkaloid o działaniu toksycznym i odurzającym, występujący w blaszkach i mięszu niektórych grzybów z rodziny *Amanita*, np. muchomor czerwony). Stosowanie ashwagandy zapobiega powstawaniu zmian w aktywności enzymów antyoksydacyjnych, poziomu katecholoamin, wiązaniu receptora dopaminergicznego D2 oraz ekspresji hydroksylazy tyrozynowej indukowanych 6-hydroxydopaminą, w modelu choroby Parkinsona u szczurów, w zależności od dawki. Z tego też powodu można przypuszczać, iż Ashwaganda może być pomocna w zapobieganiu uszkodzeniu neuronów w chorobie Parkinsona

7 WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWE

Za przeciwnowotworowym działaniem *W. Somnifera* stoi najprawdopodobniej szereg różnych mechanizmów. Działa ona m.in. jako antyoksydant jak i związek o właściwościach prooksydacyjnych. U chorujących na nowotwór zwierząt, którym podawano wyciąg ashwagandy – doustnie lub dożylnie - wykazano podwyższone stężenia dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), glutationu, peroksydazy glutationowej oraz katalazy – zarówno w tkance wątrobowej jak i skórze. Efekt ten może działać pomocniczo w naprawie uszkodzeń oksydacyjnych wywołanych wzrostem guza i obecnym przy tym stanie zapalnym, a także zahamować rozrost samego nowotworu. Dodatkowo, dodatni wpływ na właściwości antyoksydacyjne *W. somnifera* może wywierać jej działanie na aktywność enzymów wątrobowych, biorących udział w drugiej fazie eliminacji. Zostało to potwierdzone w badaniu, w którym myszy-albinosy karmione były 2,5% oraz 5% ekstraktem z korzenia ashwagandy. U zwierząt zaobserwowano następnie odpowiednio proporcjonalny wzrost aktywności reduktazy NAD(P)H oraz transferazy glutationowej. Oba enzymy biorą udział w sprzęganiu

metabolitów cytochromu p-450, przez co pomagają w detoksykacji szkodliwych produktów I fazy eliminacji. Co ważne, w powyższym badaniu nie wykazano wpływu ashwagandy na cytochrom p-450 i pierwszą fazę eliminacji.

W. somnifera może również działać hamująco na niekontrolowany proces proliferacji komórek guza poprzez wpływ na czynnik transkrypcyjny P-53. W badaniu z udziałem komórek szczurzych poddanych działaniu promieniowania UV-B zaobserwowano skupiska uszkodzonego białka P-53, ważnego prekursora kancerogenezy. Premedykacja ekstraktem zawierającym składniki czynne ashwagandy, w dawce 20mg/kg pięć dni przed oraz w okresie 12 tygodni po zadziałaniu czynnika szkodliwego skutkowało brakiem obecności zmutowanego białka. U zwierząt tych zaobserwowano normalny wygląd skóry właściwej oraz jej wytworów, bez oznak nekrozy czy procesu nowotworzenia.

W najbliższym otoczeniu tkanki nowotworowej bardzo często obserwuje się występowanie znacznej ilości komórek stanu zapalnego, przez co komórki guza narażone są na oddziaływanie znacznie wyższego poziomu stresu oksydacyjnego. W badaniach in-vitro, komórki guza poddane działaniu ashwagandy wykazywały znacznie większą wrażliwość na działanie aktywnych form tlenu (w porównaniu do grupy kontrolnej), co wpływało na rozpoczęcie apoptozy tych komórek.

Przypuszcza się, że kolejnym z możliwych mechanizmów działania p/nowotworowego ashwagandy jest hamujący wpływ na angiogenezę, co potwierdzano w kilku badaniach. W jednym z nich grupa zarodków kury szczepiona była czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), druga zaś kombinacją VEGF i ekstraktem z korzenia *W. somnifera*. Neowaskularyzacja w jajach poddanych działaniu dwóch czynników była znacznie osłabiona w stosunku do grupy otrzymującej jedynie czynnik wzrostu. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniach przeprowadzonych na grupie myszy-albinosów, którym podobną kombinację składników podawano w formie wstrzyknięć podskórnych. Z kolei w badaniach in-vitro przeprowadzonych na ludzkich komórkach śródbłonna żyły pępowinowej (HUVECs) wykazano, iż aktywność hamująca angiogenezę korelowała z redukcją czynnika jądrowego kappaB (NF-κB). NF-κB to czynnik transkrypcyjny, odpowiedzialny m.in. za ekspresję genów mediatorów stanu zapalnego. Spośród składników chemicznych ashwagandy witaferyna-A wykazuje najwyższą aktywność hamującą czynnik martwicy nowotworów (TNF-α), który to indukuje aktywność NF-κB. Czynnik NF-κB może odgrywać kluczową rolę w przeciwnowotworowym działaniu *W. somnifera*, z uwagi na fakt, iż jest on aktywowany również m.in. poprzez mediatory stanu zapalnego czy karcynogeny (czynniki rakotwórcze).

Może on wywierać wpływ na ekspresję genów, etapy promocji i inwazji guza oraz proces angiogenezy. Różnorodne wpływy ashwagandy na komórki nowotworowe, wywierane poprzez wpływ na czynnik NF- κ B zostały potwierdzone w badaniach przeprowadzonych na ludzkich liniach komórek nowotworowych, m.in. przewlekłej białaczki szpikowej, nerczaku zarodkowym, gruczolakoraku piersi. Witanolidy całkowicie blokowały ścieżkę aktywacji NF- κ B, w rezultacie doprowadzając do zablokowania ekspresji cyklooxygenazy-2 (COX2), a także zwiększenia cytotoksyczności TNF- α .

Wśród możliwych mechanizmów działania przeciwnowotworowego ashwagandy wymienia się również jej znaczny wpływ na układ odpornościowy człowieka.

8 WŁAŚCIWOŚCI IMMUNOMODULACYJNE I WPŁYW NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

Liczne badania na zwierzętach wykazały, iż ashwaganda wywiera znaczący wpływ na układ krwiotwórczy, wykazując działanie immunoregulujące i chemoprotekcyjne. Podawany myszom ekstrakt z korzenia ashwagandy w dużym stopniu zwiększał całkowitą liczbę białych ciałek krwi. Ponadto, ekstrakt hamował reakcję nadwrażliwości typu późnego oraz zwiększał aktywność makrofagów w porównaniu do grupy kontrolnej. Przypuszcza się, że za zwiększoną aktywność cytotoksyczną makrofagów poddanych działaniu witani odpowiada tlenek azotu. Związek ten ma udokumentowany, znaczący wpływ na cytotoksyczność makrofagów wobec mikroorganizmów, jak również komórek nowotworowych. W badaniach na myszach wykazano zależny od dawki wzrost stężenia NO w makrofagach. Efekt ten przypisuje się zwiększonej produkcji syntazy tlenu azotu – enzymu wytwarzanego w odpowiedzi na czynniki zapalne, które-jak wiadomo- hamują wzrost wielu patogenów.

Ashwaganda wykazała również efekt stymulujący - zarówno *in vitro* jak i *in vivo* – na generację cytotoksycznych limfocytów T, a także potencjał hamowania wzrostu guza. Efekt chemoprewencyjny został zademonstrowany w badaniach z użyciem ekstraktu z korzenia rośliny. Wyciąg został podany myszom albinosom, przed i w trakcie ekspozycji na czynnik wywołujący nowotwór skóry. W porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano zmniejszenie zapadalności i średniej liczby zmian skórnych. Dodatkowo, poziomy zredukowanego glutationu, dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy i peroksydazy glutationowej w eksponowanej tkance powróciły niemal do standardowych wartości po podaniu ekstraktu

z korzenia ashwagandy. Za ten efekt odpowiedzialna jest najprawdopodobniej aktywność ashwagandy jako zmiatacza wolnych rodników.

9 WPŁYW NA PŁODNOŚĆ

Mechanizmy, po przez które *Withania somnifera* wywiera wpływ na układ rozrodczy i płodność można podzielić na dwa typy: oksydacyjny i nie-oksydacyjny. Ten pierwszy obejmuje wpływ na aktywność antyoksydacyjną, jak również regulację poziomu enzymów antyoksydacyjnych i współczynników odpowiedzialnych za prawidłowe ich funkcjonowanie. Mechanizm nie-oksydacyjny to przede wszystkim wpływ na oś podwzgórze-przysadka-gonada a także działanie p/stresowe po przez oś podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Nadtlenek wodoru jest wolnym rodnikiem (ROS) - oksydantem, który od 1940r łączony jest z występowaniem niepłodności u mężczyzn, kiedy to zaobserwowano zmniejszoną ruchliwość plemników poddanych działaniu wysokiego ciśnienia tlenu. Niewielkie i kontrolowane stężenia ROS są wymagane do prawidłowego funkcjonowania plemników, jako że są one ważnymi mediatorami transdukcji sygnału hiperaktywacji plemników i reakcji akrosomalnej (wniknięcie plemnika do komórki jajowej). Dlatego też, by zapobiec uszkodzeniom plemników, musi istnieć równowaga pomiędzy ilością ROS a poziomem enzymów zmiatających wolne rodniki oraz antyoksydantów.

Źródłem wolnych rodników prowadzących do uszkodzenia plemników jest m.in bogata w nienasycone kwasy tłuszczowe błona komórkowa. Do wzrostu ROS do poziomu powodującego uszkodzenie dochodzi w wyniku zmniejszonego komórkowego stężenia adenozy-5'difosforanu (ADP), uszkodzeniu błony komórkowej po przez oksydację lipidów, a także uszkodzeniu DNA. Dodatkowo, reaktywne formy tlenu mogą bezpośrednio uszkadzać DNA plemników, a końcowe produkty oksydacji lipidów działać genotoksycznie i mutagennie.

Najważniejszym komórkowym mechanizmem broniącym przed uszkodzeniami wywołanymi ROS są enzymy: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza oraz peroksydaza glutationowa. Do nieenzymatycznej linii obrony możemy zaliczyć kwas askorbowy (witaminę C), alfa tokoferol i glutation.

Wśród innych przyczyn niepłodności u mężczyzn, poza stresem oksydacyjnym, wymienia się brak równowagi hormonalnej wynikającej z zaburzeń fizycznych bądź też

psychologicznych. Tzw. Hormony stresu, a zwłaszcza glikokortykoidy wywierają szkodliwy wpływ na oś podwzgórze-przysadka-gonada, a w rezultacie na proces spermatogenezy. Gonadoliberyna, uwalniania z podgórza stymuluje przedni płat przysadki mózgowej do uwolnienia hormonu folikulotropowego (FSH) oraz hormonu lutemizującego (LH). FSH i LH wpływają na gonady, regulują proces spermatogenezy, a także wytwarzanie testosteronu. Dlatego też, gdy w wyniku działania hormonów wywierających hamujący wpływ na oś podwzgórze-przysadka-gonada m.in. kortyzolu („hormon stresu”) czy prolaktyny, proces spermatogenezy może zostać zaburzony.

Przypuszcza się, iż ekstrakt z korzenia ashwagandy, działając jako potencjalny adaptogen, może pomóc w utrzymaniu homeostazy organizmu, zmniejszając jego negatywną odpowiedź na czynnik stresowy, w konsekwencji prowadząc do obniżenia poziomu kortyzolu. Adaptogenne właściwości *W. somnifera* zostały potwierdzone w badaniu przeprowadzonym na grupie niepłodnych mężczyzn z normozoospermią (stan, w którym nasienie pacjenta ma prawidłowe parametry), poddanych działaniu czynnika stresowego (psychologicznego bądź środowiskowego – intensywni palacze) lub u których nie zdiagnozowano przyczyny bezpłodności. Podawanie sproszkowanego korzenia ashwagandy przez okres 3 miesięcy w dawce 5 mg/dziennie (z mlekiem) znacznie obniżyło poziom kortyzolu mierzonego w godzinach rannych i popołudniowych u grupy badanej, w porównaniu do wyników uzyskanych przed rozpoczęciem terapii. Unormowaniu poziomu kortyzolu w grupie towarzyszyło również podwyższenie poziomu testosteronu i LH, a zmniejszenie FSH oraz prolaktyny. Uzyskane profile hormonalne były porównywalne do poziomów występujących u zdrowych mężczyzn. Dodatkowo stwierdzono 14% wzrost liczby zapłodnień skutkujących ciążą, w stosunku do grupy kontrolnej

10 TOKSYCZNOŚĆ

Substancje uzyskane z *W. somnifera* uważane są za związki bezpieczne. W badaniach z wykorzystaniem 2% r-ru alkaloidów z korzenia ashwagandy przeprowadzonym na szczurach i myszach nie wykazano znaczącego, szkodliwego wpływu na centralny układ nerwowy w dawkach sięgających 250mg/100g masy ciała myszy. Wartość LD50 (dawka wywołująca

śmierć u połowy osobników badanej grupy) oszacowano u szczurów w przedziale 332-651mg/kg (śr. 465mg/kg), u myszy 229-626 mg/kg (sr. 432 mg/kg).

W innym, długoterminowym badaniu wykorzystano napar z korzenia, który przez okres 8 miesięcy podawano szczurom razem z codziennymi porcjami wody pitnej. W tym czasie monitorowano parametry takie jak: masa ciała, ogólna toksyczność, samopoczucie, ilość ciąży, wielkość i wagę miotu. Średnia dawka przyjmowana przez badane zwierzęta wynosiła 100mg/kg/dziennie. W badaniu histopatologicznym wątroby, śledziony, płuc, nerek, gruczołów wydzielniczych nie znaleziono zmian mogących świadczyć o toksycznym działaniu ashwagandy. Przyrost masy grupy badanej w stosunku do grupy kontrolnej był porównywalny, zaś potomstwo grupy otrzymującej napar cechowało się lepszym ogólnym stanem zdrowia.

Przeprowadzono również testy, w których sprawdzano działanie toksyczne wyciągów z ashwagandy oraz żeń-szenia. Przez okres 90 dni monitorowano ilość spożywanego pokarmu, masę ciała a także biochemiczny i histopatologiczny obraz wybranych narządów m.in. mózgu, serca, wątroby, śledziony, żołądka, jąder oraz jajników. Uzyskane wyniki nie wykazały obecności zmian toksycznych. Tylko w jednym badaniu, w którym to całkowity ekstrakt z rośliny podany myszom jako 25% dziennego pożywienia, w wątrobie i w płucach wykazano obecność mikroskopijnych uszkodzeń, zaś w nerkach przekrwienia w obrębie naczyń krwionośnych. Pomimo tego, *W.Somnifera* i jej ekstrakty uważane są za bezpieczne w szerokim zakresie dawek, przez co można przypuszczać, iż dawki wskazane dla ludzi cechują się dużym bezpieczeństwem stosowania. Ponadto, nie opisano jak dotąd interakcji z innymi preparatami ziołowymi i lekami.

11 PODSUMOWANIE

Withania somnifera jest rośliną wykazującą duży potencjał zastosowania w lecznictwie. Na rynku farmaceutycznym popularnością cieszą się preparaty poprawiające kondycję organizmu oraz jego wydolność. Ashwaganda jest również składnikiem suplementów stosowanych w celu poprawy nastroju i stanu psychicznego organizmu.

Pleiotropizm działania, wykazany w przeprowadzonych na zwierzętach badaniach, daje duże nadzieje na pojawienie się preparatów wspomagających leczenie m. in. chorób

neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, Parkinsonizm czy choroba Creutzfelda-Jakoba. Po przez pozytywny wpływ na układ immunologiczny *W. somnifera* może nie tylko poprawiać odporność organizmu, ale również stanowić ważny czynnik w zapobieganiu i leczeniu chorób z autoimmunizacji. Mechanizmy odpowiedzialne za to działanie ashwagandy mogą również wywierać pozytywny wpływ na procesy spermo i spermatogenezy, poprawiając płodność u mężczyzn.

Jednym z najważniejszych mechanizmów oddziaływania *W. somnifera* na organizm jest działanie pro oksydacyjne i wpływ na poziom enzymów wychwytyjących wolne rodniki tlenowe. Szkodliwe działanie reaktywnych form tlenu stanowi przedmiot zainteresowań wielu badań i doświadczeń, doszukujących się w ich działaniu przyczyn wielu schorzeń i dysfunkcji organizmu. Wyciągi z ashwagandy, posiadające udokumentowany badaniami wpływ na poziom dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy czy peroksydazy glutationowej pozwalają żywić nadzieję na ich potencjalne zastosowanie w ich leczeniu.

Bibliografia

1. R. N. D. Azgomi et al., Effects of *Withania somnifera* on Reproductive System: A Systematic Review of the Available Evidence, *BioMed Research International*, 2018
2. M. Hossein Mirjalili et al, Steroidal Lactones from *Withania somnifera*, an Ancient Plant for Novel Medicine, *Molecules* 14 (2019) 2373-2393
3. S.C. Kaul, Y. Ishida, T. Kamura, T. Wada, T. Iitsuka, S. Garg, et al., Novel Methods to Generate Active Ingredients-Enriched Ashwaganda Leaves and Extracts, *PLoS ONE* 11(12), 2016
4. T. Kuboyama, C. Tohda, K. Komatsu, Effects of Ashwaganda (Roots of *Withania Somnifera*) on Neurodegenerative Diseases, *Biol. Pharm. Bull*, 37 (6) 892-897 (2014)
5. S.K. Kulkarni, A. Dhir, *Withania somnifera*: an Indian ginseng, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32 (2008) 1093-1105
6. G. Lal Gupta, A.C. Rana, *Withania somnifera* (Ashwaganda): A Review, *Pharmacology Reviews*, 1 (1), 2007
7. A. L. Lopresti et al, An investigation into stress-relieving and pharmacological actions of ashwagandha (*Withania somnifera*) extract; *Medicine* 2019;98:37 e(17186)
8. L.C. Mishra, B.B. Singh, S. Dagenalis, Scientific Basis for the Therapeutic Use of *Withania somnifera* (Ashwagandha): A Review; *Alternative Medicine Review*, 5 (4) 2000
9. B. A.Mir et al, Botanical, chemical and pharmacological review of *Withania Somnifera* (Indian ginseng): an ayurvedic medicinal plant, *Indian Journal of Drugs and Diseases*, 1 (6), 2012
10. D.L. Palliyaguru, S.V. Singh, T.W. Kensler, *Withania somnifera*: from prevention to treatment of cancer; *Mol Nutr Food Res*. 2016 60(6); 1342-1353
11. P. Sengupta et al., Role of *Withania somnifera* (Ashwagandha) in the management of male infertility, *Reproductive biomedicine online*, 36 (2018), 311-326
12. G.Singh et al, Biological activities of *Withania Somnifera*, *Annals of Biological Research*, 2010, 1 (3): 56-63
13. Singh et al, An overview on ashwaganda: a rasayana (rejuvenator) of Ayurveda, *Afr J Tradit Complement Altern Med*. (2011) 8(S):208-213
14. N. Tripathi et al, Metabolomic and biotechnological approaches to determine therapeutic potential of *Withania somnifera* (L.) Dunal: A review, *Phytomedicine* 50 (2018) 127-136

15. Q. Uddin, L. Samiulla, V.K. Singh, S.S. Jamil, Phytochemical and Pharmacological Profile of *Withania somnifera* Dunal: A Review; *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 02 (01); 2012: 170-175
16. M. Winters, Ancient Medicine, Modern Use: *Withania somnifera* and its Potential Role in Integrative Oncology, *Alternative Medicine Review* 2016, 11(4):269-277
17. *Withania somnifera*, *Alternative Medicine Review*, 9 (4) 2004